

Vnetni rak dojke – priporočila za diagnostično obdelavo in zdravljenje

C. Grašič Kuhar, K. Hertl, B. Gazić, E. Majdič in J. Žgajnar

Izvleček

Vnetni rak dojke predstavlja 1 do 5 % raka dojke. Zaradi agresivne narave bolezni sta bistvenega pomena zgodnja diagnoza in začetek zdravljenja. Diagnoza se postavi na podlagi značilnega kliničnega videza (rdečina, edem in/ali »pomarančna« koža dojke) in histopatološke potrditve diagnoze raka dojke. Zdravljenje je multimodalno. Začetno zdravljenje pri lokalizirani bolezni je sistemska neoadjuvantna kemoterapija z antraciklini in taksani, ki traja 4 do 6 mesecev, sledita modificirana radikalna mastektomija ter dopolnilno obsevanje mamarnega predela in ipsilateralne supraklavikularne lože. Glede na prediktivne dejavnike je indicirano še morebitno zdravljenje z dopolnilnim hormonskim ali biološkim zdravljenjem s trastuzumabom, ki se v kombinaciji s taksani lahko uporablja tudi že v neoadjuvantnem zdravljenju. Kljub multimodalnemu zdravljenju je izid vnetnega raka dojke še vedno slab (srednje preživetje manj kot 4 leta), zato priporočamo zdravljenje v specializiranem onkološkem centru, ki ima izkušnje s tem in kjer je možnost vključevanja v prospektivne mednarodne klinične raziskave.

Uvod

Vnetni rak dojke (VRD) je redka, vendar najagresivnejša oblika raka dojke. V zahodnem svetu njegova incidenca znaša 1 do 5 % vseh rakov dojke¹. Prvi dokumentirani opis VRD je star skoraj dvesto let², opisan pa je bil v kirurškem učbeniku. Prva uporaba današnjega izraza »vnetni rak dojke« sega v leto 1924 (Lee in Tannenbaum)³. Pred tem so uporabljali različne izraze: Volkmannov sindrom pri nosečnicah, laktacijski rak, mastitis carcinomatosus, akutni skirozni karcinom, akutni medularni karcinom¹ ... Pri VRD je izjemnega pomena hitra pravilna diagnoza in začetek zdravljenja, saj to lahko pomembno vpliva na dolgoročno preživetje bolnic. Njihovo srednje preživetje je bilo leta 1924 manj kot 3 mesece, leta 1981, ko so jih zdravili z operacijo in/ali obsevanjem, pa okrog 15 mesecev. Po letu 1981 je dodatek neoadjuvantne sistemske kemoterapije (pred operacijo in obsevanjem) preživetje podaljšal na 30 mesecev. Sedaj je srednje preživetje teh bolnic še vedno manj kot 4 leta.

V letu 2010 so bila prvič objavljena mednarodna priporočila za obravnavo bolnic z VRD⁴, ki vsebujejo minimalne zahteve za pravilno diagnostično obravnavo in izvedbo zdravljenja pri tej redki obliki raka.

Diagnoza vnetnega raka dojke

Diagnoza VRD je klinično-patološka⁵, torej posumimo, da gre za VRD, na podlagi značilnega kliničnega videza dojke (slika 1), bolezen pa potrdimo s histopatološkim pregledom vzorca tkiva (dojke in/ali pazdušne bezgavke, kože). Klinična merila za VRD temeljijo na Hagensenovem opisu iz leta 1956⁶. Gre

za hitro nastale spremembe (trajajo manj kot 6 mesecev): eritem dojke (od blagega roza nadiha kože do izrazito rdeče vijoličnega), ki zavzema vsaj tretjino kože dojke, edem (oteklina oz. povečanje) dojke in/ali kronični edem kože (koža dojke podobna pomarančni lupini). Zaradi tega je prizadeta dojka navadno bolj topla, tumor v dojki pa je lahko tipen ali ne (15 %). Redko sta sočasno prizadeti obe dojki. Pogosto je prisotna retrakcija mamile, ki pa ni diagnostično merilo. Ob diagnozi so v 55 do 85 % v pazdušnih ali supraklavikularnih bezgavkah zasevki, v 30 % pa imajo bolnice tudi oddaljene zasevke^{4,7}.



Slika 1. Klinični videz vnetnega raka dojke: desna dojka je povečana, pordela, vidne so povečane bezgavke v desni aksili. (Arhiv Onkološkega inštituta)

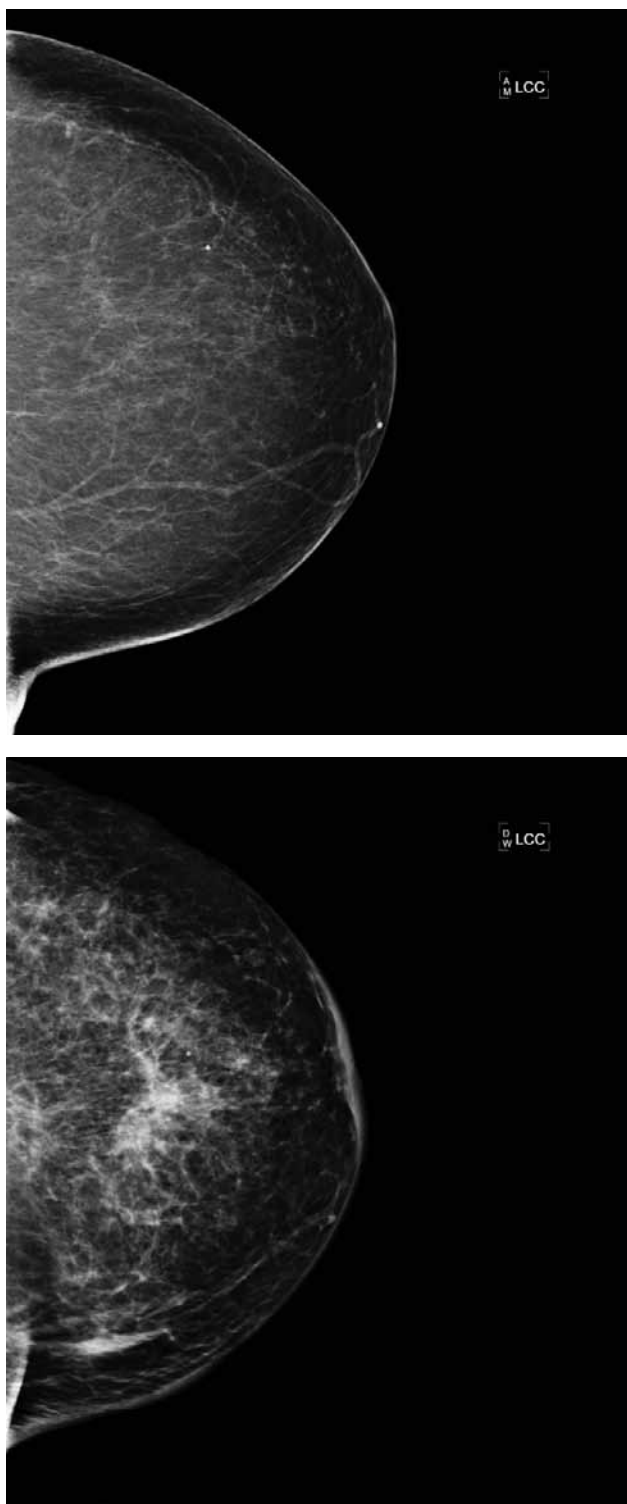
Vnetni rak dojke nastane na novo v prej normalni dojki.

Na podlagi kliničnega videza prihajajo v diferencialni diagnozi VRD v poštev naslednja bolezenska stanja⁷:

- mastitis (bakterijska okužba dojke; prisotni so sistemski znaki, zvišana telesna temperatura, levkocitoza in lokalizirana bolečina v dojki),
- generalizirani dermatitis,
- postradiacijski dermatitis (lokaliziran le v obsevanem predelu),
- drugi tumorji (angiosarkom in primarni limfom dojke, ki sta možna sekundarna raka po predhodnem obsevanju v tem predelu, ter maligni melanom),
- kongestivno srčno popuščanje.

Zaradi akutnega povečanja in rdečine dojke v diferencialni diagnozi najpogosteje prihaja v poštev mastitis, ki je tudi najpogostejša napačna diagnoza⁷. Najpogostejši povzročitelj mastitisa (ne glede na laktacijo) je Stafilokok aureus, tako da je zdravljenje izbora dikloksacilin, alternativa pa sta lahko klindamicin ali amoksicilin s klavulansko kislino⁸. Antibiotično

zdravljenje naj traja 10 dni, če ni zadovoljivega učinka, je potrebna histopatološka opredelitev bolezni.



Slika 2. Mamografski videz raka dojke. Zgoraj mamogram bolnice na redni mamografiji, spodaj mamogram iste bolnice, z vnetnim rakom iste dojke leto kasneje. (Arhiv Onkološkega inštituta)

Slikovna diagnostika

Standardni diagnostični preiskavi pri VRD sta bilateralna mamografija ter ultrazvok (UZ) dojk in območnih bezgavčnih lož (sliki 2 in 3)⁴. Ob tem se zaradi histopatološke potrditve invazivnega karcinoma opravi UZ-vodena debeloigelna biopsija sumljivega predela v dojkah in/ali aksilah (slika 3). Magnetnoresonančno preiskavo dojke opravimo le, če z mamografijo ali UZ ne zaznamo parenhimske lezije (pri 5 % bolnic). Na mamografiji ni patognomoničnega videza, so pa nekatere značilnosti, ki se razlikujejo od nevnetnega raka dojke: tkivo dojke je gosto, njena arhitektura je porušena, prisotna je zadebelitev kože (vsaj 3 mm) in trabekul, tumorska masa je slabo razločna in slabo omejena (slika 2).



Slika 3. Ultrazvočno vodena debeloigelna biopsija pri bolnici z vnetnim rakom dojke. (Arhiv Onkološkega inštituta)

Histopatološki pregled

Invazivni karcinom moramo potrditi s histopatološkim pregledom. V ta namen priporočamo UZ-vodeno debeloigelno biopsijo, po možnosti tudi šilasto (angl. *punch*) biopsijo kože dojke v predelu rdečine (vsaj 2 vzorca, velika 2 do 8 mm). Vendar pa iz slednje le pri 75 % bolnic prikažemo tumorske emboluse v razširjenih limfatičnih prostorih v dermisu kože dojke (angl. *dermal lymphatic invasion*). Takšna morfološka slika je namreč patognomonična za vnetni rak dojke, vendar ni potreben diagnostični kriterij, ker embolusov v limfatičnih

prostorih dermisa pri četrtini bolnic z VRD kljub več biopsijam ne uspemo dokazati. Vnetni rak dojke nima značilnega histološkega tipa ali značilnega genskega podpisa. Največkrat gre za slabo diferenciran invazivni duktalni karcinom brez drugih oznak (v 80 %), možni pa so tudi drugi tipi raka: lobularni, medularni ... Večinoma nima *in situ* komponente ali pa je le ta pičla. Navadno je prisotna obilna karcinomska limfangioza (rakave celice v limfnih žilah parenhima dojke). Patolog določi biološke značilnosti raka: stopnjo diferenciacije (navadno visoke stopnje), izraženost hormonskih receptorjev in status HER 2. Tretjina VRD je trojno negativnih (estrogenski in progesteronski receptorji 0 %, HER 2 negativen). Tretjina je HER 2 pozitivnih, kar pomeni, da imajo pomnožen gen *in/ali* čezmerno izraženo beljakovino HER 2. Izrednega pomena je določitev vseh značilnosti VRD že v debeloigelni biopsiji, saj na njihovi podlagi načrtujemo neoadjuvantno kemoterapijo. Po kemoterapiji so karcinomske celice v odstranjeni dojki lahko močno degenerirane, pri uspešnem zdravljenju pa celo popolnoma izginejo, tako da prognostičnih in zlasti prediktivnih dejavnikov za dopolnilno zdravljenje po operaciji ni več mogoče določiti⁴.

Zdravljenje VRD

Za načrtovanje zdravljenja določimo stadij bolezni. Opravimo RTG pljuč ali CT toraksa, UZ ali CT trebuha, UZ ali CT vratu, sken skeleta in laboratorijske preiskave (hemogram, biokemijo). PET-CT kot rutinske preiskave pri VRD ne priporočamo.

Zdravljenje VRD je multimodalno, kar pomeni, da so vključeni specialisti različnih onkoloških strok⁴.

Primarno zdravljenje VRD brez oddaljenih zasevkov (stadij III) je neoadjuvantna kemoterapija za zmanjšanje stadija bolezni. Če pride do odgovora na zdravljenje, kar pomeni, da rdečina izgine in tumor postane operabilen, sledi operativno zdravljenje (mastektomija in odstranitev pazdušnih bezgavk). Pri VRD biopsije prve bezgavke (imenovane tudi varovalna bezgavka) ne izvajamo, ker je velika verjetnost obstrukcije limfatičnih poti s karcinomskimi celicami, zaradi česar metoda ni zanesljiva. Odsvetujemo tudi takojšnjo rekonstrukcijo dojke. Možna je t. i. odložena rekonstrukcija čez nekaj let, ko mine nevarnost ponovitve, ki je pri VRD v prvih dveh letih zdravljenja več kot 50-odstotna. Pri histopatološkem pregledu odstranjene dojke in pazdušnih bezgavk patolog opredeli velikost rezidualne bolezni, regresijske spremembe, kirurške robove in morebitne zasevke v pazdušnih bezgavkah. Če je v dojki ostanek bolezni, znova določimo izraženost hormonskih receptorjev in statusa HER 2. Po operaciji vse bolnice prejmejo dopolnilno obsevanje mamarnega in supraklavikularnega predela, po možnosti tudi predela notranje mamarne arterije. Za načrtovanje obsevanja je pomembno lokalno stanje pred uvedbo sistemskega zdravljenja (lokalizacija rdečine, povečane območne bezgavke) in histopatološki izvid po operaciji. Odmerek obsevanja je 50 Gy v 25 frakcijah. Pomembno je, da dovolj velik odmerek prejme koža. V nekaterih primerih odmerek povečamo (bolnice, mlajše od 45 let, slab odgovor na predoperativno kemoterapijo, resekcija R1). Glede na biološke značilnosti tumorja priporočamo še adjuvantno zdravljenje, pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji vsaj 5 let adjuvantnega hormonskega zdravljenja s tamoksifenom ali aromataznimi zaviralci (odvisno od menopavznega statusa). Pri bolnicah, ki imajo HER 2 pozitivni rak, priporočamo leto dni adjuvantnega zdravljenja s trastuzumabom⁹.

Pri bolnicah z VRD, ki imajo oddaljene zasevke (stadij IV), priporočamo sistemsko kemoterapijo (kot pri stadiju III). Pozneje morda pride v poštev paliativno obsevanje primarnega tumorja ali metastatskih (skeletnih) lokalizacij. Kirurško zdravljenje je le izjema, kot paliativen poseg (higienska ablacija dojke ali pri zelo dobri remisiji oddaljenih zasevkov).

Prospektivnih raziskav o zdravljenju z neoadjuvantno kemoterapijo pri VRD je zelo malo in še te so vključevale malo bolnic¹⁰⁻¹². Večina poročil je retrospektivnih ali pa gre za ekstrapolacijo rezultatov raziskav nevnetnih rakov dojke^{13, 14}. Iz obstoječih prospektivnih raziskav je znano, da kemoterapija z antraciklini izboljša pet- in desetletno preživetje (petletno preživetje je bilo 44-odstotno, desetletno 33-odstotno). Dodatek taksanov izboljša delež patoloških popolnih remisij, podaljša preživetje brez ponovitve bolezni in srednje preživetje. Na podlagi teh raziskav priporočamo 4 do 6 mesecev zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo z antraciklini in taksani. Najpomembnejši prognostični dejavnik za izid VRD je popolna histopatološka remisija (karcinomskih celic po zdravljenju z neoadjuvantno kemoterapijo tako v dojki kot v pazdušnih bezgavkah ni več). Popolno histopatološko remisijo dosežemo pri največ 20 do 25 % bolnic. Priporočil glede morebitne adjuvantne kemoterapije pri bolnicah z rezidualno boleznijo po neoadjuvantni kemoterapiji ni. Visokodozno kemoterapijo za zdaj uporabljajo le v okviru kliničnih raziskav.

Spremljanje bolnic z VRD

Priporočamo klinični pregled na vsakih 3 do 6 mesecev, enkrat na leto mamografijo kontralateralne dojke, po možnosti tudi enkrat na leto UZ območnih bezgavčnih lož. Dodatnih radioloških in laboratorijskih preiskav, vključno s tumorskimi označevalci, rutinsko ne opravljamo, razen če se pojavi klinični sum, da se je bolezen ponovila, ali v okviru prospektivnih kliničnih raziskav. Genetsko testiranje priporočamo bolnicam z močno družinsko obremenjenostjo z rakom dojke ali jajčnika, v skladu s priporočili za nevnetnega raka dojke¹⁵.

Povzetek diagnostičnih in terapevtskih ukrepov pri VRD je v tabelah 1 in 2.

Tabela 1. Vnetni rak dojke: diagnoza

Minimalna diagnostična merila za VRD
<ul style="list-style-type: none"> • Hitro nastali eritem kože, edem <i>in/ali</i> »pomarančna« koža <i>in/ali</i> vroča dojka. • Tumor dojke ni nujno tipen. • Trajanje manj kot 6 mesecev. • Eritem obsega vsaj 1/3 kože dojke. • Histopatološka potrditev invazivnega karcinoma.
Histopatološki pregled in določitev bioloških značilnosti tumorja
<ul style="list-style-type: none"> • Debeloigelna biopsija dojke/bezgavke za potrditev invazivnega karcinoma. • Določitev izraženosti hormonskih receptorjev in statusa HER 2. • Po možnosti kožna biopsija (vsaj 2 vzorca) za potrditev karcinomske limfangioze kože.
Slikovne metode in staging
<ul style="list-style-type: none"> • Bilateralna mamografija, UZ dojk in območnih bezgavk. • RTG pljuč ali CT toraksa, UZ ali CT trebuha, UZ ali CT vratu, sken skeleta.

Tabela 2. Vnetni rak dojke: zdravljenje

Zdravljenje
<ul style="list-style-type: none">• Priporočamo multimodalno zdravljenje.• Začetno zdravljenje je neoadjuvantna sistemska kemoterapija z antraciklini in taksani. Pri bolnicah, ki imajo HER 2 pozitiven rak, že v neoadjuvantnem zdravljenju dodamo trastuzumab.• Evaluacija odgovora je klinična in radiološka.• Edina priporočena metoda kirurškega zdravljenja je modificirana radikalna mastektomija.• Takojšnjo rekonstrukcijo odsvetujemo; možna je odložena rekonstrukcija.• Pomastektomijsko obsevanje pri vseh bolnicah.• Adjuvantno hormonsko zdravljenje, zdravljenje s trastuzumabom glede na značilnosti tumorja.

Literatura

1. Anderson WF, Schairer C, Chen BE et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005; 22: 9–23.
2. Bell C. A system of operative surgery founded on the basis of anatomy. Hale and Hosmer; Hartford CT: 1816.
3. Lee B, Tannenbaum E. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1924; 39: 580–95.
4. Dawood S, Merajver P, Viens P et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardised diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2010. doi: 10.1093/annonc/mdq345.
5. Hagensen CD. Inflammatory carcinoma. In *diseases of the breast*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders 1956.
6. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 1995; 62: 382–5.
7. Robertson FM, Bondy M, Yang W et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin* 2010. doi: 10.3322/caac.20082.
8. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos JM et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 41th ed. 2011.
9. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant therapy alone, in patients with HER-2 positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2 negative cohort. *Lancet* 2010; 375 (9712): 377–84.
10. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40: 321–29.
11. Baldini E, Gardin G, Evagelista G et al. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 358–63.
12. Low JA, Berman AW, Steinberg SM et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4067–74.
13. Harris EE, Schultz D, Bretsch H et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 1200–1208.
14. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar Au et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004; 4: 415–19.
15. Balmana J, Diez O, Rubio I et al. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practise guidelines. *Ann Oncol* 2010, 21 (Suppl 5): v220–v22.