

Rinnavähi ravi arengusuunad

Peeter Padrik, Evelyn Eelma, Jaak Lehtsaar – TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

rinnavähk, haigestumus, ravi

Rinnavähk on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja naistel. Vaatamata haigestumuse kasvule on arenenud riikides saavutatud tänu paremale skriiningule ja ravile rinnavähki suremuse vähenemine. Rinnavähi ravis rakendatakse tänapäeval nii kirurgilist, kiiritus- kui ka medikamentooset ravi. Käesolev ülevaateartikkel vaatlleb rinnavähi ravi hetkeseisu ja arengusuundi. Kirurgilises ravis on peamiseks muutuseks nn valvur-lümfisõlme biopsia rakendamine, medikamentoosne ravi on arenenud hormoon-, keemia- ja bioloogilise ravi kompleksse ja individualiseeritud kasutuse suunas.

Kui varem võis rinnavähki pidada arenenud riikide probleemiks, siis tänapäeval on rinnavähk üle maailma sagedasim pahaloomuline kasvaja naistel. Aastas haigestub rinnavähki maailmas 1,1 miljonit ja sureb rinnavähi tõttu 410 000 inimest (1). Euroopas moodustas rinnavähk 2006. aastal 28,9% kõigist naiste pahaloomulistest kasvajatest (429 900 esmasjuhtu) (2), Eestis oli viimaste andmete kohaselt (2003. aasta) 611 esmasjuhtu (19% kõigist pahaloomulistest kasvajatest naistel) (3). Suurenenud haigestumust rinnavähki viimase poole sajandi vältel on seostatud faktiga, et naised sünnitavad vähem ja lükkavad esmassünnitust edasi, samuti muutustega rinnaga toitmisarjumas ja ema dieedis (4). Vaatamata haigestumise kasvule on arenenud riikides rakendatud haiguse varajase diagnoosimise paremate ravimeetodite kasutuselevõtt viinud rinnavähki suremuse selge vähenemiseni (2), EURO CARE-4 uuringu andmetel aastatel 2000–2002 diagnoositud juhtude põhjal oli rinnavähiga haigete 5 aasta elulemus 79,0% (5).

Varajases staadiumis rinnavähi ravi Kirurgiline ravi

Varajases staadiumis rinnavähki ravitakse kirurgiliselt radikaalse mastektomia või rinda säilitava ravi meetoditega. Rinda säilitavaks raviks on sektoraalne resektsioon koos aksillaarse lümfadenektoomiaga, millele järgneb kiiritusravi. Paljude randomiseeritud prospektiivsete kliiniliste uuringute tulemuste

põhjal on väga selge, et rinda säilitav ravi on elulemusnäitajate poolest niisama tõhus kui mastektomia (6). Rinda säästev operatsioon koos rinnakudede plastikaga muudab kõige vähem rinna kuju, on vähima traumaga ning seega kõige patsiendisõbralikum meetod. Vastunäidustusteks rinda säilitavale ravile on mitmekordelised ja ka suured (>3–4 cm) kasvaja suhteliselt väikeses rinnanäärmes.

Nii radikaalse mastektomia kui ka rinda säästva operatsiooni korral tehakse ka aksillaarne lümfadenektoomia. Lümfadenektoomia on vajalik, sest tüüpiliselt levib rinnavähk esmalt lähimatesse regionaalsetesse lümfisõlmedesse, samuti on aksillaarsete lümfisõlmede seisund rinnanäärme kartsinoomi korral üks olulisemaid prognostilisi tegureid. Samas on aksillaarne lümfadenektoomia patsiendile traumaatiline, tüsistusteohlik ja pikka taastumisperioodi nõudev protseduur, millega kaasneb operatsioonijärgses perioodis pikaajaline lümfiserooni eritus, kaenlaaluste jäikade liidete ja nendest tingitud jäseme liikumishäire risk ja potentsiaalne võimalus ülajäseme lümfödeemi tekkeks. Sageli selgub metastaaside esinemine või mitteesinemine aksillaarsetes lümfisõlmedes alles histoloogilise lõppuuringu käigus. Haiguse varases staadiumis, mille puhul ei esine lümfisõlmedes metastaase, on aksillaarne jäseme lümfadenektoomia seega ebavajalik üleravi.

Probleemi lahendamiseks on kasutusele võetud nn vahimees- või valvur-lümfisõlme biopsia (ingl

sentinel node biopsy), mis võimaldab ühe või väikese arvu lümfisõlmede uuringuga selgitada metastaaside olemasolu ja täieliku lümfadenektoomia vajaduse (7). Valvurlümfisõlme seisund peegeldab piisavalt täpselt ülejäänud lümfisõlmede staatust, protseduuri valenegatiivsuse määr on väike (8). Protseduuri vastunäidustuseks on kliiniliselt metastaasikahtlase lümfisõlme leidumine regionaalses lümfibasseinis ja suur algkõlle (>2–3 cm), eeliseks täieliku lümfadenektoomia ees on väiksem operatsioonitrauma, patsiendi kiirem paranemine ja tüsistuste väiksem esinemissagedus. Valvurlümfisõlm leitakse spetsiaalse käsigammaanduri (Neo2000) abil, kasutades radioaktiivset markerit Tc-99m ja värvainet, mida süstitakse intrakutaanselt tuumori kohale.

Valvurlümfisõlme biopsia rakendamine nõuab nn õppekõvera läbimist, mille jooksul tehakse lisaks biopsiale kvaliteedikontrolliks ka täielik lümfadenektoomia. Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinikus on õppekõver (18 protseduuri) läbitud ja valvurlümfisõlme biopsia alates 2007. a maist rutiinses kliinilises kasutuses. Praeguseks on tehtud kokku 43 protseduuri.

Kiiritusravi rakendatakse täiendava lokaalse ravina rinda säilitava ravi kompleksis, aga ka mastektoomia järel, kui esineb aksillaarselt 4 või rohkem metastaasi või on olnud tegemist ulatusliku algkoldega (infiltratiivsed ja üle 5 cm diameetriga kasvaja) (9).

Medikamentoosne ravi

Lisaks lokaalsele ravile soovitatakse enamikule patsientidest süsteemset adjuvantravi kasvaja metastaaside tekke riski vähendamiseks ja sellega elulemuse parandamiseks. Võib öelda, et tegu on nüüdisaegse individualiseeritud ravi põhimõttega, sest sobiva ravivariandi leidmiseks arvestatakse paljude parameetritega: patsiendi vanus, menstruaaltsükli iseärasused, üldseisund, kaasnevad haigused, kasvaja suurus ja selle diferentseerumisaste, aksillaarsete lümfisõlmede, östrogeen-, progesteron- ja HER2-retseptorite

staatuse (9). Kasutatakse nii hormoon-, keemia- kui ka bioloogilist ravi, tavaliselt kombinatsioonis.

Adjuvantses hormoonravis östrogeen- ja/või progesteronretseptor-positiivsetel patsientidel on pikka aega standardraviks olnud tamoksifeen. Aktsepteeritavaks alternatiiviks või täienduseks tamoksifeenile on postmenopausis patsientidel saanud aromataasi inhibiitorid (anastrosool, letrosool, eksemestaan), mida vastunäidustuste puudumise korral peaks operatsioonijärgses perioodis saama enamik hormoontundlike kasvajatega patsiente. Optimaalne hormoonravi kasutuskeem ei ole praegu teada, mistõttu on aktsepteeritavad nii kohene hormoonravi aromataasi inhibiitoritega kui ka tamoksifeeni asendamine nendega pärast 2–3 raviaastat või nn pikendatud adjuvantravi pärast viiendat tamoksifeenravi aastat. Premenopausis naistel kasutatakse ka ovaariumite funktsiooni supressiooni, nn medikamentoosset kastratsiooni gonadotropiini vabastajahormooni analogiga (gosereliin).

Et vastata paremini küsimusele, kes ja millises ravist saavad parimat kasu, on uuringutes kasutatud mitmeid molekulaarmarkereid, et ravi paremini individualiseerida. Üheks näiteks siin on Oncotype DX test, mis rajaneb 21 geeni RT-PCR analüüsil. Oncotype DX testi ennustava väärtuse hindamiseks on käimas ulatuslik III faasi randomiseeritud TAILORx uuring, kus ilma metastaasideta östrogeenretseptor-positiivsete kasvajatega patsiendid on jagatud testi alusel kaheks: väikse riskiga (rakendatakse ainult hormoonravi) ja suure riskiga rühmaks (hormoonravi ja keemiaravi). Potentsiaalselt võimaldaks see ravi skeeme oluliselt täpsustada, vältides nii kemoterapia üle- kui ka alaravi.

Adjuvantses keemiaravist saavad suurimat kasu premenopausis patsiendid, kuid uuringud on näidanud elulemuse paranemist ka kõigis menopausaalses eas patsientide alarühmades (10). Laiemalt on kasutatud antratsükliinidel (doksorubitsiin ja epirubitsiin) rajanevat raviskeemi. Viimase aja edasiminekuks adjuvantses keemiaravis on aga seotud taksaanide (paklitaksel, dotsetaksel) ja nn doosi-tiheda ravi kasutuselevõtuga suure ris-

kiga rinnavähihaigetel. Doosi-tihe ravi tähendab siinkohal tavapärase 3nädalaste ravikuuride vahel lühemaid vaheperioode koos profülaktilise granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva raviga febrilise neutropeenia vältimiseks.

Suurim rinnavähi adjuvantravi areng viimastel aastatel on seotud nn bioloogilise raviga humaniseeritud monoklonaalse antikeha trastuzumabi rakendamiselega HER2 retseptori üleekspressiooniga kasvajate korral. On teada, et HER2 üleekspressioon seostub haiguse halvema prognoosiga. Viis olulist randomiseeritud uuringut näitasid trastuzumabi lisamisel keemia- ja hormoonravile haiguse taastekke riski ligikaudu 50%-list vähenemist (11–14). Praegu on soovituslik ravipikkus trastuzumabiga 1 aasta.

Metastaseerunud rinnavähi ravi

Kaugelearenenud rinnavähi korral on ravi eesmärgiks saavutada elulemuse pikendamine hea elukvaliteedi ja kasvajast tingitud sümptomite kontrolliga. Sarnaselt adjuvantraviga arvestatakse siin ravi määramisel mitmete patsiendi (vanus, menstruaalstaatus, kaasuvad patoloogiad) ja kasvaja (hormoon- ja HER2-staatus, metastaaside paige, ulatus ja sümptomaatika) parameetritega, aga lisaks ka varasema raviga. Kasvaja progresseerumisel on võimalik rakendada mitmeid raviskeeme eesmärgiga säilitada võimalikult pikaajaline haiguse remissioon.

Hormoonretseptor-positiivsete kasvajate korral on algseks valikraviks antiöstrogeenne hormoonravi. Lisaks tamoksifeenile kasutatakse premenopausis patsientidel kirurgilist või medikamentoosset kastratsiooni, menopausis patsientidel lisaks aromataasi inhibiitoreid. Võrreldes tamoksifeeniga annab ravi aromataasi inhibiitoritega parema ravivastuse ja ka veidi paremad elulemusnäitajad. Uuemana on lisandunud täiendava antiöstrogeense agendina fulvestrant, mida kasutatakse varasema hormoonravi suhtes tekkinud kasvaja raviresistentsuse korral.

Keemiaravis on metastaatilise rinnavähi korral kõige enam kasutatavad dotsetakseel ja antratsükliinid

(doksorubiin ja epirubiin). Lõplikult ei ole seni selge, kas kasutada keemiaravimeid järjestikuste monoterapiatena või kombinatsioonis. Üldiselt annavad kombinatsioonid parema ravivastuse ja pidurdavad haiguse progresseerumist, kuid on toksilisemad. Nii on näidanud elulemuse paranemist kapetsitabiini lisamine dotsetakseelravile (15), hilisemates uuringutes on näidanud suuremat efektiivsust gemtsitabiini lisamine paklitakseelile ja dotsetakseelile.

Sarnaselt adjuvantraviga kuulub HER2-positiivsete patsientide valikravisse trastuzumab, mis on näidanud efektiivsust nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis keemiaraviga. Kõige sagedamini kasutatakse trastuzumabi kombinatsioonis taksaanidega. Kuivõrd trastuzumab-ravi näol on tegemist nn märklaud- või suunatud raviga (ravim on loodud blokeerima konkreetset retseptorit), on ka lähiaja edasised arengusuunad metastaatilise rinnavähi ravis seotud suuresti analoogsete bioloogiliste preparaatidega. Lapatiniib on uus suukaudne HER1- ja HER2-retseptorite türosiinkinaasi inhibiitor, mis on näidanud efektiivsust HER2-positiivse trastuzumab-resistentse rinnavähi korral, parandades ravivastust ja pidurdades haiguse progresseerumist kombinatsioonis kapetsitabiiniga. See kombinatsioon on tõhusam võrreldes kapetsitabiini kasutamisega monoterapiana (16). Alanud on uuringud lapatiniibiga rinnavähi adjuvantravis.

Teadaolevalt on angiogeneesil oluline roll kasvaja levikul ja metastaseerumisel. Vaskulaarne epiteliaalne kasvutegur (VEGF) on üks angiogeneesi aktivaatoritest. Bevacizumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis blokeerib VEGF-retseptoreid. Bevacizumabi lisamine keemiaravile paklitakseeliga on näidanud ravivastuse statistiliselt tõepärasest paranemist ja on seetõttu lisandunud metastaatilise rinnavähi ravi kompleksis.

Ehkki metastaseerunud rinnavähk on endiselt raskesti ravitav haigus, annab uute bioloogiliste ravimite areng lootust muuta ravi tõhusamaks.

Kirjandus

1. GLOBOCAN 2002 database. In: <http://www-dep.iarc.fr/>.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
3. Eesti Vähiregister 2006.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray, et al. Cancer statistics, 2004. *CA: a cancer journal for clinicians* 2004;54:8–29.
5. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncology* 2007;8:784–96.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *NEJM* 2002;347:1233–41.
7. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345–50.
8. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *NEJM* 2003;349:546–53.
9. Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133–44.
10. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol* 2006;10:59–62.
11. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2005;353:1673–84.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2005;353:1659–72.
13. Nabholz JM, Reese DM, Lindsay MA, et al. HER2-positive breast cancer: update on Breast Cancer International Research Group trials. *Clin Breast Cancer* 2002;Suppl 2:S75–9.
14. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *NEJM* 2006;354:809–20.
15. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812–23.
16. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *NEJM* 2006;355:2733–43.

Summary

Advances in breast cancer therapy

Breast cancer is the most common malignancy among females worldwide. Despite an increase in incidence, a decrease in mortality from breast cancer is achieved in developed countries owing to better screening and therapy. Breast cancer therapy is a complex of surgical therapy, medical therapy and radiotherapy. The current article gives an overview of current advances and pos-

sible developments in breast cancer therapy. Surgical therapy has moved in the direction of less aggressive procedures using conservative surgery and sentinel node biopsy. Medical therapy comprises hormonal, biological and chemotherapy in adjuvant and metastatic settings. Treatment decisions are tailored using different prognostic and predictive characteristics.

peeter.padrik@kliinikum.ee