

# Delitev in podtipi raka dojk

Domen Ribnikar, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

---

## **Povzetek**

Rak dojk predstavlja širok spekter različnih boleznih oziroma podtipov z različnimi biološkimi značilnostmi, ki vodijo v različni klinični izid bolezni in se različno odzivajo na sistemsko zdravljenje. Klasični klinično-patološki parametri imajo svoje omejitve pri načrtovanju optimalnega sistema zdravljenja. Tumorji s podobnimi klinično-patološkimi značilnostmi se obnašajo različno. Z odkritjem genskih podpisov tumorjev dojk smo natančneje spoznali biologijo posameznih tumorjev, ki nam poleg natančnejše prognoze bolezni lahko do neke mere napove tudi odgovor na specifično sistemsko zdravljenje. V tem prispevku opisujemo dosedanje znanje molekularne biologije raka dojk s poudarkom na novejših prognostičnih in prediktivnih parametrih.

## **Uvod**

Rak dojk predstavlja kompleksen spekter različnih boleznih oziroma podtipov z različnim kliničnim potekom in različnim odgovorom na sistemsko zdravljenje. Tradicionalni parametri, na podlagi katerih se je odločalo o specifičnem sistemskem zdravljenju, kot so velikost tumorja, status aksilarnih bezgavk, histološki gradus, prisotnost estrogenskih (ER) in progesteronskih (PR) receptorjev, status HER2 (receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2), imajo svoje omejitve pri načrtovanju optimalnega sistema zdravljenja. Tumorji s podobno histološko sliko in kliničnimi dejavniki se lahko obnašajo povsem različno, kar pomeni, da s klasičnimi klinično-patološkimi dejavniki ne odkrijemo zapletenih genetskih alteracij in molekularne biologije posameznega tumorja. Raziskave na področju molekularne biologije tumorjev so v zadnjem desetletju doprinesle bistveno boljši vpogled v biologijo posameznega tumorja. T. i. gensko profiliranje tumorjev je razkrilo več podskupin raka dojk, vsaka s svojo prognozo in odgovorom na specifično protitumorsko zdravljenje.

Z organiziranim populacijskim presejanjem za raka dojk smo dosegli, da odkrivamo manjše lezije kot v preteklosti in še posebej pri tumorjih nizkega stadija

je pomembno, da bolnic ne zdravimo prekomerno, saj bi jim le škodilo oziroma povzročilo pomembno toksičnost, ne bi pa doprineslo pomembne dobrobiti.

## **Odkritje različnih podtipov raka dojk z genskim profiliranjem tumorjev**

Perou in kolegi so pri 42 bolnicah z lokalno napredovalim rakom dojk analizirali izražanje genov v njihovih tumorjih z metodo mikročipov. Izbrali so 496 genov, ki so se med seboj zelo razlikovali v izražanju med različnimi tumorji, hkrati pa minimalno razlikovali med seboj pri posamezni bolnici. Te gene so poimenovali intrinzična genska podskupina. Z dodatnimi analizami so ugotovili, da v splošnem obstajata dve glavni skupini tumorjev, ki jih klinično lahko uvrstimo kot ER-pozitivne (se pravi tiste, ki izražajo estrogenske receptorje) in ER-negativne (tiste, ki estrogenskih receptorjev ne izražajo). Za ER-pozitivne so naknadno ugotovili, da vzniknejo v luminalnih celicah dojke, zato so jih poimenovali luminalna skupina. Nasprotno so za ER-negativne ugotovili, da jih je mogoče nadalje razdeliti na bazalni tip, HER2-pozitivni tip in normalni tip. Bazalni tip je izražal bazalne citokeratine, značilnost bazalnih epiteljskih celic, HER2-pozitivni visoke vrednosti onkogenega HER2 in nizke vrednosti z ER povezanimi geni.

Sledile so dodatne analize, ki so dokazale, da znotraj luminalnega podtipa obstajata vsaj dva podtipa, in sicer luminalni A in luminalni B podtip, dodatno pa s pomočjo kliničnih raziskav tudi, da je prognoza bazalnega in HER2-pozitivnega tipa bistveno slabša kot prognoza luminalnih podtipov.

## **Opis posameznih podtipov raka dojk**

### *Luminalni A podtip*

Luminalni A podtip je najpogostejši tip raka dojk in predstavlja okoli 50 % vseh rakov dojk. Navadno so to tumorji nizkega histološkega gradusa, nizkega mitotskega potenciala in vključujejo specialne histološke tipe raka dojk (invazivni kribriformni, invazivni lobularni karcinom klasičnega tipa, tubularni karcinom). V primerjavi z luminalnim B podtipom raka dojk imajo ti tumorji višjo izraženost ER in z ER povezanih genov, hkrati pa nizko izražene gene za proliferacijo tumorskih celic. Poleg ER izražajo tudi FOXA1, BCL2, GATA3 in XBP1; slednji so vsi t. i. luminalni označevalci, se pravi izražajo jih luminalne epiteljske celice v zdravi dojki in tumorske celice luminalnega A tipa raka dojk. Imunohistokemično so luminalni A tipi raka dojk definirani kot tumorji, ki

imajo visoko izražene ER in/ali PR, negativen HER-status in nizek indeks Ki67. Bolnice z luminalnim A podtipom raka dojk imajo v primerjavi z drugimi podtipi raka dojk v splošnem dobro prognozo, je pa prognoza odvisna tudi od razširjenosti bolezni ob začetku zdravljenja in ne samo od intrinzičnega podtipa bolezni. Oddaljeni zasevki pri tem tipu raka dojk se običajno pojavijo v okostju in mehkih tkivih, osnovno sistemsko zdravljenje pa je endokrino zdravljenje.

### *Luminalni B podtip*

Luminalni B podtip predstavlja 15–20 % vseh rakov dojk. Tumorji so navadno visokega histološkega gradusa z visoko izraženimi geni za proliferacijo, splošna prognoza je slabša v primerjavi z luminalnim A tipom. Poleg visoko izraženih genov za proliferacijo imajo ti tumorji tudi povišano izražanje genov za rastne dejavnike. Stopnja izraženosti genov za ER, PR in proliferacijo je v resnici t. i. kontinuum, kar pomeni, da je treba pri načrtovanju prognoze in zdravljenja upoštevati vse značilnosti bolezni in ne upoštevati samo odstotke ER, PR in Ki67 v primarnem tumorju. Glede na mednarodna priporočila iz St. Gallna iz leta 2013 je meja za Ki67 proliferacijski marker med luminalnim A in luminalnim B podtipom 14 %. Zavedati se moramo omejitvev pri določanju statusa Ki67, kot so na primer nizka intra- in interlaboratorijska ponovljivost, empirična uporaba protiteles za določanje statusa Ki67 in različne metode štetja celic, ki so pozitivna na antigen Ki67, poleg tega pa moramo upoštevati še intratumorsko heterogenost. Imunohistokemično so ti tumorji ER-pozitivni, HER-negativni z visokim Ki67 ali pa ER in HER2-pozitivni. Celotno preživetje bolnikov s temi tumorji je pomembno slabše v primerjavi s preživetjem bolnikov z luminalnimi A tumorji, kljub temu pa ti tumorji bolje odgovorijo na predoperativno citostatsko zdravljenje v primerjavi z luminalnimi A tipi in s tem dosegajo višje odstotke kompletnih remisij, kar pri biološko bolj agresivnih rakah dojk korelira z ugodnejšo dolgoročno prognozo. Trenutno potekajo raziskave z namenom iskanja novih tarč pri luminalnem B podtipu raka dojk, kot so FGFR1 (receptor za fibroblastni rastni dejavnik 1), saj predklinične raziskave kažejo, da je luminalni B tip raka dojk bolezen z visoko izraženimi različnimi signalnimi potmi, ki se prepletajo z ER in HER2-signalno potjo.

### *HER-2 pozitivni podtip*

HER2-pozitivni podtip predstavlja okoli 15–20 % vseh rakov dojk. Prekomerna izraženost receptorja HER2 v tumorskih celicah je povezana z bolj agresiv-

no biologijo raka dojč in slabšim kliničnim potekom. Ti tumorji imajo visoko izražen gen HER2 in ostale gene, ki so del HER2- signalne poti. Morfološko so ti raki večinoma slabo diferencirani, imajo visok mitotski potencial in več kot 40 % jih ima mutacijo gena *p53*. Približno polovica teh rakov izraža ER in/ali PR. Imunohistokemični profil ER-negativnega HER2-pozitivnega raka dojč ni vedno v korelaciji z intrinzičnim podtipom, ki ga dobimo z molekularnimi preiskavami, saj ima le 70 % t. i. HER2- »enriched« rakov dojč prekomerno izražen tudi protein HER2, kar dokažemo z imunohistokemijo. Nasprotno, vsi raki s prekomerno izraženostjo receptorja HER2 niso HER2-»enriched« po molekularni klasifikaciji. Ti raki so imeli v obdobju, ko ni bilo na voljo tarčnih anti-HER2 zdravil (npr. trastuzumaba), v splošnem slabo prognozo, danes pa dosegajo zelo podobno preživetje kot HER2-negativni raki. Zelo dobro odgovorijo na citostatsko zdravljenje z antraciklini, so pa relativno rezistentni na monoendokrino zdravljenje. Ti tumorji imajo tendenco zasevanja v centralni živčni sistem in visceralne organe.

### *Bazalni podtip*

Bazalni podtip predstavlja približno 15 % vseh rakov dojč. Ti tumorji so morfološko navadno visokega histološkega gradusa, imajo visok mitotski potencial, centralno nekrozo oziroma fibrotična žarišča, nekateri imajo limfocitno infiltracijo. V glavnem gre histološko za invazivni duktalni karcinom s solidnim načinom rasti, agresivnim kliničnim potekom s tendenco zasevanja v centralni živčni sistem in pljuča. Tipično izražajo bazalne mioepitelijske označevalce, kot so CK 5, CK 14, CK 17 in laminin, ne izražajo pa ER, PR in HER2, zaradi česar je večina teh rakov t. i. trojno negativnih. Imajo pogoste mutacije v genu *p53*, zaradi česar so genomsko nestabilni in imajo pogosto inaktivacijo gena *Rb* (retinoblastomskega) oziroma Rb-signalne poti. Izraz »trojno negativen« izhaja iz imunohistokemičnega določanja ER, PR in HER2-receptorja, medtem ko je bazalni podtip dejanski odraz molekularne biologije posameznega tumorja. Raziskave z mikročipi in imunohistokemične raziskave so pokazale, da je približno tri četrtine rakov dojč, ki so povezani z genom *BRCA1*, bazalnega podtipa. Trojno negativni raki z mutacijo gena *BRCA1* imajo navadno visok indeks Ki67, imajo navadno mutacijo gena *p53*, izražajo tudi druge rastne dejavnike, kot so EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) in kadherin P. Prognoza bolnic z bazalnim podtipom raka dojč in tistih, povezanih z genom *BRCA1*, je podobna. Ta tip bolezni kaže tendenco zgodnjega oddaljenega progressa. Raki, ki so povezani z genom *BRCA1*, navadno dobro odgovorijo na zavi-

ralce PARP (poly-ADP-ribose polymerase enzyme) in derivate platine. Trenutno po svetu potekajo številne raziskave na področju bazalnega podtipa raka dojke s številnimi novimi agensi, kot so imunoterapija (ki se sicer že uporablja pri zdravljenju razsejane bolezni v prvi liniji), zaviralci EGFR, kombinacije imunoterapije in kemoterapije ter drugih tarčnih zdravil.

## Zaključek

Integracija molekularnih raziskav v klinične raziskave je eden največjih korakov pri raziskavah na področju raka dojke v zadnjem desetletju. Napredki molekularne biologije raka dojke so omogočili natančnejšo klasifikacijo te heterogene bolezni. Kombinacija klasičnih klinično-patoloških značilnosti bolezni pri posamezni bolnici ter molekularne biologije posameznega tumorja je ključna za čimbolj natančno določitev poteka bolezni (prognoze) ter določitev optimalnega sistemskega zdravljenja. Boljše razumevanje signalnih poti, ki so vključene v karcinogenezo posameznih tipov raka dojke, pomaga vsakodnevno pri načrtovanju kliničnih raziskav. V bodoče bo s pomočjo izsledkov današnjih raziskav moč še bolj individualno načrtovati sistemsko zdravljenje posamezni bolnici z rakom dojke in ji s tem izboljšati celotno preživetje, hkrati pa čimbolj zmanjšati toksičnost zdravljenja, ki ga nekatere dandanes prejemajo na podlagi empiričnih neselekcij raziskav iz preteklosti.

## Reference

1. Eroles P, Bosch A, Perez-Fidalgo JA et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signalling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38: 698-707.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000; 406: 747-752.
3. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 10393-10398.
4. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2011; 5: 5-23.
5. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 2302-2310.