

POMEN SISTEMSKA TERAPIJE PRI OPERABILNEM RAKU DOJKE

Čufer*

Prognoza bolnic z operabilnim rakom dojke je odvisna od številnih lastnosti prvotnega tumorja, med katerimi so najpomembnejše: velikost tumorja, število prizadetih pazdušnih bezgavk, histopatološki tip tumorja s stopnjo malignosti in hormonska odvisnost tumorja. Te lastnosti štejemo že za klasične napovedne dejavnike pri bolnicah s karcinomom dojke (1). V zadnjem času ugotavljajo nove, dodatne napovedne dejavnike, kot so: DNA-ploidija tumorja, odstotek celic v fazi S, prisotnost onkogenov itd., ki nudijo dodatne informacije o agresivnosti bolezni pri posameznih bolnicah (1) (tabela 1). Preživetje bolnic, bodisi celokupno ali brez znamenj bolezni, je odvisno od že naštetih napovednih dejavnikov, med katerimi velja še vedno za najpomembnejšega prizadetost pazdušnih bezgavk. Bolnice z agresivnejšim tumorjem imajo že ob postavitvi diagnoze večjo verjetnost razvoja bolezni. Čeprav z našimi preiskovalnimi možnostmi, ob postavitvi diagnoze karcinoma dojke še ne dokažemo oddaljenih zasevkov, slednji pri določenem odstotku bolnic ali celo - po trditvah nekaterih avtorjev - pri vseh bolnicah že obstajajo. Takrat govorimo o mikrometastazah, ki so vzrok kasnejše manifestne metastatične bolezni, katero lahko odkrijemo šele več let po operativni odstranitvi prvotnega tumorja. Zlasti pogosto pride do kasnejšega razvoja bolezni pri bolnicah s karcinomskimi zasevki v pazdušnih bezgavkah, ugotovljenimi med operacijo. Pri več kot polovici teh bolnic pride, če so bile zdravljene le z lokoregionalno terapijo (kirurgija z ali brez lokoregionalne radioterapije), v desetih letih do metastatičnega razvoja bolezni; pri bolnicah z več kot štirimi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami pa celo v 75 %. Z željo, da bi izboljšali rezultate, so na podlagi dokazane učinkovitosti sistemske terapije pri metastatičnem raku dojke začeli sredi šestdesetih let uporabljati dopolnilno (adjuvantno) kemoterapijo ob lokoregionalni kirurški ali radioterapiji. Uporaba dopolnilne kemoterapije temelji na že omenjeni predpostavki, da so pri bolnicah, pri katerih se kasneje razvijejo metastaze, že ob postavitvi diagnoze prisotne mikrometastaze, katere lahko uničimo s citostatiki. To tezo je kasneje potrdil in matematično obdelal Goldie (2). Neposredno po operativni odstranitvi tumorja je število tumorskih celic v telesu najmanjše, obenem je najmanjše tudi število za citostatike neobčutljivih celic; medtem ko je proliferativna aktivnost velika, zato je to čas, ko je vpliv citostatika na vsako celico zase, pa tudi na celokupno tumorsko maso največji. Kmalu po uvedbi so enako učinkovito sistemsko terapijo, to je hormonsko zdravljenje karcinoma dojke, ki ima bistveno manj stranskih pojavov, začeli uporabljati kot dopolnilno sistemsko terapijo operabilnega karcinoma dojke. Danes poznamo dve vrsti sistemske dopolnilne terapije raka dojke, in sicer kemoterapijo in hormonsko terapijo.

*Asist. mag. Tanja Čufer, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Zaradi velike verjetnosti kasnejšega razsoja boleznimi smo dopolnilno sistemsko terapijo do sedaj uporabljali predvsem pri bolnicah s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami

Po svetu so v zadnjih dveh desetletjih opravili številne študije z dopolnilno kemoterapijo in/ali hormonsko terapijo pri premenopavzalnih in postmenopavzalnih bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami. Rezultate vseh teh študij je zbral, strnil in obdelal Peto s sodelavci iz Oxforda (3). Njegove metaanalize so zajele zelo veliko število bolnic, ki so bile v zadnjih dvajsetih letih vključene v številne študije dopolnilne sistemske terapije po vsem svetu. Peto s sodelavci je ugotovil, da dopolnilna kemoterapija (katerakoli) zmanjša umrljivost bolnic s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami za 14 %, in sicer mlajših od 50 let za 22 %, starejših od 50 let pa le za 4 %. Najuspešnejša se je izkazala polikemoterapija po shemi CMF, ki vsebuje tele citostatike: ciklofosfamid, metotreksat in 5-fluorouracil. Z uporabo te sheme se je umrljivost bolnic, mlajših od 50 let, zmanjšala za 37 %, starejših od 50 let pa za 9 %. Petletno preživetje bolnic, mlajših od 50 let, se je z uporabo dopolnilne kemoterapije po shemi CMF zvišalo od 66 % na 73 %, kar pomeni statistično pomembnoboljšanje 5-letnega preživetja. Petletno preživetje bolnic, starejših od 50 let, se z uporabo dopolnilne kemoterapije praktično niboljšalo (66 % versus 67 %) (tabela 2). Kljub temu, da so se v zadnjih letih pojavili številni novi učinkoviti citostatiki za zdravljenje metastatičnega raka dojke, pa rezultati dosedanjih študij za zdaj še niso dokazali, da bi bila katerakoli druga kombinacija citostatikov bistveno učinkovitejša od klasične CMF polikemoterapije pri bolnicah z operabilnim rakom dojke (4). Na podlagi dosedanjih rezultatov se za zdaj porajajo le vprašanja o mogočem boljšem uspehu agresivnejših polikemoterapevtskih shem, ki vsebujejo antracikline ali zelo visoke odmerke posameznih citostatikov, pri bolnicah z zelo agresivnim primarnim tumorjem (visoko število pozitivnih pazdušnih bezgavk, visoka patohistološka malignostna stopnja tumorja) (4). Na ta vprašanja še nimamo dokončnih odgovorov. Kar zadeva trajanje dopolnilne sistemske terapije, je dokazano, da je 6-mesečna dopolnilna kemoterapija po shemi CMF enako uspešna kot 12-mesečna (5).

Zaradi slabšega uspeha dopolnilne kemoterapije pri postmenopavzalnih ženskah ob dokaj izraženih toksičnih stranskih pojavih so po letu 1980 številni centri začeli s študijem dopolnilne hormonske terapije z antiestrogeni (Tomoksifen) pri postmenopavzalnih ženskah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in pozitivnimi hormonskimi receptorji. Številne študije so pokazale večje preživetje brez znakov boleznimi, nekatere pa tudi zboljšano celokupno preživetje teh bolnic (6). Rezultate vseh teh študij, ki so zajele okoli 16 000 bolnic, je prav tako zbral Peto s sodelavci (3). Na podlagi teh rezultatov je dopolnilna hormonska terapija s Tamoksifenom pri ženskah, starejših od 50 let, zmanjšala umrljivost za 20 %, medtem ko se ni izkazala za uspešno pri premenopavzalnih ženskah (tabela 3). Treba pa je povedati, da je v zadnjem letu prav Peto s sodelavci na podlagi dodatnih analiz prikazal rezultate, po katerih naj bi bila tudi pri premenopavzalnih bolnicah hormonska terapija, in sicer pri ovariektomiji, uspešno dopolnilno zdravljenje. Še vedno obstaja tudi dilema, kako dolgo naj dopolnilna hormonska terapija s Tamoksifenom traja. Ta dilema je predmet študij, ki še trajajo. Dokazano pa je že, da je dopolnilna

hormonska terapija, ki traja dve leti ali več, uspešnejša od enoletne (tabela 3). Kombinirana kemohormonalna dopolnilna terapija ni dala nič boljših rezultatov kot sama dopolnilna kemoterapija ali hormonska terapija (4). Zaradi kasnejšega razvoja bolezni ne umirajo le bolnice s pozitivnimi pazdušnimi bezgavami, ampak ga ima lahko tudi približno četrtnina bolnic z negativnimi pazdušnimi bezgavami. Katere so te bolnice in kateri so prognoistični znaki, na podlagi katerih bi lahko selekcionirali najbolj ogroženo populacijo teh bolnic, še ni zagotovo znano. Razumljivo je, naj bi bile to bolnice s sicer negativnimi pazdušnimi bezgavami, vendar z drugimi prisotnimi lastnostmi, kot so visoka histopatološka maligna stopnja tumorja, negativni hormonski receptorji in še nekateri drugi, ki napovedujejo visoko stopnjo agresivnosti tumorja. Po svetu so opravili več raziskav pri bolj ali manj selekcioniranih skupinah bolnic z negativnimi pazdušnimi bezgavami. Rezultati teh študij (7, 8, 9) so pokazali boljše preživetje brez znakov bolezni pri bolnicah, ki so prejemale dopolnilno kemoterapijo, vendar še vedno ne boljšega celokupnega preživetja - morda zaradi razmeroma kratke opazovalne dobe bolnic. Izjema je le milanska skupina, ki je štela sorazmerno malo bolnic (le 93) z negativnimi pazdušnimi bezgavami in negativnimi hormonskimi receptorji ter dokazala izboljšanje preživetja brez znakov bolezni in tudi celokupnega preživetja (10). Njeni rezultati kažejo, da je dopolnilna kemoterapija smiselna tudi pri določeni podskupini bolnic z negativnimi pazdušnimi bezgavami. Odgovor na to, katere so te podgrupe bolnic, bodo dali rezultati številnih študij, ki trenutno še tečejo. Tako kot vsako zdravljenje s citostatiki spremljajo tudi dopolnilno kemoterapijo stranski pojavi. Ti so prehodni in ob pravilnem dajanju citostatikov in uporabi podporne terapije ne poslabšajo bistveno kvalitete življenja bolnic med prejetjem citostatikov. Kar zadeva pozne posledice dopolnilne terapije moramo povedati, da zlasti pri ženskah, starejših od 40 let, velikokrat pride do prezgodnje amenoreje, kar je glede na to, da je precejšen odstotek karcinomov dojk hormonsko odvisnih, celo zaželeno.

Na podlagi svetovnih študij so ugotovili, da po uporabi dopolnilne kemoterapije pri bolnicah z rakom dojke zasledimo za okoli en odstotek večje obolevanje za levkemijami, medtem ko drugih sekundarnih malignomov niso ugotavljali (11). Ugotovljeni odstotek lahko upravičeno štejemo za zanemarljiv zaradi 30-odstotnega zmanjšanja umrljivosti po uporabi dopolnilne kemoterapije pri premenopavzalnih bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavami. Na podlagi današnjega vedenja o dopolnilni kemoterapiji in hormonski terapiji lahko oblikujemo nekatere sklepe, ki naj bi bili trenutno vodilo pri vsakodnevnem rutinskem delu. Strnjeni so v priporočilih konference o dopolnilni kemoterapiji raka dojke iz leta 1985 (12) (tabela 4). Za zdaj priporočajo rutinsko uporabo dopolnilne kemoterapije po shemi CMF pri vseh premenopavzalnih bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavami in dopolnilne hormonske terapije s Tamoksifenom pri vseh postmenopavzalnih bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavami in pozitivnimi hormonskimi receptorji. Za vse druge bolnice še ne moremo priporočiti uporabe rutinske dopolnilne sistemske terapije, kar pa nikakor ne pomeni, da številne med njimi te terapije ne potrebujejo. Glede na to, da ostaja še veliko odprtih vprašanj o uporabi dopolnilne sistemske terapije (vrsti terapije, intenziteti, času trajanja...) pri različnih podskupinah bolnic, priporočajo po svetu kot pri nas vključevanje čim

večjega števila bolnic v kontrolirane klinične študije. Te naj bi edine odgovorile na številna še vedno odprta vprašanja v zvezi z dopolnilno sistemsko terapijo bolnic z operabilnim rakom dojke.

Tabela 1. Napovedni dejavniki pri operabilnem karcinomu dojke

| |
|---|
| Dejavniki z dokazano napovedno vrednostjo: |
| Prizadetost pazdušnih bezgavk |
| Velikost tumorja |
| Histopatološki tip tumorja s stopnjo malignosti |
| Hormonski receptorji |
| Proliferativna aktivnost tumorja (TLI) |
| Dejavniki, ki potrebujejo še dodatne raziskave za razjasnitev napovedane vrednosti |
| DNA-ploidija |
| Prisotnost onkogenov |
| Receptorji za epidermalni rastni faktor |
| Katapresin D |

Tabela 2. Zmanjšanje umrljivosti bolnic z operabilnim rakom dojke po zdravljenju z dopolnilno kemoterapijo

| | Starost | | |
|-----------------------------|---------|-----|---------|
| | <50 | vse | >50 |
| Število bolnic | 3372 | | 5697 |
| Zmanjšanje umrljivosti | | | |
| Katerakoli kemoterapija | 22% | 14% | 4% |
| Katerakoli polikemoterapija | 26% | | 8% |
| Shema CMF | 37% | | 9% |
| 5-letno preživetje | 66->73% | | 66->67% |
| Razlika | 6,9% | | 1,2% |

Povzeto po: referenca (3)

Tabela 3. Zmanjšanje umrljivosti bolnic z operabilnim rakom dojke po zdravljenju z dopolnilno hormonsko terapijo s Tamoksifenom

| | Starost | | |
|------------------------|---------|-----|---------|
| | <50 | vse | >50 |
| Število bolnic | 3652 | | 12861 |
| Zmanjšanje umrljivosti | | | |
| Tamoksifen | -1% | 16% | 20% |
| Tamoksifen ≤ 1 leto | -7% | | 15% |
| Tamoksifen > 2 leti | 1% | | 23% |
| 5-letno preživetje | 70->71% | | 68->73% |
| Razlika | 0,5% | | 5,9% |

Povzeto po: referenca (3)

Tabela 4. Priporočila za adjuvantno terapijo raka dojke

(Consensus Development conference on Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer 1985)

| Menopavzalni status | Pazdušne bezgavke | HR | Priporočilo |
|---------------------|-------------------|--------|---|
| premenopavza | pozitivne | + ali- | Dop. KT v polni dozi kot rutinsko zdravljenje |
| postmenopavza | pozitivne | + | Tamoksifen kot rutinsko zdravljenje |
| postmenopavza | pozitivne | - | Morebitna dop. KT |
| postmenopavza | negativne | - | Morebitna dop. KT |
| postmenopavza | negativne | + | Rutinska dop. terapija ni priporočljiva |
| postmenopavza | negativne | + ali- | Rutinska dop. terapija ni priporočljiva |

Povzeto po: referenca (12)

Literatura

1. McGuire W.L.: Prognostic factors for recurrence and survival in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 10: 5-9, 1987
2. Goldie J.H.: Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Semin Oncol* 14/1: 1-7, 1987
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. The effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New. Engl. J. Med.* 319 1681-1692, 1988
4. Henderson I.C.: Adjuvant systemic therapy: State of the art, 1989. *Breast Cancer Res. Treat.* 14: 3-22, 1989
5. Bonadonna G., P. Vallagussa, A. Rossi in sod.: Ten year experience with CMF based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 5: 95-115, 1985
6. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer. Analysis at six years. *Lancet* 1: 836-840, 1985
7. Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease - free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node negative breast cancer. *New. Engl. J. Med.* 320: 491-496, 1989
8. Fisher B., C. Redmond, N. Dimitrov in sod.: A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *New, Engl. J. Med.* 320: 473-478, 1989
9. Mansour E.G., R. Gray, A.H. Shatila in sod.: Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *New Engl. J. Med.* 320: 485-490, 1989
10. Bonadonna G., P. Valagussa, G. Tancini in sod.: Current status of Milan adjuvant chemotherapy trials for node positive and node negative breast cancer. *NCI Monogr.* 1: 65-69, 1986
11. Fisher B., H. Rockette, E.R. Fisher in sod.: Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiotherapy: The NSABP experience. *J. Clin. Oncol.* 3: 1640-1658, 1985
12. Bonadonna G., P. Valagussa: Current status of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin Oncol* 14/1/: 8-22, 1987