Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/ypn4oc4kl9 Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

PATOLOGIJA KARCINOMA DOJKE POVEZANOG S TRUDNOĆOM

Snježana Tomić [1,2]

[1] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju
Kliničkog bolničkog centra Split, Split
[2]Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

Sažetak

Karcinom dojke udružen s trudnoćom se definira kao karcinom dojke koji je nastao tijekom trudnoće, perioda dojenja ili unutar pet godina od poroda.

Iako su ovi karcinomi rijetki, njihov je broj u porastu. Prema literaturnim navodima, ovaj će se oblik raka javiti u jedne od 3000 rodilja.

Bolje razumijevanje patofiziologije karcinoma dojke udruženog s trudnoćom dovelo je do svrstavanja ovih tipova karcinoma u dvije skupine s različitom biologijom i prognozom: karcinomi dojke nastali u trudnoći i karcinomi dojke nastali u post partalnom periodu.

Povezanost između trudnoće i raka dojke je dvojaka i uključuje faktore koji potiču, ali i koče nastanak karcinoma dojke. Danas je prihvaćena involucijska hipoteza temeljem koje se remodelacijski program, aktiviran u neposrednom post partalnom periodu smatra sličnim procesu cijeljenja rane sa upalnim procesima koji mogu pokrenuti razvoj i progresiju tumora.

Karcinomi dojke udruženi s trudnoćom su češće veliki invazivni karcinomi, bez posebnih oznaka (NOS), visokog nuklearnog gradusa, koji se prezentiraju u uznapredovalim stadijima bolesti i imaju veću učestalost zahvaćanja limfnih čvorova. Većina je ovih tumora imunohistokemijski s negativnim hormonskim receptorima, trostruko negativnog ili HER2+ imunofenotipa, visokog proliferacijskog indeksa.

U nekoliko je istraživanja pronađeno da karcinomi dojke vezani uz trudnoću imaju drugačiji genetski profil, s povećanom aktivnošću gena uključenih u imunološki odgovor.

Bolje razumijevanje molekularnih mehanizama nastanka i progresije karcinoma dojke vezanih uz trudnoću, uključujući i odgovarajuću dijagnostiku i modalitete liječenje neophodni su kako bi se poboljšao ishod bolesti u ovih mladih, visoko rizičnih bolesnica.

Ključne riječi: rak dojke, trudnoća

Uvod

Iako su karcinomi koji se dijagnosticiraju u trudnoći rijetki, njihova je incidencija porasla sa 1:2000 u 1964. na 1:1000 u 2013. godini.

Karcinom dojke je jedan od najčešćih karcinoma u trudnoći (1:3000 trudnoća). Iako se trudnoća smatra važnim zaštitnim faktorom za nastanak raka dojke u ljudi i životinja, primjećen je prolazni porast rizika za nastanak karcinoma dojke u trudnoći, dok se nakon poroda uočava zaštitni efekt, koji je izraženiji u mladih žena. Kod žena koje su rodile prvi put nakon 30 godine, zaštitni se efekt pojavljuje mnogo kasnije, dok kod žena koje su rodile nakon 35-e godine života trudnoća nema zaštitni efekt.

Tijekom života, tkivo dojke u žena prolazi kroz različite razvojne stadije. U mladih žena koje nisu rađale nalazi se fibroza strome i lobularnih jedinica. Tijekom trudnoće, lobularne se jedinice povećavaju, a tijekom laktacije gotovo je cijela dojka građena od lobularnih jedinica koje luče mlijeko. Nakon završetka laktacije, tkivo dojke se mijenja i uglavnom vraća na stanje prije trudnoće. Ovaj involutivni proces je kompleksan i uključuje lučenje citokina i kemokina iz upalnih i epitelnih stanica. U post menopauzalnih žena, stroma se zamjenjuje masnim tkivo, a lobularne jedinice postaju male i atrofične. Trudnoća ima dvostruki utjecaj na nastanak raka dojke: može smanjivati, ali i povećavati rizik za njegov nastanak.

Smatra se da trudnoćom inducirani faktori koji smanjuju rizik za nastanak karcinoma dojke uključuju poticanje terminalne diferencijacije epitelnih stanica, smanjenje broja matičnih stanica dojke i smanjuju odgovor na estrogenu stimulaciju žljezdanog tkiva dojke. Nadalje, trudnoća i dojenje dovode do smanjenog izlaganja tkiva dojke cikličnoj hormonskoj stimulaciji, smanjenjem broja menstruacijskih ciklusa.

Ali, opisani su i trudnoćom potaknuti faktori koji povećavaju rizik za nastanak karcinoma dojke koji uključuju porast razine hormona u trudnoći (estrogena, progesterona, IGF-1, gonadotropina i prolaktina) koji potiču staničnu proliferaciju, a poznat je i imunosupresivni efekt trudnoće. Nadalje, involucijske promjene dojke u post partalnom periodu imitiraju proces cijeljenja rane i praćene su upalnom reakcijom, povećavajući metastatski potencijal tumora.

Od svih teorija kojima se pokušava objasniti na koji način trudnoća povećava rizik za nastanak karcinoma dojke, involucijska hipoteza je najvažnija.

Involucija dojke je proces u kojem se dojka, u cijelosti promijenjena za stvaranje mlijeka, vraća u stanje kakvo je bilo prije trudnoće. U ovom periodu dolazi do apoptoze u 50-80% epitelnih stanica, te se pokreće proces remodeliranja, nalik već spomenutom cijeljenju rane praćenom upalnom reakcijom, uz lučenje citokina i kemokina. Ovakav se proces sreće i tijekom progresije i metastaziranja tumora, a potiče angiogenezu i imunološku toleranciju. Međureakcija imunih stanica, uključujući

proinflamatorne (M1) i antinflamatorne (M2) makrofage, te supresorske i citotoksične limfocite potiče rast i progresiju tumorskih stanica.

Bolesnice s karcinomima dojke udruženim s trudnoćom obično se klinički prezentiraju sa palpabilnim promjenama u dojci tijekom trudnoće, dojenja ili nakon poroda. Nažalost, uslijed fizioloških promjena u tom periodu dojke su povećane, s palpabilnim čvorovima, čvrste, gustog parenhima, što otežava klinički pregled i slikovnu dijagnostiku. Treba nadodati i da se trudnice rijetko odlučuju na mamografske preglede tijekom trudnoće, zbog straha da će radiološki pregled utjecati na zdravlje djeteta, bez obzira na jasne dokaze da je mamografski pregled, uz zaštitu trbuha, siguran za dijete.

Odgađanje slikovne dijagnostike također pridonosi činjenici da se ovi karcinomi češće otkrivaju u uznapredovalom stadiju bolesti.

Patohistološke osobitosti karcinoma dojke u trudnoći

75-90% karcinoma dojke vezanih uz trudnoću su karcinomi koje se klasificiraju kao invazivni karcinomi bez posebnih oznaka engl. *not other specified* (NOS).

U trenutku postavljanja dijagnoze veći su u odnosu na karcinome dojke nevezane s trudnoćom (3,5 vs. 2,0 cm). Obično su slabo diferencirani, češće s pozitivnim limfnim čvorovima i 2,5 puta češće se otkrivaju kao inicijalno metastatski.

79-80% ovih tumora je negativno na estrogenske i progesteronske receptore, s visokim Ki67 proliferacijskim indeksom. U većine bolesnica tumori su i HER2 negativni, pa je trostruko negativni imunofenotip neproporcionalno visoko zastupljen u ovoj skupini bolesnica s karcinomom dojke.

Molekularne osobitosti i genomski profil karcinoma dojke udruženh s trudnoćom

Prema studiji Harvella i sur. u karcinomima dojke udruženim s trudnoćom, u tumorskim stanicama, ali i u stromi nađena je prekomjerna aktivnost gena uključeni u staničnu proliferaciju, metabolizam, posebno metabolizam lipida i regulaciju imunog sustava. Gotovo polovina prekomjerno aktivnih gena uključena je u regulaciju staničnog ciklusa, što rezultira visokom proliferacijom, brzim rastom tumora i povećanim rizikom za metastaziranje.

Prema dijelu studija, nalaz tumoru pridruženih makrofaga je vezan uz lošiju prognozu u ovih bolesnica. Zanimljivo je da je nađena i smanjena aktivnost gena uključenih u neoangiogenezu i stvaranje ekstracelularnog matriksa. Rast neovisan o angiogenezi i stvaranju ekstracelularnog matriksa dokazani su kao karakteristike tumora sposobnih za invaziju i metastaziranje. U ovoj su studiji autori pronašli razlike u aktivnosti 1097 gena u grupi tumora udruženih s trudnoćom u odnosu na karcinome neudružene s trudnoćom, odnosno jasno su pokazali razlike u moleku-

larnom profilu karcinoma dojke udruženih i neudruženih s trudnoćom, koji mogu poslužiti kao osnova za odabir specifičnog ciljanog liječenja u ovoj grupi tumora.

Provode se i dodatna istraživanja s ciljem izdvajanja biomarkera specifičnih za karcinome dojke vezane uz trudnoću, kao i specifične kliničke studije zasnovane na biomarkerima kojima se pokušava pronaći optimalan način liječenja ovih bolesnica.

Lošiju prognozu karcinoma dojke udruženih s trudnoćom nije lako objasniti. Uglavnom se smatra da je vezana uz otkrivanje bolesti u uznapredovalom stadiju zbog otežane dijagnostike. Međutim, u studiji Dimitrakisa i sur. U kojoj su uspoređivane bolesnice s karcinomom dojke vezanim i nevezanim s trudnoćom, iste dobi i u istom kliničkom stadiju pokazalo se da one s karcinomima vezanim uz trudnoću imaju lošije petogodišnje preživljavanje (30,7% vs 48,7%). U skupini karcinoma vezanih uz trudnoću bio je veći udio hormon negativnih tumora, kao i tumora visokog gradusa. Meta analiza koja je uključila 41 studiju potvrdila je ove rezultate. Međutim, kada se razdvoje karcinomi dojke koji su nastali u trudnoći i post partalnom periodu, vidljivo je da su bolesnice u kojih je dijagnoza postavljena post partalno pod značajno većim rizikom od progresije ili povrata bolesti. I u studiji Shagisultanova i sur. koja je uključila 2500 bolesnica s karcinomom dojke vezanim uz trudnoću pokazalo se da je post partalni status glavni pokazatelj lošije prognoze, posebno u žena mlađih od 35 godina u kliničkom stadiju I. U istraživanju Shendina i suradnika se pokazalo da post partalni karcinomi dojke imaju specifičan molekularni profil, vezan uz prekomjernu aktivnost gena vezanih za aktivaciju staničnog ciklusa i T stanica, uz inaktivaciju gena vezanih za signalni put estrogena i p53 gena.

Iz navedenih rezultata, kao i iz rezultata drugih studija, jasno je da je potrebno razdvojiti karcinome dojke nastale u trudnoći od onih koji su nastali u post-partalnom periodu (5-10 godina nakon poroda), koji su donedavno promatrani kao jedinstvena grupa tumora.

Karcinomi dojke nastali u trudnoći predstavljaju oko 4% karcinoma dojke u žena mlađih od 45 godina i u usporedbi sa ženama s karcinomom dojke koje nisu trudne, iste dobi i stog kliničkog stadija imaju jednak ishod.

Za razliku od njih karcinomi dojke nastali u post partalnom periodu predstavljaju 35-55% karcinoma dojke u žena mlađih od 45 godina. Češće su od kontrolne grupe povezani sa pojavom metastaza i smrti od karcinoma, neovisno o dobi, stadiju tumora, biološkom tipu tumora, indeksu tjelesne mase , rasi i socioekonomskom statusu. Prema involucijskoj hipotezi upravo se u post partalnom periodu, pod djelovanjem imunološkog sustava, aktiviraju signalni putevi uključeni u nastanak i progresiju karcinoma dojke.

U dijagnostici i liječenju karcinoma dojke nastalog u trudnoći i post partalnom periodu, potreban je multidisciplinarni pristup, koji uz standardne članove multidisciplinarnog ima treba uključiti ginekologe, neonatologe i psihologe. Odluka o liječenju se treba donijeti pažljivo i individualizirano, uzimajući u obzir proširenost

bolesti, smanjenje rizika za fetus, ovisno o gestacijskoj dobi i uzimajući u obzir želje bolesnice za daljnje planiranje obitelji.

Zaključak

Karcinomi dojke povezani s trudnoćom predstavljaju kompleksnu bolest. Kliničke i molekularne studije su jasno pokazale da ova grupa tumora nije jedinstvena i da je treba podijeliti u dvije grupe: karcinome nastale u trudnoći i karcinome nastale u post partalnom periodu. Dodatno razumijevanje biologije i molekularnih osobitosti ovih karcinoma neophodni su za odabir najboljih načina liječenja ovih mladih bolesnica.

Literatura

1. Gallati F et al: Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. Diagnostics 2023, 13, 604. https://doi.org/10.3390/diagnostics 13040604
2. Allouch, S et al. During Pregnancy: A Marked Propensity to Triple-Negative Phenotype. Front. Oncol. 2020, 10, 580345.
3. Pavlidis, N.A. Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist 2002, 7, 279–287.