

Delitev in podtipi raka dojk

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Izvleček

Zgodovinsko je dolgo veljalo prepričanje, da je rak dojk več ali manj ena sama bolezen. Novejša spoznanja pa kažejo, da obstajajo štirje različni molekularni podtipi raka dojk: luminalni A, luminalni B, HER2-pozitivni in bazalni podtip. Z laboratorijsko določitvijo izraženosti estrogenskih receptorjev, progesteronskih receptorjev in HER2 v tumorskem tkivu, ki so pravzaprav tarče za hormonsko terapijo in terapijo, usmerjeno proti HER2, lahko dokaj natančno opredelimo molekularni podtip raka dojk. Ti različni podtipi raka dojk imajo različno prognozo in se tudi različno odzivajo na sistemsko zdravljenje (kemoterapijo, hormonsko terapijo in biološka zdravila).

Delitev in podtipi raka dojk

Poleg anatomske razširjenosti bolezni (stadija) je pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju treba poznati tudi biologijo raka dojk. Patolog na osnovi pregleda tumorskega tkiva določi tiste značilnosti tumorskega tkiva, ki so ključne za razumevanje biologije raka dojk (npr. stopnja diferenciacije, izraženost estrogenskih [ER] in progesteronskih [ER] receptorjev ter HER2, izraženost proliferacijskega označevalca Ki-67). Na osnovi boljšega poznavanja biologije raka dojk lahko ocenimo, kakšno je tveganje za ponovitev bolezni, in hkrati tudi določimo, na katere oblike sistemskega zdravljenja bi bolezen pri vsaki posamezni bolnici lahko bila odzivna.

Zgodovinsko je rak dojk dolgo veljal za eno samo bolezen, ki se sicer kaže z različnimi patohistološkimi značilnostmi in tudi z različnim odgovorom na sistemsko zdravljenje. Na primer, zelo dolgo je veljalo prepričanje, da vse bolnice z zgodnjim rakom dojk in s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami ne glede na ostale značilnosti tumorja zaradi slabe prognoze potrebujejo dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo. Z razvojem onkologije se je vse bolj krepila potreba po t. i. personaliziranem zdravljenju, kjer vsaki posamezni bolnici ponudimo samo tiste oblike zdravljenja, od katerih ima največ koristi. Na primer, danes

vemo, da bolnicam z določenim podtipom raka dojk (npr. luminalni A) kemoterapija kljub anatomsko razširjeni bolezni skorajda ne koristi.

Pred nekaj desetletji je boljše razumevanje biologije raka dojk vodilo v spoznanje, da približno 70 % vseh rakov dojk izraža ER/PR. Kasneje je sledilo tudi spoznanje, da približno 20 % vseh rakov dojk prekomerno izraža tudi HER2. Dandanes je pri vsaki bolnici z rakom dojk v tumorskem tkivu treba določiti izraženost tako ER/PR kot tudi HER2, saj te tumorske značilnosti določajo vrsto sistemskega zdravljenja, od katerega bi vsaka posamezna bolnica lahko imela največ koristi. Bio-označevalci, kot so ER, PR in HER2, torej ne napovedujejo samo prognoze bolezni, ampak tudi odgovor na določeno vrsto zdravljenja. Na primer, samo bolnice z ER-pozitivnim rakom dojk imajo lahko korist od hormonskega zdravljenja. Podobno imajo lahko samo bolnice, katerih tumorji prekomerno izražajo HER2, korist od bioloških zdravil, usmerjenih proti HER2 (npr. trastuzumab). Pri bolnicah, ki ne izražajo niti ER/PR niti HER2, je zdravljenje s kemoterapijo zaenkrat edino možno sistemsko zdravljenje. Zaradi izrednega pomena točnosti določitve ER/PR in statusa HER2 v tumorskem tkivu so mednarodna strokovna združenja izdala priporočila za določitev teh biooznačevalcev v tumorskem tkivu. Poleg ER, PR in HER2 je za razumevanje biologije raka dojk treba v tumorskem tkivu določiti tudi stopnjo proliferacije, ki jo patologi določijo s pomočjo izraženosti Ki-67. Določitev Ki-67 v tumorskem tkivu zaenkrat še ni standardizirana in je tako v primerjavi z določitvijo izraženosti ER, PR, HER2 manj zanesljiva. Izraženost vseh naštetih biooznačevalcev patologi v tumorskem tkivu določijo imunohistokemično, HER2 pa lahko tudi s pomočjo *in situ* hibridizacije (npr. z metodo FISH).

Molekularne analize raka dojk, ki temeljijo na genskem podpisu, so potrdile obstoj štirih poglavitnih molekularnih podtipov raka dojk (luminalni A in B, HER2 in bazalni). Vsem testom, ki temeljijo na genskem podpisu, je skupno, da vključujejo gene, ki odražajo proliferacijsko aktivnost tumorja (podobno kot to določa Ki-67). Vendar v vsakodnevni klinični praksi ni ključnega pomena delitev raka dojk v različne molekularne pod tipe, ampak zmožnost razumevanja, katera vrsta zdravljenja je optimalna za vsako posamezno bolnico. Na primer, z jasnim razumevanjem biologije raka dojk lahko ponudimo kemoterapijo samo tistim bolnicam, ki bodo od takega zdravljenja tudi imele koristi. Čeprav nekateri multiparametrični molekularni testi, ki temeljijo na genskem podpisu, to že dopuščajo (npr. Oncotype DX), zaenkrat ostajajo težje dostopni. K sreči s pomočjo določitve ER, PR, HER2 in Ki-67 v tumorskem tkivu lahko dokaj natančno opredelimo (čeprav ne povsem) molekularni pod-

tip raka dojke (tabela 1). Na osnovi navedenih podtipov in njihovih značilnosti lahko določimo prognozo bolezni in tudi bolj natančno opredelimo, kakšno zdravljenje vsaka posamezna bolnica tudi potrebuje.

Tabela 1. Molekularni podtipi raka dojke in njihove značilnosti

Molekularni podtipi raka dojke	Značilnosti	
Luminalni A	ER-pozitiven PR-pozitiven HER2-negativen nizek Ki-67	
Luminalni B	ER-pozitiven PR-pozitiven HER2-negativen visok Ki-67	ER-pozitiven PR-pozitiven HER2-pozitiven
HER2-pozitivni	ER-negativen PR-negativen HER2-pozitiven	
Bazalni podtip	ER-negativen PR-negativen HER2-negativen (trojno negativna bolezen)	

Reference

1. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1533-46.
2. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378(9805): 1812-23.
3. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010; 23 Suppl 2: S60-4.