

# POTEK, PROGNOZA IN ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

*Tanja Čufer*

## Uvod

Rak dojk je najpogostejša vrsta raka pri ženskah ne le pri nas, ampak tudi v razvitem svetu Evrope in Amerike. Incidenca bolezni že nekaj desetletij narašča in v Sloveniji zbolijo na leto povprečno 700 žensk. Medtem ko je bila bolezen še v začetku tega stoletja povsem neozdravljiva, danes s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja ozdravimo več kot polovico bolnic z rakom dojk. Relativno 5-letno preživetje bolnic, ki so zbolele za rakom dojk v Sloveniji v primerljivem obdobju 1978-1982, znaša okoli 59%, kar je zadovoljivo. Na prognozo in potek raka dojk v veliki meri vpliva razširjenost bolezni ob začetku zdravljenja. Do izboljšanja preživetja je v zadnjih desetletjih prišlo predsem zaradi izboljšanih načinov zdravljenja in manj zaradi nižjih stadijev bolezni ob pričetku zdravljenja. Upamo, da bodo presejani programi v prihodnje tudi pri nas prispevali k večjemu deležu bolnic z nižjim stadijem bolezni ob začetku zdravljenja in da se bo zato preživetje bolnic z rakom dojk v Sloveniji še izboljšalo.

## Razširjenost bolezni

Razširjenost bolezni opredelimo po TNM razvrstitvi, na podlagi katere nato določimo stadij bolezni po UICC-ju (Union Internationale Contre le Cancer). Različne stopnje T-ja pomenijo velikost tumorja v dojki, N pomeni s kliničnim pregledom ugotovljeno prizadetost pazdušnih bezgavk, M pa z diagnostičnimi preiskavami ugotovljene zasevke bolezni. Na podlagi TNM razvrstitve nato določimo stadij bolezni (Tabela 1). Stadij bolezni značilno vpliva na prognozo bolezni pri posamezni bolnici; višji je stadij, slabša je prognoza. Obseg bolezni vpliva tudi na zdravljenje. Pri bolnicah s stadijem I - IIIa govorimo o operabilnem raku dojk, pri bolnicah s stadijem IIIb o raku, ki je lokalno napredoval, in pri bolnicah s stadijem IV o razsejanem raku dojk. Prognoza in potek bolezni se pri teh skupinah bolnic zelo razlikujeta.

## Drugi napovedni dejavniki raka dojk

Na prognozo in potek bolezni pa ne vpliva le klinično določen stadij bolezni, temveč tudi druge lastnosti bolnic in tumorja. Na potek bolezni močno vpliva prizadetost pazdušnih bezgavk. Ob operaciji ugotovljeno število prizadetih pazdušnih bezgavk je še vedno najmočnejši napovedni dejavnik raka dojk. Bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami imajo značilno slabšo prognozo

od bolnic z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami. Še več, večje kot je število prizadetih bezgavk, slabša je prognoza bolnic, ne glede na preostale napovedne dejavnike, kot je npr. velikost tumorja v dojki. Po kirurškem zdravljenju se bolezen ponovi kar pri treh četrтинah bolnic s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami in le pri slabi tretjini bolnic z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami. Na prognozo bolnic z operabilnim rakom dojk vplivata tudi patohistološka vrsta tumorja in stopnja malignosti, ki ju ugotovimo s patomorfološkim pregledom tkiva. Najpogostejši invazivni rak dojk je invazivni duktalni rak, za katerim zbolita dve tretjini bolnic, le tretjina bolnic pa zbolita za redkejšimi, a prognostično ugodnejšimi vrstami, kot so: lobularni, mucinozni, tubularni, medularni rak in drugi raki. Tudi vse bolnice z invazivnim rakom dojk nimajo enake prognoze. Na podlagi patohistološke stopnje malignosti tudi med temi vrstami raka ločimo biološko agresivnejše od manj agresivnih tumorjev.

Na razvoj in potek raka dojk značilno vpliva tudi navzočnost hormonskih receptorjev v tkivu raka dojk. Pri raku dojk je tumor pogosto hormonsko odvisen. Hormonska odvisnost celic raka dojk napoveduje boljšo diferenciacijo celic in s tem boljšo prognozo bolnic. Bolnice s hormonsko odvisnimi tumorji se tudi bolje in v večjem deležu odzivajo na hormonsko zdravljenje. Raki bolnic v pomenopavznem obdobju so v veliko večjem deležu hormonsko odvisni od rakov bolnic, ki še niso v menopavzi.

Raziskave kažejo, da poleg zgoraj naštetih, nesporno ugotovljenih napovednih dejavnikov, na prognozo in razvoj bolezni značilno vplivajo tudi druge biološke lastnosti prvotnega tumorja oz. rakastih celic. Najpomembnejši dejavniki so vsebnost različnih encimov razgradnje - proteaz, onkogenov, ki nadzorujejo delitev celic, rastnih dejavnikov, ki vplivajo na rast tumorskih celic in tvorbo ožilja v tumorju in zasevkih, ter še druge lastnosti.

## **Zdravljenje raka dojk**

Na razvoj in izid bolezni značilno vpliva tudi zdravljenje. Večino bolnic z rakom dojk danes zdravimo s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja (Tabela 2). Medtem ko je bil rak dojk še konec prejšnjega stoletja neozdravljiva bolezen, je danes ozdravljiv pri več kot polovici bolnic. Razvoj kirurgije ter anestezije v začetku tega stoletja je omogočil obsežne kirurške posege (Halstedova radikalna mastektomija), s katerimi je bilo mogoče ozdraviti več kot tretjino bolnic. Poznejši razvoj je pokazal, da je enako uspešno zdravljenje z manj radikalnimi kirurškimi posegi (modificirana radikalna mastektomija), po katerih je invalidnost manjša. Z uvedbo radioterapije v sredini tega stoletja se je učinkovitost zdravljenja še povečala. Kombinacija kirurškega zdravljenja in obsevanja omogoča boljše lokalno kontrolo bolezni ob manj obsežnih kirurških posegih.

Pri več kot polovici bolnic z rakom dojke, zlasti pri bolnicah z manjšimi tumorji, danes za ozdravitev ni več potrebno odstraniti dojke. Zdravljenje je enako učinkovito, če odstranimo le tumor z ustreznim varnostnim robom zdravega tkiva (parcialna mastektomija, kvadrantektomija) in dojko obsevamo. Danes je mogoče pri večini bolnic z manjšimi tumorji ohraniti estetsko dojko, ne da bi ogrozili učinkovitost zdravljenja.

Z uvedbo sistemskega zdravljenja se je učinkovitost zdravljenja v 70-tih letih še izboljšala. Rak dojke je bolezen, ki se dobro odziva na obe vrsti sistemskega zdravljenja, tako citostatsko kot hormonsko. Pri zdravljenju raka dojke so se izkazali kot učinkoviti številni citostatiki, za najučinkovitejše pa še vedno veljajo sheme CMF (ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil) ter kemoterapevtske sheme, ki vsebujejo antraciklinska antibiotika doksorubicin ali epidoksorubicin. V hormonski terapiji ima najpomembnejše mesto antiestrogen tamoksifen. Pri bolnicah, ki še niso v menopavzi, se je izkazala za učinkovito tudi kastracija (kirurška, obsevalna ali medikamentozna z agonisti LHRH), pri pomenopavznih pa so učinkoviti progestini (medoksiprogesteron acetat, megestrol) ter inhibitorji sinteze spolnih hormonov (aromatazni inhibitorji). Potem, ko se je sistemska terapija izkazala za učinkovito pri zdravljenju metastatske bolezni, so jo v 80-ih letih začeli uporabljati kot dopolnilno zdravljenje operabilnega raka dojke. To zdravljenje je za okoli tretjino zmanjšalo smrtnost zaradi raka dojke pri bolnicah z operabilno boleznijo. Kemoterapija ter hormonska terapija sta učinkoviti tako pri premenopavzalnih kot pomenopavzanih bolnicah; hormonska terapija predvsem pri bolnicah z hormonsko pozitivnimi tumorji. Danes večino bolnic z operabilnim rakom dojke ob operaciji zdravimo z dopolnilno sistemsko terapijo. Dopolnilno sistemsko terapijo morajo dobiti predvsem bolnice s slabšo prognozo bolezni, to pa so mlade bolnice, bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami, z večjimi tumorji in tumorji višjega patomorfološkega gradusa. Verjetnost razsoja bolezni in koristnost dopolnilnega sistemskega zdravljenja je pri teh bolnicah največja.

Bolnice, pri katerih je rak dojke lokalno napredoval, danes zdravimo s kombinacijo sistemskega zdravljenja, kirurškega posega in obsevanja. Med lokalno napredovalne rake dojke sodijo tumorji, ki vraščajo v kožo in/ali tkivo, ki leži pod dojko, in jih je zato nemogoče radikalno operirati. V isto skupino sodi tudi vnetni rak dojke. To vrsto raka dojke sicer še vedno uvrščamo med rake dojke, ki so lokalno napredovali, čeprav ima prav vnetni rak povsem drugačen potek in prognozo od preostalih lokalno napredovalih rakov dojke. Vnetni rak dojke se kaže v obliki rdečine ter pomarančaste kože, ki nastane kot posledica zamašitve limfnih žil dojke z biološko zelo agresivnimi tumorskimi celicami, ki v veliki meri prehajajo v limfne žile. Prognoza bolnic z vnetnim rakom dojke je zelo slaba. Danes vse bolnice z vnetnim rakom dojke zdravimo najprej s sistemsko terapijo, ker te bolnice ogrožajo predvsem oddaljene metastaze. Šele nato jih začnemo lokalno zdraviti s kirurškim

posegom in/ali obsevanjem. S kombinacijo sistemske terapije, ki ji pozneje pridružimo še lokalno terapijo, zdravimo tudi vse preostale bolnice, pri katerih je rak lokalno napredoval.

Metastatski rak dojk je danes že vedno neozdravljiva bolezen, vendar pa lahko bolezen pri veliki večini bolnic s sistemsko terapijo in paliativnim zdravljenjem zazdravimo tudi za daljša časovna obdobja. Mnogo je bolnic z metastatskim razsojem raka dojk, ki jim sodobno zdravljenje omogoča večletno kvalitetno življenje. Po zaslugi učinkovitih zdravil za zdravljenje same bolezni, še zlasti pa učinkovitih zdravil za podporno in simptomatsko zdravljenje, lahko te bolnice opravljajo svoje delo ter se povsem normalno vključujejo v vsakodnevno življenje.

## ZAKLJUČEK

Rak dojk danes ni več neozdravljiva bolezen. K uspešnemu zdravljenju so v zadnjih desetletjih največ pripomogli: razvoj kirurške in obsevalne tehnike, uvedba učinkovitega sistemskega zdravljenja in predvsem kombinacija vseh teh treh načinov zdravljenja. Z uvedbo novih, učinkovitejših načinov zdravljenja se bo učinkovitost zdravljenja v naslednjih letih zagotovo še izboljšala, presejalni programi pa bodo pomagali odkrivati bolezen v nižjih stadijih. To pa pomeni, da se bomo lahko uspešno borili proti tej bolezni, ki bo v prihodnjem stoletju brez dvoma prizadela veliko število žensk pri nas in po vsem svetu.

### Tabela 1. Rak dojk - stadij po UICC

#### Operabilni rak

Stadij I:	T1 N0 M0
Stadij II:	T0, T1, T2 N1 M0 T2, T3 N0 M0
Stadij IIIa:	T3 N1 M0 T vsak N2 M0

#### *Lokalno napredovali rak*

Stadij IIIb:	T4 N vsak M0 T vsak N3 M0
--------------	------------------------------

#### *Metastatski rak*

Stadij IV:	T vsak N vsak M1
------------	------------------

## **Tabela 2. Zdravljenje raka dojk**

### *Zdravljenje operabilnega raka*

Kirurgija:	kvadrantektomija z disekcijo aksile ali modificirana radikalna mastektomija
Radioterapija:	obsevanje dojke (po kvadrantektomiji)
Sistemska terapija:	kemoterapija ali hormonska terapija (pri prizadetih pazdušnih bezgavkah in/ali drugih neugodnih napovednih dejavnikih)

### *Zdravljenje lokalno napredovalega raka*

Sistemska terapija:	Kemoterapija ali hormonska terapija
Kirurgija:	Modificirana radikalna mastektomija ali higienska ablacija
Radioterapija:	Obsevanje dojke ali mamarne regije in obsevanje bezgavčnih lož

### *Zdravljenje metastatskega raka*

Sistemska terapija:	Kemoterapija ali hormonska terapija
Radioterapija:	Paliativna