

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Simona Borštnar, Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

## Povzetek

Sedemdeseta leta prejšnjega stoletja so bila obdobje velikih sprememb na področju raka dojk, v smislu teoretičnega dojemanja narave raka dojk in drugačnega pristopa k zdravljenju. Teorijo, da je rak lokalna bolezen, je nadomestila teorija o raku dojk kot sistemski bolezni. Sistemsko zdravljenje, ki je bilo do takrat omejeno zgolj na uporabo pri razsejani bolezni, je kot dopolnilno zdravljenje postalo del zdravljenja večine bolnic z zgodnjim rakom dojk. Razvoj molekularne onkologije, dekodiranje človeškega genoma in uporaba bioinformatike pa sta v preteklega četrta stoletja na široko odprla vrata novim spoznanjem in dodatno spremenila možnosti v zdravljenju raka dojk. Smo v obdobju personalizirane medicine, kjer se o zdravljenju odločamo na podlagi lastnosti rakavih celic in pri tem uporabljamo široko paleto zdravil: hormonsko zdravljenje, kemoterapijo, različna tarčna zdravila v obliki malih molekul, monoklonskih protiteles in konjugatov monoklonskih protiteles s citostatiki ter imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk.

## Uvod

Začetki sistema zdravljenja raka, ki je najmlajši način zdravljenja raka, segajo v čas po drugi svetovni vojni, ko so odkrili učinke gorčičnega plina in antifolatov. Sledil je razvoj različnih citostatikov, ki so bili sprva v uporabi le za zdravljenje razsejane bolezni. Prvi objavljeni rezultati zdravljenja razsejanega raka dojk v Sloveniji s kombinirano terapijo štirih citostatikov segajo v leto 1974, torej skoraj pol stoletja nazaj.

Takrat je splošno veljavno teorijo, da je rak dojk lokalna bolezen, ki je lahko ozdravljiva zgolj z obsežno operacijo (Halstedtova hipoteza), zamenjala teorija o raku dojk kot sistemski bolezni (Fisherjeva hipoteza). Pričele so se izvajati pomembne klinične raziskave zgodnjega raka dojk, ki so bile načrtovane tako, da potrdijo učinkovitost dopolnilnega sistema zdravljenja pri preprečevanju razvoja bolezni in smrti. Potekale so v dveh sklopih, v sistemski kemoterapiji in v hormonskem zdravljenju. Vrednotenje učinkovitosti je omogočila uporaba izboljšane statistične metodologije. V kliničnih preskušanjih na področju raka dojk je že v sedemdesetih letih pričel sodelovati tudi Onkološki inštitut in slovenske bolnice. Najprej je bilo to v okviru raziskovalne skupine Ludwig Breast Cancer Study Group (LBCSG), ki se je kasneje preimenovala in razširila v International Breast Cancer Study Group (IBCSG), in drugih akademskih razi-

skovalnih skupin, kot sta Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC) in Srednjeevropska onkološka kooperativna skupina (CEOCG).

## **Prehod iz modela »enako za vse« v personaliziran pristop**

Razvoj molekularne onkologije, dekodiranje človeškega genoma in uporaba bioinformatike so na široko odprli vrata novim spoznanjem in dodatno spremenili možnosti pri zdravljenju raka dojke. Prej enotna diagnoza raka dojke se je glede na molekularne značilnosti spremenila na več intrinzičnih podtipov. V klinični delitvi, prilagojeni intrinzičnim podtipom, upoštevamo izraženost hormonskih receptorjev (HR) in receptorja za rastni dejavnik tipa 2 (HER2) ter gradus tumorja in proliferacijski dejavnik Ki67 in tako rak dojke razdelimo na naslednje podtipove: luminalni A (HR+/HER2-, nizek gradus /majhna izraženost Ki67), luminalni B (ostali HR+), HER2-pozitivni (HR-/HER2+) in trojno negativni (HR-/HER2-).

V zadnjih letih pa raka dojke še natančneje opredeljujemo z drugimi biomarkerji. Trenutno so pri izbiri dopolnilnega zdravljenja na voljo: genski podpisi, kot sta Oncotype DX in MammaPrint pri HR+/Her2- rakih, izraženosti PD-L1 pri trojno negativnih rakih in prisotnost zarodne mutacije v genih BRCA1/2 pri HER2-negativnih rakih. Dodatno pa je pri razsejanih rakih poleg določanja PD-L1 in zarodne mutacije v genih BRCA1/2 pomembno tudi določanje mutacije v genu *PIK3CA* pri HR+/HER2- rakih.

## **Delitev in namen sistemskega zdravljenja raka dojke**

Med sistemsko zdravljenje raka uvrščamo vsa zdravila, ki jih vnesemo v telo v obliki injekcij ali infuzij v žilo, injekcij v podkožje ali mišice ali peroralnih zdravil v obliki tablet ali kapsul. Z njimi uničujemo rakave celice povsod v telesu.

Večina bolnic z zgodnjim rakom dojke potrebuje eno ali več zdravil, ki jih apliciramo pred operacijo (predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje) ali po operaciji (dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje). Cilj zdravljenja je zmanjšati tveganje za ponovitev (ponovni pojav) ali razsoj (metastaziranje) raka dojke. S predoperativnim zdravljenjem lahko zmanjšamo tumor in zmanjšamo obseg kirurškega zdravljenja ter glede na odgovor napovemo prognozo bolezni in se odločimo o vrsti dopolnilnega zdravljenja oziroma presodimo, ali je sploh potrebno. V obeh primerih je glavni cilj ubiti ali nadzorovati nevidne, mikroskopske zasevke. Izbor vrstnega reda in vrste sistemskega zdravljenja temelji na: velikosti tumorja, prisotnosti ali odsotnosti rakavih celic v pazdušnih bezgavkah, menopavznega stanja, prisotnosti HR, izraženosti HER2, gradusa tumorja, izraženosti proliferacijskega markerja Ki-67 ter genskega podpisa, določenega s testoma Oncotype DX ali MammaPrint.

V razsejani bolezni pa je namen sistemskega zdravljenja zmanjšati obseg bolezni, podaljšati preživetje in izboljšati kakovost življenja. Tudi tu izbor zdravljenja temelji predvsem na značilnostih tumorja.

## **Največji preboji v sistemskega zdravljenju**

V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so ugotovili, da so estrogenski receptorji prisotni v velikem deležu tumorjev dojk, kar je vodilo v uporabo anti-estrogena tamoksifena, ki se izkazal kot zdravilo z največjim vplivom na javno zdravje v onkologiji. Čeprav ga štejejo med hormonska zdravila, pa gre pravzaprav za prvo tarčno zdravilo, saj deluje le, ko so v rakavih celicah prisotni hormonski receptorji. Tamoksifenu so se v devetdesetih letih pridružila še druga hormonska zdravila, kot so zaviralci aromataze in kasneje fulvestrant.

Ko so v poznih osemdesetih let prejšnjega stoletja odkrili, da ima čezmerna izražena HER2 pomembno vlogo pri približno petini bolnic z rakom dojk, je to spodbudilo razvoj trastuzumaba, tarčnega zdravila, ki cilja na HER2-pozitivno bolezen. To je bil zagotovo eden izmed največjih prebojev v sistemskega zdravljenju in prvo tarčno zdravilo v pravem pomenu besede. Povsem je spremenil usodo večine bolnic s HER2-pozitivnimi raki. Trastuzumab smo v Sloveniji pri zdravljenju razsejane bolezni pričeli uporabljati na začetku tisočletja, pri zdravljenju zgodnjega raka pa leta 2005. Sledil je razvoj še drugih anti-HER2 zdravil.

## **Vrste sistemskega zdravljenja pri zgodnjem in razsejanem raku dojk**

Sistemskega zdravljenje vključuje kemoterapijo, hormonsko terapijo, tarčna zdravila (monoklonska protitelesa, konjugate monoklonskih protiteles in cistostatikov, male molekule) in imunoterapijo.

V preglednici 1 so navedena registrirana zdravila, ki so trenutno v uporabi za zgodnji rak dojk, v preglednici 2 pa zdravila za razsejani rak dojk.

<b>ZDRAVILA ZA ZGODNJI RAK DOJK</b>	
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	ANTIESTROGENI: tamoksifen,
	ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan
KEMOTERAPIJA	POGOSTO UPORABLJENI: doksorubicin, epirubicin, ciklofosfamid, docetaksel, paklitaksel
	OBČASNO UPORABLJENI: 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI- HER2: • monoklonska protitelesa: trastuzumab, pertuzumab • konjugati : trastuzumab emtanzin,
	ZAVIRALCI OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ: abemaciclib
	ZAVIRALCI PARP: olaparib
IMUNOTERAPIJA	pembrolizumab

### *Preglednica 1: Sistemska zdravila za zgodnji rak dojke*

HER2=receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2, PARP= poli-ADP-riboza polimeraza

<b>ZDRAVILA ZA RAZSEJANI RAK DOJK</b>	
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	ANTIESTROGENI: tamoksifen, fulvestrant
	ZAVIRALCI AROMATAZE: letrozol, anastrozol, eksemestan
	PROGESTINI: megestrol acetat
KEMOTERAPIJA	doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin, ciklofosfamid, docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel, 5-fluoracil, metotreksat, kapecitabin, gemcitabin, cisplatin, karboplatin, vinorelbin, eribulin
TARČNA ZDRAVILA	ANTI- HER2: • monoklonska protitelesa: trastuzumab, pertuzumab • konjugati: trastuzumab emtanzin, trastuzumab derukstecan • male molekule: lapatinib, tukatinib
	ANTI-TROP: sacituzumab govitekan
	ZAVIRALEC m-TOR: everolimus
	ZAVIRALCI OD CIKLINA ODVISNIH KINAZ: abemaciclib, ribociklib, palbociklib
	ZAVIRALEC FOSFOINOZITOL-3 KINAZE: alpelizib
ZAVIRALCI PARP: olaparib, talazoparib	
IMUNOTERAPIJA	atezolizumab, pembrolizumab

### *Preglednica 2: Sistemska zdravila za razsejani rak dojke*

HER2=receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2, PARP= poli-ADP-riboza polimeraza, m-TOR= tarča rapamicina pri sesalcih

## Zaključek

Kopičenje vedno novih spoznanj je spremenilo rak dojk iz ene, relativno slabo obvladljive bolezni, v vrsto različnih bolezni s posebnimi molekularnimi značilnostmi, na podlagi katerih izberemo ustrezno sistemsko zdravljenje. Rak dojk je tako v zadnjih dveh desetletjih postal eden izmed najbolj obvladljivih rakov. Prihodnji razvoj temelji na nadaljnjih prizadevanjih v razkrivanju biologije rakavih celic in njihovih interakcij z imunskim sistemom in mikrookoljem. Izboljšanje našega razumevanja mehanizmov bolezni in molekularnih značilnosti je ključno za razvoj novih zdravil in pristopov k zdravljenju.

## Viri in literatura

1. Borštnar S. Sistemsko zdravljenja raka dojk. V: Takač I (ur.), Arko D. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 841-850.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al.; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-35.
3. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-95.
4. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(27):3205-21.
5. Raab R, Ismaila N, Andre F, Stearns V, Kalinsky K. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update Q and A. *JCO Oncol Pract.* 2022 Sep;18(9):646-8.
6. Sledge GW, Mamounas EP, Hortobagyi GN, Burstein HJ, Goodwin PJ, Wolff AC. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):1979-86.