

# VLOGA NAPOVEDNIH DEJAVNIKOV PRI RAKU DOJK

## THE ROLE OF PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER

Iztok Takač

UDK/UDC 618.19-006.6-036

**DESKRIPTORJI:** dojka novotvorbe; dejavniki tveganja; prognoza

**DESCRIPTORS:** breast neoplasms; risk factors; prognosis

*Izvleček – Predstavljeni so dejavniki, ki jih na današnji stopnji razvoja znanosti uporabljamo pri načrtovanju zdravljenja raka dojke in predvidevanju poteka bolezni. Najpomembnejši samostojni napovedni dejavnik so maligne celice v področnih bezgavkah. Prizadetost višje ravni bezgavk, njihovo število in velikost ter prodor malignih celic skozi ovojnico manjša verjetnost preživetja. Dejavniki, ki se nanašajo na tumor in od katerih je v veliki meri odvisna usoda bolnice, so njegova velikost, histološki tip in zrelost. Prodor malignih celic v limfne in krvne žile dojke ter nekroza tumorja napovedujejo neugoden potek bolezni. Receptorji steroidnih hormonov v tumorju nam olajšajo izbiro kasnejšega sistemskega zdravljenja. Neugoden izid bolezni napovedujejo tudi intenzivna rast malignih celic, prisotnost receptorjev epidermalnega rastnega faktorja, onkogene c-erb B-2 in nekaterih proteaz.*

*Abstract – Presented are the factors used in planning breast cancer treatment and prognosing the course of disease at the present level of scientific development. The most significant independent prognostic factor is the presence or absence of malignant cells in regional lymph nodes. Affected lymph nodes at higher levels, their number and size as well as the penetration of malignant cells through the capsule all decrease the chance of survival. Factors relating to the tumor and on which the fate of the patient depends to a great extent are its size, histologic type and maturity. The penetration of malignant cells into lymph and blood vessels of the breast as well as tumor necrosis are prognostic factors of unfavorable progress of the disease. Steroid hormone receptors in the tumor simplify the choice of later systemic treatment. Poor outcome of the disease is also prognosed by intensive growth of malignant cells, the presence of epidermal growth factor receptors, of the oncogen c-erb B-2 and some proteases.*

### Uvod

V zadnjem času je postalo jasno, da na razvoj in potek raka dojke vplivajo številni dejavniki, s poznavanjem katerih lahko z določeno mero zanesljivosti napovemo nadaljnji potek bolezni, hkrati pa nam služijo kot pripomoček pri načrtovanju zdravljenja. Te dejavnike imenujemo napovedne, saj od njih zavisi napoved (prognoza) bolezni.

### Stanje regionalnih bezgavk

Regionalne bezgavke niso filter ali ovira za širjenje malignih celic (1). Oddaljeni zasevki se lahko pojavijo tudi brez prizadetosti pazdušnih bezgavk. Prisotnost ali odsotnost malignih celic v pazdušnih bezgavkah je najpomembnejši napovedni dejavnik ponovitve bolezni in preživetja. Na osnovi prizadetosti bezgavk se odločamo za adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo in/ali hormonsko terapijo (2). Na oceno stanja bezgavk vplivata natančnost kirurga in patologa.

Pri limfadenektomiji naj bi dobili za histološko preiskavo vsaj 10 bezgavk (3). Bolnice z rakom dojke lahko razdelimo v tri skupine: brez zasevkov v bezgavkah, z zasevki v eni do treh in z zasevki v štirih ali več bezgavkah. Desetletno preživetje bolnic prve skupine je okoli 75 % (4). Z večanjem števila pozitivnih bezgavk se manjša verjetnost preživetja. V drugi skupini je preživetje 72 %, v tretji pa le še 47 %. Če je prizadetih 10 ali več bezgavk, je petletno preživetje le 27 %, desetletno pa še nekoliko manjše.

Razen števila pozitivnih bezgavk je pomembna tudi njihova lokalizacija. Preživetje se manjša z višanjem nivoja, kjer so bezgavke z zasevki. Pri zasevkih v nivoju I je petletno preživetje 65 %, v nivoju II 45 % in nivoju III le 24 % (5).

Med dejavniki tveganja, ki napovedujejo neugoden izid bolezni, so še prodor malignih celic skozi ovojnice bezgavk, infiltracija okolnega tkiva in rast maligne tkiva v bezgavkah. Pomembna je tudi velikost zasevkov. Mikrometastaze (< 2 mm) dajejo boljše napoved preživetja kot makrometastaze (> 2 mm) (6).

## Velikost tumorja

Velikost tumorja vpliva na pogostnost zasevkov v bezgavkah in preživetje bolnic. Tumorji, manjši od 5 mm (pT1a), zelo redko zasevajo. Z večanjem tumorja se tudi večja verjetnost zasevanja v bezgavke. Pri tumorjih, velikih 6–10 mm (pT1b), lahko računamo z zasevki v bezgavkah v 10 %, 11–20 mm (pT1c) v 30–40 % in 21–50 mm (pT2) v 60 %. Desetletno preživetje bolnic s tumorji, manjšimi od 2 cm (pT1), je okoli 79 %, z večjimi od 5 cm (pT3) pa le 25 %.

## Vrsta tumorja

Rake dojke razvrščamo v neinvazivne (in situ) ter invazivne. Oboji so lahko duktalni ali lobularni.

Za napoved poteka bolezni je najpomembnejše razlikovanje med neinvazivnimi in invazivnimi raki. Pri neinvazivnih ležijo maligne celice znotraj bazalne membrane acinusov ali duktusov. Zato je zasevanje tovrstnih rakov praktično nemogoče.

Lobularni rak in situ je multicentričen v 80 % in bilateralen v 70 %, kar moramo upoštevati pri načrtovanju zdravljenja.

Okoli 85 % invazivnih rakov je duktalnega porekla. Med njimi imajo ugodno napoved mucinozni, medularni, tubularni in papilarni rak (petletno preživetje 65–70 %), slabšo pa skirozni rak (petletno preživetje 60 %). Invazivni lobularni rak predstavlja okoli 15 % vseh invazivnih rakov dojke. Nekateri smatrajo, da imajo bolnice s tovrstnim rakom slabše možnosti preživetja (7).

Multifokalnost malignoma je vzrok prisotnosti rezidualnih tumorskih žarišč v okolnem tkivu po operativni odstranitvi tumorja pri okoli 63 % bolnic, operiranih s konservirajočimi operacijami (8). Zaenkrat ni mogoče z gotovostjo identificirati skupine bolnic brez rezidualnih malignih infiltratov.

## Diferenciacija tumorja

Diferenciacijo tumorja ugotavljamo s preučevanjem histološke zgradbe in citoloških lastnosti malignih celic. Mednarodno uveljavljen sistem ocene zrelosti (grading) sta vpeljala Bloom in Richardson (9). Upošteva lastnosti primarnih tumorjev, kot so obsežnost tvorbe tubulov in papil, pleomorfizem, anizonukleozna in pogostnost mitoz. Lastnosti se točkujejo subjektivno, narkar se tumor razvrsti v eno izmed treh skupin. V prvi skupini (G1) so dobro diferencirani, v drugi (G2) zmerno in v tretji (G3) slabo diferencirani tumorji. Obstaja premo sorazmerje med stopnjo zrelosti in preživetjem bolnic z rakom dojke.

Lindtner navaja desetletno preživetje bolnic z dobro diferenciranimi tumorji v 70 %, z zmerno diferenciranimi v 58 % in s slabo diferenciranimi tumorji v 36 % (10).

## Prodor v limfovaskularne prostore

Limfne žile potekajo vzporedno z manjšimi in večjimi duktusi v smeri proti bradavici. Prodor skozi bazalno membrano omogoči malignim celicam vstop v limfne žile in nadaljnji razsoj. Vstop celic v limfni sistem je pomemben neugoden dejavnik razvoja bolezni (11). Pri bolnicah z malignimi celicami v limfnih žilah sta obdobje do ponovitve in čas preživetja krajša (12).

Prodor malignih celic v krvne žile opisujejo v 5–46 % (13). Vene so prizadete pogosteje kot arterije. Prodor v žile je pogostejši pri slabo diferenciranih tumorjih z zasevki v bezgavkah (14).

## Nekroza tumorja

Invazivni raki, ki nekrotizirajo, bistveno poslabšajo možnost preživetja bolnic (15). Nekroza tumorja je premosorazmerna z velikostjo in obratnosorazmerna s stopnjo diferenciacije tumorja (16).

## Hormonski receptorji

Določanje citoplazmatskih receptorjev steroidnih hormonov priporočamo predvsem zaradi kasnejšega sistemskega zdravljenja. Mnenja o napovedni vrednosti receptorjev so deljena. Estrogenski receptorji (ER) sami nimajo napovedne vrednosti za preživetje (17). Nasprotno pa so progesteronski receptorji (PR) značilen neodvisen napovedni dejavnik za obdobje brez ponovitve in preživetje. V primeru ponovitve so ER pomembnejši od PR za napoved preživetja (18).

Bolnice z ER in PR v tumorjih imajo boljše možnosti preživetja od tistih, ki imajo samo eno vrsto receptorjev. Najslabšo možnost preživetja imajo bolnice s tumorji brez hormonskih receptorjev.

Ali je dolgotrajno izboljšanje prognoze pri bolnicah z rakom dojke po zdravljenju s tamoksifenom posledica samo antiestrogenskega ali tudi estrogenskega učinka, zaenkrat še ne vemo (19). Znano je namreč, da tamoksifen ne deluje le antiestrogeno, pač pa tudi estrogeno.

## Proliferacija celic

V zadnjem času se kopičijo izsledki številnih raziskav kinetike tumorskih celic in biologije tumorjev. Proliferativno sposobnost raka dojke skušajo razložiti s preučevanjem različnih dejavnikov, vezanih na celični ciklus. Za preučevanje rasti celic se uporabljajo različne tehnike.

Tehniko z označevanjem timina lahko izvajamo le na svežem tkivu. Neuporabna je za zmrznjena ali fiksirana tkiva, ki pa jih lahko analiziramo z DNA-pretočno citometrijo. DNA-pretočna citometrija omogoča ugotavljanje deleža celic v fazi sinteze DNA (faza

S) in ugotavljanje aneuploidije. Pri slabo diferenciranih aneuploidnih tumorjih brez estrogenskih receptorjev je večji delež celic v fazi S. Bolnice z manjšim deležem celic v fazi S in diploidnimi tumorji imajo obdobje brez ponovitve daljše, možnost preživetja pa večjo (20).

Intenzivnost celične rasti lahko ugotavljamo tudi z imunohistokemičnimi metodami, pri katerih uporabljamo monoklonska protitelesa proti nekaterim jedrnim antigenom, ki so izraženi v fazah celične rasti (21). Z imunohistokemičnimi metodami lahko dokazujemo tudi različne strukturne proteine. Ker so mnoge beljakovine bolj ali manj značilne za posamične vrste človekovih celic, lahko z dokazom specifičnih beljakovin natančneje opredelimo smer, v katero se diferencirajo tumorske celice, ki so sicer brez posebnih morfoloških značilnosti, in tako utemeljeno sklepamo o fenotipu (22).

Pogostnost celičnih mitoz je, skupaj z velikostjo tumorja, celo zanesljivejši napovedni dejavnik poteka bolezni kot so stanje bezgavk, ploidijska DNA in srednja površina celičnih jeder (23).

## Receptorji epidermalnega ravnega faktorja

Epidermalni rastni faktor (EGF) je polipeptid, ki vzpodbuja rast benignih in malignih celic v epitelnih in mezenhimskih tkivih, kjer se nahajajo receptorji zanj (EGF-R) (24). EGF-R najdemo pri 35 % rakov dojk (25). Količina EGF-R je obratnosorazmerna količini ER. Raki dojk, ki so EGF-R-pozitivni, so navadno ER-negativni. Raki, ki vsebujejo veliko EGF-R, imajo slabo napoved za potek bolezni (26). To velja tako za obdobje brez bolezni, kot za skupno preživetje (27).

## Onkogen c-erb B-2

Onkogen c-erb omogoča kodiranje transmembrankega proteina, to je proteina erb. Protein erb B-2 ima podobno strukturo kot EGF-R. Ugotovili so, da imajo geni neu, c-erb B-2 in HER-2 isto lokacijo na kromosomu (28).

Izraženost onkogenega c-erb B-2 je prisotna pri 20–30 % rakov dojk. Prekomerna sinteza proteina c-erb B-2 je povezana s slabo diferenciranimi tumorji in zasevki v bezgavkah, ob stanju bezgavk pa je najpomembnejši napovedni dejavnik obdobja brez ponovitve in preživetja bolnic z rakom dojk (29).

Sinteza proteina c-erb B-2 je v premem sorazmerju z velikostjo tumorja in prizadetostjo bezgavk (30).

## Proteaze

To so encimi, ki razgrajujejo proteine. Z njimi maligne celice razgradijo zunajcelični matriks in bazalno membrano, kar jim omogoči nadaljnji razvoj. Med

proteaze sodi tudi katepsin D, ki ga izločajo tumorske celice. V ER-pozitivnih tumorjih estrogeni povečajo izločanje katepsina D. Nekateri smatrajo, da so povečane količine katepsina D neodvisni napovedni dejavnik zgodnje ponovitve in krajšega preživetja, kar je še bolj izraženo pri bolnicah brez zasevkov v bezgavkah (31). V raziskavi, ki je zajela 346 bolnic z rakom dojk, niso mogli potrditi napovedne vrednosti katepsina D na obdobje brez bolezni in skupno preživetje (32).

## Sklep

Zaključimo lahko, da so med številnimi dejavniki, s katerimi skušamo napovedati potek raka dojk, trenutno najpomembnejši velikost in histološki tip tumorja ter zasevki v pazdušnih bezgavkah. Prisotnost ER in PR je bolj kot za napoved poteka bolezni pomembna za izbiro ustreznega načina zdravljenja. Očna zrelost in nekroze tumorja ter prodora malignih celic v endotelne prostore poveča zanesljivost napovedi. Vrednost pokazateljev celične rasti in nekaterih peptidov v oceni napovedi poteka bolezni še ni povsem pojasnjena.

V prihodnosti lahko pričakujemo tudi nadaljnji razvoj tehnik in metod za združevanje posameznih dejavnikov v informacijo, ki jo bomo lahko z visoko stopnjo zanesljivosti uporabili za napoved poteka bolezni pri vsaki posamezni bolnici.

## Literatura

1. Fisher B, Fisher ER, Redmond C et al. Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7: 147–59.
2. Snoj M. Kirurgija varovalne bezgavke. *Onkologija* 1998; 2: 46–7.
3. Robert NJ. Adjuvant therapy in breast cancer. In: Marchant DJ ed. *Contemporary management of breast disease II: breast cancer. Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 693–707.
4. Fisher ER, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4), 5: significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer* 1978; 42: 2032–8.
5. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; 8: 776–8.
6. Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971; 173: 44–6.
7. Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1973; 31: 110–6.
8. Majdič E. Radioterapija pri raku dojk. In: Fras AP ed. *Onkologija. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo Onkološkega inštituta v Ljubljani*, 1994: 185–90.
9. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have followed 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359–73.
10. Lindtner J. Raki dojk. *Med Razgl* 1991; 30: 263–77.
11. Hutter RVP. The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 1980; 46: 961–76.
12. Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0): assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 937–62.

13. Friedell GH, Betts A, Sommers SC. The prognostic value of blood vessel invasion and lymphocyte infiltrates in breast carcinoma. *Cancer* 1965; 18: 164–72.
14. Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212–8.
15. Carter D, Pipkin RD, Shepard RH, Elkins RC, Abbey H. Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast. *Am J Surg Path* 1978; 2: 39–46.
16. Carlomagno C, Perrone F, Lauria R et al. Prognostic significance of necrosis, elastosis, fibrosis and inflammatory cell reaction in operable breast cancer. *Oncology* 1995; 52: 272–7.
17. Alexieva-Figusch J, van Putten WLJ, Blankenstein MA, Blonkvan der Wijst J, Klijn JG. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterone receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer* 1988; 61: 758–68.
18. Pearson OH, Gordon NH, Hubay CA, McGuire WL. Estrogen receptors and prognosis of breast cancer. In: Hollander VP, ed. *Hormonally responsive tumors*. New York: Academic Press, 1985: 487–503.
19. Uršič-Vrščaj M, Čufer T, Bebar S. Ali lahko svetujemo nadomestno hormonsko zdravljenje pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi raka? *Onkologija* 1997; 1: 66–8.
20. Gentili C, Sanfilippo O, Silvestrini R. Cell proliferation and its relationship to clinical features and relapse in breast cancers. *Cancer* 1981; 48: 974–9.
21. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13–22.
22. Golouh R. Molekularna patologija – zakaj jo rabimo? *Onkologija* 1998; 2: 43–5.
23. Biesterfeld S, Noll I, Noll E, Wohltmann D, Bocking A. Mitotic frequency as a prognostic factor in breast cancer. *Hum Pathol* 1995; 26: 47–52.
24. Ulbrich A, Coussens L, Hayflick JS et al. Human epidermal growth factor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A 431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 1984; 309: 418–25.
25. Fitzpatrick SL, La Chance MP, Schultz GS. Characterisation of epidermal growth factor receptor and action on human breast cancer cells in culture. *Cancer Res* 1984; 44: 3442–7.
26. Sainsbury JR, Malcolm AJ, Appleton DR, Fardon JR, Harris AL. Presence of epidermal growth factor receptor as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1225–8.
27. Newby JC, A'Hern RP, Leek RD, Smith IE, Harris AL, Dowsett M. Immunohistochemical assay for epidermal growth factor receptor on paraffin-embedded sections: validation against ligand-binding assay and clinical relevance in breast cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1237–42.
28. Coussens L, Yang-Feng TI, Liao Y et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132–9.
29. Paik S, Hazan R, Fisher ER et al. Pathological findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Protocol B-06): prognostic significance of 185 Kd erb B-2 overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103–12.
30. Delarue JC, Terrier P, Terrier-Lacombe MJ, Mouriesse H, Gotteand M, May-Levin F. Combined overexpression of c-erb B-2 protein and epidermal growth factor receptor (EGF-R) could be predictive of early and long-term outcome in human breast cancer: a pilot study. *Bull Cancer Paris* 1994; 81: 1067–77.
31. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Chirgwin JM, McGuire WL. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 297–302.
32. Crombach G, Ingenhorst A, Gohring UJ et al. The prognostic significance of cathepsin D in primary breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 545–51.