

# KEMOPREVENTIVA RAKA DOJK IN PRESEJANJE

*Maja Primic Žakelj, Vera Pompe Kirn*

## Uvod

Rak dojk (RD) je v razvitem svetu najpogostejši ženski rak. Ocenjujejo, da se bo število novih primerov po svetu povečalo s 794.000 v letu 1990 na blizu 1.000.000 leta 2000. Incidenca je največja v Severni Ameriki in zahodni Evropi, srednja v srednji, južni Evropi in Latinski Ameriki, najmanjša pa v Aziji in Afriki.

Slovenija se po incidenci uvršča v srednjo tretjino svetovne lestvice. Po podatkih Registra raka za Slovenijo (Registra) je RD dobra petina vseh rakov pri ženskah. Že od leta 1968 je najpogostejši ženski rak..

Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 27,4 /100.000 žensk v obdobju 1961-65 na 70,9/100.000 v obdobju 1991-95. Leta 1995 je zbolelo za RD 784 žensk (76,7/100.000), 74 % po 50. letu starosti. Incidenca se je s starostjo povečevala, vendar najbolj med 30. (14,4/100.000 v starosti 30-34 let) in 50. letom starosti (123,3/100.000 v starosti 45-49 let), po 50. letu pa manj (190/100.000 žensk v starosti 65-69 let).

V prihodnjih 10 letih bo zaradi staranja žensk in zaradi nevarnostnih dejavnikov, ki so vpleteni v današnji način življenja, incidenca še naraščala. Za obdobje 1995-99 je računsko predvidenih 4088 novih bolnic, torej povprečno več kot 800 novih primerov na leto.

Delež RD, odkritega v omejenem stadiju, se povečuje: leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih le 36 % primerov, leta 1995 pa že 44 %. Število primerov, odkritih v stadiju in situ, je še majhno, leta 1995 jih je bilo le 23.

Preživetje bolnic z invazivskim RD se ob povečevanju deleža odkrite omejene bolezni in ustreznem zdravljenju tudi v Sloveniji postopno izboljšuje: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1963-67 je bilo 46-odstotno, v letih 1983-87 62-odstotno, v letih 1988-92 pa 67-odstotno. Kljub izboljšanju preživetja pa RD ostaja še vedno prvi med vzroki smrti zaradi raka med ženskami. Leta 1995 je za njim umrlo 375 žensk.

Ker se bo breme RD tudi pri nas še povečevalo, preživetje bolnic pa je v razvitejši zahodni in severni Evropi boljše, bomo pregledali, kje so možnosti za čim učinkovitejše obvladovanje te bolezni.

---

*Doc. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med., Oddelek za epidemiologijo,  
prof. dr. Vera Pompe Kirn, dr. med., Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana.*

---

## Kemopreventiva raka dojka

Cilj primarne preventive je zmanjšati zbolevanje za RD in obsega odkrivanje nevarnostnih dejavnikov raka in zmanjševanje izpostavljenosti tem dejavnikom na najmanjšo možno mero.

Razlike v incidenci RD in umrljivosti za njim med različnimi svetovnimi področji, povečevanje incidence povsod po svetu in spremembe zbolewnosti pri priseljenkah s področij z manjšo ogroženostjo v področja z večjo nakazujejo, da na zbolevanje vplivajo dejavniki iz okolja in načina življenja.

Med dokazane nevarnostne dejavnike RD uvrščamo tiste, ki so se izkazali za povezane z njim v večini epidemioloških raziskav in za katere menimo, da je zveza vzročna. Mednje poleg spola in starosti večina uvršča še poprejšnjega RD, nekatere benigne bolezni dojka, družinsko obremenitev, ionizirajoče sevanje in nekatere hormonske in reproduktivne dejavnike. Za številne druge še ni dokončnega soglasja, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne. Mednje sodijo jemanje oralnih kontraceptivov in nadomestno zdravljenje menopavznih težav s hormoni, dojenje, prehrana, alkohol, telesna dejavnost in nekateri kemični in fizikalni dejavniki iz okolja.

Znani in domnevni nevarnostni dejavniki RD kažejo, da se je številnim težko ali nemogoče izogniti. Pa tudi sicer jih ne najdemo pri več kot polovici žensk, ki so vendarle zbolele za rakom dojka. V primarni preventivi RD lahko na osnovi današnjega znanja svetujemo ukrepe za zdrav način življenja, kot jih priporoča tudi Evropski kodeks proti raku.

V petdesetih letih so znanstveniki začeli iskati kemične snovi, s katerimi bi zaustavili dolgotrajen proces karcinogeneze na katerikoli od stopenj pred invazijsko. Podobno v preventivi bolezni srca in ožilja z zdravili znižujejo raven holesterola. Izraz "kemopreventiva" je začel sredi sedemdesetih let uporabljati Sporn. Od tedaj so raziskovalci odkrili več sto možnih kemopreventivnih snovi, bodisi v poskusih na živalih, v epidemioloških raziskavah ali v zdravljenju. Te študije pa se razlikujejo od kliničnih preizkušanj učinkovitosti zdravil proti raku, saj pri teh vsaj nekatere stranske učinke pričakujemo in jih sprejemamo, medtem ko morajo biti preventivna sredstva nenevarna in brez neprijetnih stranskih učinkov; jemati jih morajo namreč zdravi ljudje, in to večinoma vse življenje.

V kemopreventivi RD v ZDA in Evropi že nekaj let preverjajo morebitno učinkovitost zdravila tamoksifen. Že dolgo se uspešno uporablja za zdravljenje RD. V raziskavah, v katerih so proučevali učinkovitost tamoksifena pri zdravljenju RD, se je izkazalo, da so ženske, ki so ga jemale, manj zbolele za rakom druge dojke. V kliničnih raziskavah preverjajo, ali tamoksifen lahko pri zdravih ženskah z običajnim ali večjim tveganjem prepreči nastanek RD in bi ga lahko predpisovali kot kemopreventivno sredstvo.

Veliko prahu so v strokovni in laični javnosti dvignili izsledki predčasno končane ameriške raziskave, ki so bili zaenkrat prikazani le na tiskovni konferenci aprila 1998. V dvojno slepi klinični študiji so sodelovale ženske z večjim tveganjem RD (starejše od 60 let, mlajše pa, če so računalniško ocenili, da so na osnovi drugih dejavnikov tveganja z RD najmanj tako ogrožene,

kot če bi bile že stare 60 let). Po 4 letih se je izkazalo, da se je ogroženost žensk z RD, ki so sodelovale v študiji in jemale tamoksifen, zmanjšala za 45 %. Znanstveniki so zato menili, da je umestno študijo prekiniti in omogočiti tudi drugim ženskam v študiji, ki so do tedaj prejemale le placebo, da se odločijo, ali želijo poslej tudi one jemati tamoksifen.

Ti izsledki so na prvi pogled spodbudni, ne gre pa spregledati, da ima jemanje tamoksifena lahko številne stranske učinke. Le-ti so zanemarljivi v primerjavi s prednostmi zdravila pri bolnicah z RD. Vprašanje pa je, ali je prav, da se z njimi obremenjujejo zdrave ženske, pa čeprav so bolj ogrožene z RD. Danes namreč med ogroženimi še ni mogoče napovedati, katera od njih bo za rakom res zbolela. Poleg redkejših resnih zapletov, kot so rak materničnega telesa in krvni strdki, med stranskimi pojavi tamoksifena gotovo niso zanemarljive menopavzne težave, predvsem pri ženskah, mlajših od 50 let. Pomembno vprašanje, ki ostaja zaenkrat še brez odgovora je, kakšne bodo še druge pozne posledice jemanja tamoksifena. Preventivna sredstva je praviloma treba jemati vse življenje, doslej pa je minilo premalo časa, da bi lahko spoznali dolgoročne stranske posledice preventivnega jemanja tamoksifena.

Kot odziv na ameriško študijo so bili v juliju 1998 objavljeni vmesni rezultati dveh podobnih evropskih raziskav. V nobeni od njiju zaenkrat niso ugotovili zaščitnega učinka tamoksifena, res pa je, da se značilnosti proučevanih skupin razlikujejo. V italjansko multicentrično raziskavo so pritegnili 5408 prostovoljk, in to ne glede na ogroženost. Edini pogoj je bil, da niso imele več maternice, da bi se tako izognili tveganju zbolevanja za rakom maternice zaradi tamoksifena. V celi skupini po povprečno manj kot 4 letih niso ugotovili zaščitnega vpliva tamoksifena; zaščitni vpliv se je nakazaval le med tistimi, ki so hkrati jemale tudi hormone za nadomestno zdravljenje menopavznih težav. Tudi vmesni rezultati angleške študije, v kateri sodeluje 2471 prostovoljk z rakom dojk v sorodstvu, po petih letih še ne kažejo zaščitnega vpliva tamoksifena. Mnenje Onkološkega inštituta v Ljubljani in številnih strokovnjakov v tujini je, da zaenkrat, razen v kliničnih študijah, preventivnega jemanja tamoksifena ženskam z večjo ali običajno ogroženostjo z RD še ni mogoče priporočiti. Šele izsledki tekočih raziskav bodo pokazali, kateri skupini žensk, če sploh, bi svetovali preventivno jemanje tamoksifena. Tudi če bi ga ženske z veliko ogroženostjo želele jemati, bi morale biti dobro seznanjene ne le s prednostmi, ampak tudi s stranskimi učinki preventivnega jemanja tamoksifena. Morda se bo za sorodni raloksifen, ki se med pomenopavznimi ženskami uporablja za zdravljenje osteoporoze, izkazalo, da lahko preprečuje RD z manj stranskimi učinki. Vendar je tudi to potrebno preveriti v kliničnih raziskavah.

V kemopreventivi RD proučujejo še druge snovi. V Italiji, na primer, teče raziskava, v kateri proučujejo, ali retinoid fenretinid pri bolnicah z RD zmanjša zbolewnost za drugim primarnim RD.

## **Sekundarna preventiva - presejanje**

Sekundarna preventiva raka pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje uspešnejše, če je rak odkrit v začetni stopnji. Klinični

pregled dojk in samopregledovanje sta tako pomembna za čim zgodnejšo diagnostično razjasnitev tipnih sprememb v dojki.

V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje dojk z mamografijo, da bi med ženskami brez kliničnih težav odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami.

Več kot četrto milijono žensk iz ZDA, Švedske in Škotske je sodelovalo v randomiziranih poskusih presejanja z mamografijo z dodatnim kliničnim pregledom dojk ali brez njega, v povprečju več kot 12 let. Študije so pokazale, da redna mamografija po 50. letu starosti zmanjša umrljivost za rakom dojk za okrog 30 %. Večinoma priporočajo, naj bi ženske v tej starosti hodile na mamografijo vsako drugo leto, ponekod po svetu (Švedska, Finska, Nizozemska, Anglija, Kanada, Avstralija) pa že imajo organizirane državne programe, v katerih ženske vabijo na preventivne preglede. Na populacijski ravni se zmanjšanje umrljivosti lahko pokaže le, če je pregledan večji delež ciljnega prebivalstva.

Ob tem, ko je dobrobit presejanja žensk po 50. letu starosti nedvomno potrjena in zato rutinsko populacijsko presejanje priporočajo tudi v Evropski skupnosti, pa o tem, kolikšna je učinkovitost presejanja pri ženskah med 40. in 50. letom starosti, še vedno tečejo številne razprave. Raziskave so pokazale, da je zmanjšanje umrljivosti med njimi manjše, v povprečju 16-odstotno, z razponom ocen od 2 % do 28 % in se pokaže šele po 10 letih ali več po začetku presejanja. Na osnovi metaanaliz randomiziranih študij so ocenili, da redno presejanje 10.000 žensk, starih 40-49 let, podaljša življenje v povprečju od 0 do 10 ženskam.

Odgovoru na vprašanje, ali priporočati presejanje z mamografijo tudi ženskam med 40. in 50. letom starosti, je bilo namenjenih že več strokovnih srečanj v tujini, zaključki pa niso enotni. Presoja je namreč drugačna, ko gre za žensko kot posameznico, ki se za nasvet obrne na zdravnika, ali ko z javnozdravstvenega vidika strokovne skupine oz. države sprejemajo splošna priporočila oz. odločitve za določene skupine prebivalstva. Ob tem je treba poleg znanstvenih meril pretehtati predvsem etični, pa tudi ekonomski vidik.

Glede na to, da sta pred 40. letom starosti verjetnost bolezni in moč mamografije majhni, se zdi, da mlajšim od 40 let preventivnih mamografskih pregledov ni utemeljeno priporočati.

Presejanje ima poleg številnih prednosti tudi nekaj pomanjkljivosti. Osnovna prednost je, da bolezen odkrije v zgodnji stopnji razvoja, s tem pa so večje možnosti ozdravitve z manjšim kirurškim posegom, kar ima za ženske tudi velik psihološki pomen.

Med pomanjkljivostmi je na prvem mestu lastnost vsake presejalne preiskave, namreč, da je treba pregledati veliko število zdravih, da med njimi odkrije nekaj bolnih in da so možni tudi lažni rezultati. Mnogim ženskam bo presejalna mamografija svojevrstna travma, zlasti tistim z lažno pozitivnim in lažno negativnim rezultatom; psihološke težave in sevanje ob pregledu spet lahko ogrožajo zdravje. Po nekaterih ocenah se znajde med bolnicami z rakom dojk kar 10-15 % žensk vseh starosti, ki so jim manj kot leto poprej ob mamografiji zagotovili, da nimajo raka.

Le nekatere od njih so žrtve hitro potekajoče oblike bolezni, ki je res nastala po preiskavi, večina pa je že ob njej imela tumor, vendar takega, da ga ni bilo mogoče videti na rentgenski sliki. Za pravilen rezultat sta seveda pomembni radiologova izkušnost in tehnična kakovost slike. Pri mlajših ženskah so dojke zaradi vpliva spolnih hormonov gostejše in manj pregledne, zato 10-25 % sprememb ni vidnih na rentgenski sliki. Mogoče jih je zatipati, zato priporočajo, naj mamografijo spremlja tudi klinični pregled dojk.

Mamografija da lahko tudi lažno pozitivne rezultate, zlasti med mlajšimi. Vsaka od 10-15% žensk, ki jim z mamografijo ugotovijo sumljive spremembe in priporočijo nadaljnje preiskave, zato lahko pričakuje, da bo med tistimi (60-93 %), ki jim bodo te preiskave zagotovile, da imajo le benigne spremembe in ne raka. Do tega zaključka bodo seveda morale prestati eno ali več manj ali bolj bolečih biopsij in se spopasti z negotovostjo in strahom glede končnega izvida.

V organiziranih presejalnih programih imajo za vse postopke postavljena stroga merila kakovosti. Evropska komisija je leta 1996 izdelala Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju.

Preventivnim pregledom, ne glede na to, kako so organizirani, mora slediti čim hitrejša diagnostična razjasnitev morebitnih sumljivih sprememb in ustrezno in kakovostno zdravljenje.

V Sloveniji se povečuje število mest, kjer je mogoče opraviti preventivni pregled dojk z mamografijo, presejanje pa še vedno ni učinkovito organizirano, niti nadzorovano.

## **Zaključek**

Tako kot v večini razvitega sveta tudi pri nas pričakujemo, da se bo breme raka dojk povečevalo. Najbolj smotno se mu je zoperstaviti celostno, s primarno preventivo, zgodnjo diagnostiko, sodobnim zdravljenjem in z ustrezno rehabilitacijo, ki mora biti na voljo vsem zbolelim.

### ***Uporabljena literatura:***

1. Boyle P, Primic Žakelj M. Evropski kodeks proti raku. Zdrav Vestn 1995; 64: 447-52.
2. de Wolf CJ, Parry NM eds. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.
3. Forbes JF. The incidence of breast cancer: the global burden, public health considerations. Seminars in Oncology 1997; 24(Suppl 1): 20-35.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1998.

5. Lindtner J ed. Detekcija raka dojk. Detekcija ginekološkega raka. 8. onkološki vikend. Šmarješke toplice, november 1995. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 1995.
6. National Cancer Institute. Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. Press release. April 6, 1998 (<http://www.rex.nci.nih.gov>)
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J eds. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ 1997; 7: 143.
8. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
9. Powels T, Eles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998; 352: 98-101.
10. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998; 352: 93-7.
11. Zwitter M, Čufer T, Primic-Žakelj M. Koliko koristi preprečevanje raka dojk s tamoxifenom? Delo 1998; 22. april: 11.