

# Delitev in podtipi raka dojk

Anja Kovač

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

---

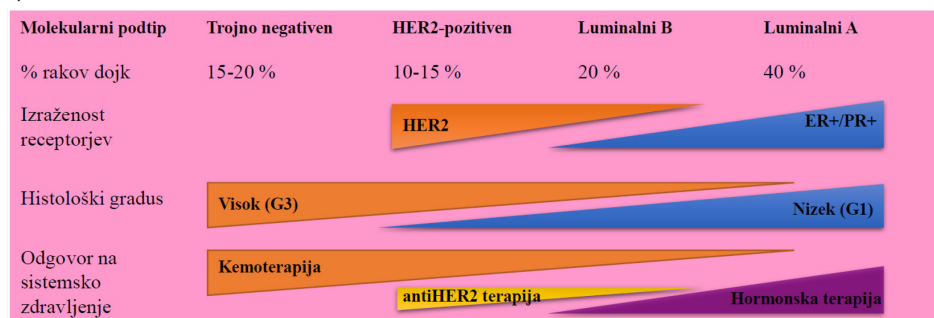
## **POVZETEK**

Rak dojk že dolgo ni več ena sama bolezen, temveč heterogena skupina bolezni z različnim kliničnim potekom in občutljivostjo na sistemska zdravljenja. Na podlagi patohistološkega pregleda tumorskega tkiva lahko s pomočjo imunohistokemičnih označevalcev določimo status hormonskih receptorjev, receptorja HER2 in kazalca proliferacije Ki-67 ter tako rak dojk razdelimo na štiri intrinzične podtipe (luminalni A, luminalni B, HER2-pozitivni in trojno negativni). V ozadju te delitve na podtipe je kompleksna analiza genske ekspresije tumorskih celic. Korelacija imunohistokemične opredelitve kot posrednega pokazatelja gensko-molekularnega podpisa tumorja je zaenkrat dovolj natančna za odločanje o sistemskega zdravljenju, vendar je vključitev genskih podpisov tumorja priporočljiva z namenom natančnejše opredelitve tumorja za optimizacijo sistemskega zdravljenja. V klinični praksi trenutno genske podpise za odločitev glede sistemskega zdravljenja uporabljamo pri luminalnih podtipih raka dojk.

## UVOD

Rak dojke zajema heterogeno skupino bolezni, ki jo na podlagi imunohistokemije (IHK) z določitvijo statusa hormonskih receptorjev (HR) in receptorja HER2 (receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2, angl. *human epidermal growth factor receptor 2*) ter kazalca proliferacije Ki-67 razdelimo na štiri intrinzične molekularne podtipe. Za določanje statusa HER2 se v primeru barvanja IHK 2+ poslužujemo še hibridizacije *in situ* (pomnožitev gena *HER2*). Podtipi se med seboj razlikujejo v poteku bolezni in strategiji pristopa k sistemskemu zdravljenju. Optimalni pristop k sistemskemu zdravljenju upošteva intrinzični podtip, breme bolezni in želje bolnika.

Hormonsko odvisen rak dojke razdelimo v dva podtipa (luminalni A in B) glede na kazalce proliferacije (Ki-67) in stopnjo izraženosti hormonskih receptorjev. HER2-pozitivni rak dojke ima izražen receptor HER2 na membrani celice ali pomnoženo število kopij gena za *HER2*, tarčno zdravljenje je anti-HER2 terapija z monoklonskimi protitelesi in malimi molekulami v kombinaciji tako s kemoterapijo kot hormonskim zdravljenjem. Trojno negativni rak dojke nima izraženih niti hormonskih receptorjev niti receptorja HER2. HER2-pozitivni in trojno negativni rak dojke imata praviloma visoke kazalce proliferacije (Ki-67, gradus) in dobro odgovorita na zdravljenje s sistemsko kemoterapijo (Slika 1).



**Slika 1.** Intrinzični podtipi raka dojke, določeni na podlagi patohistoloških lastnosti, pogostost in odgovor na sistemska zdravljenja. Z dovoljenjem avtorja

povzeto po Wong E; *Breast Cancer*, dostopno na: <http://www.pathophys.org/breast-cancer/>

## **DELITEV GLEDE NA STADIJ**

Pri odločanju o zdravljenju raka dojke upoštevamo lastnosti in želje bolnice, obseg bolezni in lastnosti tumorja. Obseg bolezni določimo na podlagi slikovnih preiskav, ki bolezen razvrstijo v zgodnji rak dojke, lokoregionalno napredoval in razsejan. O razsejanem raku dojke govorimo, ko je bolezen prisotna zunaj dojke in lokoregionalnih bezgavk v oddaljenih organih (npr. skelet, jetra, pljuča). Ko bolezen zajema dojko in istostranske pazdušne bezgavke ter je izhodiščno dostopna lokalnim metodam zdravljenja, govorimo o zgodnjem raku dojke. Opredelitev lokoregionalno napredovalega raka dojke v literaturi ni enotna, gre za bolezen, ki ob diagnozi ni dostopna lokalnemu zdravljenju s kurativnim namenom oz. izhodiščno neoperabilno bolezen (npr. fiksiran primarni tumor ali istostranske pazdušne bezgavke, vnetni rak, prizadete bezgavke v istostranski podključnični kotanji), kjer pa oddaljeni zasevki niso dokazani. Pristop k zdravljenju lokoregionalno napredovale bolezni je individualiziran, prednost ima sistemsko zdravljenje.

## **PODTIPI RAKA DOJK**

Ob upoštevanju raznolikosti celic raka dojke in njihovega molekularnega podpisa na podlagi genov, vpletenih v rast, diferenciacijo in smrt celice, smo rak dojke lahko razvrstili v štiri molekularne podtipe s skupnim fenotipskim izražanjem. Naknadno so dokazali, da lahko zadovoljiv približek molekularnim podtipom določimo že na podlagi imunohistokemičnih barvanj na hormonske receptorje, HER2 (+ *in situ* hibridizacija pri IHC 2+ barvanju) in Ki-67 (Tabela 1). Imunohistokemični označevalci z molekularno-genskimi korelirajo zadovoljivo za vsakdanjo klinično prakso, čeprav je lahko neujemanje prisotno tudi v do 30 %. Zaenkrat v klinični praksi uporabljamo večinoma imunohistokemične kazalce zaradi hitre, cenovno ugodne dostopnosti preiskav ter zaradi zasnov historičnih prospektivnih študij učinkovitosti sistemskega zdravljenja pri posameznemu podtipu. Dodatno lahko pri luminalnem podtipu uporabimo enega od validiranih genskih

podpisov tumorja, ki nam napove tveganje oddaljene ponovitve bolezni in preživetje ter korist zdravljenja z dopolnilno kemoterapijo.

**Tabela 1.** Intrinzični podtipi raka dojk na podlagi patohistoloških lastnosti.

Podtip raka dojk	Patohistološke lastnosti
<b>Trojno negativni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER, PR: negativni</li> <li>• HER2: negativen</li> </ul>
<b>HER2-pozitivni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER, PR: negativni</li> <li>• HER2: pozitiven</li> </ul>
<b>Luminalni A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER: pozitivni</li> <li>• PR: &gt; 20 %</li> <li>• HER2: negativen</li> <li>• Ki-67 &lt; 10 %</li> <li>• nizko tveganje ponovitve bolezni glede na genski podpis</li> </ul>
<b>Luminalni B</b>	<p><b>Luminalni B (HER2-negativen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ER: pozitivni</li> <li>• HER2: negativen</li> <li>• Ki-67 &gt; 30 % ali PR &lt; 20 %</li> <li>• visoko tveganje ponovitve bolezni glede na genski podpis</li> </ul> <p><b>Luminalni B (HER2-pozitiven)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ER: pozitivni</li> <li>• HER2: pozitiven</li> <li>• Ki-67 in PR: visok ali nizek</li> </ul>

### Luminalni A rak dojk

Luminalni A rak dojk imunohistokemično opredeljuje visoka stopnja izraženosti tako estrogenskih kot progesteronskih receptorjev in nizki kazalci proliferacije (Ki-67, gradus). Kot podtip ima fenotipsko počasen vzorec rasti, nizko tveganje ponovitve bolezni, vendar značilno tveganje za pozno ponovitve (tudi več desetletij po primarnemu zdravljenju). V sklopu dopolnilnega

sistemskega zdravljenja z namenom zmanjšanja ponovitve bolezni največkrat zadošča hormonsko zdravljenje.

Luminalni A podtipa se od luminalnega B na podlagi ekspresije genov razlikuje predvsem na podlagi genov, povezanih s proliferacijo/celičnim ciklusom in potmi, odvisnimi od steroidnih hormonov. Estrogenski receptor je pri obeh podtipih izražen v enaki meri, luminalni A ima višjo izraženost progesteronskega receptorja in nižjo izraženost FOXA1, MK167 in AURKA. Na nivoju DNK ima luminalni A podtip manjše število mutacij, manj sprememb v številu kromosomskih kopij, manj mutacij v genu *TP53* (12 % vs 29 %), več pa mutacij v genih *PIK3CA* in *MAP3K1*.

### **Luminalni B rak dojk**

Luminalni B rak dojk ima višje kazalce proliferacije (Ki-67, gradus) in višje tveganje ponovitve bolezni, ki se ponavlja ponovi prej (znotraj petih let po primarnem zdravljenju) kot pri luminalnem A podtipu. Občutljiv je tako na zdravljenje s kemoterapijo kot na hormonsko zdravljenje in kaže večjo občutljivost na predoperativno sistemsko kemoterapijo. Tudi vzorec zasevanja je bolj podoben HER2-pozitivnemu in trojno negativnemu podtipu z izjemo večje pogostosti skeletnih zasevkov.

Luminalni B rak dojk ima edinstven profil z večjo pogostostjo alteracij števila genskih kopij, DNK metilacij in somatskih točkastih mutacij, pogostejše so tudi kromosomske aberacije v primerjavi z drugimi podtipi.

### **HER2-pozitivni rak dojk**

HER2-pozitivni rak dojk je opredeljen s povečanim izražanjem onkogene *HER2*, ki je ključen pri mediaciji znotrajceličnih signalnih poti, spodbuja proliferacijo rakavih celic in zavira apoptozo (programirano celično smrt). HER2-pozitivni rak dojk spada med hitro rastoče rake dojk z visokimi kazalci proliferacije, bolezen se ponovi hitro (znotraj treh let po primarnem zdravljenju), zasevki večkrat zajemajo visceralne organe ter osrednje živčevje kot pri luminalnem podtipu. Zgodovinsko je HER2-pozitivni rak dojk veljal za podtip z manj ugodno prognozo, ki pa se je po odkritju trastuzumaba,

monoklonskega protitelesa proti receptorju HER2, pomembno izboljšala tako pri zgodnji kot razsejani obliki raka dojk.

Sistemsko zdravljenje vključuje kombinacijo anti-HER2 zdravljenja (primarno monoklonska protitelesa, kasneje v poteku zdravljenja tudi tarčna zdravila v obliki malih molekul) s kemoterapijo, v sklopu t. i. vzdrževalnega zdravljenja pri HR+ raku dojk tudi kombinacijo s hormonskim zdravljenjem.

### **Trojno negativni rak dojk**

Trojno negativni rak dojk je skupina bolezni, ki jih pravzaprav opredeljuje odsotnost tarč – tako hormonskih receptorjev kot receptorja HER2, kar v praksi pomeni odsotnost tarč za zdravljenje. Pri trojno negativnem raku dojk ne gre za eno samo bolezen, temveč za skupino bolezni, ki jim je skupno to, da jih na podlagi imunohistokemije ne moremo razvrstiti k ostalim trem podtipom. Od bioznačevalcev pri tej skupini pri metastatski obliki bolezni določamo status PD-L1 za odločitev glede zdravljenja z imunoterapijo in status zarodnih mutacij gena *BRCA* z namenom zdravljenja z zaviralci PARP (tako pri zgodnjem kot napredovalem trojno negativnem raku dojk). Določanje limfocitov, ki infiltrirajo tumor, ima dokazan vpliv na prognozo bolezni in odgovor na sistemsko zdravljenje, vendar ga v praksi (še) ne uporabljamo za optimizacijo sistemskega zdravljenja. Poleg samih rakavih celic je vedno večji del raziskav usmerjen tudi v bolj natančno opredelitev tumorskega mikrookolja, ki ima prav tako pomembno vlogo pri odgovoru na sistemsko zdravljenje.

Biološko gre pri trojno negativnem raku dojk za bolezen z bolj agresivnim potekom, višjim tveganjem za ponovitev bolezni, ki se ponavadi ponovi zgodaj po začetnem zdravljenju (znotraj treh let), višji je delež pojava oddaljenih zasevkov v pljučih in osrednjem živčevju kot pri drugih podtipih.

Trojno negativni rak dojk je že l. 2011 Lehmann na podlagi genskih podpisov razdelil najprej na šest molekularnih podtipov, nato je na podlagi dodatnih analiz določil štiri podtipe: bazalni 1, bazalni 2, mezenhimski (M), podtip luminalnega androgenega receptorja (LAR). Dokazal je, da se podtipi med seboj razlikujejo glede klinične slike, vzorca pojava oddaljenih zasevkov in imajo različen odgovor na sistemsko zdravljenje. Npr. bazalni 1 podtip ima

veliko višjo verjetnost patološkega popolnega odgovora na neoadjuvantno sistemsko zdravljenje (za 50 % v primerjavi z združenimi ostalimi podtipi), pojavlja se pri mlajših bolnicah kot npr. LAR. Klasifikacija je doživela več popravkov, tudi poskusov razvrstitve na podlagi zgolj imunohistokemičnih označevalcev – vendar zunaj študij v klinični praksi (še) ni zaživela. Boljša opredelitev podtipov znotraj trojno negativnega raka dojk bo v prihodnosti zagotovo vodila k optimizaciji sistema zdravljenja.

### **Nove entitete**

V zadnjih letih je z razvojem sistema zdravljenja, predvsem konjugatov protitelo-zdravilo, veliko govora o raku dojk z nizkim izražanjem receptorja HER2 (angl. *HER2-low breast cancer*), saj se je pokazalo, da so tudi določena anti-HER2 zdravila učinkovita pri bolnicah, ki imajo rak dojk sicer izhodiščno opredeljen kot HER2-negativen (bodisi HR+, bodisi trojno negativni podtip). Takih rakov dojk je kar 45–55 %. Pri raku dojk z nizkim izražanjem receptorja HER2 so na podlagi retrospektivnih podatkov pokazali, da ne gre za nov intrinzičen podtip raka dojk – bolezen se klinično obnaša kot predhodno omenjeni intrinzični podtipi, odvisno od izraženosti HR (torej bodisi kot HR+ RD (luminalni podtip) bodisi kot trojno negativni rak dojk). Konjugati protitelo-zdravilo (anti-HER2 monoklonsko protitelo z vezanim citostatikom, npr. trastuzumab derukstekan) so pri tej skupini bolnic po zdravljenju z zdravili izbora glede na intrinzičen molekularni podtip pokazali izboljšanje preživetja.

### **ZAKLJUČEK**

Za optimizacijo sistema zdravljenja, h kateri stremimo tako bolniki kot zdravstveno osebje, je potrebna natančna opredelitev lastnosti in razširjenosti raka dojk na osnovi patohistoloških ter slikovnih preiskav. V dobi molekularnih preiskav si pri odločitvi o sistemskem zdravljenju lahko pomagamo tudi z genskimi podpisi tumorja pri luminalnem podtipu. Po opredelitvi podtipa in bremena bolezni je pri vsaki bolnici potreben individualni pristop z namenom izboljšanja preživetja ter ohranitve ali izboljšanja kakovosti življenja. Nova dognanja na področju molekularnogenetskih preiskav tako tumorja kot

opredelitve tumorskega mikrokolja bodo v prihodnosti vodila v izboljšanje sistemskega zdravljenja in preživetja bolnic z rakom dojk.

## LITERATURA

Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (19):10869-74.

Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015; 24 Suppl 2: S26-35.

Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017; 28 (8):1700-12.

Perhavec A, ur. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021. Dostopno na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/smernice/Priporocila\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2021.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf)

Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018; 23 (5): 556-65.

Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (25): 2794-803.

Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157368.

Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, et al. Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112 (7): 708-19.

Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (17): 1951-62.