

A gyulladásoos emlőrák komplex kezelése

Szántó János, Tóth Judit

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkológiai Tanszék, Debrecen

Az összes emlődaganat 2-5%-át képviselő gyulladásoos emlőrák az emlődaganatokkal foglalkozó klinikai onkológia külön fejezete, hiszen gyors progrediálása, rövid anamnesztikus ideje a többi altípustól eltérő. Összetett kezelése külön elbírálást igényel. Terápiájában a műtétet megelőző citotoxikus kezelés játszik főszerepet. Megfelelő remissziót követően műtét és sugárterápia jön szóba. A komplex kezelés eredményeként a várható 5 éves túlélés mintegy 50%-os, s az új gyógyszerek bevezetésével, a farmakogenomikai összetevők jobb megismerésével a hatékonysága remények szerint fokozható lesz. *Magyar Onkológia 50:303-307, 2006*

Inflammatory breast cancer represents 2-5% of all malignant breast lesions. Its rapid progression, the rather short medical history of the disease is unique and seems to be very typical. The combined modality treatment of inflammatory breast cancer is a special challenge for the medical oncologists. Preoperative chemotherapy is of great importance. After getting fair remission, surgery and radiotherapy should be delivered. With combined modality therapy the 5-year overall survival is about 50%. Knowing more pharmacogenomical details on the disease and delivering new medicaments the effectiveness of the treatment will be further enhanced. *Szántó J, Tóth J. Complex treatment of inflammatory breast cancer. Hungarian Oncology 50:303-307, 2006*



Bevezetés

A gyulladásoos emlőrák (GYE) a helyileg előrehaladott emlődaganat sajátos formája. A betegség anamnesztikus ideje mindössze néhány hét vagy pár hónap, s ennek megfelelően semmi esetre sem merülhet fel a több éves elhanyagolódás kérdése. A megjelenési kép szinte a végleges diagnózist is magában hordozza, hiszen a bőr sötétrózsaszín-vöröses livid elszínezettsége szinte kizárólagosan csak ebben a kórformában fordul elő. Az esetek jelentős részében az emlő egészének mintegy 30-40%-a érintett. Az elszínezettség mellett a bőr megvastagodása, melegsége, beszűrtsége, tömörsége figyelhető meg. Az ún. nancshéjtünet éppen a bőr infiltráltságából, az egyébként nem látható pórusok megfigyelhetővé válásából származik. Ritkábban a mellkasfal érintettsége is tapasztalható. A betegek átlagos életkora 50-60 év, s a diagnózis felállításától a halálig eltelt időszak körülbelül 36-40 hónapnak felel meg. A terhesség/szoptatás nem fokozza a GYE

kialakulásának valószínűségét, s a kórkép családi halmozódása sem figyelhető meg (12).

Diagnózis, differenciáldiagnózis, stádiummeghatározás

A jellegzetes, a bevezetésben taglalt bőrelváltozások és a betegség rövid anamnesztikus ideje önmagában is felveti a GYE lehetőségét. A vékonytű-biopszia az esetek egy részében nem ad kellő felvilágosítást, de a legtöbb esetben az invazív ductalis carcinoma képét mutatja. A fizikális vizsgálat az érintettek túlnyomó többségében azonos oldali axilláris nyirokcsomó-infiltráltságot bizonyít. A megnagyobbodott nyirokcsomók az esetek egy részében egymással összekapcsolódva fájdalmas hónaljráki duzzanatot jelentenek. A mammográfia túlnyomó többségben kóros opaleszcenciát mutat, s az érintettek mintegy 10%-ában fordul elő a gyulladás képe, mely a bőr megvastagodásából áll. Az ultrahang is a malignitás lehetőségét veti fel, diffúz árnyékoltság képében. Bár a ránézésoos kép is szinte biztos, a további kezelést illetően a kiterjedést meghatározó ún. staging vizsgálatok nem mellőzhetők (abban az esetben például, ha szervi áttétek állnak fenn, egyszer s mindenkorra kizárhatóvá válik a műtéti beavatkozás lehetősége, s értelmetlen a beteg túlélése szempontjából végzett helyi sugárkeze-

Közlésre érkezett: 2006. augusztus 1.
Elfogadva: 2006. november 22.

Levelezési cím: Dr. Szántó János,
Debreceni Egyetem OEC, Onkológiai Tanszék,
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: szanto@axelero.hu

lés is). Differenciáldiagnosztikai szempontból az atopiás dermatitis, a psoriasis, az ekzema, a lupus erythematosus, az orbánc lehetőségére merülhet fel. Ezek az eltérések azonban csak ritkán érintik önmagában az emlőt, s a bőrbíopszia az esetek túlnyomó többségében a fenti eltéréseket kizárja. Az antibiotikus kezelés a gyulladással komponens esetleg átmenetileg csökkentve rövid ideig hatékonyan tűnik, de az ismételt, napokon belül megjelenő romlás végül a GYE képéhez vezet. Szemben a helyileg előrehaladott emlőrákkal a GYE általában fiatalabb betegeket érint, rosszabb prognózisú, több hormonreceptor-negatív daganatsejtet tartalmaz, mint a másik változat.

A gyulladással emlőrák kezelése

A GYE sebészi ellátása mind a mai napig nem teljesen egyértelmű. A korábban általánosan elfogadva is helyi eltérésnek tartott emlőrák kezelése a lehető legnagyobb radikalitású sebészi beavatkozásból állt (10). Később egyre inkább a lokálisan reprezentatív szisztémás megbetegedés képe körvonalazódott, s az emlőrákot, mint rendszerbetegség helyi megjelenését kezdték taglalni (8). Haagensen (8) leírása szerint a 30 GYE-vel operált beteg átlagos túlélése 19 hónapnak bizonyult, s mindössze 1 beteg élt a műtétet követő 68 hónapig. Treves (17) 114 betegből álló csoportjában az 5 éves túlélés 3,5%-nak bizonyult a tisztán radikális emlőműtéten átesett betegeknél. A rossz túlélési eredmények feltehetően nem a műtét során leszakadó, s rövid időn belül távoli áttétet képező daganatsejtek jelentős agresszivitásából származnak, hanem a műtétet megelőző nem megfelelő staging vizsgálatok értékeléséből adódnak.

Az önmagában végzett sugárkezelés az ösztülélés tekintetében eredménytelennek mondható, hiszen a csak radioterápiában részesülők túlélése 4-20 hónap között ingadozik (11). Nem szabad figyelmen kívül hagyni azonban azt, hogy sugárterápia segítségével a helyi eltérés befolyásolható, de, különösen nagyobb adagok esetében, bőrnecrosis, fibrosis, bordanecrosis, a brachialis plexus károsítása, karoedema árán (15).

Számtalan túlélési, illetőleg lokális kozmetikai vizsgálat tárgyát képezte a GYE önmagában végzett műtete. Fields és munkatársai (6) 107 áttétmentes betegben több karú vizsgálatot végeztek. A véletlenszerűen besorolt betegek vagy csak sugárkezelést, vagy műtétet és sugárkezelést, kemoterápiát és radioterápiát, vagy kemoterápiával egybekötött műtétet és radioterápiát kaptak. A 30 hónapos utókövetés során azt állapították meg, hogy a 3 modalitást kapó betegek esetében szignifikánsan hosszabb túlélés volt látható mind a betegségmentes-, mind az ösztülélés esetében (6). Chevallier és munkatársai (2) megállapították, hogy azoknál a betegeknél, akinél a gyógyszeres kezelést követően részleges remisszió következett be, a neoadjuváns kezelést követő műtét jobb túlélési eredményekkel járt, mint a sugárterápia (2). Az MD Andersen Centerben végzett vizsgálatok is azt bizonyították, hogy a doxorubicin-alapú kemoterápiát és radioterápi-

át követő mastectomia csökkentette a helyi kiújulást. A vizsgálok felhívták a figyelmet arra, hogy a kombinált modalitású terápia tagjaként végzett műtéti megoldás kedvező. Más vizsgálatok azonban nem tudták igazolni az eredményes kemo-radioterápiát követő műtéti beavatkozás eredményességét. DeBoer és munkatársai (3) a gyógyszeres előkezelés hatására létrejött stabilizálódás, illetőleg részleges javulás esetében a betegek további ellátását illetően 2 kezelési karter hoztak létre. Az egyikben csak radioterápiát, a másikban műtétet és sugárkezelést alkalmaztak. Sem a betegségmentes-, sem az ösztülélésben, sem a helyi kiújulási rátában nem láttak különbséget a két csoport tagjai között (3).

A vizsgálatok ellenére máig sem bizonyított, hogy az önmagában, vagy multimodális terápia-ként alkalmazott sebészi beavatkozás az ösztülélést befolyásolja-e. De tudnunk kell azt is, hogy a műtét a megelőző gyógyszeres/sugárkezelés hatékonyságának patológiai feltárását teszi lehetővé, azzal együtt, hogy a mastectomiás anyag megítélése nem korrelál az érintettek várható túlélésével. A sebészi ellátás megfelelő helyi kontrollt biztosít, így a tumormassza eltávolítása lényegesen könnyíti a gazdaszervezet daganat elleni küzdelmét. Egyben a neoadjuváns alkalmazott terápia sikerességére is fény derülhet, s ez segít a műtétet követő adjuváns terápia megtervezésében.

Az Eastern Cooperative Oncology Group 332 beteget randomizált (13). A vizsgálatokat a 6 szériából álló neoadjuváns kemo-hormonális terápiaát követően 2 csoportra osztották. A randomizáltak vagy csak műtéti ellátásban, vagy műtéti- és sugárkezelésben részesültek. 9 évvel a beválasztás után nem volt különbség a 2 csoport ösztülélésében, de a helyi kontroll szignifikánsan jobb volt a besugárzott betegcsoportban (4% vs. 27%).

Mindezek alapján megállapítható, hogy e meglehetősen ritka betegségformában a neoadjuváns citosztatikus kezelést követő remisszió kialakulása esetében végzett műtét után a helyi sugárkezelés elvégzése alapvető fontosságú.

A ritka GYE sajátos rendszerbetegség, melyben a helyi megnyilvánulást még abban az esetben is hamarosan távoli áttétek kialakulása követi, ha azok a diagnózis felállításakor még nem voltak kimutathatók. E megvilágításban érthető, hogy a betegek várható túlélését a helyi beavatkozások, legyenek azok műtéti vagy irradációs ellátások, alapjaiban nem tudják megoldani, hiszen a már meglévő mikrometasztázisok miatt a helyi probléma ellátása a kérdést nem oldja meg. A helyileg előrehaladott nem gyulladással emlőrákok kezelésében bevezetett ún. neoadjuváns terápia adaptálása a GYE-re sikeresnek bizonyult. A citotoxikus kezelést követő helyi besugárzás után adott fenn tartó kemoterápia a betegségmentes túlélést kétségtelenül növelte, de az ösztülélés meghosszabbításához nem vezetett (4). A doxorubicin-alapú kemoterápia neoadjuváns módon, illetőleg fenn tartóként alkalmazva 70-76%-os komplett klinikai remisszióhoz vezetett, s a betegek 40%-ában eredményezett 5 éves ösztülélést (14). Elmondható te-

hát, hogy a műtét előtti gyógyszeres kezelés kellően eredményes, annak ellenére, hogy kis százaléokban ún. multidrug-rezisztenciához vezethet, s nagy előnye, hogy a műtéti anyagból végzett patológiai feldolgozás alapján meghatározza az ún. adjuváns citosztatikus kezelés kombinációjának összetevőit. Napjainkban az adriamycin, paclitaxel, vagy adriamycin, taxotere kombinációk állnak előtérben mind heti kis dózisú adagolásban, mind 3 hetenként alkalmazva.

A fentiek alapján megfogalmazható, hogy a potenciálisan szisztémás megbetegedés esetében a minél előbb bevezetett, lehetőség szerint heti alacsony dózisban alkalmazott, anthracyclin-bázisú, taxántartalmú kemoterápia a jelenlegi aranystandard. Az ezt követő sebészi beavatkozás különböző radikalitású emlőműtétekből áll, de ezzel együtt valamennyi betegnek, függetlenül a kemoterápiát követő jó eredménytől (downstaging) sugárkezelést kell biztosítani. A besugárzás nagysága az emlőrák helyi kiterjedésétől függ, de általánosságban elmondható, hogy az axillák besugárzása elvben szükségszerű.

A GYE farmakogenomikája

A GYE a felismerés pillanatában szinte minden betegnél már nyirokcsomóáttétet ad, és esetek csaknem 1/3-ában egyéb távoli áttét is kimutatható. Míg más szolid daganatban szerencsére csak néhány százalékban jellemző ez a kifejezett áttétképződési hajlam, GYE-ben csaknem minden esetben kimutatható. A hisztológiai kép és nyirokér-újraképzés intenzív jeleit mutatja.

Milyen immunhisztokémiai, genetikai proliferációs markerek tehetők felelőssé ezért a kiemelkedően agresszív viselkedésért?

Hormonreceptorok

A GYE sejtszereplője túlnyomóan hormonreceptor-negatív. Korábbi vizsgálatokból már ismert, hogy a negatív receptorstátusz rossz prognosztikai faktornak számít. Vizsgálták (7) az ER- (ösztrogénreceptor) pozitív betegek esetében a c-myb néven ismert protoonkogén expresszióját. Azt találták, hogy elsősorban ER-pozitív betegeknél volt kimutatható a gén fokozott működése (amely viszonylag ritkán fordul elő GYE-ben!). Ha c-myb-negatív volt, akkor viszont az EGFR (epidermal growth factor receptor) prezentációja volt kifejezett.

Összességében tehát elmondható, hogy a gyulladásos emlőrák szinte kizárólag ER-, PR-negatív, c-erb-2-pozitív sejtekből áll. Mindkét marker rosszabb prognózist jelez, így nem tudunk csupán a hormonreceptor- és EGFR-státusszal a GYE esetében további prognosztikai alcsoportokat képezni.

P53 tumorszuppresszor gén

A p53 gén felelős természetes körülmények között azért, hogy elindítsa a sejteket a megfelelő időben a természetes sejthalál, az apoptózis irányába. Amennyiben a gén működése károsodik

vagy kiesik, a sejt tovább él, a DNS replikálódik és a túlélő sejtek nagy valószínűséggel kemoterápiára rezisztensekké válnak. Ilyenkor akár 8-9x nagyobb az esélyünk arra, hogy a daganat nem fog a kezelésre reagálni.

A p53 gén mutációja emlődaganatokban 20-50%-ban fordulhat elő: valamivel nagyobb arányban az öröklődő formáknál, mint a sporadikus esetekben. Még rosszabb a prognózis, ha a daganatsejtek hormonreceptor-negatívak is. Egy vizsgálat során (5), amelyben 32 GYE-s beteget követtek, 41%-osnak találták a p53-pozitivitást. Ezeknél a betegeknél nagyobb volt a daganat mérete és gyakrabban észleltek a felismeréskor áttétképződést is. Ha ER-negativitással társult, sokkal rosszabbul reagáltak betegek a kezelésre is.

A p53, mely egyébként fontos prognosztikai marker, EGFR- és hormonstátusszal kiegészítve az sem elégséges további prognosztikai alcsoport képzésére.

RhoC és WISP3

van Golen és mtsai (18) feltételezték, hogy a GYE agresszív viselkedéséért több onkogén és/vagy tumorszuppresszor gén is felelős lehet. A SUM149 GYE-sejtvonal genetikai analizisét elvégezve két gént találtak, melyek eltérően viselkedtek a nem-gyulladásos emlőrák sejtszereplőjéhez képest, az RhoC és WISP3 géneket. Az RhoC GTP-áz a GTP-kötő fehérjék családjába tartozik, mely a citoskeleton újrendeződésében játszik szerepet. E gén fokozott működése kimutatható több malignus daganat sejtszereplőjében, ill. együtt jár a magas angio-, limfangiogenetikus fenotípussal is, mérhetően magas VEGF-szinttel. Pre-klinikai modellekben a GYE sejtvonalakon magas VEGF-, bFGF- (basic fibroblast growth factor), IL-6- és IL-8-szinteket mértek. Ha nem-gyulladásos emlőrák sejtszereplőjébe átvitték az RhoC GTP-áz gént, a transzfektált sejtekben is hasonlóan magas citokinszinteket értek el.

A VEGF-3 a nyirokerekben található receptor, mely VEGF-C és VEGF-D megkötése után limfangiogenézist indukál. Feltehetően ez játszhat kulcsszerepet a tumorok nyirokutakon keresztül történő metasztatizáló hajlamában. A VEGF-D szinte minden GYE-ben kimutatható volt, ill. érdekes módon azokban a nem-gyulladásos emlőrákban, ahol a daganat bőrmetasztázisa is adott.

Talán ez lehet az oka annak a jelenségnek, hogy már az egészen kicsi, 1 cm alatti daganat is képes korán nyirokcsomó- vagy távoli áttétet adni. Kleer és mtsai (9) vizsgálták az RhoC gén fokozott aktivitása és a korai áttétképződés közötti kapcsolatot GYE-ben. A gén túlműködésekor 82%-osnak találták az 1 cm alatti daganatok esetében a korai nyirokcsomóáttétek előfordulását. Ez a marker alkalmasnak tűnik egészen kicsi daganatok esetében is, hogy felhívja figyelmünket a távoli áttétképződési, agresszív fenotípusra.

A WISP3 (Wnt-inducible secreted protein-3) gén terméke egy IGFBP-rP (insulin-like growth factor binding protein-related protein). Ismert tény, hogy néhány ebbe a családba tartozó fehér-

je szerepet játszik a tumoros progresszióban. Az 1-es típus alulműködése vagy kiesése pl. emlő- és prosztatadaganat esetében progresszióhoz vezet. Igaz az ellenkezője is, vagyis gén működését pótolva kevésbé malignus viselkedésűvé alakíthatjuk a daganatot (1, 16). Ezen eredmények klinikai relevanciája még bizonyításra vár.

Megbeszélés

A gyorsan progrediáló, megfelelő komplex ellátás nélkül rövid időn belül a beteg halálához vezető GYE a lokális és szisztémás kezelés kettőségeinek problematikájára világít rá. Az önmagában végzett lokális beavatkozások sora bizonyította, hogy azok a GYE-ben szenvedő betegek túlélését alapvetően nem változtatták meg, azzal együtt, hogy a helyi, esetenként kifehélyesedett daganatmassza megkisebbitése a betegek életminőségét átmenetileg javította. A már nagy valószínűséggel kialakult rendszerbetegség ellátása az onkológiai multidiszciplinaritás prototípusa lehet, melyben a szóba jövő összes modalitás helyet kap. A neoadjuváns módon megkezdett gyógyszeres kezeléssel a már meglévő mikroóttétek eliminálása válik lehetővé, a műtéttel folytatott betegellátás pedig a helyi tumormassza kiirtását teszi lehetővé. A műtétet követő sugárkezelés az esetlegesen megmaradó, az emlőtumor régiójába tartozó daganatsejtek elpusztításához vezet, a műtétet megelőző citotoxikus kezelés során biológiaiilag is titrálható kezelések pedig a szervezetben levő daganatgócok előlését eredményezetik. Jelenleg még nem tisztázott, hogy a neoadjuvánsan bejuttatott doxorubicin- és taxán-bázisú terápia mütéti folytatása az egyedül üdvözítő-e, hiszen a közeli jövőben elképzelhető, hogy az e szerekhez adott EGFR-gátlók, vagy a vérellátást szabályozó VEGF-blokkolók esetleg további lényeges javuláshoz vezethetnek. Mindezzel együtt elmondható, hogy a GYE korábban meglehetősen reménytelennek tűnő komplex ellátása határozottan javuló képpel kecsegtet. Intézetünkben taxotere + adriamycin + cyclophosphamide kezelést adunk átlagosan 4 szériában. Nem elégséges remisszió, de látható javulás esetében a kombinációt még 2-3 frakcióban ismételjük. Jó kezelési eredmény felléptekor megfelelő radikalitású mütét következik, majd az operáció eltelte után 2-3 héttel még 2 szériában a fenti kombinált kemoterápiára kerül sor. Végezetül frakcionált irradiációt alkalmazunk.

Irodalomjegyzék

1. Burger A, Zhang X, Li H, et al. Down-regulation of T1A12/mac25, a novel insulin-like growth factor binding protein related gene, is associated with disease progression in breast carcinomas. *Oncogene* 16:2459-2467, 1998
2. Chevallier B, Bastit P, Graic Y, et al. The Centre H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 67:694-701, 1973
3. deBoer RH, Allom WH, Ebbs SR, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 11:1147-1153, 2000
4. deLena M, Zucali R, Viganotti G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1:53-59, 1978
5. Faille A, DeCremoux P, Extra JM, et al. p53 mutations and over-expression in locally advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 29:259-264, 1994
6. Fields JN, Perez CA, Kuske RR, et al. Inflammatory carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:249-255, 1989
7. Guerin M, Sheng ZM, Andrieu N, Riou G. Strong association between c-myb and oestrogen-receptor expression in human breast cancer. *Oncogene* 5:131-135, 1990
8. Haagensen CD. *Diseases of the breast*. Saunders, Philadelphia, 1971, p. 629
9. Kleer CG, van Golen KL, Zhang Y, et al. Characterization of RhoC expression in benign and malignant breast disease: a potential new marker for small breast carcinomas with metastatic ability. *Am J Pathol* 160:579-584, 2002
10. Learmonth GE. Acute mammary carcinoma. *N Eng J Med* 6:511, 1916
11. Lopez MJ, Porter KA. Inflammatory breast cancer. *Surg Clin North Am* 76:411-429, 1996
12. Merajver SD, Sabel MS. Inflammatory breast cancer. In: *Diseases of the Breast*. Eds. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, Lippincott-Williams and Wilkins, 2004, pp. 971-982
13. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *J Engl J Med* 337:949-955, 1997
14. Rouesse S, Sarrazin D, Mouriesse H. Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma. *J Clin Oncol* 4:1771-1775, 1986
15. Spanos WJ, Montague ED, Fletcher GH. Late complications of radiation only for advanced breast cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 6:1473-1476, 1980
16. Sprenger CC, Damon SE, Hwa V, et al. Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 (IGFBP-1) is a potential tumor suppressor for prostate cancer. *Cancer Res* 59:2370-2375, 1999
17. Treves N. The inoperability of inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 109:240-242, 1959
18. van Golen KL, Davies S, Wu ZF, et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer) and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. *Clin Cancer Res* 5:2511-2519, 1999