

Združenje za senologijo SZD

in

Onkološki inštitut Ljubljana

ŠOLA RAKA DOJK

ZBORNİK PRISPEVKOV

Ljubljana, 13. maj 2016

Strokovno srečanje:
ŠOLA RAKA DOJK
Zbornik prispevkov

Organizacijski odbor:

Simona Borštnar, Cvetka Grašič Kuhar, Kristijana Hertl, Tanja Marinko, Andraž Perhavec

Strokovni odbor:

Nikola Bešič, Simona Borštnar, Barbara Gazič, Cvetka Grašič Kuhar, Kristijana Hertl, Maja Marolt Mušič, Tanja Marinko, Andraž Perhavec, Janez Žgajnar

Recenzenti:

Simona Borštnar, Cvetka Grašič Kuhar, Kristijana Hertl, Tanja Marinko, Janez Žgajnar

Uredniki:

Simona Borštnar, Amela Duratović Konjević, Cvetka Grašič Kuhar

Lektor:

Amela Duratović Konjević

Založnik:

Združenje za senologijo Slovenskega zdravniškega društva

Izdajatelj:

Združenje za senologijo Slovenskega zdravniškega društva
in Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

300

Oblikovanje in tisk:

Medium d.o.o.

Ljubljana, maj 2016

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.19-006(082)

ŠOLA raka dojk (2016 ; Ljubljana)

Zbornik prispevkov / Šola raka dojk, Ljubljana, 13. maj 2016 ; [uredniki Simona Borštnar ...
et al.]. - Ljubljana : Združenje za senologijo, SZD, 2016

ISBN 978-961-6956-40-6

1. Borštnar, Simona
284559872

ŠOLA RAKA DOJK

ZBORNİK PRISPEVKOV

Vsebina

EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJK	6
Maja Primic Žakelj, Tina Žagar	
DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA	12
Katja Jarm, Mateja Krajc, Maksimiljan Kadivec	
INDIKACIJE ZA SLIKOVNE PREISKAVE PRI RAKU DOJK	19
Kristijana Hertl	
DIAGNOSTIČNI POSTOPKI	26
Maja Marolt Mušič	
CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK	31
Živa Pohar Marinšek	
PATOHISTOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK	37
Barbara Gazič	
PRISTOP K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK	46
Simona Borštnar	
KIRURGIJA RAKA DOJK	51
Janez Žgajnar	
REKONSTRUKCIJA DOJK	57
Uroš Ahčan, Aleš Porčnik	

DOPOLNILNO OBSEVANJE RAKA DOJK	65
Tanja Marinko	
DELITEV IN PODTIPI RAKA DOJK	70
Boštjan Šeruga	
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA DOJK	73
Cvetka Grašič Kuhar	
ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA RAKA DOJK	80
Erika Matos	
OBSEVANJE PRI RAZSEJANEM RAKU DOJK	86
Andreja Gojkovič Horvat	
ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE – DEDNI RAK DOJK	91
Mateja Krajc, Ana Blatnik, Srdjan Novaković, Erik Škof, Janez Žgajnar	
REHABILITACIJA BOLNIC Z RAKOM DOJK	99
Nikola Bešić	
SLEDENJE BOLNIC Z RAKOM DOJK	107
Andraž Perhavec	
VLOGA ORGANIZACIJ BOLNIC	112
Mojca Senčar, Tanja Španić	

Epidemiologija raka dojk

dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.

dr. Tina Žagar, univ. dipl. fiz.

Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka

Rak dojk v svetu in v Evropi

Rak dojk (RD) je najpogostejši ženski rak v 140 od 184 držav sveta. Ocenjujejo, da je leta 2012 za njim zbolelo okrog 1,7 milijona žensk (25 % od vseh zbolelih za rakom). RD je tudi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v manj razvitih državah (522.000 smrti v letu 2012). Bolezni je več v razvitih svetovnih področjih, najmanjša incidenčna stopnja je pri ženskah v Vzhodni Aziji (30/100.000), največja pa v Severni Ameriki in Zahodni Evropi (večja od 90/100.000). Razlike v umrljivostni stopnji med tema področjema so manjše, predvsem zaradi poznega odkrivanja in slabših uspehov zdravljenja v področjih z manjšo zbolelnostjo.

Okrog 43 % vseh novih primerov in 34 % smrti je iz Evrope in Severne Amerike. Za leto 2012 je bila največja ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja v Belgiji (148/100.000), na Danskem (143/100.000) in v Franciji (137/100.000), najmanjša pa v Grčiji, Ukrajini, Moldaviji ter Bosni in Hercegovini (manjša od 60/100.000). Slovenija se po starostno standardizirani incidenčni stopnji uvršča na spodnjo polovico evropske lestvice, pod povprečje Evrope in Evropske zveze. Razlike v umrljivosti so med državami manjše. Umrljivostna stopnja je bila največja v državah Severne Evrope (npr. Belgija, 29/100.000, in Danska, 28/100.000) in v Južni Evropi (npr. Srbija, 31/100.000, in Makedonija, 36/100.000). Večja umrljivost v državah Severne Evrope odraža veliko incidenco, medtem ko v državah Južne Evrope nakazuje slabo preživetje bolnic.

Rak dojk v Sloveniji

Po podatkih RRRS predstavlja RD približno petino vseh rakov pri ženskah. Že od leta 1965 je najpogostejši ženski rak. Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala s 37,2/100.000 žensk v obdobju 1968–1972 na 97,9/100.000 v obdobju 1998–2002 in 117,1/100.000 v obdobju 2008–2012. V zadnjem desetletju

tju (2003–2012) se je groba stopnja večala za 1,3 % povprečno letno, starostno standardizirana pa za 0,4 %. Po napovedi za leto 2015 pričakujemo, da bomo v Registru raka RS zabeležili 1.287 novih primerov. Starostno specifična stopnja kaže, da je RD zelo redek pri mlajših od 20 let in da se incidenca strmo veča do 60. leta; 80 % žensk zboli po 50. letu. V zadnjih letih za rakom dojk umre okrog 400 žensk na leto. Starostno standardizirana umrljivostna stopnja se manjša, v zadnjih desetih letih za 2,2 % povprečno letno.

Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se veča, čeprav ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Tako je bilo v obdobju 1988–1992 v omejenem stadiju odkritih le 41 % primerov, v obdobju 1998–2002 49 %, v letih 2008–2012 pa še vedno le okrog 50 %. Število primerov, odkritih v stadiju *in situ*, je majhno, leta 2012 jih je bilo 92.

Že vrsto let je na območju osrednje in zahodne Slovenije RD pogostejši kot v vzhodni Sloveniji, čeprav se razlika manjša. V letih 2008–2012 je bila največja starostno standardizirana stopnja v Osrednjeslovenski, Spodnjeposavski in Obalnoкраški regiji.

Preživetje bolnic z invazivnim RD se v Sloveniji ob povečevanju deleža omejene bolezni in ustreznem zdravljenju bolnic postopno veča: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1988–1992 je bilo 66,3-%, v letih 1998–2002 80-%, v letih 2008–2012 pa 86-%. Med ženskimi raki je RD eden izmed štirih rakov z najdaljšim preživetjem.

Po podatkih evropske raziskave EURO CARE-5 je bilo petletno relativno preživetje evropskih bolnic z RD, zbolelih v letih 1999–2007, od 70- do 90-%; preživetje slovenskih bolnic je bilo manjše od preživetja bolnic iz Severne in Srednje Evrope, večje pa od preživetja bolnic iz Vzhodne Evrope. Razlog za manjše preživetje slovenskih bolnic ni slabša dostopnost zdravljenja, pač pa predvsem velikost tumorja ob diagnozi; naše bolnice prihajajo na zdravljenje z bolj razširjeno boleznijo, zato so uspehi nasploh nekoliko manjši. Preživetje bolnic, pri katerih je bolezen odkrita v začetnem stadiju, pa je popolnoma enako kot v Zahodni Evropi.

Dejavniki tveganja raka dojk

Rak dojk je heterogena skupina bolezni, ki se različno odzivajo na zdravljenje in imajo različno prognozo. Tudi dejavniki tveganja različno vplivajo na posamezne vrste bolezni. Raziskave kažejo, da na ogroženost z rakom dojk vplivajo različni dejavniki, ki spremljajo žensko skozi vse življenjsko obdobje. Nekaterim se ni mogoče izogniti, kot npr. družinski obremenitvi, starosti in spolu, spet druge je mogoče spremeniti. Večina raziskav proučuje dejavnike, ki so jim ženske izpostavljene v odrasli dobi in po menopavzi; dobra petina RD vznikne pri mlajših ženskah in pri teh zanemarjamo možnost preventive, ki jo je treba udejanjati od zgodnjega otroštva. Vendar ta ni pomembna le za preprečevanja raka pri predmenopavznih ženskah, marsikatera dobrobit lahko sega tudi v kasnejše, pomenopavzno obdobje.

V zgodnji mladosti na ogroženost z RD vplivata hitrost rasti v višino in starost ob menarhi, debelost v otroštvu in obdobju odraščanja ogroženost manjša. Življenjski slog v adolescenci, predvsem telesna dejavnost, vpliva na nastanek RD pred menopavzo in po njej.

Poleg teh dejavnikov vplivajo na nastanek RD še družinska obremenitev, poprejšnji RD, nekatere benigne bolezni dojk, ionizirajoče sevanje, nekateri reproduktivni dejavniki (starost ob menopavzi, nerodnost in starost ob prvem porodu, dojenje), hormonska kontracepcija in predvsem nadomestno hormonsko zdravljenje menopavznih težav, telesna nedejavnost, debelost po menopavzi ter čezmerno pitje alkoholnih pijač. Od živil je najbolj zaščitna velika količina soje predvsem v otroštvu, manj adolescenci in odrasli dobi.

Ogroženost z rakom dojk povečuje tudi dedna predispozicija, podedovana okvara genov. Gre za dve skupini genov; v prvi so tisti, pri katerih je absolutna ogroženost sicer velika, vendar so redki, zato je pripisljivo tveganje v splošni populaciji majhno. Pripisujejo jim 20–25 % vseh družinskih rakov dojk in 5 % vseh rakov dojk. Mednje sodijo geni *BRCA1*, *BRCA2*, *P53*, *PTEN*, *ATM* in še nekateri. V drugi skupini so geni, ki uravnavajo metabolizem karcinogenov ali so vpleteni v popravljanje DNA, kot npr. *CYP1A1*, *CYP2D6*. Predstavljajo sicer majhno absolutno tveganje, ker pa so bolj razširjeni, so lahko povezani z večjim pripisljivim tveganjem.

Poprejšnje benigne bolezni dojk tudi večajo ogroženost z RD, ki je odvisna od vrste sprememb in je največja pri tistih z atipično hiperplazijo. V nasprotju s fibroadenomi, ki večinoma ne večajo nevarnosti raka dojk, multipli intraduktalni papilomi in fibrocistična bolezen ogroženost povečujejo. Vpliv ionizirajočega sevanja na nastanek raka dojk so proučevali pri ženskah, ki so preživele bombne napade na Japonskem, in tistih, ki so dobile večje odmerke sevanja iz zdravstvenih razlogov. Posledice so odvisne predvsem od starosti med izpostavljenostjo. Največjo ogroženost so ugotovili pri tistih, ki so bile obsevane med menarho.

Od reproduktivnih nevarnostnih dejavnikov poleg starosti ob menarhi in menopavzi na ogroženost z RD vpliva rodnost. Ženske, ki niso nikoli rodile, za 20 do 70 % bolj ogroža RD kot tiste, ki so rodile. Poleg rodnosti vpliva na tveganje RD tudi starost ob prvem porodu. Odlaganje prvega poroda na kasnejša leta v novejšem času povezujejo z večanjem incidence raka dojk v zadnjih desetletjih.

Dojenje manjša tveganje RD pred menopavzo in po njej, zato ga v preventivi RD priporoča tudi leta 2014 prenovljen Evropski kodeks proti raku.

Ženske, ki so kdajkoli jemale kontracepcijske tablete, najmanj deset let po prenehanju jemanja niso nič bolj ogrožene z rakom dojk kot tiste, ki tablet niso nikoli jemale. Neznatno pa je nevarnost raka dojk povečana v času, ko ženske jemljejo tablete, in deset let po tem, ko jih opustijo. Majhen porast števila rakov, ki jih odkrijejo pri uporabnicah tablet, se prične kmalu po začetku jemanja, in nanj ne vpliva trajanje jemanja ali vrsta tablet. Raki, ki jih odkrijejo pri jemalkah, pa so večinoma v omejenem stadiju. Podobno kot pri oralnih kontracepcijskih sredstvih se kaže neznatno večje relativno tveganje raka dojk pri ženskah, ki uporabljajo hormonska sredstva za lajšanje menopavznih težav. Nevarnost je večja, če pričnejo ženske jemati hormone v času okrog menopavze kot kasneje in če jemljejo kombinirane preparate (estrogene s progestageni). V prenovljenem Evropskem kodeksu je od leta 2014 prvič nasvet ženskam, naj se tem zdravilom izogonejo, če se le da.

V zvezi z RD preučujejo nekatere kemikalije, ki so jim ženske lahko izpostavljene v delovnem ali bivalnem okolju. Največ preučujejo organske klorove spojine, nekatere insekticide (DDT) in poliklorirane bifenile, vendar njihova vloga ni pojasnjena. Prav tako ni pojasnjen morebitni škodljivi učinek elektromagne-

tnih polj nizkih frekvenc in tudi silikonskih vsadkov, ki so jih ženskam vstavili bodisi iz kozmetičnih razlogov ali po rekonstruktivnih operacijah zaradi RD.

Preprečevanje raka dojk

Reproduktivnim nevarnostnim dejavnikom raka dojk se je težko ali nemogoče izogniti. K preprečevanju raka dojk pa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže (predvsem po menopavzi) s primerno prehrano in telesno dejavnostjo in zmernost pri pitju alkoholnih pijač.

Več obeta kemopreventiva; v ZDA in Evropi že nekaj let preverjajo morebitno učinkovitost tamoksifena, raloksifena, retinoidov, inhibitorjev aromataze in nekaterih drugih kemopreventivnih sredstev pri hudo in srednje ogroženih ženskah.

Glede na to, da primarna preventiva pri RD ni najuspešnejša, so veliki napori usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prejše odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo RD priporočajo samopregledovanje in klinični pregled dojk. V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi, ki so še brez kliničnih težav, odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazivno ali zgodnjo invazivno obliko raka. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami. Najbolj učinkoviti so organizirani presejalni programi, kot je slovenska Dora.

Priporočena literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Dostopno na: <http://eco.iarc.fr>.

3. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: www.slora.si.
4. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2016.
5. Howell A et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast cancer research* 2014; 16: 1-19.
6. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EU-ROCCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015 Sep 6. pii: S0959-8049(15)00702-9. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022. [Epub ahead of print]

Državni presejalni program za raka dojk DORA

Katja Jarm, dr. med.

doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.

mag. Maksimiljan Kadivec, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana,

Državni presejalni program za raka dojk DORA

Povzetek

Državni program DORA (DOjka in RAK) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojk s presejalno mamografijo za ženske v starosti od 50 do 69 let. Za organizirano presejanje je značilno aktivno vabljenje žensk, digitalna mamografija v dveh projekcijah, informacijska podpora presejalnih postopkov, predpisana merila kakovosti po evropskih smernicah, dvojno odčitavanje mamogramov, multidisciplinarni sestanki, usmerjeno izobraženo osebje, obveščanje o izvidih v najkrajšem možnem času, poudarek na prijaznem odnosu do žensk. Program DORA je z izvajanjem začel v manjšem obsegu na Onkološkem inštitutu Ljubljana leta 2008 in se od takrat postopno širi. Trenutno se izvaja na enajstih mamografih v štirih območnih enotah Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Ljubljana, Maribor, Kranj in Koper. Od začetka vabljenja v program DORA aprila 2008 do konca leta 2015 je bilo na slikanje povabljenih več kot 122.600 žensk, nekatere večkrat za več presejalnih krogov. Povprečna udeležba je 80-odstotna, opravljenih je bilo 157.762 mamografij in odkritih več kot 1.000 rakov dojk, več kot dve tretjini v omejenem stadiju. Strateški načrt programa DORA 2015–2020 določa merila in postopke za širitev programa na celo državo z natančno opredelitvijo nalog in odgovornosti posameznih deležnikov ter z doslednim nadzorom kakovosti.

Uvod

V Sloveniji in tudi drugod v Evropi je rak dojk najpogostejši rak pri ženskah. Vsako leto v Sloveniji za rakom dojk zbolijo več kot 1.200 žensk. Le polovica žensk, pri katerih je bil rak dojk odkrit zunaj programa DORA, ima ob diagnozi bolezen v omejenem stadiju. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se večja – leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih 36 % primerov, leta 2012 pa 51 %.

Mednarodna agencija za raziskave raka (IARC) je leta 2002 potrdila, da je dovolj dokazov za to, da presejalni programi lahko zmanjšajo umrljivost za rakom dojk v ciljni populaciji žensk v starosti od 50 do 69 let za 25 %. Zato je leta 2003 Svet Evropske unije priporočil državam članicam vzpostavitev presejalnih programov za raka, in sicer za raka dojk, materničnega vratu ter danke in debelega črevesa.

Priprave na vzpostavitev presejanja za raka dojk v Sloveniji so potekale od leta 2003. Leta 2007 je organizacijo državnega programa DORA potrdil Zdravstveni svet, in sicer centralizirano obliko programa z dvema presejalno-diagnostičnima centroma in mobilnimi presejalnimi enotami, ki bi krožile po državi. Upravljevec in izvajalec programa je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL), program pa poteka v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Prve ženske iz Osrednjeslovenske regije so bile v presejalnem programu DORA slikane aprila 2008.

Kasneje je bil koncept programa DORA zaradi zaostrenih finančnih razmer v državi in racionalnega načrtovanja javnih sredstev spremenjen in pripravljen je bil nov dokument z opredeljenimi standardi, dejavnostmi in organiziranostjo programa – Strateški načrt programa DORA 2015–2020. Ta opredeljuje cilje programa DORA za obdobje naslednjih pet let z odgovornostmi posameznih akterjev, zahtevami za vključitev stacionarnih presejalnih centrov v program, s standardi kakovosti in predvideno časovnico širitve programa na območje celotne Slovenije. Skladno z novim načrtom se bodo zdravstvene storitve izvajale v dveh presejalno-diagnostičnih centrih, v nekaj stacionarnih presejalnih centrih v javnih zdravstvenih zavodih po Sloveniji ter v dveh mobilnih enotah. V dveh presejalno-diagnostičnih centrih (OIL za osrednjo in zahodno Slovenijo ter Univerzitetni klinični center Maribor (UKC MB) za vzhodno) se bosta izvajali tako presejalna mamografija za vabljenе ženske kot tudi diagnostična obravnava in zdravljenje žensk. Glavni cilj novega načrta je, da do leta 2018 vsem prebivalkam Slovenije med 50. in 69. letom omogočimo vključitev v program DORA.

Presejalni program za raka dojk DORA

Organiziranost programa DORA

Program DORA je državni organiziran presejalni program za raka dojk, ki ga organizira Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in ZZZS. Program omogoča ženskam med 50. in 69. letom vsaki dve leti pregled z mamografijo z vnaprejšnjim vabljenjem. Presejanje je pregledovanje navidezno zdravih ljudi s čimbolj preprosto preiskavo, da bi med njimi odkrili tiste, ki imajo morda zgodnjo obliko bolezni, in da bi jih začeli čimprej zdraviti. Presejalna dejavnost v programu DORA pomeni, da s preprosto in učinkovito metodo – mamografijo – redno preiskujemo zdrave ženske v določenem starostnem obdobju, da bi med njimi odkrili tiste, ki imajo klinično še netipne in subjektivno nezaznavne rake dojk, katerih zdravljenje je, zaradi manjše velikosti, manj invazivno in bistveno uspešnejše. Dolgoročni cilj presejanja je zmanjšati umrljivost za rakom dojk v ciljni populaciji žensk.

Program DORA trenutno poteka v štirih območnih enotah (OE) ZZZS: Ljubljana, Maribor, Kranj (delno) in Koper (delno). Presejalno slikanje poteka na enajstih mamografskih aparatih; na OIL od leta 2008 na stacionarnem mamografu, od 2010 naprej v dveh mobilnih enotah (ena od njiju kroži med kraji), od leta 2013 v UKC MB in Splošni bolnišnici Trbovlje, od leta 2014 v Zdravstvenem domu Ljubljana – Center (Metelkova) in Zdravstvenem domu Adolfa Drolca Maribor. V letu 2015 so začeli delovati trije dodatni stacionarni mamografi; na OIL, v Zdravstvenem domu Domžale in Splošni bolnišnici (SB) Ptuj, v začetku leta 2016 pa tudi v Bolnišnici za ginekologijo in porodništvo Kranj. Potekajo tudi dejavnosti za širitev programa DORA v SB Nova Gorica (OE ZZZS Nova Gorica) in SB Izola (OE ZZZS Koper).

Za ženske, ki nimajo stalnega prebivališča v zgoraj omenjenih OE ZZZS, veljajo enake pravice za preventivno mamografijo kot pred uvedbo programa DORA: med 50. in 69. letom imajo pravico do brezplačne preventivne mamografije vsako drugo leto z napotnico osebnega zdravnika ali ginekologa v katerem koli centru, ki to storitev opravlja.

Potek presejanja v programu DORA

V program DORA vabimo ženske v starosti 50-69 let s stalnim prebivališčem v omenjenih OE ZZZS. Vabljenje žensk poteka aktivno, vsaka ženska dobi na dom osebno vabilo, v katerem so že določeni kraj, datum in ura presejalne ma-

mografije. Ženski, ki se ne odzove na vabilo, čez en mesec ponovno pošljemo vabilo. Ženske imajo preko kontaktov programa DORA možnost prenaročanja ali samonaročanja. V presejalnem centru žensko sprejme zdravstveni administrator, diplomirani radiološki inženir (DRI) pa opravi presejalno mamografijo. Vsako mamografsko sliko neodvisno odčitata dva radiologa odčitovalca. Kadar oba ocenita, da v dojkah ni sumljivih sprememb, ženska prejme domov obvestilo o normalnem izvidu. V program je ponovno povabljena čez dve leti. Ob neskladju izvidov dveh radiologov odčitovalcev ali kadar oba označita pozitiven izvid, poteka konsenz. Konsenz je sestanek, kjer mamograme ponovno skupaj pregledajo oba odčitovalca in tretji, odgovorni radiolog, in jih primerjajo s starimi slikami. O rezultatu mamografije je ženska obveščena v petih delovnih dneh. Če je na mamogramu vidna sumljiva sprememba, ženska opravi dodatne preiskave v presejalno-diagnostičnem centru na OIL. Med dodatne preiskave štejemo: neinvazivne preiskave (povečava s kompresijo, dodatne projekcije, tomosinteza dojke ali ultrazvočni pregled ali magnetnoresonančno slikanje) in invazivne preiskave (debeloigelna biopsija pod vodstvom UZ, MR ali RTG (stereotaktična biopsija)). O nadaljnjem zdravljenju glede na rezultate invazivnih dodatnih preiskav odloča multidisciplinarna skupina, ki jo sestavljajo: radiolog, patolog, kirurg, radiološki inženir, medicinska sestra. Ženska, ki je bila slikana v presejalnem programu DORA, najkasneje v dveh tednih po mamografiji pozna svojo (morebitno) diagnozo in načrt zdravljenja raka. Operirana mora biti v najkrajšem času po diagnozi, to je v treh tednih. Program DORA je informacijsko podprt s posebej zanj izdelanim uporabniškimi programom (aplikacijo) DORA, ki omogoča spremljanje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje kakovosti v programu.

Komunikacija s preiskovanimi ženskami

V programu DORA smo posebej pozorni na odnos osebja do žensk, da bi zagotovili njihovo udeležbo (vsaj 70-%), ki je pogoj za učinkovitost presejanja na ravni populacije. V kateremkoli koraku slikanja lahko ženska doživi neprijetno izkušnjo, ki jo odvrne od ponovne udeležbe v naslednjem presejalnem krogu. Zdrave ženske imajo drugačna pričakovanja do zdravstvenih storitev kot bolnice in nižji prag strpnosti za neučinkovitost zdravstvenega sistema. Prijazen, miren in spoštljiv stik z žensko se pričakuje od vseh zaposlenih v programu DORA. V presejalnem procesu ženske obravnavamo ločeno od simptomatskih in bolnih, vsi postopki pa morajo potekati čim hitreje, da zmanjšamo nelagodje pregledovanih.

Strokovne standarde programa DORA opredeljujejo stroge Evropske smernice kakovosti. Vsi vključeni centri so in bodo dolžni na enoten način izvajati program z upoštevanjem vseh strokovnih zahtev programa DORA. Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh: spremljamo kakovost dela radioloških inženirjev in radiologov-odčitovalcev, tehnično kakovost mamografov in kazalnike kakovosti programa.

S sprotnim izobraževanjem in rednim nadzorovanjem kakovosti dela DRI je mogoče zagotoviti ustrezno kakovost mamografskih slik, s tem pa omogočiti pogoje za optimalno odčitavanje mamogramov in boljšo obravnavo žensk. Meritve tehnične kakovosti mamografskih aparatov potekajo dnevno, nadzoruje jih pooblaščen izvedenec medicinske fizike na Zavodu za varstvo pri delu. Kakovost dela radiologov odčitovalcev redno ocenjuje nadzorni radiolog; meri delež spregledanih rakov in delež žensk, ki jih je radiolog predlagal za nadaljnjo obravnavo. S kazalniki kakovosti merimo kakovost izvajanja presejalnega programa in njegovo učinkovitost. Kazalniki kakovosti so objektivne vrednosti, izračunane na podlagi zbranih podatkov v presejalnem programu. Vrste in željene vrednosti kazalnikov predpisujejo evropske smernice.

Rezultati v programu DORA

Marca 2016 je bilo z izvajanjem slikanja na enajstih digitalnih mamografih v program vključenih 55 % ciljne slovenske ženske populacije med 50. in 69. letom. Povprečna udeležba žensk v programu DORA v letu 2015 je bila 81-%, opravljenih je bilo 39.745 presejalnih mamografij.

Od začetka presejanja do konca leta 2015 smo na slikanje povabili več kot 122.600 žensk, nekatere med njimi že večkrat, saj trenutno v nekaterih regijah poteka že četrti krog presejanja. V vsem tem času smo opravili 157.762 mamografij. Povprečna udeležba povabljenih žensk (delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejanja) je bila 79-%. Odkrili smo nekaj več kot 1.000 rakov dojk, več kot dve tretjini v omejenem stadiju.

Na konsenzu, ki je posebnost programa DORA, radiologi pregledajo mamografske slike približno vsake desete slikane ženske brez njene navzočnosti. Za nadaljnjo obravnavo se odločijo v povprečju pri vsaki petindvajseti slikani ženski. Na tak način se izognemo nepotrebnim dodatnim preiskavam in stresu žensk.

Pri približno 96 % slikanih žensk je izvid normalen in so v presejanje ponovno povabljene čez dve leti. Ženske s sumljivimi mamografskimi spremembami (približno 4 % vseh slikanih) so že v nekaj dneh povabljene na OIL na nadaljnjo obravnavo, kjer pri večini že isti dan opravimo vso potrebno diagnostiko. Pri večini že neinvazivna diagnostika izključi raka. Invazivna diagnostika (igelna punkcija oz. biopsija) je potrebna le pri vsaki četrti ženski na nadaljnji obravnavi. Pri približno polovici žensk, pri katerih opravimo punkcijo (0,5 % vseh slikanih), odkrijemo raka dojke.

Tabela 1: Nekateri kazalniki kakovosti programa DORA (za ženske, vabljeni od začetka presejanja 2008 do 31. 12. 2015).

Kazalnik kakovosti	Vrednost programa DORA	EU sprejemljiva vrednost	EU zelena vrednost	
Delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejalne mamografije	79,8 %	> 70 %	> 75 %	
Delež slikanih žensk, ki so imele nadaljnjo obravnavo	Prvi presejalni krog	4,9 %	< 7 %	< 5 %
	Nadaljnji presejalni krog	2,1 %	< 5 %	< 3 %
Stopnja odkrivanja rakov v presejanju (na 1000 slikanih)	Prvi presejalni krog	7,5	7,8/1000	> 7,8/1000
	Nadaljnji presejalni krog	4,8	5,0/1000	> 5,0/1000
Delež invazivnih rakov, odkritih v presejanju, ki so ≤ 10 mm	Prvi presejalni krog	31,4 %	-	≥ 25 %
	Nadaljnji presejalni krog	35,6 %	≥ 25 %	≥ 30 %

Vrednosti kazalnikov kakovosti v programu DORA (tabela 1) so večinoma skladni s priporočili evropskih smernic; udeležba žensk v presejanju je nad 75 %, na nadaljnje preiskave povabimo manj kot 5 % slikanih žensk, v povprečju odkrivamo šest rakov na 1.000 slikanih žensk. Delež odkritih majhnih invazivnih rakov (manjših od 1 cm) je več kot 30%. Več kot dve tretjini rakov odkrivamo v stadiju I. Ženske so dovolj hitro obveščene o rezultatih testa in nadaljnjih preiskav, predolgo pa čakajo na operativni poseg.

Zaključek

Glavni cilj presejanja za raka dojke je zmanjšanje umrljivosti za tem rakom v ciljni populaciji (ženske, stare 50–69 let) za 25 %. Ta cilj je dolgoročen, pričakujemo, da ga bomo zaznali po desetih letih po vzpostavitvi programa DORA po celi Sloveniji ob visokokakovostnih zdravstvenih storitvah. Trenutni kratkoročni kazalniki kakovosti že napovedujejo uspešnost programa, saj je udeležba žensk več kot 70-%, kar je pogoj za doseg cilja presejanja. Poleg tega odkrivamo dovolj rakov v začetnem stadiju in dovolj majhne rake, kot predpisujejo evropske smernice.

Strateški načrt programa DORA 2015–2020 opredeljuje cilje in poslanstvo programa v naslednjih petih letih. V tem času naj bi v program DORA vključili celotno ciljno populacijo in vsem ženskam omogočili visokokakovostno presejalno mamografijo po smernicah EU ter vzpostavili še drugi presejalno-dia- gnostični center v UKC MB.

Literatura

1. Zadnik V, Primic-Žakelj M. SLORA. Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Doseženo 16. 2. 2016 s spletne strani <http://www.slora.si>.
2. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179-81.
3. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34-38.
4. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana; 2015.
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg 2006.
6. Jarm K, Krajc M, Šval C. Statistično poročilo programa DORA za leto 2015. Onkološki inštitut Ljubljana 2016.

Indikacije za slikovne preiskave pri raku dojk

Mag. Kristijana Hertl, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radiologijo

Povzetek

Glede na veliko število obolelih za rakom dojk (RD) je bilo v zadnjih desetletjih namenjena veliko truda razvoju različnih diagnostičnih metod, ki bi omogočile zgodnje prepoznavanje malignih tumorjev v dojkah. Kljub številnim novim preiskavam mamografija še vedno ostaja najpomembnejša diagnostična metoda za zgodnje odkrivanje RD. Vse ostale slikovne diagnostične preiskave (neinvazivne in invazivne) služijo zgolj kot dopolnilo za natančnejšo opredelitev mamografsko vidnih sprememb. Izjema so le ženske, mlajše od 35 let, pri katerih, kot prvo diagnostično metodo, uporabljamo UZ. Vsaka preiskava ima prednosti in slabosti, od katerih so odvisne tudi njene indikacije.

Mamografija je že vrsto let »zlati standard« za zgodnje odkrivanje RD. Poleg mamografije za odkrivanje sprememb v dojkah radiolog opravlja še druge *neinvazivne* preiskave, kot so: **ultrazvok (UZ)**, **magnetna resonanca (MR)**, **tomo-sinteza**, in *invazivne* preiskave, kot so: **tankoiželna (citološka)**, **debeloiželna (histološka) ali vakuumska debeloigelna punkcija (VDIB) pod nadzorom rentgena (stereotaktična)**, **pod nadzorom UZ ali MR**. Radiologi na OI opravljajo tudi **predoperativno lokalizacijo (označitev) netipnega tumorja z izotopom ali z žico**, o čemer je več napisanega v članku Diagnostični algoritmi.

Neinvazivne diagnostične preiskave

Mamografija

Mamografija je rentgenska preiskava za prikaz mehkih tkiv dojke. Dojko vedno slikamo v dveh standardnih projekcijah: projekciji CC (angl. craniocaudal ali "od zgoraj navzdol") in projekciji MLO (angl. mediolateral oblique ali polstranski). Pred slikanjem dojko vpnemo med dve plastificirani plošči in stisnemo (komprimiramo). Močna kompresija ob slikanju je potrebna, da se tkivo enako-

merno razpre in postanejo bolezenske spremembe bolje prepoznavne, obenem pa se dojka stanjša in je za slikanje potrebnih manj rentgenskih žarkov. Kompresija dojk ob slikanju ne traja dolgo (približno pol minute) in je redko boleča. Jakost stiska je primerljiva s stiskom nadlahti pri merjenju krvnega tlaka.

Doza sevanja je pri uporabi modernih digitalnih aparatov nizka. Lahko jo primerjamo s količino sevanja, ki jo dobimo pri slikanju kosti. Koristi rednega slikanja dojk so bistveno večje od morebitnih škodljivih posledic, ker zgodnje odkritje raka bistveno vpliva na uspešnost zdravljenja. Študije kažejo, da redne mamografije vsaki dve leti po 50. letu zmanjšajo umrljivost za RD za več kot 30 %. Najprimernejši čas za mamografijo je prva polovica menstrualnega ciklusa, najbolje med 7. in 14. dnevom. V drugi polovici ciklusa je dojka gostejša in bolj boleča, kar vpliva na mamografsko preglednost in zmožnost dobre kompresije ob slikanju.

Mamografijo uporabljamo kot prvo diagnostično preiskavo pri ženskah, ki so si zatipale spremembe v dojkah (simptomatske ženske) in so starejše od 35 let, ter pri preventivnem pregledu asimptomatskih žensk, starejših od 40 let. Pri mlajših od 35 let je prva diagnostična metoda ultrazvok, saj je mamografija, zaradi večje količine žleznega tkiva pri mlajših, slabše pregledna in zaradi večje občutljivosti na rentgenske žarke bolj škodljiva.

Senzitivnost (občutljivost) mamografije je v povprečju 90-%. 10 % karcinomov ni vidnih na mamografiji. To velja predvsem za dojke mladih žensk z veliko žleznega tkiva in gosto, mamografsko nepregledno strukturo, ki lahko tumor prekrije. Slabša občutljivost mamografije je tudi pri nekaterih rakih, predvsem invazivnem lobularnem karcinomu, ki pogosto raste difuzno infiltrativno in ga je težje prepoznati. Pomembno vlogo pri senzitivnosti mamografije imajo tudi kakovost rentgenskega posnetka in izkušnost radiologa odčitovalca.

Negativen izvid mamografije pri ženski s sumljivo tipno spremembo in z gosto, mamografsko nepregledno strukturo dojk ne izključuje morebitne bolezni v dojki, zato je potrebna nadaljnja diagnostika, kot so UZ in prosta punkcija.

Prednosti mamografije v primerjavi z ostalimi diagnostičnimi metodami so: visoka senzitivnost; ugodna cena preiskave; ponovljivost in primerljivost; možnost shranjevanja; dober prikaz mikrokalcinacij, ki so lahko prvi znak karcinoma (okrog 50 % vseh RD vsebuje mikrokalcinacije: 30–40 % invazivnih in 90 % duktalnega karcinoma *in situ* (DCIS)).

V zadnjem času se v svetu in v Sloveniji uveljavlja digitalna mamografija. V osnovi je tehnika slikanja enaka kot pri analogni mamografiji, le da names-

to klasičnega filma in kasete uporabljamo digitalen detektor slike. Sliko odčitavamo z računalniškega ekrana z visoko ločljivostjo. Prednosti digitalne mamografije so predvsem v možnosti naknadne obdelave slike (postprocessing), lažjega shranjevanja in pošiljanja slik na daljavo.

Pri odčitavanju radiologi za opis normalnih in patoloških sprememb v dojkah uporabljamo klasifikacijo **BI-RADS** (Breast Imaging Reporting And Data System). To je ameriška klasifikacija, ki so jo razvili z namenom standardizacije radiološkega izvida (mamografski, UZ, MR) in poenotenja terminologije. Na koncu vsakega izvida so priporočila za nadaljnjo postopanje, kot so: BIRADS 0 – potrebne so še dodatne neinvazivne preiskave, kot je UZ, tomosinteza; BIRADS 1 – normalen izvid, potrebne so redne kontrole; BIRADS 2 – benigni tumor, potrebne so redne kontrole; BIRADS 3 – najverjetneje benigne spremembe, potrebna predčasna kontrola čez 6–12 mesecev; BIRADS 4a ali 4b – sumljive spremembe, potrebna je punkcija; BIRADS 5 – zelo sumljive spremembe, potrebna je punkcija.

Ultrazvok (UZ)

Za preiskavo dojk uporabljamo kakovostne UZ-aparate z linearno sondo frekvence najmanj 7,5 Mhz (v zadnjem času že 12–15 Mhz) in širino vidnega polja vsaj 4 cm. UZ običajno (razen pri mlajših od 35 let) uporabljamo le kot dopolnilo k mamografiji. Na podlagi ultrazvočnega videza ni mogoče vedno prepoznati malignega tumorja in je večkrat potrebna tudi ultrazvočno vodena punkcija. UZ ni primerna metoda za oceno mikrokalcinacij, ki so vidne le z mamografijo in so lahko prvi znak malignih tumorjev v dojki. **Negativen rezultat UZ-preiskave ob sumljivem mamografskem izvidu nikakor ne izključi boleznih v dojkah, saj večinoma UZ prikaže le invazivni del tumorja, ne pa tudi preinvazivnega, karcinoma »in situ« (DCIS).**

V primerjavi z mamografijo so prednosti UZ-preiskave predvsem: večja senzitivnost pri dojkah z gosto žlezno strukturo, odsotnost škodljivih rentgenskih žarkov, sposobnost dobrega razlikovanja med tekočinskimi in solidnimi spremembami.

Slabosti UZ-preiskave so: senzitivnost preiskave je odvisna od izkušenosti preiskovalca; senzitivnost preiskave je odvisna od strukture dojk (nižja senzitivnost pri maščobnih dojkah); preiskava je zamudnejša; v primerjavi z mamografijo zelo slabo prikaže mikrokalcinacije, zato UZ-preiskava za presejanje populacije za RD ni primerna.

UZ-preiskavo priporočamo pri: tipnih spremembah pri ženskah, mlajših od 35

let; tipnih spremembah in mamografsko nepregledni strukturi v vsaki starosti; netipnih spremembah – za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti; predoperativnem pregledu pazduhe na strani ugotovljenega raka; UZ-vodeni tanko- ali debeloigelni biopsiji.

Magnetna resonanca (MR)

Magnetna resonanca je naprava v obliki valja, v katerem se ustvari magnetno polje z močjo 1,5–3 T (Tesla). Ženska leži v MR na trebuhu in ima dojki nameščeni v posebni odprtini oz. tuljavi. Preiskava ni boleča in ne uporablja rentgenskih žarkov. Dojki sta v tuljavi le rahlo stisnjeni. Slikamo z različnimi sekvencami, pred intravenskim vnosom kontrasta in po njem. Najprimernejši čas za preiskavo je 2. teden menstrualnega ciklusa. Pregled dojke z MR ni priporočljiv šest mesecev po operaciji dojke in 12 mesecev po operaciji in obsevanju hkrati, saj je lahko izvid zaradi fiziološkega celjenja rane pogosto napačno pozitiven. Kontraindikacije za MR dojk so enake kot pri drugih MR-preiskavah (če ima bolnica v telesu kovinske vsadke ali elektronske naprave, ki se jih ne da odstraniti, mora pridobiti pisno potrdilo o ustreznosti materiala za slikanje z MR). Preiskava ni primerna za nosečnice. MR je dinamična preiskava, ker se po intravenski uporabi kontrastnega sredstva prikaže kopičenje v tkivih, iz katerega je mogoče sklepati o vrsti patologije. MR je zelo senzibilna diagnostična metoda za odkrivanje malignih sprememb v dojkah (98- do 100-%), vendar slabše specifična (81- do 91-%), kar pomeni, da je včasih po videzu težko ločiti maligne od benignih sprememb. Preiskava je najbolj zanesljiva pri odkrivanju invazivnih duktalnih karcinomov, nekoliko manj pa pri lobularnih invazivnih karcinomih in DCIS. Preiskavo uporabljamo kot dopolnilo k mamografiji. Slabosti MR-preiskave so predvsem: visoka cena, trajanje (približno 30 minut), neprijetni občutki pri ljudeh s klavstrofobijo, intravenska uporaba kontrasta ter slabši prikaz mikrokalcinacij. Prednosti MR preiskave so: višja senzitivnost v primerjavi z mamografijo; ni škodljivega rentgenskega sevanja; zanesljivost ni odvisna od gostote žleznega tkiva kot pri mamografiji. Uporabljamo jo predvsem takrat, ko ostale diagnostične metode ne dajo zadovoljivih rezultatov (na primer pri iskanju izvora metastaz neznanega izvora v pazduhi; za iskanje dodatnih žarišč raka v dojki z nepregledno sestavo; pri dojkah s sumom na poškodbo silikonske proteze; za redno spremljanje žensk z dokazanimi mutacijami genov, povezanih z visoko ogroženostjo za raka dojk (npr. *BRCA1* in 2); za zgodnje ugotavljanje učinka kemoterapije.

Tomosinteza

Tomosinteza predstavlja nadgradnjo mamografije. Navzven je aparat popolnoma enak kot je mamograf, na enak način pred slikanjem stisnemo dojki in slikamo v dveh projekcijah. Razlika je le v številu posnetkov. Pri mamografiji vsako dojko slikamo le enkrat, pri tomosintezi pa aparat naredi več nizko doznih posnetkov dojke pod različnimi koti. Rentgenska cev se premika po obodu nad stisnjeno dojko in naredi 9–25 posnetkov v nekaj sekundah (4–27 s). Iz napravljenih posnetkov rekonstruiramo 1 mm debele plasti dojke, skozi katere se na ekranu pri odčitavanju enostavno premikamo s kurzorjem. Morebiten tumor lahko prikažemo jasno, brez prekrivanja z okolnjim žleznim tkivom. Tomosintezo zaenkrat ne uporabljamo kot samostojno metodo, temveč vedno v kombinaciji s klasično mamografijo – torej vedno delamo klasično mamografijo + tomosintezo. Slabost tomosinteze je dvojna doza rentgenskih žarkov v primerjavi s standardno mamografijo. V zadnjem času poskušajo iz slik, pridobljenih s tomosintezo, ustvariti sintetično mamografijo, ki bi nadomestila klasično mamografijo.

Invazivne diagnostične metode

Vse večja uporaba mamografije in UZ je pripeljala do odkrivanja netipnih sprememb v dojkah, ki zahtevajo natančnejšo opredelitev. Igelna punkcija (biopsija) je v primerjavi s kirurško diagnostično operacijo manj invazivna, kratkotrajnejša, ne potrebuje splošne anestezije in sprejema v bolnišnici in je bistveno cenejša.

UZ-vodena igelna punkcija

Pod kontrolo UZ punktiramo vse lezije, ki so ultrazvočno prepoznavne. Punktiramo lahko s pomočjo vodila ali prostoročno (»free hand«). Pri punkciji z vodilom igla vstopa v tkivo po punkcijski liniji, ki je narisana na monitorju, tako da lahko pot igle že naprej predvidimo. Pri prostoročni punkciji uvajamo iglo brez vodila, kar zahteva več spretnosti in izkušenj. S tanko iglo (citološko) pogosto ne dobimo dovolj materiala za diagnozo, poleg tega ne moremo opredeliti invazivnosti raka. Zato danes vse več uporabljamo UZ-vodeno debeloi-gelno (histološko) punkcijo.

Prednosti punkcije pod nadzorom UZ: omogoča pristop do lezije po najkrajši poti; ves čas »v živo« spremljamo pomikanje igle in njeno lego v tumorju; mo-

žen je odvzem tkiva iz različnih delov lezije; poseg je kratkotrajnejši in cenejši; ni škodljivega rentgenskega sevanja; omogoča punkcijo tudi majhnih dojk in težje dostopnih predelov.

Pri histološki UZ-vodeni punkciji je nekaj dni pred preiskavo treba prekiniti z antikoagulantno terapijo. Uporabljamo 2,1 mm (14G) debelo punkcijsko iglo, pritrjeno na posebno pištolo. Mesto vboda na koži anestetiziramo z lokalno anestezijo. Do tumorja uvedemo vodilno iglo, preko katere nato izvedemo biopsijo. Po punkciji punktirano mesto vsaj deset minut pritiskamo. Zapleti med posegom in po njem so redki.

Stereotaktična (rentgensko) vodena igelna punkcija

Pri stereotaktični punkciji ženska leži na trebuhu na posebej oblikovani, visoko dvignjeni mizi. Punktirana dojka je nameščena v posebno odprtino v mizi in pod nivojem mize stisnjena podobno kot pri mamografiji. Najpogostejša indikacija za to vrsto biopsije so mikrokalcinacije, ki običajno z UZ niso vidne. V zadnjem času za stereotaktične punkcije uporabljamo vakumsko debelo iglo (VDIB) premera približno 4 mm (11 G). Za razliko od klasične histološke punkcije igle ni treba vsakič izvleči in ponovno namestiti v dojko, temveč jo le rotiramo okrog osi v globini. Igla z rezilom s pomočjo vakuma izreže in sproti izsesava vzorce za analizo. Tako zadošča en sam manjši rez kože. Po posegu lahko na mesto biopsije namestimo označevalec, da spremembo ob kontroli ali operaciji lažje najdemo. Pri punkciji mikrokalcinacij stebričke tkiva po punkciji slikamo. Prikaz kalcinacij v stebričkih je dokaz pravilno odvzete tkiva. Mesto vboda na koži anestetiziramo z lokalno anestezijo. Poseg traja približno 20 minut. Prednosti VDIB so: več večjih vzorcev tkiva z enim samim vbodom kože; vzorci tkiva so zaradi vakumskega izsesavanja krvi kakovostnejši; igla doseže tudi zelo majhne (<5 mm), težje dostopne tumorje (bližina prsnega koša, pazduhe, v bližini kože, majhne dojke). Po punkciji mesto pritisnemo, da se izognemo morebitnemu hematomu. Resnejših komplikacij na OI še nismo imeli. V literaturi omenjene komplikacije so: krvavitev, hematom, vazovagalna reakcija, vnetje in slabost.

Če s punkcijo dokažemo, da so spremembe v dojki benigne, se tako izognemo diagnostični operaciji v splošni anesteziji. Če dokažemo raka dojk, pa omogočimo boljše načrtovanje kirurškega posega. S tem se zmanjša tudi število potrebnih operacij.

Pri spremembah, ki so vidne samo na MR, je možna tudi MR-vodena punkcija z vakumsko debelo iglo (VDIB) – te punkcije pri nas opravljamo redkeje, le nekajkrat letno.

Reference

1. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Barter S. Diagnostic breast imaging. Third edition. 2014 Thieme Georg Verlag.
2. Madjar H, Mendelson EB. The practice of breast ultrasound. 2nd edition. 2008 Thieme Stuttgart. New York
3. Molleran VM, Mahoney MC. Breast MRI. 2014 Elsevier Saunders

Diagnostični postopki

Dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radiologijo

Izvelek

Spremembe, vidne na mamografiji, v grobem delimo na solidne spremembe (tumorske formacije) in na mikrokalcinacije. Solidne spremembe običajno opredelimo z ultrazvočno preiskavo in se na podlagi njihovega videza odločimo za dodatne invazivne preiskave. Kadar na mamografiji vidimo mikrokalcinacije, se na podlagi njihovega videza odločimo za dodatno invazivno diagnostiko. Opisani so algoritmi diagnostičnih preiskav.

Mamografija je osnovna diagnostična preiskava pri simptomatskih ženskah nad 35 let ter pri asimptomatskih ženskah nad 40 let. Pri ženskah, mlajših od 35 let, mamografijo opravimo le, kadar je verjetnost raka dojk visoka.

Pri simptomatskih ženskah pod 35 let, pri asimptomatskih ženskah, mlajših od 40 let, pri katerih opravljamo preventivno diagnostiko, je prva diagnostična metoda ultrazvočna (UZ) preiskava dojk. Z UZ-preiskavo pregledamo tudi dele dojke, ki vsebujejo veliko žleznega tkiva in so mamografsko gosti in zato mamografsko slabo pregledni.

Mamografsko vidne spremembe v grobem delimo na solidne spremembe in mikrokalcinacije (MK).

Diagnostični postopki pri mamografsko vidnih solidnih spremembah

Najprej je treba opredeliti, ali je na mamografski sliki vidno zgolj prekrivanje sosednjih struktur ali resnična patološka sprememba, zato najprej opravimo bodisi ciljano kompresijo ali tomosintezo. Pri ciljani kompresiji s posebnim nastavkom močneje stisnemo predel dojke, v katerem je bila sprememba vidna na mamografiji. Če gre zgolj za prekrivanje struktur, se spremembe razprejo. Kadar je prisotna tumorska formacija, lahko na ciljani kompresiji bolj natančno ocenimo robove in obliko. Ostaja možnost, da se majhni tumorji skoraj v celoti razprejo in jih zaradi njihove majhne gostote spregledamo. Zato na Onkološkem inštitutu od leta 2014 uporabljamo tomosintezo. Pri tej metodi ni prekrivanja sosednjih struktur in lahko bolj natančno opredelimo,

ali so v dojki resnično prisotne patološke spremembe, ki potrebujejo nadaljnjo diagnostično obravnavo. S tomosintezo tudi bolj zanesljivo potrdimo oz. izključimo prisotnost strukturnih motenj v dojki.

Kadar so spremembe vidne v samo eni projekciji ali so na mamografiji le delno vidne, lahko opravimo še dodatne projekcije: XCC (extended CC view) za prikaz lateralnega področja dojke ali t. i. »cleavage« angl. projekcijo za prikaz medialnega dela dojk.

Nato sledi UZ-preiskava dojke. Glede na mamografsko ocenjeno lego vidne spremembe si UZ prikažemo področje dojke, v katerem se sprememba nahaja. Z UZ-preiskavo lahko natančno ocenimo, ali mamografsko vidna tumorska formacija predstavlja le enostavno cisto, fibroadenom ali pa druge spremembe, ki jih je treba nadalje opredeliti. Spremembe, ki imajo tipično benigni videz, ocenimo s kategorijo BI-RADS 2, kar pomeni, da bolnici priporočimo le redne kontrole. Če spremembo ocenimo s kategorijo BI-RADS 4 ali 5, za dokončno opredelitev vidnih sprememb opravimo igelno biopsijo. Igelne biopsije so v primerjavi s kirurško diagnostično operacijo manj invazivne, kratkotrajne, ne zahtevajo splošne anestezije in sprejema v bolnišnico in so bistveno cenejše. Po kirurškem posegu v dojki pogosto nastanejo brazgotine, ki motijo interpretacijo kasnejših mamografij. Ločimo med tankoigelnimi aspiracijskimi biopsijami (TIAB) in debeloigelnimi biopsijami (DIB), ki jih lahko izvajamo pod nadzorom rentgena (rtg), UZ ali magnetne resonance (MR). Običajno izberemo tisti način vodenja biopsije, s katerim je sprememba najbolj vidna.

Pri netipnih spremembah na OI pogosteje kot TIAB izvajamo DIB, s katero odvezamo dva do tri stebričke tkiva velikosti 15–22 mm in tako dobimo bolj zanesljiv vzorec. DIB izvedemo v lokalni anesteziji. Kadar je sprememba sumljivega videza in majhna, na mesto punkcije vstavimo droben kovinski (titanijev) označevalec, s katerim označimo mesto punkcije. Na tak način lažje predoperativno lokaliziramo spremembo, če je potrebna operacija.

Mamografski in UZ-izvid je vedno treba primerjati s patohistološkim izvidom. Če so izvidi neskladni, je treba oceniti, ali je treba punkcijo ponoviti.

Diagnostični postopki pri mamografsko vidnih mikrokalcinacijah

Pri mamografsko vidnih mikrokalcinacijah (MK) najprej opravimo ciljno povečavo le-teh. Ciljno povečavo opravimo v dveh projekcijah: v kranio-kavdalni (CC) projekciji in v čisti stranski (ML). Na ciljani povečavi bolj natančno ocenimo videz samih MK in njihov obseg; na ciljani povečavi namreč pogosto vidimo, da je obseg MK večji, kot je bilo prvotno videti na osnovni mamografiji.

grafiji. Na stranski projekciji lahko opredelimo, ali MK predstavljajo t. i. tea-cup mikrokalcinacije, ki so benigne in ne potrebujejo nadaljnje diagnostične obravnave. Glede na videz MK ocenimo, ali je potrebna diagnostična biopsija. Pri MK, ki imajo tipično benignen videz (BI-RADS 2), dodatna diagnostika ni potrebna.

Za opredelitev ostalih MK uporabljamo VDIB (debeloigelna biopsija s pomočjo vakuuma). Preiskavo opravimo v lokalni anesteziji na posebni ležeči mizi pod nadzorom rentgena. Odvzeti vzorci tkiva dojke so večji in številčnejši kot pri običajni debeloigelni biopsiji (običajno odvzamemo 10–12 stebričkov tkiva), kar poveča zanesljivost histološke diagnoze. Odvzete stebričke slikamo, v slikanih stebričkih morajo biti MK prisotne. Tako potrdimo, da so bili vzorci odvzeti s pravega mesta. Na mesto punkcije vstavimo droben titanijev označevalec. Tako lahko v primeru, ko je potreben nadaljnji kirurški poseg in so vse MK odstranjene, ponovno najdemo mesto predhodne biopsije. VDIB uporabljamo tudi, kadar izvajamo biopsijo pod nadzorom MR.

Tudi če so MK prisotne, moramo po prejemu patohistološkega izvida primerjati rezultate opravljenih preiskav z mamografsko sliko. Na OIL rezultate VDIB pregledamo skupaj s kirurgi in patologi na konziliju.

Kadar vidnih sprememb v dojkah z nobeno od zgoraj opisanih metod zanesljivo ne moremo opredeliti, opravimo slikanje dojk z MR – t. i. magnetnoresonančna mamografija (MRM). Negativna MRM ima visoko negativno napovedno vrednost. Če na MRM opazimo vidno kopičenje kontrastnega sredstva na način, ki je sumljiv za maligne spremembe, običajno ponovno opravimo usmerjen UZ-pregled, t. i. »second-look UZ«. Pod UZ-nadzorom opravimo tudi DIB UZ-vidnih sumljivih sprememb. Če z UZ-preiskavo ne najdemo patoloških sprememb, ki ustrezajo spremembam, vidnim na preiskavi z MR, lahko pod nadzorom MR naredimo VDIB. Tudi pri tej preiskavi na mesto punkcije vstavimo titanijev označevalec. Ta nam kasneje omogoča usmerjen nadzor mesta punkcije oziroma olajša predoperativno lokalizacijo, če je potrebna operacija.

Diagnostični algoritmi pri potrjeni maligni bolezni

Pri tipnih ali netipnih potrjenih malignih spremembah v dojki je treba zaradi načrtovanja zdravljenja zamejiti obseg bolezni.

Kadar je dojka mamografsko dobro pregledna, zadostuje že ponoven pregled mamografskih slik. Predvsem kadar je maligna bolezen vidna kot MK, moramo ponovno oceniti, ali so morda še kje drugje v dojki (zlasti v poteku lobusa)

tudi druge, po obliki enake MK.

Pri mamografsko gostih, žleznih strukturah dojk je treba dodatna maligna jedra izključiti z UZ-preiskavo. UZ- ali mamografsko vidne spremembe je treba tudi citološko potrditi, MK pa histološko. Kadar je v dojki sumljivih več dodatnih jeder, lahko obseg bolezni ocenimo tudi z MRM.

Pri vseh bolnicah, pri katerih smo ugotovili invazivni lobularni karcinom, moramo predoperativno opraviti še MRM. Študije so pokazale, da tako mamografija kot tudi UZ-preiskava pri lobularni obliki raka dojk podcenjujeta obseg bolezni. Šele z MRM lahko zanesljivo ocenimo obseg bolezni in kar v 30 % spremenimo obseg operacije.

Ko je potrjena invazivna oblika raka, istostranske pazdušne bezgavke pa klinično niso tipne, opravimo UZ-preiskavo pazduhe. Ocenimo videz bezgavk v pazduhi in pri sumljivih oz. patološko spremenjenih bezgavkah opravimo tudi TIAB. Za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja je treba oceniti tudi število prizadetih bezgavk. Kadar predoperativno potrdimo zasevke v pazdušnih bezgavkah, lahko kirurg istočasno z odstranitvijo primarnega tumorja opravi še izpraznitev pazdušne lože.

Pri bolnicah z netipno obliko raka je treba pred operacijo maligno lezijo lokalizirati z izotopom (po metodi ROLL – radioguided occult lesion localisation) ali z žico. Kadar je treba odstraniti tudi varovalno bezgavko, lokaliziramo po metodi SNOLL (sentinel node and occult lesion localisation). Lokalizacijo lahko izvedemo pod nadzorom UZ ali rtg. Običajno izberemo način, s katerim je bila lezija punktirana.

Kadar izvajamo lokalizacijo pod nadzorom rtg, pred lokalizacijo najprej ponovimo mamografijo v dveh projekcijah. Preverimo lego kovinskega označevalca. Če se je klip premaknil, lokaliziramo preostanek tumorja ali MK. Če je lega klipa primerna, lokaliziramo klip. Po vnosu radioizotopa vbrizgamo še manjšo količino kontrastnega sredstva. Nato ponovimo mamografijo in preverimo, ali kontrastno sredstvo leži na mestu klipa oz. preostanka MK. Po kirurški odstranitvi tumorja oz. MK slikamo še preparat in preverimo, ali je odstranjena lezija prisotna v preparatu in primerno oddaljena od robov preparata.

Tudi kadar tumor lokaliziramo pod nadzorom UZ, na mesto lokalizacije vbrizgamo kontrastno sredstvo in opravimo kontrolno mamografijo. Kadar v odstranjenem preparatu na rtg-slikanju tumorja zanesljivo ne vidimo, lahko tumor poiščemo tudi z UZ-preiskavo.

Literatura

1. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014. http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf.
2. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Barter S. Diagnostic breast imaging. Third edition. 2014 Thieme Georg Verlag.
3. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013

Citopatološka diagnostika raka dojk

Doc. dr. Živa Pohar Marinšek, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za citopatologijo

Izvleček

Citopatologija je diagnostična metoda, s katero postavimo diagnozo na osnovi mikroskopskega pregleda vzorca, ki ga najpogosteje dobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Metode ne smemo zamenjevati s histopatološkim pregledom debeloigelnne biopsije. Vzorce iz tipnih sprememb odvezamemo prostoročno, iz netipnih sprememb pa s slikovno vodeno biopsijo. Za uspešen odvzem tkiva je potrebna izkušnost in preverjanje ustreznosti vzorca ob bolnici, zato naj bi vzorce iz tipnih sprememb jemali citopatologi. Po potrebi del vzorca že ob odvzemu spravimo za dodatne preiskave. Citopatološka diagnoza sprememb v dojki je odvisna od količine dobljenega vzorca in narave procesa. Zato je lahko specifična ali pa je možno opredeliti le širšo kategorijo patološkega procesa, v katero sodi. Kadar tudi slednje ni mogoče, označimo spremembo kot sumljivo za raka. Obvezni del citopatološke diagnoze sprememb v dojki je mednarodna oznaka kategorije (C1 do C5). Ker imajo različne maligne spremembe podobno morfološko sliko, je za citopatologa pomemben podatek, ali je bila bolnica že zdravljena zaradi drugih rakov. Ob nejasnostih morfološki pregled dopolnimo še z imunocitokemičnim barvanjem. Citopatološki vzorec raka dojk je primeren tudi za opredelitev napovednih dejavnikov poteka bolezni in odgovora na zdravljenje, kot so prisotnost hormonskih receptorjev in status c-erb-B2.

Kaj je citopatologija

Citopatologija, veja patologije, je diagnostična metoda, s katero skušamo opredeliti naravo patološkega procesa z mikroskopskim pregledom celičnega vzorca. Neredko pride v našo ambulanto za odvzem vzorca bolnica z napotnico, s katero želi napotni zdravnik citopatološki odvzem vzorca in histološko preiskavo. Vzorca za citopatološko preiskavo so razmazi odvzetega tkiva. Vzorca za histopatološko preiskavo, ki jih odvezamemo s kirurško biopsijo, so večji od citopatoloških in jih pregledujemo v obliki tkivnih rezin. Zamenjava

obeh metod verjetno nastane zato, ker je najpogostejši način predoperativnega odvzema vzorca za obe metodi odvzem z iglo, v pogovornem jeziku punkcija. Vendar navidezno majhna razlika v premeru igle ene in druge metode pomeni povsem drugačen način pregleda vzorca. Za citopatološko preiskavo odvezamo vzorec z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI), za histopatološko preiskavo pa je treba narediti debeloigeln kirurško biopsijo.

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

Večina sprememb leži v globini tkiva dojke. Večje spremembe in tiste, ki so blizu površine, so tipne. Iz takih sprememb odvezamo vzorec z ABTI, ki jo vodimo prostoročno. Vzorec iz sprememb, ki niso tipne in so vidne le s slikovno preiskavo, odvezamo na podoben način, le da poseg izvajamo pod nadzorom ultrazvoka. Vzorce iz sprememb na koži dojke, običajno v področju bradavice ali areole, odvezamo s strganjem površine spremembe. Citopatološki vzorec je lahko tudi izcedek iz bradavice. Naredimo razmaz iz kapljice tekočine, ki priteče samostojno, ali po rahlem stisku dojke.

Citopatologi na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) uporabljamo pri ABTI sprememb v dojki igle z zunanjim premerom 0,7 mm in 3 cm dolžine. Izjemoma uporabljamo 5 cm dolge igle pri globoko ležečih spremembah v velikih dojkah. Za primerjavo naj navedem, da imajo igle za debeloigeln biopsijo zunanji premer 2,1 mm in z njimi dobimo stebriček tkiva.

Vzorce iz tipnih sprememb običajno odvezamejo citopatologi, iz netipnih sprememb pa radiologi. Izjemoma lahko vzorce odvezamejo tudi zdravniki drugih specialnosti, ki so za tak poseg usposobljeni. Čeprav je prostoročna ABTI navidezno enostavna, je za uspešen odvzem vzorca potrebna izkušnost. Specializante citopatologije usposabljam za odvzem vzorcev dva do tri mesece. ABTI izvajajo vsak dan pod nadzorom mentorja. Samostojno lahko jemljejo vzorce šele, ko mentor oceni, da je odstotek uporabnih vzorcev zadovoljiv. Enak način usposabljanja bi moral veljati tudi za zdravnike drugih specialnosti.

Vzorec, ki ga dobimo iz sprememb v dojki, je lahko solidno tkivo ali tekočina. Del solidnega tkiva uporabimo za izdelavo razmaza, preostali del vzorca po potrebi spravimo v tekoči medij za ohranjanje celic, ki ga lahko kasneje uporabimo za dodatne preiskave. Tekoči vzorec centrifugiramo in iz sedimenta naredimo razmaz. Iz tekočega vzorca naredimo direkten razmaz le, ko tekočine ni dovolj za obdelavo s citocentrifugo.

Citopatologi preverjamo ustreznost celičnega vzorca ob bolnici. Del vzorca pobarvamo in pogledamo z mikroskopom. Preverimo, ali vzorec vsebuje

dovolj celic, ali so celice dovolj ohranjene, in skušamo postaviti orientacijsko diagnozo, ki nam je vodilo za ravnanje s preostankom vzorca. Zaradi preverjanja ustreznosti vzorca ob bolnici in pogostejšega izvajanja ABTI imamo citopatologi večji odstotek uporabnih vzorcev v primerjavi z zdravniki drugih specialnosti.

Interpretacija citopatološkega vzorca

Izvid citopatološkega pregleda vzorca iz spremembe v dojki vsebuje mikroskopski opis, diagnozo in diagnostično kategorijo po mednarodni klasifikaciji, zapisano z besedo in številko. Po potrebi zapiše citopatolog v opombi tudi pojasnilo k diagnozi ali priporočilo za nadaljnjo obravnavo bolnice.

Kadar je vzorec reprezentativen, je citopatološka diagnoza lahko specifična, na primer: fibrocistična sprememba, fibroadenom, karcinom dojke. Kadar je vzorec pičel ali če narava spremembe ne omogoča natančne prepoznave patološkega procesa, navedemo v diagnozi le širšo kategorijo, v katero sodi sprememba: benignen proces, karcinom, malignom. Kadar pa tudi biološkega potenciala ni mogoče opredeliti, označimo spremembo kot sumljivo za karcinom ali celo samo sumljivo za malignom.

Diagnostične kategorije citopatološkega izvida označimo z oznakami od C1 do C5. Mednarodna klasifikacija natančno opredeljuje razvrščanje sprememb v posamezne kategorije, ki vsebujejo tudi priporočila za nadaljnjo obravnavo bolnice. C1 označuje neuporaben vzorec, v katerem ni dovolj epiteljskih celic ali so te močno degenerirane, celo nekrotične. Neuporabni so tudi tehnično slabi vzorci, v katerih so celice nepregledne zaradi predebelih razmazov ali so prekrite s krvjo ali ultrazvočnim želejem. Iz takih sprememb je smotno ponovno odvzeti vzorec. S kategorijo C2 označujemo vse nerakaste spremembe, kadar v vzorcih ne vidimo celičnih atipij. Benigne spremembe, ki mestoma izražajo atipijo, označimo s C3. Atipija ni dovolj izražena, da bi vzorec lahko označili kot sumljiv za malignom. Ker pomena atipije ne moremo opredeliti, je v takih primerih potrebna primerjava citopatološkega izvida s slikovno preiskavo in v nekaterih primerih tudi kirurška biopsija s histopatološko preiskavo. V kategorijo C4 uvrščamo spremembe, ki so sumljive za malignom. Lahko so to tehnično slabi vzorci, ki imajo premalo tumorskih celic ali so celice degenerirane. Poleg tega sodijo v to kategorijo vzorci dobro diferenciranih karcinomov, katerih morfološka slika nima dovolj izraženih znakov malignosti za zanesljivo opredelitev. Če je vzorec tehnično slab, je smiselno ponoviti ABTI, če morfološka slika ne dovoljuje diagnoze, ponavljanje ABTI ni indicirano. Ka-

dar morfološka slika ustreza malignomu, označimo vzorec s C5.

Zanesljivost citopatološke diagnoze in njen domet

Citopatološka diagnoza malignega procesa v dojki je v rokah izkušenih citopatologov zelo zanesljiva, na OIL zanesljivost presega 99 %. Vendar vseh rakov dojk iz celičnih vzorcev ni mogoče prepoznati. Nekatere oblike raka dojk nimajo jasno izraženih znakov malignosti in celice v vzorcu so podobne duktalnemu epitelu. Zato je možno, da take vzorce napačno opredelimo kot benigne. Ob neskladju citopatološke diagnoze in slikovne/klinične diagnoze je potrebna histopatološka potrditev.

Poseben primer tumorjev dojke, kjer citopatološka diagnoza ni zanesljiva, so papilarne neoplazme. Večinoma je arhitekturna slika vzorca papilarnih neoplazem prepoznavna, celična morfologija pa ima le redko jasno izražene znake malignosti. Poleg tega je v vzorcih papilomov lahko celična atipija močno izražena in zavajajoča. Zato večino papilarnih karcinomov uvrstimo v kategorijo sumljivo (C4), vse papilarne neoplazme, ki nimajo izražene atipije, pa označimo s kategorijo C3, saj obstoja možnost, da dobro diferenciranega papilarnega karcinoma ne prepoznamo. Histološka opredelitev je v takih primerih nujna.

V citopatologiji ni mogoče razlikovati med posameznimi oblikami karcinoma dojk, kar pa ni pomembno za pričetek kirurškega ali systemskega zdravljenja. Zelo pomembno pa je, da večinoma ne moremo razlikovati med karcinomom dojk in zasevki v dojko. Morfološka slika karcinoma dojk je večinoma enaka slikam številnih adenokarcinomov, ki vzniknejo v drugih organih, lahko je morfološko enak tudi metastazi melanoma ali celo limfomu. Zasevki drugih malignomov v dojko so na srečo izjemno redka prva predstavitev raka pri bolnici. Poleg tega nekatere zasevke lahko prepoznamo s pomočjo imunocitokemičnega barvanja. Zato je pomembno, da lečeči zdravnik citopatologa opozori na druge rake, ki so bili pri bolnici že dokazani in zdravljeni.

Tudi pri benignih spremembah v dojki ni mogoče iz celičnega vzorca vselej postaviti specifične diagnoze. Lipoma, na primer, ni mogoče prepoznati s citopatološko preiskavo, ker je maščevje lipoma povsem enako maščevju dojke. Fibroadenom pa ima večinoma povsem značilno citomorfološko sliko. Možno je tudi, da se morfološka slika fibroadenoma prepleta s sliko fibrocistične spremembe. Kadar specifične diagnoze ne moremo postaviti, zapišemo v diagnozo le »benigen proces« in včasih navedemo tudi diferencialne diagnoze.

Določanje napovednih dejavnikov poteka bolezni in odgovora na zdravljenje

Citopatološki vzorci so primerni tudi za imunocitokemično barvanje in za molekularne preiskave. Na OIL opravljamo imunocitokemično barvanje za dokaz hormonskih receptorjev v vzorcih karcinoma dojke. Naročilo za izvedbo reakcije običajno izda lečeči zdravnik. Kadar bolnica ne pride iz ambulate OIL in citopatolog oceni, da zaradi starosti in slabega splošnega stanja bolnica ne bo operirana, sam odredi določitev hormonskih receptorjev. Na ta način večini bolnic prihranimo ponoven odvzem vzorca. V dvomljivih primerih del vzorca spravimo in v izvid zapišemo, da je mogoče naknadno določiti hormonske receptorje, če bi bilo treba.

Molekularno preiskavo za določitev statusa c-erb-B2 (HER2) tudi lahko opravimo na citopatoloških vzorcih. Izvajajo jo na Oddelku za histologijo OIL, kamor citopatologi predamo del vzorca, vselej samo po naročilu lečečega zdravnika.

Izdaja izvida in naročanje bolnic

Oddelek za citopatologijo pošilja izvide zdravnikom, ki so izdali napotnico za odvzem vzorca. Bolnice, pri katerih odkrijemo rak dojke in so napotene iz ambulante zunaj OIL, naročimo za prvi pregled v triažni ambulanti OIL, ne glede na starost in splošno stanje, če imajo ustrezno napotnico. Naročimo lahko le bolnice, ki imajo napotnico veljavno za najmanj mesec dni in na katerih je označena rubrika pooblastila za zdravljenje. Bolnici povemo, da bo na dom dobila obvestilo, kdaj je naročena in pri katerem zdravniku. Povemo ji tudi, da bo izvid dobil zdravnik, ki jo je napotil, in da se mora pri njem oglasiti približno teden dni po odvzemu vzorca. Bolnici diagnoze ne povemo.

Neredko pridejo na odvzem vzorca bolnice, pri katerih sprememba ni tipna, vendar imajo s seboj izvid ultrazvočne preiskave, na kateri je sprememba opisana. Take bolnice napotimo na Oddelek za radiologijo OIL, da se naročijo za slikovno vodeno ABTI.

Literatura

1. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke, Onkološki inštitut, 2014: i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
2. Pohar Marinšek Ž: Indikacije za napotitev na citopatološko preiskavo in

interpretacija citoloških izvidov za družinskega zdravnika. V: kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini. Zbornik predavanj, 37. Srečanje delovnih skupin 2011: 90-94.

3. Strojan Fležar M.: Rak dojke : Značilnosti, ki jih lahko opredelimo iz vzorca aspiracijske biopsije s tanko iglo. Medicinski razgledi 2004: 43(3), 279-287.
4. Us Krašovec M, Pogačnik A: Kaj je patološki izcedek iz dojke? Kaj naj ob tem simptomu storimo? Onkologija 1997: 1 (1), 25-26.

Histološka diagnostika raka dojk

Dr. Barbara Gazić, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo

Izvleček

Diagnozo raka dojk postavi patolog na osnovi mikroskopskega pregleda vzorca tkiva. Ne-invazivni rak ali karcinom *in situ* je z bazalno membrano omejen na lobularno enoto ali duktus in ne zaseva. Invazivni rak se preko bazalne membrane širi v stromo, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. Zadnja klasifikacija tumorjev dojk WHO deli invazivne rake na invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti, ki ga v praksi še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojk), in dvajset specialnih tipov, med katerimi je najpogostejši invazivni lobularni karcinom (10–15 % vseh karcinomov dojk). Pri načrtovanju zdravljenja raka dojk se odločamo na podlagi klasičnih napovednih dejavnikov, ki jih s histološkim pregledom tkiva določa oz. meri patolog in jih poda v standardiziranem histološkem izvidu. Poleg histološkega tipa patolog določi histološki gradus, velikost tumorja, prizadetost pazdušnih bezgavk, prisotnost invazije v limfne in/ali krvne žile, status estrogenskih in progesteronskih receptorjev, proliferacijski indeks in status HER2. Na podlagi velikosti tumorja in prizadetosti pazdušnih bezgavk ter ustreznih preiskav za zamejitev bolezni določimo patološki stadij TNM, ki je pomemben za odločitev o načinu zdravljenja posamezne bolnice in omogoča, da v kliničnih študijah med seboj primerjamo podobne skupine bolnic z rakom dojk.

Histološka klasifikacija tumorjev dojk

Maligne tumorje dojk v grobem razdelimo v dve glavni skupini: karcinome in sarkome.

Karcinomi oz. ‚raki‘ so maligni tumorji, ki vzniknejo iz epitelijske komponente tkiva dojk. Epitelijsko komponento tvorijo celice, ki obdajajo lobule in duktuse žleznega parenhima. Karcinomi predstavljajo daleč največjo skupino izmed vseh malignih tumorjev dojk. Sarkomi so redki maligni tumorji dojk, ki vzniknejo iz stromalne komponente (vezivnega tkiva) parenhima dojk. Stromalno

komponento tvorijo miofibroblasti, maščevje, živci in krvne žile. Sarkomi predstavljajo manj kot 1 % primarnih malignih tumorjev dojk. Posebna oblika so mejno maligni in maligni filodni tumorji, ki so fibroepitelijski tumorji z mejno maligno ali maligno mezenhimsko in benigno epitelijsko komponento. Rak dojk je ime za heterogeno skupino tumorjev, ki se med seboj razlikujejo po morfologiji, imunohistokemičnih in molekularnih lastnostih, klinični sliki, odzivu na zdravljenje in prognozi. Razlikovati moramo neinvazivni in invazivni rak dojk.

Neinvazivni rak ali karcinom in situ je ‚predinvazivni‘ karcinom, ki je omejen z intaktno bazalno membrano. Tumorske celice proliferirajo znotraj predeksistentnih lobulov oz. duktusov. Karcinom in situ ni pravi rak, ker ne prebija bazalne membrane in zato ne zaseva. Glede na mesto vznika in tip tumorskih celic razlikujemo duktalni karcinom in situ (DCIS) in lobularni karcinom in situ (LCIS). Tudi karcinom in situ je heterogena bolezen, ki se loči po morfologiji, molekularnih lastnostih, stopnji malignosti, odzivu na hormonsko zdravljenje in verjetnosti za prehod v invazivni karcinom. Prav zaradi visoke verjetnosti prehoda v invazivno obliko moramo karcinom in situ zdraviti. Ker pa neinvazivni karcinomi ne zasevajo, jih zdravimo kirurško in z obsevanjem. Invazivni rak se širi zunaj lobulov in duktusov preko bazalne membrane in infiltrira stromo v okolici, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. Zadnja klasifikacija tumorjev dojk WHO deli invazivne rake na invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti, ki ga v praksi še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojk), in dvajset specialnih tipov, med katerimi je najpogostejši invazivni lobularni karcinom (10–15 % vseh karcinomov dojk). Invazivni duktalni karcinom in invazivni lobularni karcinom se po svoji morfologiji v večini primerov precej razlikujeta. Lobularni karcinom raste običajno izrazito disociativno in multifokalno, od duktalnega karcinoma pa se razlikuje tudi po svojih imunohistokemičnih in molekularnih lastnostih. Drugi specialni tipi, kot so mucinozni karcinom, tubularni karcinom, karcinom z medularnimi značilnostmi in metaplastični karcinom, imajo značilno histološko sliko in prognozo, različno pa je tudi njihovo zdravljenje.

Rak dojk pri moških in otrocih/adolescentih

Rak dojk se lahko pojavi tudi pri moških in otrocih. Delež raka dojk pri moških je manj kot 1 % vseh karcinomov dojk, rak pa je lahko invaziven ali in situ. Histološka slika raka dojk pri moških je identična histološki sliki raka pri žen-

skah, večinoma je invazivni duktalni karcinom. Vendar pa večino tumorskih sprememb v dojki pri moškem povzroča ginekomastija in ne rak. Ginekomastija se lahko pojavi v eni (unilateralna) ali obeh dojkah (bilateralna).

Tumorji dojk pri otrocih/adolescentih so redki. Lahko so benigni, kot na primer juvenilni fibroadenom, ali pa maligni, najpogostejši je sekretorni karcinom. Pri otrocih moramo zato vedno pomisliti tudi na možnost sekundarnega tumorja, kot sta limfom ali rabdomyosarkom. Zasevki v dojki so pri otrocih precej pogostejši od primarnih tumorjev.

Histološka diagnostika raka dojk

Zdravljenje raka dojk je multidisciplinarni izziv in naloga patologa je, da na podlagi histološke slike postavi pravilno diagnozo. Za opredelitev sprememb v dojki patolog dobi v preiskavo debeloigelnno biopsijo (stebričast vzorec spremembe v dojki) ali ekscizijo (kirurško odstranjen manjši del dojke s spremembo). Za debeloigelnno biopsijo so primerne spremembe v bolj povrhnjih delih dojke, ki jih lahko dosežemo z iglo. Na podlagi tkivnega vzorca igelne biopsije patolog opredeli spremembe oz. določi tip tumorja, spremembe pa na osnovi klasifikacije ,B' uvrsti tudi v ustrezno kategorijo ,B'. Klasifikacija ,B' vključuje kategorije od 1 do 5 in deli lezije v dojki na benigne (B1 ali B2), na lezije nejasnega malignega potenciala (B3), lezije, ki so sumljive za karcinom (B4), in maligne lezije (B5). Predoperativna diagnostika s pomočjo debele igle omogoča tudi načrtovanje systemskega zdravljenja karcinoma dojk še pred kirurškim posegom in lahko vpliva na izid kirurškega posega. Kadar so spremembe zelo globoko v dojki, blizu stene prsnega koša, jih pogosto ne moremo doseči z debelo iglo. Takrat je kirurški izrez edini način, s katerim lahko dobimo ustrezen tkivni vzorec za histološko diagnozo.

Napovedni dejavniki raka dojk

Sodobno zdravljenje številnih malignih tumorjev, ne le raka dojk, temelji na visoko specifičnih terapevtskih protokolih. Zdravljenje je individualno in zahteva zelo natančno opredelitev tumorja. Napovedni dejavniki poteka bolezni bolnic z rakom dojk so tiste lastnosti primarnega tumorja, na podlagi katerih lahko predvidimo naravni potek bolezni brez zdravljenja. Od napovednih dejavnikov, ki napovedujejo potek bolezni (prognostični dejavniki), ločimo napovedne dejavnike, ki so povezani z odgovorom na določeno systemsko zdravljenje (prediktivni dejavniki).

Klinično uporaben napovedni dejavnik je tista lastnost tumorja, ki jo lahko rutinsko in ponovljivo objektivno določamo oz. merimo in je dokazano povezana z dobrim ali slabim potekom bolezni. Napovedni dejavniki pomagajo pri izbiri ustreznega individualnega zdravljenja in razložijo razlike v učinkovitosti enakega zdravljenja različnih tumorjev.

Pri načrtovanju zdravljenja raka dojk se odločamo na podlagi klasičnih napovednih dejavnikov, ki jih s histološkim pregledom tkiva določa oz. meri patolog in jih poda v standardiziranem histološkem izvidu. Klasični napovedni dejavniki so histološki tip tumorja, stopnja diferenciacije tumorja oz. histološki gradus, velikost tumorja, prizadetost pazdušnih bezgavk ter status hormonskih receptorjev (estrogenskih in progesteronskih) in onkogeno oz. onkoproteina HER2. Standardiziran histološki izvid vsebuje tudi informacijo o proliferacijski aktivnosti tumorja, proliferacijski indeks MIB1, ki pa ni klasični napovedni dejavnik, ker ne poznamo dovolj objektivne metode za njegovo ponovljivo določanje. Na podlagi velikosti tumorja, prizadetosti pazdušnih bezgavk in prisotnosti oddaljenih zasevkov lahko določimo stadij bolezni.

Histološki gradus

S histološkim gradusom opredelimo stopnjo malignosti tumorja. Tumorji ‚nizkega gradusa‘ so bolje diferencirani in v splošnem manj agresivni od tumorjev ‚visokega gradusa‘, ki so slabo diferencirani in imajo agresivnejši potek. Gradus določamo vsem invazivnim karcinomom dojk, tudi na vzorcih debeloigelnih biopsij, kadar je v vzorcu dovolj tumorskega tkiva. Gradus je pomemben napovedni dejavnik, ki močno korelira s preživetjem bolnic z rakom dojk in napoveduje tudi odgovor na sistemsko zdravljenje, zato je ključnega pomena pri načrtovanju zdravljenja.

Poznamo več različnih sistemov ocenjevanja. Eden izmed njih je Elston-Elisova modifikacija določanja stopnje diferenciacije po Scarff-Bloom-Richardsonu (t. i. ‚Nottingham Histologic Score system‘), pri katerem patolog oceni delež žleznih formacij, jedrne značilnosti oz. jedrni ‚pleomorfizem‘ in število mitoz.

Vsako izmed naštetih lastnosti patolog oceni s točkami 1–3, točke sešteje in na podlagi vsote točk uvrsti tumor v eno izmed treh kategorij: gradus 1 (3–5 točk), gradus 2 (6–7 točk) ali gradus 3 (8–9 točk).

Stadij

Tumorski stadij

Najpogostejši sistem določanja stadija raka dojk je sistem ‚TNM‘ (T – velikost tumorja, N – prizadetost bezgavk, M – prisotnost oddaljenih zasevkov oz. metastaz). S kombinacijo različnih kategorij T, N in M ločimo pet stadijev (stadij 0, I, II, III in IV). Določitev stadija je pomembna za odločitev o načinu zdravljenja posamezne bolnice in omogoča, da v kliničnih študijah med seboj primerjamo podobne skupine bolnic z rakom dojk.

Razlikovati moramo med kliničnim in patološkim stadijem. Klinični stadij določimo na podlagi kliničnega pregleda in slikovnih preiskav. Patološki stadij T in N pa določimo na podlagi makroskopskega in mikroskopskega pregleda kirurškega vzorca izreza ali odstranitve dojk in varovalne bezgavke ali odstranitve pazdušnih bezgavk. Stadij T določimo na podlagi velikosti invazivnega karcinoma. Pri multiplih invazivnih tumorjih upoštevamo velikost največjega tumorja. Večkrat moramo za določitev ustrezne kategorije T korelirati rezultate makroskopske, mikroskopske in slikovne preiskave. Za pravilno določitev kategorije N moramo vzorčiti vse bezgavke na način, ki omogoča identifikacijo vseh zasevkov, večjih od 0,2 cm. Kategorijo M največkrat opredelimo na osnovi radioloških preiskav, posamezne metastaze pa potrdimo tudi s histološko preiskavo.

Vse pomembnejša postaja neoadjuvantna terapija raka dojk, ki za določitev najverjetnejšega stadija TNM pred kirurškim posegom in pred sistemskim zdravljenjem zahteva korelacijo rezultatov kliničnih, slikovnih in histoloških preiskav. Stadij po neoadjuvantni terapiji določamo na tkivnih vzorcih po definitivni kirurgiji (yT, yN). Stadij pred zdravljenjem in po njem je pomemben napovedni dejavnik pri bolnicah z rakom dojk.

Invazija limfnih in krvnih žil

Invazija limfnih in/ali krvnih žil pomeni prisotnost skupkov tumorskih celic v manjših žilah parenhima dojk zunaj tumorja, največkrat na obodu tumorja. Invazija limfnih in/ali krvnih žil je povezana z večjo verjetnostjo zasevkov v bezgavkah, hkrati pa je tudi samostojen napovedni dejavnik za ponovitev bolezni in zato vpliva na odločitev o zdravljenju. Bolnice z invazijo limfnih/krvnih žil in zasevkov v bezgavkah imajo slabšo napoved poteka bolezni v primerjavi z bolnicami, pri katerih so prisotni zgolj zasevki ali samo invazija limfnih/krvnih žil. Invazije limfnih/krvnih žil ne prištevamo med klasične napovedne dejavnike, ker ni konsenza o tem, kako definirati limfatično-žilno

invazijo, ali je treba razlikovati med invazijo limfnih in krvnih žil in na kakšen način in kako meriti obsežnost invazije.

Prizadetost pazdušnih bezgavk je najpomembnejši samostojni prognostični dejavnik za večino karcinomov dojke. Prisotnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah močno korelira z velikostjo tumorja. Preživetje se niža z vsako prizadeto pazdušno bezgavko. Prizadetost pazdušnih bezgavk je hkrati znak večje verjetnosti za razsoj bolezni, kirurška odstranitev bezgavk pa glede na sedanje raziskave nima večjega vpliva na preživetje.

Na preživetje vplivajo zasevki (imenujemo jih tudi makrozasevki), ki so večji od 0,2 cm v najdaljšem premeru. Večino zasevkov lahko identificiramo v bezgavkah, ki jih pravilno vzorčimo tako, da jih narežemo na 2 mm rezine, vklopimo v parafin v pravilnem zaporedju in iz vsakega bloka pregledamo po eno reprezentativno rezino HE. Če makroskopsko nesumljivih bezgavk ne pregledamo ustrezno v celoti, lahko zgrešimo do 40 % zasevkov. Za dokaz mikrozasevkov (večji od 0,2 mm in manjši od 2 mm) in izoliranih tumorskih celic so potrebne dodatne imunohistokemične preiskave, njihova prisotnost v pazdušnih bezgavkah pa bistveno ne vpliva na prognozo.

Tipanje ali katerakoli slikovna preiskava ne morejo z gotovostjo izključiti možnosti zasevka v pazdušnih bezgavkah. Večina bolnic ima ob diagnozi le posamezne bezgavke zajete z manjšimi zasevki. Tumorske celice se iz dojke drenirajo v eno ali dve bezgavki v pazduhi, le izjemoma v bezgavke druge regije. Te bezgavke imenujemo «varovalne» bezgavke in jih kirurg lahko identificira med operacijo s pomočjo ustreznega barvila ali kontrasta in pošlje na histološko preiskavo. Če v varovalni bezgavki ni tumorja, je velika verjetnost, da ga ni niti v drugih pazdušnih bezgavkah. Manj kot 10 % bolnic ima namreč ob negativni varovalni bezgavki zasevke v drugih, nevarovalnih pazdušnih bezgavkah. Intramamarne bezgavke so le redko varovalne bezgavke, seveda pa jih moramo prišteti k pazdušnim bezgavkam pri določanju stadija, če so v njih zasevki. Biopsija varovalne bezgavke je učinkovita metoda za ugotavljanje prizadetosti pazdušnih bezgavk pri bolnicah z rakom dojke. Kirurška odstranitev vseh pazdušnih bezgavk pri bolnicah brez zasevkov v varovalnih bezgavkah oz. z minimalno prizadetostjo varovalnih bezgavk (izolirane tumorske celice ali mikrozasevki) ni potrebna.

Estrogenski receptorji, progesteronski receptorji in HER2

V rutinski obravnavi bolnic z invazivnim rakom dojke imajo trije molekularni označevalci, estrogenski receptorji (ER), progesteronski receptorji (PR) in hu-

mani receptor epidermalnega rastnega faktorja 2 (**Human EGF Receptor 2** oz. HER2) ključno vlogo in jih določamo rutinsko na vseh invazivnih karcinomih. Vsi trije so prognostični in prediktivni dejavniki. Natančno določanje statusa ER, PR in HER2 je ključnega pomena za uspešno zdravljenje bolnic z rakom dojk in naloga oddelka za patologijo je, da zagotavlja pravilne rezultate dodatnih preiskav, s katerimi molekularne označevalce določamo.

ER je jedrni transkripcijski faktor, ki ga aktivira hormon estrogen in nato stimulira rast normalnega epitelijskega dojke. Na enak način spodbuja tudi rast tumorskih celic. ER določamo imunohistokemično. Metoda je enostavna, senzitivna in specifična. Patolog s pomočjo mikroskopskega pregleda oceni delež pozitivnih jeder tumorskih celic. Približno 80 % invazivnih karcinomov dojke izraža ER, delež pa variira od 1 do 100 %. Status ER je močan prediktivni dejavnik odgovora na hormonsko zdravljenje in to je tudi glavni razlog, da ga določamo na vseh invazivnih karcinomih.

Tudi PR določamo imunohistokemično. ER regulirajo izražanje PR. PR aktivira hormon progesteron, PR pa nato stimulirajo tumorsko proliferacijo. PR izraža 60–70 % vseh invazivnih karcinomov dojke, delež pozitivnih jeder pa prav tako, kot pri ER, variira od 1 do 100 %. Obstaja neposredna korelacija med deležem tumorskih celic, ki izražajo hormonske receptorje, in odgovorom na hormonsko zdravljenje.

Gen HER2 na kromosomu 17 kodira receptor za rastni faktor na površini normalnih epitelijskih celic dojke. Gen HER2 je pomnožen (amplificiran) v 15 % invazivnih karcinomov dojke. Posledica amplifikacije gena je višja ekspresija proteina HER2, posledica je več receptorjev za rastni faktor in hitrejša proliferacija tumorskih celic. Status HER2 določamo imunohistokemično in/ali s fluorescentno in situ hibridizacijo (FISH). Za določanje statusa HER2 obstajajo natančne smernice, ki jih morajo oddelki za patologijo upoštevati, da bi zagotovili kar se da natančne rezultate preiskave in uspeh zdravljenja. Povezava med statusom HER2 in izidom bolezni je precej kompleksna. HER2-pozitivni tumorji dobro odgovorijo na zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki se vežejo na protein HER2 na površini tumorske celice (npr. trastuzumab). Glavni namen določanja statusa HER2 je iskanje bolnic z invazivnim karcinomom dojke, ki so primerne za zdravljenje s tarčnimi zdravili. HER2-pozitivni tumorji imajo močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 3+) v več kot 30 % celic in/ali HER2-amplifikacijo, ki jo dokažemo s preiskavo FISH. Pozitivni so tudi tumorji, ki imajo srednje močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 2+) in amplifikacijo gena HER2. Tumorji, ki so imunohistokemično negativni ali imajo šibko membran-

sko imunohistokemično reakcijo (0 ali 1+), imajo praviloma normalno število genov HER2 in so HER2-negativni.

Številni dejavniki vplivajo na določanje ER, PR in HER2. Pomemben predanalitični dejavnik je fiksacija. Tumorje moramo fiksirati takoj po odvzemu in zagotoviti ustrezen čas fiksacije, ki ne sme biti prekratek ali predolg. Analitična faza zahteva uporabo validiranih postopkov in izurjeno osebje v laboratoriju, postanalitična faza pa izkušene patologe in standardiziran izvid. Rezultati določanja statusa ER, PR in HER2 so ključni za izbor optimalnega zdravljenja bolnic z invazivnim rakom dojke.

Vsem primarnim invazivnim karcinomom moramo torej rutinsko določiti status ER, PR in HER2. Ker se status pri majhnem deležu bolnic s ponovitvijo bolezni lahko spremeni, moramo status hormonskih receptorjev in HER2 določiti tudi pri ponovitvi tumorja/zasevkov.

MIB-1

Proliferacijski označevalec MIB-1 (tudi Ki-67) je nehistski jedrni protein, ki je prisoten v vseh fazah celičnega cikla, od G₁ do M, v mirujočih celicah (G₀) pa ni izražen. Dokažemo ga imunohistokemično. Ocenjujemo delež pozitivnih tumorskih celic. Nekatere študije so nedvomno dokazale, da je MIB-1 neodviseen napovedni dejavnik slabšega preživetja bolnic z rakom dojke in negativnimi pazdušnimi bezgavkami. Ker je metoda semikvantitativna in subjektivna, saj ni jasnih protokolov za vrednotenje rezultatov, MIB-1 ni splošno sprejet napovedni dejavnik in po priporočilih ameriških patologov ni obvezni del histološkega izvida. Kljub subjektivnosti metode pa ga številni kliniki uporabljajo pri odločitvi o zdravljenju določenih invazivnih karcinomov dojke in ga zato v mnogih evropskih državah, tudi v Sloveniji, določamo rutinsko in rezultat zapišemo v histološki izvid.

Literatura

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ, eds. (2012). WHO classification of Tumors of the Breast. IARC Press: Lyon.
2. Edge SB, Byrd DR, eds (2010). AJCC cancer staging manual. 7th edition. Springer: New York.
3. Čufer T. Vpliv lastnosti primarnega raka dojke na kraj in čas razsoja pri bolnicah z rakom dojke stadijev I in II. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995.

4. Elston CW, Ellis IO. Assessment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. Systemic pathology. 3rd ed. The Breast. Churchill Livingstone: Edinburgh.
5. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 20:26.

Pristop k zdravljenju raka dojk

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Izvelek

Zdravljenje raka dok je multidisciplinarno, sestavljeno iz kombinacij kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja. Kako bomo k zdravljenju pristopili, je odvisno predvsem od obsega bolezni in bioloških značilnosti tumorja, na izbor pa vplivajo tudi starost in spremljajoče bolezni bolnika. Večino operabilnih rakov dojk zdravimo najprej z operacijo, ki ji sledi sistemsko zdravljenje, pri dobri polovici bolnic pa tudi obsevanje. Lokalno napredovalega raka lahko zdravimo najprej s sistemsko (kemo)terapijo (pri HER2-pozitivni bolezni z dodatkom terapije anti-HER2), čemur sledi operacija in obsevanje. Zdravljenje se lahko po operaciji nadaljuje s terapijo anti-HER2 ali hormonsko terapijo ali obema, kar je odvisno od lastnosti tumorja. Bolnike z razsejano boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih sistemskih zdravljenj, ki jim lahko dodajamo paliativno obsevanje predvsem zaradi zasevkov v kosteh in/ali centralnem živčnem sistemu, včasih pa tudi kirurške posege, kot so odstranitev solitarnih zasevkov ali stabilizacija patoloških zlomov kosti.

Rak dojk je heterogena bolezen z različnimi kliničnimi oblikami in različnih bioloških značilnosti. Ob odkritju je lahko lokalno omejen, lokalno napredoval ali razsejan. Zdravljenje je multidisciplinarno, sestoji iz lokalnega zdravljenja z operacijo in obsevanjem, in sistemskega zdravljenja. V Sloveniji je v okviru prvega zdravljenja raka dojk nekaj manj kot devetdeset odstotkov bolnikov operiranih, nekaj več kot devetdeset odstotkov zdravljenih s sistemsko terapijo, dobra polovica pa je obsevanih.

Zaporedje različnih zdravljenj je odvisno predvsem od obsega bolezni, medtem ko izbor vrste sistemskega zdravljenja v prvi vrsti temelji na bioloških značilnostih rakavih celic.

Zdravljenje zgodnjega raka dojk

Sinonimi za zgodnji rak dojk so še lokalno omejen in operabilen rak. Sem štejemo stadije I-IIIa. Zdravljenje navadno začne kirurg, ki bolnico prvi od

kliničnih zdravnikov sprejme v svojo ambulanto. Bolnici razloži diagnozo in se odloči o vrsti operacije (glejte poglavje *Kirurško zdravljenje raka dojk*). Bolnici tudi razloži, da zdravljenje z operacijo najverjetneje ne bo zaključeno. Tudi ko raka ugotovimo samo v dojki, namreč obstaja verjetnost, da so v telesu prisotni mikrozasevki. Invazivni rak dojk je torej sistemska bolezen, zato lokalno zdravljenje ne zadostuje. Večina bolnic s to boleznijo potrebuje eno ali več vrst zdravljenja z zdravili - kemoterapijo, hormonsko terapijo, terapijo anti-HER2 (glejte poglavje *Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk*). O vrsti dopolnilnega sistemskega zdravljenja se odločimo na podlagi značilnosti tumorja, ki jih opiše patolog v patohistološkem izvidu. Ko je ta izvid dokončan, je bolnikova dokumentacija predstavljena na multidisciplinarnem mamarnem konziliju, kjer so prisotni internist onkolog, radioterapevt in kirurg. Na podlagi značilnosti tumorja in obsega bolezni in operacije se odločimo o ustreznem dopolnilnem sistemskega zdravljenju in o potrebi po pooperativnem obsevanju (glejte poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojk*). Če bolnik potrebuje samo hormonsko terapijo, ga lahko vodita tudi radioterapevt ali kirurg.

Ko je potrebno zdravljenje s sistemske kemoterapijo in terapijo anti-HER2, bolnika napotimo v prvo ambulanto za sistemske zdravljenje raka dojk k internistu onkologu. Ta presodi, katera vrsta citostatikov in v kakšnem zaporedju in trajanju je za posameznega bolnika najprimernejša. Če bolnik potrebuje dopolnilno obsevanje, to sledi nekaj tednov po zaključeni kemoterapiji ali poteka sočasno s hormonsko terapijo.

Med dopolnilnim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje neželenih učinkov, njihovo lajšanje in po potrebi tudi prilagoditev zdravljenja.

Pri približno vsaki štirinajsti bolnici patolog po operaciji ugotovi, da je bil rak neinvaziven (t. i. karcinom *in situ*). To je na dojko omejen rak, za katerega je značilno, da ne prebije bazalne membrane in nima sposobnosti zasevanja. Zdravimo ga lokalno z operacijo z obsevanjem ali brez. Sistemske zdravljenje ni potrebno.

Zdravljenje lokalno napredovalega raka dojk

O lokalno napredovali bolezni govorimo takrat, ko rak vrašča v kožo in/ali prsno steno in zajame tudi večje število pazdušnih bezgavk (stadiji IIIB in IIIC). Posebno agresivna oblika lokalno napredovalega raka dojk je vnetni rak, za katerega je značilno povečanje in oteklina dojke, rdečina, vdolbinice na koži, podobne pomarančni lupini, pogosto tudi ugreznjene bradavice, lahko pa tudi bolečina, ki sicer navadno ni simptom raka dojk. Vnetni rak je re-

dek, predstavlja en do pet odstotkov vseh rakov dojk. Zdravimo ga navadno najprej s predoperativnim (neoadjuvantnim) zdravljenjem. Izvedemo ga pred lokalnim zdravljenjem, to je operacijo in obsevanjem. Namen predoperativne terapije je zmanjšati obseg bolezni v dojki in pazdušnih bezgavkah in s tem omogočiti operabilnost izhodiščno neoperabilnih tumorjev ali pa omogočiti ohranitveno operacijo dojke, če ta izhodiščno ni možna. Uničujemo seveda tudi morebitne mikrozasevke. S predoperativnim zdravljenjem zdravimo praviloma vse bolnike z lokalno napredovalo boleznijo. S predoperativno terapijo pa lahko zdravimo tudi bolnike, ki nimajo lokalno napredovalega tumorja, vendar pa želimo s predoperativno terapijo doseči zmanjšanje tumorja in nato ohranitveno operacijo.

Pred predoperativnim zdravljenjem vedno izvedemo biopsijo tumorja in določimo biološke značilnosti. Vsaka bolnica opravi tudi mamografijo dojk, ultrazvok dojke in pazduhe z vstavitvijo klipa v tumor, magnetno resonanco dojk za oceno morebitnih drugih manjših tumorskih jeder, osnovne laboratorijske preiskave ter preiskave za oceno razširjenosti bolezni: RTG pc, UZ trebuha in scintigrafijo skeleta.

Izbor vrste predoperativnega systemskega zdravljenja je odvisen od bioloških značilnosti tumorja, navadno je to kemoterapija z anticiklini in taksani (6-8 ciklusov), ki jo v celoti izvedemo pred operacijo. Če je v tumorju prekomerno izražen HER2, že predoperativno, skupaj s taksani, pričnemo tudi s terapijo anti-HER2, ki se nato nadaljuje po operaciji. Pri vnetnih rakih je nujna odstranitev cele dojke in pazdušnih bezgavk, sicer pa je vrsta operacije odvisna od odgovora na predoperativno terapijo. Pri lokalno napredovalih rakih je vedno potrebno tudi pooperativno obsevanje.

Starejše bolnice, ki imajo počasi rastoče lokalno napredovale hormonsko odvisne tumorje, lahko zdravimo s hormonsko terapijo, navadno z zaviralci aroamataze. Zdravljenje traja najmanj štiri mesece oz. do najboljšega odgovora.

Zdravljenje razsejanega raka dojk

Pri petih do desetih odstotkih bolnic je bolezen že ob postavitvi diagnoze razširjena v oddaljene organe, pri približno četrtini bolnic pa pride do razsoja bolezni kljub dopolnilnemu zdravljenju. Namen zdravljenja razsejane bolezni so izboljšanje kakovosti življenja, preprečevanje ali lajšanje simptomov bolezni in podaljšanje preživetja.

Bolnice z razširjeno boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih systemskih zdravljenj, vrsto zdravljenja izberemo glede na biološke značilnosti tumorja,

lokalizacijo in obseg bolezni, čas od prvega zdravljenja do razsoja, vrste in obsega neželenih učinkov predhodnega zdravljenja, spremljajočih bolezni, starosti in nenazadnje želje bolnika (glejte poglavje *Zdravljenje razsejanega raka*). S posameznim zdravljenjem dosežemo zmanjšanje ali mirovanje tumorja (remisija), kar lahko traja daljši ali krajši čas, nato pa praviloma sledi ponoven začetek bolezni s povečanjem že obstoječih zasevkov ali pojavom novih (relaps). Z eno vrsto zdravljenja vztrajamo, dokler se bolezen nanjo odziva (zmanjšuje ali miruje) oz. dokler se ne razvijejo moteči neželeni učinki. Odgovor spremljamo z ustreznimi radiološkimi preiskavami. Ob relapsu izberemo novo sistemsko zdravljenje. Pri zasevkih v kosteh navadno dodamo še anti-resorpcijska zdravila, kot so bisfosfonati ali denosumab, s katerimi preprečujemo zaplete kostnih zasevkov. Pomembno je tudi paliativno (protibolečinsko) obsevanje kosti, ki ga po potrebi izvede radioterapevt (glejte poglavje *Obsevanje pri razsejanem raku dojke*). Če pride do zlomov ali utesnitve hrbtenjače, v obravnavo vključimo še travmatologe.

Pri zasevkih v centralnem živčnem sistemu sta izbor zdravljenja operativna odstranitev zasevka, navadno le, če je ta solitaren, in obsevanje.

Razsejani rak dojke je neozdravljiva bolezen, ki pa jo lahko z ustreznim izborom sistema zdravljenja zazdravimo in jo dolga leta držimo pod nadzorom, vendar žal ne pri vseh bolnicah. Pet let preživi petina bolnic, srednji čas preživetja pa je dve do tri leta.

Posebnosti zdravljenja raka dojke pri mladih bolnicah

Mladim bolnicam z rakom dojke, ki še niso rodile, vendar pa to želijo, je treba ponuditi možnost hranjenja genetskega materiala, večinoma shranjujemo bodisi zarodke bodisi jajčne celice. Na Onkološkem inštitutu razložimo možnost ohranjanja plodnosti. Skupaj z reproduktivnimi ginekologi za vsako bolnico posebej organiziramo konzilij, kjer ji razložimo dobrobiti in tveganja teh postopkov. Ti se izvedejo v obdobju po operaciji in pred začetkom kemoterapije. Nosečnost po zdravljenju raka dojke ne poveča tveganja za ponovitev bolezni. Rak dojke je najpogostejši rak v nosečnosti in se razvije pri eni na tri tisoč nosečnic. Prekinitev nosečnosti ne izboljša izhoda bolezni. Rak dojke ne povzroči okvare ploda, ni opisanih primerov prenosa rakavih celic z matere na plod. Kemoterapija v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti je izvedljiva z določenimi citostatiki in ne poveča tveganja za nepravilnost v razvoju ploda, lahko pa povzroči prezgodnji porod ali izgubo ploda.

Posebnosti zdravljenja raka dojk pri starih bolnicah

Starost bolnika ni razlog za opustitev katere od vrst zdravljenja. Pri starejših bolnikih je treba še posebej upoštevati funkcionalno rezervo organov, druge bolezni, ki so lahko za bolnika bolj usodne kot rak dojk, pričakovano življenjsko dobo in želje ter pričakovanja bolnika. Pri oceni krhkosti in izvedljivosti sistemskega zdravljenja nam pomaga geriatrični vprašalnik in po potrebi pregled pri geriatru.

Zaključek

Za uspešno zdravljenje raka dojk pri vsaki posamezni bolnici je potrebno usklajeno sodelovanje citologov, patologov, radiologov, specialistov nuklearne medicine, onkoloških kirurgov, radioterapevtov in internistov onkologov. V to sodelovanje pa je pogosto treba priključiti še genetike, reproduktivne ginekologe, geriatre in druge.

Literatura

1. Žgajnar J, Bilban-Jakopin C, Čufer T. Rak dojk. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), et al. Onkologija : raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009, str. 298-315.
2. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014. http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf.
3. Borštnar S, Matos E, Perhavec A, Petrič R, Marinko T, Marolt-Mušič M, Hertl K. Multidisciplinarna obravnava bolnikov z rakom dojk. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), ZAKOTNIK, Branko (ur.), ŽGAJNAR, Janez (ur.). Multidisciplinarna obravnava bolnikov v onkologiji : zbornik. Ljubljana: Onkološki inštitut: Kancerološko združenje SZD, 2014, str. 41-47.
4. Borštnar S. Posebnosti zdravljenja raka dojk pri mladih ženskah. V: ZAVRŠNIK, Jernej (ur.). Bolezni dojke : [simpozij, Maribor 2014]. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, 2014, str. 289-293.
5. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13(4):148-60.

Kirurško zdravljenje raka dojk

Prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Povzetek

Zgodnji rak dojk običajno najprej zdravimo kirurško. Namen je omogočiti lokalni nadzor bolezni, pridobiti tkivo za dokončno diagnozo, določiti lokoregionalni obseg bolezni in poizkusiti doseči ozdravitev. V kirurgiji raka dojk ločimo operacije dojke ter operacije področnih bezgavk. Pri tumorju v dojki želi kirurg odstraniti celoten tumor skupaj z delom zdravega tkiva – varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto korenitosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo cele dojke, kar je še zlasti pogosto pri velikih tumorjih (pomembno razmerje velikosti med tumorjem in dojko) ali ko imamo v dojki več kot en tumor. V zadnjem času se indikacije za odstranitev cele dojke ožijo. Netipne lezije dojk operiramo po predhodni slikovno vodeni lokalizaciji z žico ali izotopom. V kirurgiji področnih bezgavk uporabljamo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk ali biopsijo prve (sentinel) bezgavke. Če v sentinel bezgavki ni zasevkov ali pa so ti majhni oziroma jih je malo, lahko odstranitev vseh pazdušnih bezgavk opustimo. Indikacije za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk se še naprej ožijo. Po odstranitvi cele dojke je možna takojšnja ali odložena rekonstrukcija z uporabo vsadkov, lastnega tkiva ali s kombinacijami.

Uvod

Pred več kot stoletjem je Halsted postavil osnovo za začetek modernega kirurškega zdravljenja raka dojk. Bil je prepričan, da primerno kirurško zdravljenje lahko zagotovimo le z izrezom celotne dojke, ki vključuje tudi kožo dojke, vseh regionalnih bezgavk in limfatičnih poti, ki vodijo iz dojke. Njegovi rezultati so bili zelo prepričljivi, zato se je **Halstedova mastektomija** ohranila kot zlati standard pri kirurškem zdravljenju raka dojk več desetletij. Kasneje so preizkušali še obsežnejše operacije, t. i. razširjeno radikalno mastektomijo, z odstranitvijo bezgavk ob prsnici, kamor tudi vodijo limfni vodi iz dojke.

Randomizirane klinične raziskave niso dokazale boljšega preživetja bolnic, zdravljenih z obsežnejšimi operacijami, zato so jih opustili. Opuščali so tudi Halstedovo mastektomijo, zlati standard pa je postala t. i. modificirana radikalna mastektomija (MRM), pri kateri odstranimo dojko skupaj s pazdušnimi bezgavkami, ohranimo pa obe prsni mišici. Sočasno se je pojavila nova teorija o raku dojk, t. i. Fisherjeva hipoteza, ki je temeljila na biologiji bolezni in je predvidevala, da je prognoza bolezni odvisna od pojava zasevkov v oddaljenih organih ter ni odvisna od obsežnosti lokoregionalnega zdravljenja. Ta koncept je odprl pot h konservativni kirurgiji raka dojk, pri kateri dojko lahko ohranimo. Ohranitveni operaciji obvezno sledi obsevanje dojke. Rezultati randomiziranih raziskav so potrdili varnost ohranitvene kirurgije dojk, ki je danes ena od standardnih operacij. Danes veljavni koncept, ko govorimo o raku dojk, pa je t. i. hipoteza spectrum, ki predpostavlja, da je rak dojk krovni pojem za cel spekter različnih bolezni, ki se vklaplajo na eni strani v Halstedov koncept in na drugi v Fisherjev: velika večina pa jih je neke vmes, čemur poizkušamo vse bolj individualno tudi prilagoditi zdravljenje. Z vzpostavitvijo mamografskih presejalnih programov se je močno povečalo odkrivanje rakov še v predklinični fazi, ko je bolezen še netipna. To je še utrdilo razvoj minimalno invazivnega zdravljenja raka dojk ter omogočilo razvoj številnih tehnik za uspešno kirurško zdravljenje netipnih rakov.

Kirurško zdravljenje raka dojk danes

V kirurškem zdravljenju raka dojk danes ločimo operacije dojke in operacije področnih bezgavk.

Kirurško zdravljenje raka dojk

Pri tumorju v dojki želi kirurg v celoti odstraniti tumor skupaj z delom zdravega tkiva, tako imenovanim varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto korenitosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo cele dojke, kar je še zlasti pogosto pri velikih tumorjih (pomembno je zlasti razmerje med velikostjo tumorja in dojke) in še nekaterih drugih indikacijah, opisanih kasneje.

- Ohranitveno kirurško zdravljenje dojke (*angl. breast conserving surgery*)

V sodobnem kirurškem zdravljenju raka dojk uporabljamo izraz »široki izrez

tumorja v zdravo« (*angl. wide local excision*). S tem odstranimo tumor s plaščem zdravega tkiva. Širina tega plašča je predmet številnih razprav. Trenutno velja konsenz, da je varnostni plašč dovolj širok, da le tumor ni v robu, obarvanem s tušem.

Kljub dejstvu, da je preživetje bolnic po ohranitveni operaciji enako v primerjavi z mastektomijo, so pri ohranitvenih operacijah ugotovili večje število ponovitev bolezni, in sicer 0,5–1 odstotek na leto. Največ ponovitev se pojavi na predelu, kjer je bil izrezan tumor. Po priporočilih EUSOMA moramo pri ohranitvenem kirurškem zdravljenju raka dojke zagotoviti, da do lokalne ponovitve ne pride pogosteje kot pri od 1 do 2 odstotkih bolnic na leto oziroma ne sme preseči 15 odstotkov v desetih letih. Dobri estetski rezultati v očeh bolnic pa morajo biti zagotovljeni pri vsaj 80 odstotkih bolnic v treh letih.

Kadar ob postavitvi diagnoze razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke ne omogoča ohranitvene operacije, lahko zdravljenje začnemo s predoperativnim (**neoadjuvantnim**) **sistemskim zdravljenjem**. Z njim želimo zmanjšati tumor in kasneje omogočiti ohranitveno operacijo.

Posebej opisujemo tehniko operacij **netipnih sprememb**, ki so postale zelo pogoste s široko uporabo presejalne mamografije. Njihovo zdravljenje je tehnično zahtevno in zahteva multidisciplinaren pristop strokovnjakov različnih področij. V rabi so številne različne tehnike lokalizacije netipnih tumorjev, od katerih se največ uporabljata lokalizacija z žico ter lokalizacija z radioaktivnim izotopom (**roll** - *angl. radioguided occult lesion localization*). V obeh primerih pod slikovno kontrolo vstavimo v center netipnega tumorja bodisi žico ali izotop. Čeprav sta obe tehniki po rezultatih primerljivi, v vse več centrih uporabljajo izotopno vodeno kirurgijo zaradi lažje in elegantnejše kirurške tehnike. Pri izotopno vodeni operaciji v netipno lezijo lahko injiciramo s ^{99m}Tc označen makroalbumin ali pa vstavimo titanijevo kapsulo, ki vsebuje bolj dolgoživ izotop; slednja tehnika je zahtevnejša in dražja. V obeh primerih si kirurg pri odstranitvi netipne lezije pomaga z merilcem radioaktivnosti (t. i. sondo), da lahko odstrani označeni radioaktivni del dojke. Odstranjeni del dojke mora kirurg označiti s kovinskimi sponkami za radiološko oceno radikalnosti odstranitve tumorja med operacijo.

- Odstranitev cele dojke: mastektomija

Tudi danes je odstranitev cele dojke – **mastektomija** – zelo pogosto izbrana kirurška možnost, in sicer:

- kadar razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke ne zagotavlja dobrega estetskega rezultata za izvedbo ohranitvene operacije,

- če je v dojki več rakavih žarišč (multicentrične bolezni) – ni absolutna indikacija,
- vnetni rak dojk,
- če je postoperativno obsevanje dojke kontraindicirano (tkivno-žilne bolezni),
- v nosečnosti (če je obsevanje predvideno še pred koncem nosečnosti),
- profilaktična mastektomija za ženske z visoko družinsko ogroženostjo za raka dojk.

Poznamo več tipov mastektomij. Pri standardni **mastektomiji kirurg** odstrani žlezno-maščobno tkivo dojke, z (ali brez) ovojnico velike prsne mišice, ter večino kože s kolobarjem in bradavico. Kasneje se je z razvojem rekonstruktivnih tehnik pojavila **mastektomija z ohranitvijo kože** (*angl. skin sparing mastectomy*), pri kateri še vedno odstranimo žlezno-maščobno tkivo s kolobarjem in bradavico. V zadnjem času pri izbranih indikacijah čedalje več uporabljamo **mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice** (*angl. nipple sparing mastectomy*), pri kateri odstranimo samo žlezno-maščobno tkivo dojke ter ohranimo kožo dojke s kolobarjem in bradavico.

- Rekonstrukcija dojk po odstranitvi cele dojke

V sodobnem zdravljenju raka dojk ima vsaka ženska pravico do rekonstrukcije dojk. Ta je lahko takojšnja ali odložena. Tehnično jo lahko opravimo z vsadki ali z lastnim tkivom (vezani ali prosti režnji) ter s kombinacijami omenjenih metod.

Kirurško zdravljenje področnih bezgavk

Odstranitev pazdušnih bezgavk (prva dva ali vsi trije nivoji) je bila desetletja zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojk, predvsem zaradi svojega prognostičnega pomena. S tem smo dosegli odlično kontrolo bolezni in dobili pomembne prognostične podatke o bolezni. Ker ima odstranitev pazdušnih bezgavk številne posledice (omejena gibljivost rame, motena občutljivost kože v pazduhi, morebitno otekanje roke – limfedem, večja občutljivost cele roke za okužbe in kronične bolečine), jo danes opravljamo vse redkeje.

V začetku devetdesetih let se je namreč začela uveljavljati biopsija prve (varovalne ali sentinel) bezgavke, ki pomeni nadaljnji velik korak k minimalno invazivnemu kirurškemu zdravljenju. Tehnika temelji na predpostavki, da prva bezgavka, v katero teče limfa iz tumorja, dovolj natančno napoveduje navzočnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Bolnicam, ki nimajo zasevkov v senti-

nel bezgavki, zato lahko prihranimo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk. V zadnjem času se indikacije za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk še naprej ožijo. Že nekaj let ne odstranjujemo vseh pazdušnih bezgavk, če v sentinel bezgavki najdemo le omejene, posamezne tumorske celice ali mikrozasavke (≤ 2 mm). Izsledki raziskave ACOSOG Z-11 omogočajo opustitev odstranitve vseh pazdušnih bezgavk tudi pri bolnicah, ki imajo opravljeno ohranitveno operacijo dojke ter do dve pozitivni sentinel bezgavki (makrozasevka), da le ne prebijajo kapsule bezgavke. Predmet raziskav je tudi uporaba tehnike prve bezgavke po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju.

Sentinel bezgavko najdemo (identificiramo) z uporabo modrila ali radioaktivnega izotopa, najboljša je kombinacija obeh metod. V bližino tumorja nekaj ur pred operacijo vbrizgamo radioizotop (Tc99, vezan na nanokoloid), ki po limfnih vodih potuje do varovalne bezgavke in se v njej kopiči. Tik pred operacijo kirurg vbrizga še modrilo. Radioaktivne sentinel bezgavke med operacijo kirurg poišče s sondo, pozoren pa je tudi na modro obarvane bezgavke. Prva bezgavka je lahko tudi ob prsnici (notranji prsni arteriji) ali še kje drugje zunaj pazduhe.

Kirurško zdravljenje neinvazivnega raka dojke (duktalni karcinom in situ - DCIS)

DCIS smo nekoč zdravili zgolj kirurško, z mastektomijo, danes pa bolnice z DCIS zdravimo bodisi z mastektomijo ali ohranitveno operacijo dojke z obsevanjem. Še vedno namreč ne vemo zanesljivo, pri katerih bolnicah lahko varno opustimo obsevanje. Po definiciji DCIS ne zaseva, zato pri »čistem« DCIS kirurgija področnih bezgavk ni potrebna. Pa vendar uporabljamo biopsijo prve bezgavke v dveh primerih tudi pri DCIS: prvič, kadar odstranjujemo celo dojko, ker lahko pri obsežnem DCIS kasneje na definitivnem histološkem pregledu najdemo tudi invazivno komponento raka. In drugič, pri ohranitvi dojke, če je DCIS visoke malignostne stopnje in meri vsaj 3 cm.

Kirurško zdravljenje metastatskega raka dojke

Kirurško vse pogosteje zdravimo tudi metastatskega raka dojke. S tem lahko preprečimo lokalno neobvladljivo bolezen, izsledki nekaterih raziskav pa kažejo tudi na boljše preživetje bolnic, pri katerih je bil odstranjen primarni tumor.

Zaključek

Kirurško zdravljenje raka dojk ostaja nepogrešljiva metoda zdravljenja raka dojk. Razvoj v zadnjih desetletjih je šel v smer vse manj invazivnih kirurških posegov tako v kirurgiji dojk kot področnih bezgavk. Obenem so se razvile različne tehnike za rekonstrukcijo dojk po odstranitvi cele dojke. Sodobno kirurško zdravljenje raka dojk je možno le v specializiranih ustanovah s posebej izobraženim kadrom ter uporabo zahtevne opreme.

Viri

1. Coates AS et al: Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4
2. Spear SL; *Surgery of the Breast, Principles and Art.* 3rd edition. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, 2011
3. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014. http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf.
4. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Rekonstrukcija dojk

Prof. dr. Uroš Ahčan, dr. med.

Aleš Porčnik

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino

Izvleček

Za rekonstrukcijo dojke lahko uporabimo del lastnega tkiva, kar imenujemo avtologna rekonstrukcija, ali pa novo dojko oblikujemo s pomočjo umetnih materialov, kar imenujemo rekonstrukcija s tkivnimi razširjevalci in vsadki.

Dojko lahko rekonstruiramo neposredno po odstranitvi tumorja (takojšnja ali primarna rekonstrukcija) ali pa po končanem onkološkem zdravljenju (odložena ali sekundarna rekonstrukcija).

Avtologna rekonstrukcija je kompleksna in zahteva znanje mikrokirurške tehnike, zagotavlja pa trajen rezultat in najnaravnejšo obliko in strukturo dojke. S pomočjo napredne laserske tehnologije lahko pri odloženih rekonstrukcijah že pred rekonstrukcijo izdelamo kalup, ki je 3D-kopija sosednje zdrave dojke in nam je v veliko pomoč pri oblikovanju nove dojke med operacijo.

Rekonstrukcija z vsadki največkrat poteka v dveh fazah. Pri prvi operaciji po odstranitvi obolelega tkiva dojke vstavimo ustrezno izbran tkivni razširjevalec pod veliko prsno mišico, ki ga v rednih časovnih intervalih polnimo in s tem raztegujemo tkiva. Pri drugi operaciji (navadno po šestih mesecih) razširjevalec zamenjamo s trajnim silikonskim vsadkom. Pri natančno izbranih bolnicah pa lahko napravimo tudi enostopenjsko rekonstrukcijo z vsadki. Po odstranitvi obolelega tkiva dojke pod veliko prsno mišico vstavimo natančno izbran anatomsko oblikovan silikonski vsadek, za podporo spodnjemu polu vsadka pa uporabljamo posebno podporno mrežico.

Pri vseh metodah rekonstrukcije lahko pride do nepričakovanih lokalnih in sistemskih zapletov, ti so sicer redki (pod 5 %). Pomembno je da se o možnostih in izbiri rekonstrukcije dojke vedno pogovorimo z bolnico individualno. V prispevku navajamo primere različnih tipov rekonstrukcije s slikovnim gradivom iz arhivov Kliničnega oddelka za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino.

Rekonstrukcija dojk po onkološki operaciji postaja vse bolj pomemben del kirurškega zdravljenja raka dojk. Z rekonstrukcijo skušamo odpraviti estetsko

motnjo, ki nastane po kirurškem zdravljenju raka dojke in obsevanju. Vzpostaviti želimo telesno celovitost in izboljšati psihološko stanje bolnice ter kakovost življenja. Pri tem rekonstrukcija ne sme vplivati na potek onkološkega zdravljenja (na osnovno operacijo, obsevanje in sistemsko zdravljenje). Rekonstrukcija dojke pomembno prispeva k povrnitvi občutka ženstvenosti, privlačnosti in samozavesti.

Estetsko motnjo po kirurškem zdravljenju raka dojke lahko popravimo z različnimi tehnikami neposredno po odstranitvi tumorja (takojšnja ali primarna rekonstrukcija) ali z operacijo po končanem onkološkem zdravljenju (odložena ali sekundarna rekonstrukcija). Manjše nepravilnosti lahko, zlasti pri velikih dojkah, popravimo s tehnikami onkoplastične kirurgije.

Za oblikovanje nove dojke lahko uporabimo del lastnega tkiva, kar imenujemo avtologna rekonstrukcija, ali pa novo dojko oblikujemo s pomočjo umetnih materialov, kar imenujemo rekonstrukcija s tkivnimi razširjevalci in vsadki. V zadnjem času za korekcijo oblike in prostornine dojke uporabljamo tudi lastno maščevje, s katerim lahko zapolnimo manjše tkivne vrzeli.

Na izbor najprimernejše metode rekonstrukcije vplivajo številni dejavniki:

- stadij bolezni, morebitno pooperativno obsevanje,
- telesne značilnosti bolnice: indeks telesne teže (ITT), količina tkiv, ki so na voljo za avtologo rekonstrukcijo, prejšnje operacije in brazgotine, velikost in oblika dojke,
- pridružene bolezni in razvade: npr. sladkorna bolezen, kajenje,
- želje bolnice.

Določeno težavo z vidika rekonstrukcije lahko predstavljajo zelo suhe ali zelo debele bolnice, bolnice s pridruženimi boleznimi in kadičke. Veliko bolj kot kronološka starost bolnice sta za rekonstrukcijo pomembni njena biološka starost in psihofizična pripravljenost.

O možnostih rekonstrukcije se vedno pogovorimo z bolnico individualno na onkološko-rekonstruktivnem konziliju.

Avtologna rekonstrukcija (t. j. rekonstrukcija s telesu lastnim tkivom)

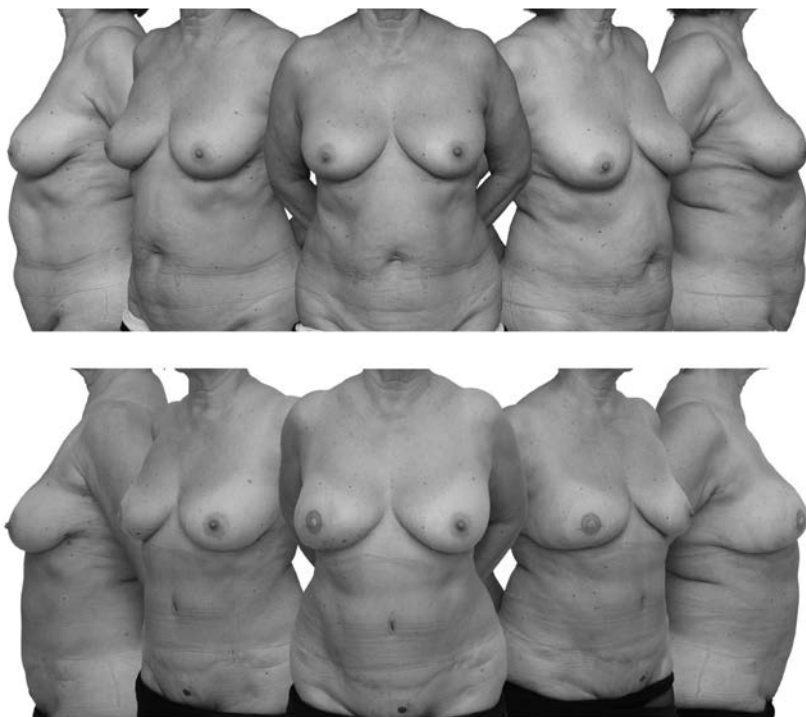
Pri avtologni rekonstrukciji del kože s podkožnim maščevjem in včasih tudi del mišice z enega dela telesa (navadno s trebuha) obrnemo ali popolnoma ločimo od telesa in ga prestavimo na mesto odstranjene dojke in tako oblikujemo novo, po obliki ter prostornini podobno dojko. Ta rekonstrukcija je kompleksna in zahteva znanje mikrokirurške tehnike, zagotavlja pa trajen rezultat

in najnaravnejšo obliko in strukturo dojke.

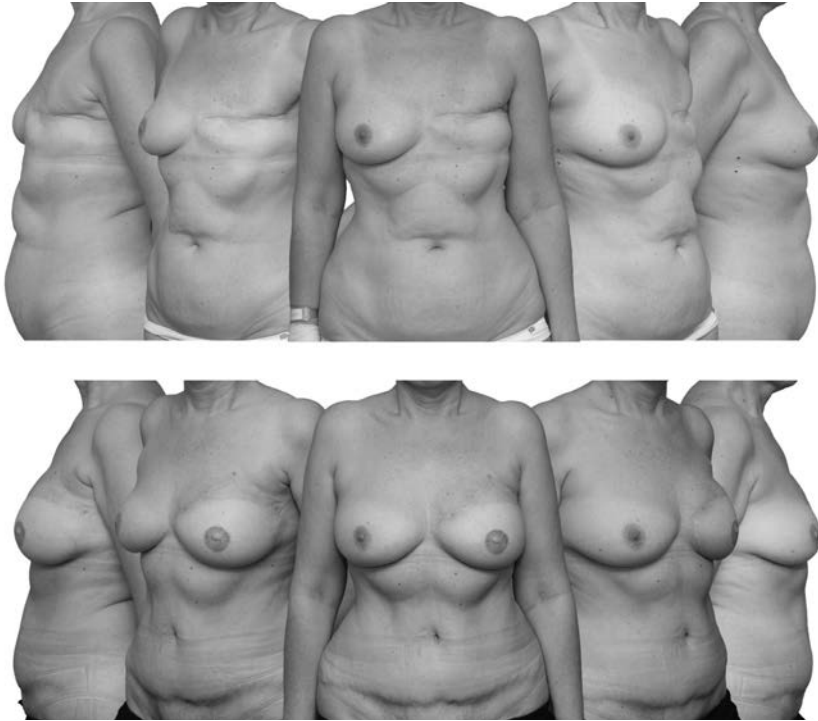
Dojka, oblikovana z lastnim tkivom, se z bolnico redi oziroma hujša in ima stalno telesno temperaturo ne glede na zunanje vplive. Prednost tovrstnega posega je tudi sočasno preoblikovanje trebušne stene pri ženskah s prekomerno telesno težo (enako kot pri posegu, ki je v estetski kirurgiji znan pod imenom abdominoplastika oziroma estetska korekcija trebušne stene).

Za doseganje boljše simetrije lahko pri odloženih rekonstrukcijah že pred rekonstrukcijo izdelamo računalniški 3D-model zdrave dojke, ki jo nato preprosto prezrcalimo in izdelamo 3D-kalup. Kalup, ki je 3D-kopija sosednje zdrave dojke, uporabimo med operacijo, da lažje, hitreje in bolj zanesljivo ter natančno oblikujemo tkivo v novo dojko.

Operacija poteka v splošni anesteziji in traja povprečno 3–5 ur, z majhnimi možnostmi zapletov (1–5 %). Predviden čas bivanja v bolnišnici je 5–7 dni, čas okrevanja pa 8–12 tednov.



Slika 1: Primer takojšnje avtologne rekonstrukcije. Zgornja vrsta prikazuje bolnico z rakom v desni dojki pred operacijo. Spodnja vrsta prikazuje končni rezultat po kirurški odstranitvi desne dojke ter takojšnji rekonstrukciji.



Slika 2: Primer odložene avtologne rekonstrukcije. Zgornja vrsta prikazuje bolnico po kirurški odstranitvi leve dojke. Spodnja vrsta prikazuje končni rezultat po odloženi rekonstrukciji.

Rekonstrukcija s tkivnimi razširjevalci in vsadki

Na željo bolnice lahko novo dojko oblikujemo tudi z umetnim materialom, tkivnimi razširjevalci (ekspanderji), s katerimi ob postopnem širjenju pridobimo zadostno količino kože na prsnem košu, in z anatomsko oblikovanimi silikonskimi vsadki, ki jih v estetski kirurgiji uporabljamo za povečanje dojk. Za rekonstrukcijo z vsadki se odločimo na željo bolnice, če avtologna rekonstrukcija zaradi različnih vzrokov ni mogoča, če ima bolnica majhni dojki, če obsevanje ni potrebno, če si bolnica želi bolj mladosten videz dojk in sočasno estetsko preoblikovanje zdrave dojke, lahko pa tudi ob preventivni odstranitvi dojk pri mutaciji genov *BRCA1* in *BRCA2*. Rekonstrukcija z vsadki je lahko takojšnja ali odložena, enostopenjska ali dvostopenjska in enostranska ali obojestranska.

Prednost rekonstrukcije dojke s tkivnimi razširjevalci in vsadki v primerjavi z avtologno rekonstrukcijo je ta, da ni dodatnih brazgotin, saj ni potreben odvzem tkiva s kakšnega drugega dajalskega mesta. Operacija je krajša, krajše je tudi okrevanje. Primerna je za suhe bolnice, ki imajo manjše dojke, v prihodnosti načrtujejo nosečnost in imajo zelo aktiven življenjski slog. Glavna slabost rekonstrukcije s tkivnimi razširjevalci in vsadki je uporaba umetnega materiala in z njim povezani občasni zapleti ter največkrat je potrebnih več operacij do končnega estetskega rezultata.

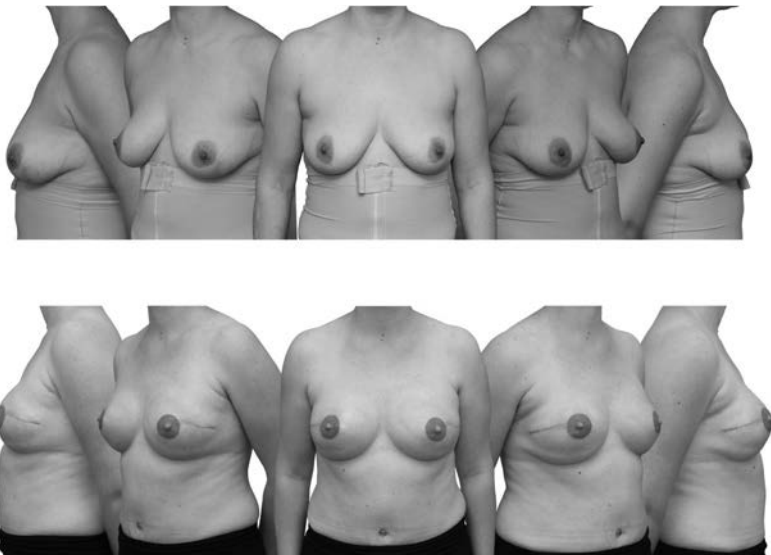
Dvostopenjska rekonstrukcija

Rekonstrukcija z vsadki največkrat poteka v dveh fazah. Pri prvi operaciji po odstranitvi obolelega tkiva dojke vstavimo ustrezno izbran tkivni razširjevalec pod veliko prsno mišico, ki ga v rednih časovnih intervalih polnimo in s tem raztegujemo tkiva. Pri drugi operaciji (navadno po šestih mesecih) razširjevalec zamenjamo s trajnim silikonskim vsadkom.

Dosedanje klinične izkušnje pri nas kažejo, da je uporaba tkivnih razširjevalcev in vsadkov varna. Trajne vsadke je treba odstraniti le izjemoma, če povzročajo težave (če se okrog vsadka oblikuje čvrsta vezivna ovojnica, se vsadek obrne ali se pojavi vnetje). Stanjšana koža, zlasti pri suhih bolnicah, lahko vpliva na slabši estetski rezultat.

Če onkolog kot del onkološkega zdravljenja svetuje obsevanje, priporočamo avtologno rekonstrukcijo, saj so rezultati rekonstrukcije z vsadki ob obsevanju slabši.

Prva operacija poteka v splošni anesteziji in traja povprečno 1 h, z majhnimi možnostmi zapletov (2 %). Predviden čas bivanja v bolnišnici je 2–4 dni, čas okrevanja pa 3–6 tednov. Druga operacija poteka v splošni anesteziji in traja povprečno 1,5 h, s prav tako majhnimi možnostmi zapletov (2 %). Predviden čas bivanja v bolnišnici so štirje dnevi, čas okrevanja pa enak kot pri prvi operaciji (3–6 tednov).

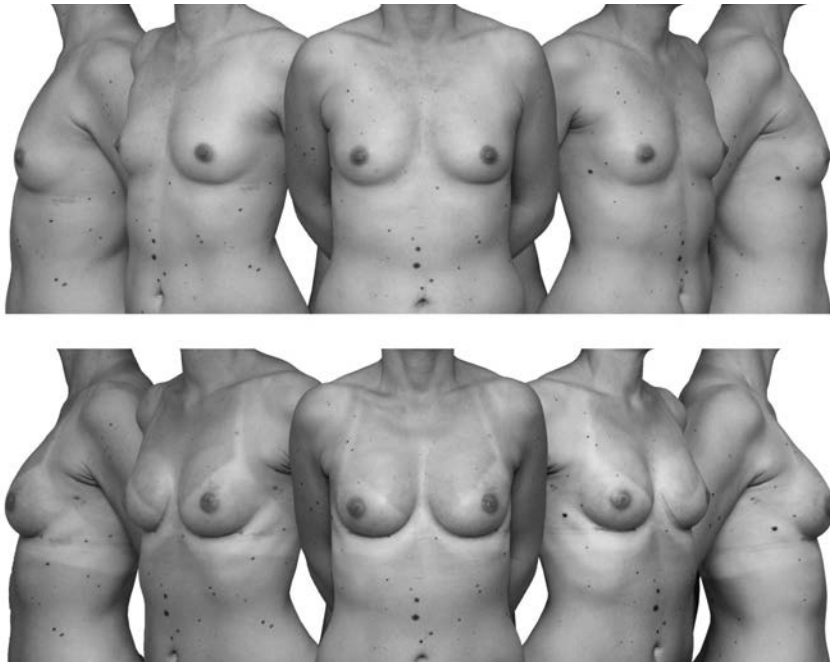


Slika 3: Primer takojšnje dvostopenjske rekonstrukcije dojke s tkivnim razširjevalcem in vsadkom. Zgornja vrsta prikazuje bolnico z visoko ogroženostjo za raka jajčnikov in dojk (BRCA1) pred preventivno odstranitvijo obeh dojk. Spodnja vrsta prikazuje končni rezultat po kirurški odstranitvi obeh dojk ter takojšnji rekonstrukciji.

Enostopenjska rekonstrukcija

Pri natančno izbranih bolnicah (mlajše bolnice z gensko mutacijo ali bolnice z začetnim stadijem bolezni, pri katerih onkolog pri odstranitvi obolelega tkiva ohrani tudi bradavico in kolobar) lahko napravimo tudi enostopenjsko rekonstrukcijo z vsadki.

Onkolog odstrani obolelo tkivo dojke, nato pa rekonstrukcijski plastični kirurg pod veliko prsno mišico vstavi natančno izbran anatomsko oblikovan silikonski vsadek. Za ohranitev dobrega položaja vsadka in velike prsne mišice uporabimo v spodnjem polu dojke tudi posebno podporno mrežico (lahko iz umetnih materialov ali materialov, ki se sami razgradijo oz. jih naše tkivo preraste). Pri enostopenjski rekonstrukciji se lahko zaradi slabše prekrvitve pojavijo tudi drobni mehurčki in slabše celjenje ali delno odmrtje kože, zlasti v področju kolobarja in bradavice, kar lahko zahteva nekoliko daljše celjenje.



Slika 4: Primer takojšnje enostopenjske obojestranske rekonstrukcije dojke z anatomsko oblikovanima trajnima vsadkoma in podporno mrežico. Zgornja vrsta prikazuje bolnico z visoko ogroženostjo za raka jajčnikov in dojke (BRCA1) pred preventivno odstranitvijo obeh dojk. Spodnja vrsta prikazuje končni rezultat po kirurški odstranitvi obeh dojk ter takojšnji rekonstrukciji.

Zapleti

Pri vseh metodah rekonstrukcije lahko pride do nepričakovanih lokalnih in sistemskih zapletov, ti so sicer redki (pod 5 %).

Pri avtologni rekonstrukciji lahko pride do delnega (redko: 2–3 %) ali popolnega (zelo redko: 1 %) odmrtja režnja. Pri tem je treba odmrlo tkivo odstraniti in nastalo vrzel popraviti z novo operacijo. Ob tem navadno izberemo druge možne metode rekonstrukcije. Ob zapletih na drobnožilnih povezavah pa moramo hitro opraviti revizijo (ponovni mikrokirurški poseg). V dobri centrih je takih posegov malo (pod 5 %).

Pri rekonstrukciji z vsadki se rezultat operacije lahko v naslednjih mesecih ali letih poslabša zlasti zaradi krčenja tkivne ovojnice, ki se tvori okoli vsadka. Če čvrsta vezivna ovojnica (kapsula) spremeni obliko in strukturo vsadka, je

potrebna operacija, pri kateri izrežemo celotno tkivno ovojnico ali le njen del in ponovno vstavimo silikonski vsadek na primerno mesto in oblikujemo dojko. Dodatni posegi so potrebni tudi ob premiku ali rotaciji vsadka ali pojavu vnetja.

Opozorilo: V prispevku so predstavljene bolnice pred onkološkim zdravljenjem in končni rezultat rekonstrukcije, ki pa ni odvisen zgolj od kirurške tehnike in izbrane metode, temveč tudi od izbranega onkološkega zdravljenja, pridruženih bolezni, razvad in telesnih značilnosti.

Več podatkov na temo o rekonstrukciji dojke lahko najdete na spletnem mestu www.newbreast.eu.

Literatura

1. Ahčan U in sodelavci. Ko se življenje obrne na glavo: Vse kar bi morali vedeti o raku in rekonstrukciji dojke. 1. izd. Ljubljana samozaložba Schwarz print; 2013
2. Porčnik A, Ahčan U. Takojšnja dvostopenjska rekonstrukcija dojke s tkivnim razširjevalcem v primerjavi s takojšnjo enostopenjsko rekonstrukcijo dojke z vsadkom: prikaz primerov enojajčnih dvojčic z mutacijo BRCA 2. Zdrav Vest 2015; 84: 771–79.
3. Florijančič U, Majdič E, Hočevnar M, Ahčan U. Sodobno kirurško zdravljenje raka dojke: metode rekonstrukcije po ohranitveni kirurgiji in po mastektomiji. Zdrav Vest 2011; 80: 127–36.
4. Ahcan U, Bracun D, Zivec K, Pavlic R, Butala P. The use of 3D laser imaging and a new breast replica cast as a method to optimize autologous breast reconstruction after mastectomy. Breast 2012; 21(2):183–9.

Dopolnilno obsevanje raka dojk

Dr. Tanja Marinko, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo

Povzetek

Zdravljenje z obsevanjem ali radioterapija je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojk. Je lokalna vrsta zdravljenja. Glede na namen zdravljenja ločimo radikalno in paliativno radioterapijo. Cilj radikalnega oziroma dopolnilnega zdravljenja je uničenje morebitnih preostalih tumorskih celic po operaciji, iz katerih lahko ponovno zraste tumor. Dopolnilno obsevanje izvajamo z moderno, računalniško vodeno tridimenzionalno konformno tehniko. Ta tehnika omogoča natančno opredelitev odmerka sevanja, ki ga prejme tarčni volumen, pa tudi odmerka sevanja, ki ga prejmejo zdrava tkiva v okolici tarče. Zdrava tkiva lahko tako veliko bolj zaščitimo pred sevanjem, kot je bilo to mogoče v preteklosti.

Pri neinvazivnem raku dojk z dopolnilnim obsevanjem operirane dojke zmanjšamo možnost ponovitve bolezni v dojki za približno polovico, vendar z obsevanjem ne izboljšamo preživetja. Pri invazivnem raku dojk z dopolnilnim obsevanjem zmanjšamo možnost ponovitve bolezni na obsevanem področju za približno dve tretjini, ne glede na vrsto operacije pa pooperativno obsevanje pri invazivnem raku dojk izboljša tudi preživetje bolnic.

Uvod

Obsevanje je način zdravljenja rakavih bolezni z visokoenergijskimi žarki. Deluje samo na področju, ki ga obsevamo. Glede na namen zdravljenja ločimo radikalno oziroma dopolnilno (pooperativno) in paliativno ali simptomatsko radioterapijo. Glavni cilj dopolnilnega zdravljenja z obsevanjem je uničenje rakavih celic v obsevanem področju ob čim manjši poškodbi zdravih tkiv, ki so v neposredni bližini tumorskih celic. Z obsevanjem želimo uničiti morebitne tumorske celice, ki so po operaciji ostale v operirani dojki ali prsni steni oziroma v bezgavčnih ložah ob oboleli dojki. Da bi preprečili hujše poškodbe zdravih tkiv, je potrebno celotni predpisani odmerek sevanja razdeliti v več manjših dnevniških odmerkov sevanja. Zdrave celice si namreč med dvema obse-

vanjema opomorejo oziroma morebitne majhne poškodbe popravijo. V raka-vih celicah je sposobnost popravljanja poškodb zmanjšana, poškodbe se v njih kopičijo in vodijo v njihovo uničenje. Pomembno je, da zdravljenje z obseva-njem poteka brez prekinitev, saj je sicer verjetnost, da bodo tudi rakave celice uspele popraviti nastale poškodbe, večja.

Indikacije za dopolnilno obsevanje neinvazivnega raka dojk

Zaradi presejanja zdrave populacije žensk med 50. in 69. letom je v zadnjih letih naraslo število novoodkritih neinvazivnih rakov dojk. Večinoma jih zdra-vimo z ohranitveno operacijo dojk, ki ji sledi pooperativno obsevanje. Če je bila dojka zaradi tumorja odstranjena v celoti ter je kirurški rob dovolj širok, dodatno obsevanje ni potrebno.

Raziskave so pokazale, da pri neinvazivnem raku dojk z dopolnilnim obse-vanjem operirane dojke zmanjšamo možnost ponovitve bolezni v dojki za približno polovico, vendar z radioterapijo ne izboljšamo preživetja. Če se rak v zdravljeni dojki po zaključenem primarnem zdravljenju ponovi, gre pri prib-ližno polovici bolnic ponovno za neinvazivni rak dojk, pri polovici bolnic pa za invazivni rak dojk.

Indikacije za dopolnilno obsevanje invazivnega raka dojk

Tako kot pri bolnicah z neinvazivnim rakom je tudi pri bolnicah z invaziv-nim rakom dojk odločitev za dopolnilno obsevanje odvisna od vrste operacije. Za pooperativno obsevanje se odločimo večinoma pri vseh bolnicah, ki so bile zdravljene z ohranitveno operacijo dojke. Izjema so bolnice, starejše od 70 let, z majhnim, hormonsko odvisnim tumorjem, ki je bil odstranjen z dovolj ši-rokim varnostnim robom, in neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami, ki prej-mejo dopolnilno hormonsko terapijo. Glede na rezultate raziskav lahko pri tej skupini bolnic obsevanje opustimo.

Bolnicam, ki so bile zdravljene z odstranitvijo cele dojke, priporočamo dopol-nilno obsevanje, če je odstranjen tumor meril več kot 5 cm oziroma če so bile v pazduhi nad operirano dojko prisotne več kot tri prizadete bezgavke. Pri bol-nicah, ki so imele v pazduhi eno do tri prizadete bezgavke, tumor pa je meril manj kot 5 cm, se o dopolnilnem obsevanju odločamo glede na starost bolnice, histološke lastnosti tumorja in pridružene bolezni.

Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, se o poope-rativnem obsevanju odločamo glede na obseg bolezni pred pričetkom onkolo-

škega zdravljenja.

Ne glede na vrsto operacije pri invazivnem raku dojck z dopolnilnim obsevanjem zmanjšamo možnost ponovitve bolezni na obsevanem področju za približno dve tretjini, izboljšamo pa tudi preživetje bolnic. Metaanaliza je pokazala, da če s pooperativnim obsevanjem preprečimo štiri lokalne ponovitve bolezni v prvih petih letih, v 15 letih po diagnozi raka dojck preprečimo eno smrt zaradi raka dojck.

Izvedba dopolnilnega obsevanja pri bolnicah z rakom dojck

Sodobno radioterapijo izvajamo z modernimi obsevalnimi aparati in vrhunsko računalniško tehnologijo. V primerjavi s tehnikami obsevanja, ki so predstavljale standard še desetletje nazaj, je danes obsevanje izjemno skrbno in natančno načrtovano ter nato nadzorovano in vodeno. Za dopolnilno radioterapijo večinoma uporabljamo tako imenovano tridimenzionalno konformno tehniko obsevanja. Pred začetkom obsevanja ima vsaka bolnica najprej ustrezno pripravo, ki se začne na CT-simulatorju (računalniški tomograf). S pomočjo te naprave naredimo posnetke tistega predela telesa, kjer je kasneje predvideno obsevanje. Na podlagi posnetkov nato izdelamo obsevalni načrt, ki zelo natančno prikazuje predviden odmerek sevanja na tarčni volumen, pa tudi na zdrava tkiva v okolici tarče. Pri izdelavi obsevalnega načrta namreč vedno izberemo tako kombinacijo žarkovnih snopov, ki v kar največji meri zagotavlja, da bo nastalo visokodozno območje omejeno samo na tarčo in se bo izognilo zdravim tkivom ter organom v okolici.

Obsevanje poteka ambulantno, če bolničino splošno zdravstveno stanje tega ne dopušča, pa bolnišnično. Pred leti so bile bolnice večinoma obsevane s skupnim sevalnim odmerkom $TD = 25 \times 2 \text{ Gy}$ (Gray). Raziskave pa so pokazale, da lahko število obsevanj varno zmanjšamo na 15 ali $16 \times 2,67 \text{ Gy}$, ne da bi s tem poslabšali izid zdravljenja ali povzročili več neželenih učinkov, zato se vse pogosteje odločamo za tak način obsevanja.

Dodatni odmerek sevanja na ležišče tumorja (»Boost«)

Pri mlajših bolnicah ter pri bolnicah s tumorjem, ki je bil pri operaciji odstranjen tesno v zdravo, po zaključenem obsevanju cele dojke dodatno obsevamo še ležišče tumorja. Dodamo pet do osem obsevanj z dnevним odmerkom 2 Gy. Z dodatnim obsevanjem ležišča tumorja zmanjšamo možnost lokalne ponovitve tumorja.

Neželene učinki zdravljenja z obsevanjem

Spremembe zaradi obsevanja se pojavijo samo v področju, ki ga obsevamo. Ločimo akutne in pozne neželene učinke zdravljenja.

Najpogostejši akutni neželeni učinek je radiodermatitis. Koža postane v drugem ali tretjem tednu obsevanja pordela, suha, lahko se drobno lušči ter temneje obarva. Radiodermatitis je na koncu obsevanja lahko komaj opazen ali pa nekoliko bolj izrazit, vendar zelo redko pride do vlažnega luščenja kože. Reakcija kože na obsevanje je odvisna od značilnosti posameznika, bolj izražena je pri močnejših in pri tistih, ki se prekomerno potijo, nanjo pa vpliva tudi prejeta sistemska onkološka terapija. Spremembe na koži se lahko v prvem tednu po končanem obsevanju še nekoliko poslabšajo, nato pa postopno izzvenijo.

Po obsevanju lahko koža ostane še več mesecev nekoliko toplejša, dojka je lahko še več mesecev nabrekla in občutljiva, kasneje pa lahko postane nekoliko manjša in čvrstejša kot nezdravljena dojka. Te spremembe se pojavijo le pri manjšem deležu bolnic in so v veliki meri odvisne od obsežnosti operativnega posega, pridruženega zdravljenja s kemoterapijo ter od individualnih lastnosti bolnice.

Izjemoma se lahko štiri do dvanajst tednov po zaključenem obsevanju pojavi dražeč suh kašelj, ki je lahko simptom radiacijskega pneumonitisa. Radiacijski pneumonitis potrdimo z rentgenskim slikanjem pljuč, zdravimo pa s kortikosteroidi.

Obsevanje v globokem vdihu

Najmodernejša tehnika dopolnilnega obsevanja bolnic z rakom dojk je tehnika obsevanja v globokem vdihu. Ta tehnika nam omogoča, da srce kar najbolj zaščitimo pred sevanjem. V globokem vdihu, med katerim bolnico obsevamo, se srce odmakne od prsne stene oziroma dojke, ki jo obsevamo, ter na ta način prejme kar najnižji možni odmerek sevanja. To tehniko bomo v letošnjem letu uvedli tudi na Onkološkem inštitutu.

Zaključek

Dopolnilno obsevanje je eden temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojk, ki pomembno zmanjša možnost lokalne ponovitve bolezni, pri invazivnem raku dojk pa vpliva tudi na preživetje. Sodobna radioterapija je zaradi napredne računalniške tehnologije in modernih obsevalnih naprav izjemno natančna in varna.

Literatura

1. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Onkološki inštitut Ljubljana; 2014.
Dostopno na: http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/ (18.3.2016)
2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines): Breast cancer, version 1.2016.
Dostopno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (18.3. 2016)
3. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
4. Marinko T. s sod. Zdravljenje raka dojke z obsevanjem. Onkološki inštitut Ljubljana; 2011. Dostopno na: <http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Publikacije> (18.3. 2016)

Delitev in podtipi raka dojk

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Izvleček

Zgodovinsko je dolgo veljalo prepričanje, da je rak dojk več ali manj ena sama bolezen. Novejša spoznanja pa kažejo, da obstajajo štirje različni molekularni podtipi raka dojk: luminalni A, luminalni B, HER2-pozitivni in bazalni podtip. Z laboratorijsko določitvijo izraženosti estrogenskih receptorjev, progesteronskih receptorjev in HER2 v tumorskem tkivu, ki so pravzaprav tarče za hormonsko terapijo in terapijo, usmerjeno proti HER2, lahko dokaj natančno opredelimo molekularni podtip raka dojk. Ti različni podtipi raka dojk imajo različno prognozo in se tudi različno odzivajo na sistemsko zdravljenje (kemoterapijo, hormonsko terapijo in biološka zdravila).

Delitev in podtipi raka dojk

Poleg anatomske razširjenosti bolezni (stadija) je pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju treba poznati tudi biologijo raka dojk. Patolog na osnovi pregleda tumorskega tkiva določi tiste značilnosti tumorskega tkiva, ki so ključne za razumevanje biologije raka dojk (npr. stopnja diferenciacije, izraženost estrogenskih [ER] in progesteronskih [ER] receptorjev ter HER2, izraženost proliferacijskega označevalca Ki-67). Na osnovi boljšega poznavanja biologije raka dojk lahko ocenimo, kakšno je tveganje za ponovitev bolezni, in hkrati tudi določimo, na katere oblike sistemskega zdravljenja bi bolezen pri vsaki posamezni bolnici lahko bila odzivna.

Zgodovinsko je rak dojk dolgo veljal za eno samo bolezen, ki se sicer kaže z različnimi patohistološkimi značilnostmi in tudi z različnim odgovorom na sistemsko zdravljenje. Na primer, zelo dolgo je veljalo prepričanje, da vse bolnice z zgodnjim rakom dojk in s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami ne glede na ostale značilnosti tumorja zaradi slabe prognoze potrebujejo dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo. Z razvojem onkologije se je vse bolj krepila potreba po t. i. personaliziranem zdravljenju, kjer vsaki posamezni bolnici ponudimo samo tiste oblike zdravljenja, od katerih ima največ koristi. Na primer, danes

vemo, da bolnicam z določenim podtipom raka dojk (npr. luminalni A) kemoterapija kljub anatomsko razširjeni bolezni skorajda ne koristi.

Pred nekaj desetletji je boljše razumevanje biologije raka dojk vodilo v spoznanje, da približno 70 % vseh rakov dojk izraža ER/PR. Kasneje je sledilo tudi spoznanje, da približno 20 % vseh rakov dojk prekomerno izraža tudi HER2. Dandanes je pri vsaki bolnici z rakom dojk v tumorskem tkivu treba določiti izraženost tako ER/PR kot tudi HER2, saj te tumorske značilnosti določajo vrsto sistemskega zdravljenja, od katerega bi vsaka posamezna bolnica lahko imela največ koristi. Bio-označevalci, kot so ER, PR in HER2, torej ne napovedujejo samo prognoze bolezni, ampak tudi odgovor na določeno vrsto zdravljenja. Na primer, samo bolnice z ER-pozitivnim rakom dojk imajo lahko korist od hormonskega zdravljenja. Podobno imajo lahko samo bolnice, katerih tumorji prekomerno izražajo HER2, korist od bioloških zdravil, usmerjenih proti HER2 (npr. trastuzumab). Pri bolnicah, ki ne izražajo niti ER/PR niti HER2, je zdravljenje s kemoterapijo zaenkrat edino možno sistemsko zdravljenje. Zaradi izrednega pomena točnosti določitve ER/PR in statusa HER2 v tumorskem tkivu so mednarodna strokovna združenja izdala priporočila za določitev teh biooznačevalcev v tumorskem tkivu. Poleg ER, PR in HER2 je za razumevanje biologije raka dojk treba v tumorskem tkivu določiti tudi stopnjo proliferacije, ki jo patologi določijo s pomočjo izraženosti Ki-67. Določitev Ki-67 v tumorskem tkivu zaenkrat še ni standardizirana in je tako v primerjavi z določitvijo izraženosti ER, PR, HER2 manj zanesljiva. Izraženost vseh naštetih biooznačevalcev patologi v tumorskem tkivu določijo imunohistokemično, HER2 pa lahko tudi s pomočjo *in situ* hibridizacije (npr. z metodo FISH).

Molekularne analize raka dojk, ki temeljijo na genskem podpisu, so potrdile obstoj štirih poglavitnih molekularnih podtipov raka dojk (luminalni A in B, HER2 in bazalni). Vsem testom, ki temeljijo na genskem podpisu, je skupno, da vključujejo gene, ki odražajo proliferacijsko aktivnost tumorja (podobno kot to določa Ki-67). Vendar v vsakodnevni klinični praksi ni ključnega pomena delitev raka dojk v različne molekularne podtipe, ampak zmožnost razumevanja, katera vrsta zdravljenja je optimalna za vsako posamezno bolnico. Na primer, z jasnim razumevanjem biologije raka dojk lahko ponudimo kemoterapijo samo tistim bolnicam, ki bodo od takega zdravljenja tudi imele koristi. Čeprav nekateri multiparametrični molekularni testi, ki temeljijo na genskem podpisu, to že dopuščajo (npr. Oncotype DX), zaenkrat ostajajo težje dostopni. K sreči s pomočjo določitve ER, PR, HER2 in Ki-67 v tumorskem tkivu lahko dokaj natančno opredelimo (čeprav ne povsem) molekularni pod-

tip raka dojke (tabela 1). Na osnovi navedenih podtipov in njihovih značilnosti lahko določimo prognozo bolezni in tudi bolj natančno opredelimo, kakšno zdravljenje vsaka posamezna bolnica tudi potrebuje.

Tabela 1. Molekularni podtipi raka dojke in njihove značilnosti

Molekularni podtipi raka dojke	Značilnosti	
Luminalni A	ER-pozitiven PR-pozitiven HER2-negativen nizek Ki-67	
Luminalni B	ER-pozitiven PR-pozitiven HER2-negativen visok Ki-67	ER-pozitiven PR-pozitiven HER2-pozitiven
HER2-pozitivni	ER-negativen PR-negativen HER2-pozitiven	
Bazalni podtip	ER-negativen PR-negativen HER2-negativen (trojno negativna bolezen)	

Reference

1. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1533-46.
2. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378(9805): 1812-23.
3. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010; 23 Suppl 2: S60-4.

Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Izvleček

Namen sistemskega zdravljenja zgodnjega raka dojk je preprečevanje ponovitve bolezni v oddaljenih organih. Sistemsko terapija se od bolnice do bolnice razlikuje. Odvisna je ne le od stadija bolezni (velikost tumorja in prizadetost pazdušnih bezgavk), temveč tudi od bioloških značilnosti tumorja (podtip raka) in značilnosti bolnice (starost, menopavzni status, pridružene bolezni, pričakovanja bolnice). Glede na vrsto sistemskega zdravljenja poznamo dopolnilno sistemsko kemoterapijo, hormonsko terapijo in terapijo anti-HER2.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Pri zgodnjem raku dojk je še vedno temeljno zdravljenje kirurško. To je največkrat prvo zdravljenje, lahko pa sledi šele po zaključenem neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju. Pri zgodnjem raku dojk kirurg v celoti odstrani primarni tumor in opravi biopsijo varovalne bezgavke in/ali odstrani pazdušne bezgavke. S tem odstrani vso bolezen ali večino makroskopske bolezni. Namen dopolnilne sistemske terapije je uničenje morebitnih mikrozasevkov, to je rakavih celic, ki so ušle iz dojke in pazdušnih bezgavk v krvožilni sistem, da preprečimo njihovo vgnezdenje v oddaljenih organih in razvoj pravih makrozasevkov (vidnih s slikovnimi preiskavami). Razsejani rak dojk z zasevki v oddaljenih organih je namreč neozdravljiva bolezen. Namen dopolnilnega sistemskega zdravljenja je torej predvsem preprečitev sistemske ponovitve bolezni.

Ocena tveganja ponovitve raka

Rak dojk ni ‚ena‘ bolezen, temveč se razlikuje glede na stadij (razširjenost raka v dojki in pazdušnih bezgavkah) in podtipe raka (tabela 1). Patohistološki

pregled odstranjenega tumorja nam služi za opredelitev lokalne razširjenosti tumorja (stadij primarnega tumorja in regionalnih bezgavk) in bioloških značilnosti tumorja. Na podlagi tega ocenimo tveganje za ponovitev in smrt zaradi raka dojk. Ponovitev je lahko lokoregionalna (preostala dojka, mamarna regija, pazduha) ali sistemska (oddaljeni organi, najpogosteje skelet, mehka tkiva, jetra, pljuča, redkeje centralni živčni sistem). Pri odločitvi o dopolnilnem zdravljenju so pomembni še starost, pridružene bolezni in pričakovanja bolnice. Dejavniki, ki jih upoštevamo pri oceni tveganja za ponovitev bolezni, so podani v tabeli 2.

Tabela 1. Štirje glavni podtipi raka dojk in možna sistemska terapija

Podtip raka dojke	Značilnosti	Možna terapija
Luminalni A	ER+, PR+, HER2-, MIB-1 < 20 % (ponavadi < 5 %)	HT KT le pri številnih pozitivnih pazdušnih bezgavkah
Luminalni B	ER+ in/ali PR+, HER2-, MIB-1 > 20 %	KT, HT
Luminalni B, HER2-pozitivni	HER2+, ER+ in /ali PR+	KT, anti HER2 th, HT
HER2-pozitivni	HER2+, ER-, PR-	KT, anti HER2 th
Bazalni (trojno) negativni	ER-, PR-, HER2-	Samo KT

ER: estrogenski receptorji; PR: progesteronski receptorji; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; MIB-1: monoklonalna protitelesa proti Ki-67, označevalcu celične proliferacije; HT: hormonska terapija; KT: kemoterapija; anti-HER2 th: terapija usmerjena proti receptorju HER2

Izbira dopolnilne sistemske terapije

Med **dopolnilno sistemske terapijo** prištevamo kemoterapijo (KT), hormonsko terapijo (HT) in biološko terapijo (tarčna terapija, usmerjena proti receptorju HER2 – terapija anti-HER2). Učinkovitost oz. dobrobit dopolnilnega sistemskega zdravljenja poznamo iz velikih mednarodnih raziskav in metaanaliz, narejenih iz teh raziskav (podatki na več kot 10.000 bolnicah).

Dopolnilna kemoterapija zmanjša relativno tveganje za ponovitev raka za tretjino. Učinkovita je predvsem pri tumorjih, ki imajo visok delež celic v deli-

tvi (visok Ki-67 ali MIB-1). **Dopolnilna hormonska terapija** je učinkovita samo pri tumorjih, ki imajo izražene hormonske receptorje (hormonsko pozitivni raki). Tveganje za ponovitev zmanjša za skoraj polovico. Pri bolnicah s HER-2-pozitivnim rakom dojk **dopolnilna terapija anti-HER2** s trastuzumabom zmanjša tveganje za ponovitev raka za 40 % in tveganje za smrt za tretjino.

Tabela 2. Dejavniki tveganja za ponovitev raka dojk

Dejavniki	Pomen	
Stadij raka	Velikost tumorja (stadij T) Zasevki v pazdušnih bezgavkah (stadij N)	Prognoza bolezni!
Biološke značilnosti raka	Gradus MIB-1 (Ki-67) – delež rakavih celic v delitvi Estrogenski receptorji Progesteronski receptorji status HER2 Limfovaskularna invazija	Podtipi raka! Prognoza bolezni + tarče za zdravljenje!
Značilnosti bolnice	Starost, menopavzni status Splošna kondicija (performans status) Spremljajoče bolezni (srčna funkcija, osteoporoza, depresija...) Pričakovanja bolnice	Ocena sposobnosti za sistemsko zdravljenje! Individualna odločitev bolnice po pogovoru z onkologom(privolitev)!

MIB-1: monoklonalna protitelesa proti Ki-67, označevalcu celične proliferacije; HER2: human epidermal growth factor receptor 2

Znano je torej, kakšna je *relativna dobrobit* zdravljenja s HT, KT ali terapijo anti-HER2. Za vsako bolnico posebej pa ocenimo njeno ogroženost za ponovitev oz. smrt zaradi raka dojk s pomočjo stadija bolezni in bioloških značilnosti. Obstajajo spletni pripomočki, s katerimi lahko ocenimo tveganje za ponovitev ali smrt na podlagi konkretnih značilnosti bolnice in tumorja (npr. Adjuvant Online in Predict). Izračunajo tudi, kakšna je dobrobit določenega dopolnilnega zdravljenja. Pri nekaterih hormonsko pozitivnih rakih tudi zdravnik težko oceni, ali bolnica potrebuje dopolnilno KT ali je dovolj samo dopolnilna HT. V svetu so na voljo validirani **genski podpisi** (npr. Oncotype DX, MammaPrint...), ki pomagajo pri odločitvi o vrsti dopolnilnega zdravljenja. Zavarovalnica ne krije stroškov testa, možno pa je test naročiti samoplačniško.

Če upoštevamo tveganje ponovitve bolezni posamezne bolnice in jo zdravimo

s terapijo z znano relativno dobrobitjo, dobimo absolutno vrednost dobrobiti za to bolnico. Načeloma je absolutna dobrobit terapije večja, čim večje je tveganje ponovitve. Ali bo dopolnila terapija pri konkretni bolnici učinkovita, pa žal ne znamo napovedati, to pokaže šele čas. Učinek dopolnilne terapije traja tudi zunaj obdobja prejetja terapije (t.i. preneseni učinek – angl. carry-over effect). Tako pri 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom zaznamo dobrobit terapije še po 15 letih (manj ponovitev in manj smrti zaradi raka).

Vrste dopolnilne sistemske terapije

Dopolnilna sistemska kemoterapija

Kemoterapija deluje predvsem na hitro deleče se celice (MIB >20 %). Ponavadi sestavlja kemoterapevtsko shemo več citotoksičnih zdravil, ki imajo prijemališča na različnih stopnjah celičnega ciklusa in nimajo prekrivajočih se stranskih učinkov. Uporabljamo različne sheme: antracikline, taksane in CMF. Antraciklini (sheme AC, EC, FEC, CEF) so kardiotoksični, zato vsem bolnicam pred uvedbo KT naročimo, da opravijo UZ srca. Taksani (docetaksel, paklitaksel, shema TC) lahko povzročijo periferno polinevropatijo. Tako antraciklini kot taksani povzročajo totalno alopecijo. Pri shemi CMF (starejša shema) ne pride do alopecije, zato je priljubljena pri podskupini bolnic, ki odklanjajo zdravljenje, ki povzroči alopecijo. Trajanje dopolnilne KT je različno: 4–6–8 ciklusov, odvisno od stadija bolezni, podtipa raka, pridruženih bolezni in želje bolnice. Cikli KT se ponovijo na tri tedne (sheme FEC 100, docetaksel 100...) ali štiri tedne (CMF), razen pri dozno intenzivnih shemah, kjer se ponovijo že na dva tedna (bolnice dobijo rastne dejavnike za granulocite).

KT je hrbtenica zdravljenja pri trojno negativnih in HER2-pozitivnih rakah dojke (tabela 1). Pri trojno negativnih rakah dojke je KT edino učinkovito zdravljenje, ki je trenutno na razpolago. Pri HER2-pozitivnih rakah KT kombiniramo s tarčnim zdravilom trastuzumab. Vedeti pa je treba, da antraciklinov ne smemo uporabljati sočasno s trastuzumabom zaradi sinergističnih nevarnih učinkov na srce (oba lahko povzročita srčno popuščanje). Pri hormonsko pozitivnih, B- luminalnih rakah tudi pri nizkem stadiju bolnicam predlagamo KT, nato pa sledi dopolnilna HT. Pri A-luminalnih rakah predlagamo večinoma samo zdravljenje s HT, razen če je bolezen visokega stadija z veliko pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami.

Dopolnilna KT ima akutne in kasne neželene učinke, nekateri od teh so podani v tabeli 3.

Dopolnilna hormonska terapija

Pri tem zdravljenju preprečujemo, da bi estrogeni (ženski spolni hormoni) spodbujali rast mikrozaspekov ali spečih tumorskih celic. HT je učinkovita je le pri tumorjih, ki izražajo hormonske receptorje (estrogenske in/ali progesteronske) v vsaj 1 % tumorskih celic. Čim več celic močno izraža hormonske receptorje, večja je dobrobit hormonske terapije. Hormonska terapija se razlikuje glede na to, ali je ženska v rodni dobi (predmenopavzna) ali v menopavzi. Ženske v rodni dobi proizvajajo estrogene v jajčnikih. Pri teh ženskah uporabljamo kot HT tamoksifen (antiestrogen). Pri zelo mladih ženskah (pod 40 let) lahko uporabljamo popolno blokado jajčnikov (sočasno goserelin in tamoksifen). Goserelin je agonist za spodbujanje luteinizirajočega hormona, ki sicer sprva spodbuja nastajanje estrogenov, vendar stalno prekomerno spodbujanje povzroči zavoro tvorbe estrogenov v jajčnikih. Pri ženskah v menopavzi jajčniki ne delujejo več, tako da je edini vir estrogenov maščevje. Tu nastajajo estrogeni iz androgenov s pomočjo encima aromataze. Skupina zdravil, ki zavirajo encim aromatazo, se imenuje aromatazni inhibitorji. Uporabljamo tri učinkovine: anastrozol, letrozol in eksemestan. Pri postmenopavznih ženskah lahko predpišemo ali tamoksifen ali aromatazne inhibitorje. Slednji so se izkazali nekoliko bolj učinkoviti kot tamoksifen. Pri bolnicah z negativnimi pazdušnimi bezgavkami je trajanje HT pet let (tamoksifen ali aromatazni inhibitor ali sekvenčno oba po 2–3 leti). Pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami je trajanje je HT pet let (samo aromatazni inhibitor), 7-8 let (2–3 leta tamoksifen, nato pet let AI) ali deset let (pet let tamoksifen, nato pet let aromatazni inhibitor ali deset let samo tamoksifen, npr. predmenopavzne bolnice).

Raziskava SOFT je pokazala, da je eksemestan v kombinaciji z goserelinom (slednji zavre funkcijo jajčnikov) varen in morda bolj učinkovit pri predmenopavznih ženskah z visokim stadijem bolezni kot kombinacija goserelina in tamoksifena.

Tudi HT ima neželene učinke, ki so povzeti v tabeli 3.

Dopolnilna terapija anti-HER2

Dopolnilno terapijo s trastuzumabom uporabljamo le pri bolnicah s HER2-pozitivnimi tumorji, ki so večji od 5 mm. Trajanje terapije je eno leto. Bolnica vsake tri tedne prejme aplikacijo trastuzumaba. Zadnja leta je zdravilo na voljo v obliki, ki omogoča subkutano aplikacijo, pred tem pa so prejemale enourno i.v. infuzijo. Med zdravljenjem s trastuzumabom spremljamo srčno funkcijo

(UZ srca na 3–4 mesece). Bolnice ponavadi nimajo stranskih učinkov, včasih pa tožijo za artralgijami. Povzetek stranskih učinkov je v tabeli 3.

Tabela 3. Najpogostejši neželeni učinki sistemskega zdravljenja s kemoterapijo, hormonsko terapijo in terapijo anti-HER2.

KEMOTERAPIJA	HORMONSKA TERAPIJA	ANTI-HER2 TERA-PIJA
AKUTNI NEŽELENI UČINKI		
<ul style="list-style-type: none"> - slabost, bruhanje - vnetje ustne sluznice - večja dovzetnost za okužbe - febrilna nevtropenija - alopecija - periferna polinevro-patija (taksani) - amenoreja 	<p>Tamoksifen: vročinski oblivi, prekomerna telesna teža, nereden menzes ali amenoreja, globoka venska tromboza (4 %), hiperplazija endometrija, katarakta in motnje vida</p> <p>Goserelin: simptomi prezgodnje menopavze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amenoreja, suha vaginalna sluznica - vročinski oblivi in potenje - emocionalna nestabilnost (razdražljivost, jok) - kognitivne motnje (motnje koncentracije, spomina) - nespečnost, kronična utrujenost <p>Aromatazni inhibitorji: vročinski oblivi, mišično-sklepne bolečine, okorelost sklepov, zvišanje lipidov, glavobol, suhost nožnice, motnje razpoloženja, nespečnost</p>	<p>Infuzijska reakcija (vročina, mrzlica) – med prvo aplikacijo</p> <p>Redko artralgije</p> <p>Reverzibilno srčno popuščanje (2-4 %)</p>
KASNE POSLEDICE		
<ul style="list-style-type: none"> - srčno popuščanje (4%, antraciklini) - akutna levkemija (2-3 %; antraciklini, ciklofosfamid) 	<p>Tamoksifen: rak endometrija</p> <p>Goserelin: osteoporoza in kardiovaskularne bolezni</p> <p>Aromatazni inhibitorji: osteopenija, osteoporoza, več srčnožilnih zapletov</p>	<p>Kardiotoksičnost (2-4 %)</p>

Zaključek

Namen dopolnilnega sistemskega zdravljenja je znižati tveganje ponovitve bolezni. Po pogovoru z zdravnikom se bolnica odloči, ali in katero vrsto dopolnilnega zdravljenja bo sprejela. Z razširitvijo presejalnega programa za raka dojk (DORA) že opažamo nižje stadije zgodnjega raka, ki potrebujejo tudi manj dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Viri

1. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Panel members Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015, *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1533-1546. doi: 10.1093/annonc/mdv221
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v8–v30. doi:10.1093/annonc/mdv298
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-717.
4. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(2):107-118.
5. <http://www.predict.nhs.uk/predict.html>; <https://www.adjuvantonline.com/>

Sistemsko zdravljenje razsejanega raka dojk

Mag. Erika Matos, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Povzetek

Razsejani rak dojk je neozdravljiva bolezen, ki ima kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja še vedno slabo prognozo. Ob ustreznem zdravljenju pa nekatere bolnice lahko dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni, dobro kakovost življenja in večletno preživetje. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2-pozitivnim rakom dojk, medtem ko je izid zdravljenja večine bolnic z razsejanim, trojno negativnim rakom dojk slab. Potekajo raziskave novih načinov zdravljenja. Zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, za bolnice in njihove svojce predstavlja veliko psihično breme in stigmo.

Uvod

V nasprotju z zgodnjim rakom dojk (RD) je razsejani RD neozdravljiva bolezen. Preživetje teh bolnic je kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja še vedno zelo slabo in se v zadnjih desetih letih ni pomembno podaljšalo. Le približno ena četrtnina jih živi pet let od postavitve diagnoze, približno 5 % jih ima možnost dolgotrajnega preživetja. Bolnice, ki imajo že ob postavitvi diagnoze prisotne zasevke, imajo v primerjavi s tistimi, pri katerih do razsoja pride kasneje, nekoliko boljše preživetje, čeprav še vedno slabo. Odstotek bolnic s primarno razsejanim RD je nižji v bolj razvitih deželah in višji v deželah v razvoju. V Sloveniji je po podatkih Registra raka Republike Slovenije v zadnjih desetih letih število stabilno, okrog 90 bolnic letno, kar predstavlja slabih 10 % vseh bolnic z novo odkritim invazivnim RD.

Glede na navedeno je zelo pomembna odkrita komunikacija med zdravnikom in bolnico ter njenimi svojci, ki jim je treba že na začetku jasno povedati, da je bolezen neozdravljiva. Ti pogovori so pogosto za bolnico, svojce in tudi za

zdravnika psihično naporni. Mnogi zdravniki in zdravstveni delavci se zato temu izogibajo z izgovorom, da takšna dejstva za bolnico predstavlja preveliko psihično breme, kar je velika napaka.

Priporočila za zdravljenje razsejanega RD

Bolnice z razsejanim RD potrebujejo od vsega začetka multidisciplinarno obravnavo, ki mora biti v skladu s smernicami in mora hkrati upoštevati tudi želje bolnice. Razsejan RD je heterogena skupina bolezni, ki ima različen potek, prognozo in način zdravljenja. Zdravljenje je praviloma bolj učinkovito, če je usmerjeno, to je, če deluje na določeno tarčo v/na tumorski celici. Glede na to priporočila lahko razdelimo v tri skupine: zdravljenje luminalnega RD, zdravljenje trojno negativnega RD (TNRD) in zdravljenje HER2-pozitivnega RD.

Zdravljenje luminalnega RD (pozitivni hormonski receptorji in negativen HER2)

Standardno zdravljenje razsejanega, hormonsko odvisnega RD je HT. To velja tudi za bolnice z zasevki v visceralnih organih. Izjema so bolnice v »visceralni krizi«, to so bolnice z velikim bremenom bolezni v visceralnih organih, pri katerih je potreben hiter odgovor na zdravljenje. Zdravljenje s HT se nekoliko razlikuje glede na to, ali je bolnica pred- ali postmenopavzna.

Zdravljenje postmenopavznih bolnic

Za zdravljenje prvega razsoja ali primarno razsejane bolezni so priporočene različne možnosti, ki so glede učinkovitosti in podprtosti z dokazi enakovredne: tamoksifen, zaviralci aromataze 3. generacije (sterodni: anastrozol, letrozol in nesteroidni: eksemestan) ali fulvestrant. Izbira je odvisna od tega, katero zdravilo je bilo predpisano v okviru dopolnilnega zdravljenja in kakšen je bil interval od uvedbe oz. zaključka dopolnilnega zdravljenja do razsoja. Zaenkrat nimamo na voljo rezultatov raziskav, ki bi kazali na prednost katerega od naštetih zdravil. Prav tako ostaja povsem nedorečen optimalen vrstni red za naslednje linije zdravljenja. Zlasti za kasnejše linije zdravljenja, ko je pogosto splošno stanje zmogljivosti bolnic slabše, je smiselno zdravljenje z megestrol acetatom. Bolnice ga večinoma dobro prenašajo, povrne jim apetit in s tem posredno tudi boljše počutje. Praviloma je vsaka naslednja linija zdravljenja učinkovita krajši čas. Po odpovedi prve linije HT bolnica dobi drugo linijo in nato tretjo itd.

Tudi za te bolnice je standardno zdravljenje HT (izjema so bolnice v visceralni krizi), ki je bodisi tamoksifen ali zaviralec aromataze. Slednjega moramo obvezno kombinirati z agonisti LH-RH (npr. goserelin), s katerimi zavremo hormonsko aktivnost jajčnikov (z zdravili povzročena menopavza ali supresija jajčnikov). Enak učinek ima tudi kirurška odstranitev jajčnikov. Če bi ženski, ki ima še funkcionalno aktivne jajčnike, predpisali zaviralec aromataze v monoterapiji, bi s tem izzvali povečano tvorbo gonadotropinov, posledično povečano tvorbo estrogenov in s tem dosegli ravno obratno od namena HT. Zato je za predmenopavzne bolnice zdravljenje z zaviralci aromataze v monoterapiji ne le neučinkovito, ampak celo škodljivo. Enako kot pri postmenopavznih bolnicah izbira HT za zdravljenje prvega razsoja temelji na vrsti HT, ki jo je bolnica prejela v sklopu dopolnilnega zdravljenja, in časa, ki je minil od uvedbe oz. zaključka dopolnilne HT, le da je zaviralec aromataze treba obvezno kombinirati z agonistom LH-RH ali pred tem kirurško odstraniti jajčnike. Podatkov o uporabi fulvestranta pri predmenopavznih bolnicah je malo. Svetuje se predpisovanje v kombinaciji z agonisti LH-RH oz. po odstranitvi jajčnikov.

Velika težava hormonsko odvisnih RD je rezistenca na HT. Ta je lahko primarna ali pa izhodiščno hormonsko odvisni RD postanejo kasneje hormonsko neodvisni (sekundarna rezistenca). Možna razlaga za ta pojav je aktivacija vzporednih signalnih poti, ki so neodvisne od aktivnosti ER. Ena od takšnih signalnih poti naj bi potekala preko mTOR in v takšnih celicah naj bi zaviralci mTOR (npr. everolimus) obnovili občutljivost tumorskih celic za HT. Kombinirano zdravljenje z everolimusom in zaviralcem aromataze (eksemestanom) je danes možen način zdravljenja bolnic s hormonsko odvisnim razsejanim RD po napredovanju bolezni ob nesteroidnem zaviralcu aromataze. Vendar strokovnjaki opozarjajo na previdnost, saj je kombinacija pomembno bolj toksična, zlasti za starejše, poleg tega dodatek everolimusa prinese le izboljšanje časa do napredovanja bolezni (PFS), ne tudi izboljšanja celotnega preživetja (OS).

Izhodiščno hormonsko odvisne tumorske celice postopoma postajajo vse manj občutljive na HT. Ko izčrpamo vse možnosti HT, te bolnice zdravimo enako kot bolnice s TNRD, to je s KT, čeprav je odziv pogosto slab.

Zdravljenje TNRD

Edina standardna možnost zdravljenja bolnic z razsejanim TNRD je zaenkrat zdravljenje s KT. Za prvo linijo je priporočeno zdravljenje z antraciklini. Če je bolnica antracikline že dobila v okviru dopolnilnega zdravljenja, so za naslednjo linijo priporočeni taksani in ob nadaljnjih napredovanjih zaporedno eden od naštetih citostatikov: kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, eribulin, liposomalni doksorubicin, kombinacija CMF in drugi. Optimalen vrstni red ni poznan in je odvisen od številnih dejavnikov, ki jih je treba upoštevati pri izbiri: stanje zmogljivosti bolnice, spremljajoče bolezni, odziv in prenašanje predhodnega zdravljenja, obseg maligne bolezni, značilnost maligne bolezni (prisotnost mutacije *BRCA*), dostopnost do zdravljenja v okviru kliničnih raziskav, dostopnost do zdravljenja glede na oddaljenost od bivališča ter želja bolnice (terapija per os, alopecija...). Navedeni dejavniki so dinamični, zato je tudi izbira optimalnega zdravljenja dinamičen proces. Zdravljenje praviloma poteka do napredovanja bolezni oz. do pojava neželenih učinkov, ki omejujejo nadaljnje zdravljenje.

Ko govorimo o TNRD, je treba poudariti, da je to heterogena skupina bolezni. Pri odločitvi o zdravljenju je glede na današnje poznavanje te podvrste RD pomembno, ali gre za bolezen, ki je povezana z mutacijo *BRCA*. Raziskave so pokazale, da so ti raki bolj občutljivi na zdravljenje s KT na osnovi platine (npr. karboplatin, cisplatin).

Za bolnice, ki so prejele že več linij KT, in za tiste v slabšem splošnem stanju zmogljivosti je primerna metronomična KT. To je neprekinjeno zdravljenje z nizkimi odmerki KT. Največ je podatkov o učinkovitosti kombinacije metotreksata in ciklofosfamida. Raziskave potekajo tudi za druge kombinacije oziroma citostatike (vinorelbin, kapecitabin).

Zdravljenje *HER2*-pozitivnega RD

Prihod zdravil anti-*HER2* je močno spremenil naravni potek *HER2*-pozitivnega RD. Nekoč hitro napredujoča in agresivna bolezen je danes postala obvladljiva in bolnice z razsejanim *HER2*-pozitivnim RD danes lahko živijo vrsto let.

Trenutno standardno zdravljenje bolnic z razsejanim *HER2*-pozitivnim RD, ki predhodno še niso bile zdravljene z zdravili anti-*HER2* (primarno razsejana bolezen ali prvi razsoj bolezni brez predhodnega zdravljenja anti-*HER2*), je kombinacija dveh zdravil anti-*HER2* (pertuzumaba in trastuzumaba) in ke-

moterapije (KT) na osnovi taksanov (paklitaksel, doceteksel, nab-paklitaksel). Za bolnice s **t. i. trojno pozitivnim RD** (pozitivni estrogenski (ER) in progesteronski (PR) receptorji in pozitiven HER2) je za prvi red zdravljenja razsejana bolezn primerna kombinacija zdravila anti-HER2 in KT, po zaključenem zdravljenju s KT pa je smiselno nadaljevati s kombinacijo zdravila anti-HER2 in HT. Za izbrane bolnice (starejše in asimptomatske bolnice z majhnim bremenom bolezni) je lahko ustrezna izbira tudi samo kombinacija zdravila anti-HER2 (trastuzumab ali lapatinib) in HT (brez predhodne KT).

V naslednji liniji sistemskega zdravljenja je priporočen trastuzumab-emptanzin (ki je kombinacija citostatika in trastuzumaba; citostatik se sprosti v tumorski celici, ki prekomerno izraža HER2). Če trastuzumab-emptanzin ni dosegljiv, je priporočena kombinacija lapatiniba in kapecitabina.

Podatkov o optimalnem zdravljenju v nadaljnjih redih je malo. Priporočeno je nadaljevanje zdravljenja z zdravili anti-HER2 v kombinaciji z različnimi citostatiki: taksani (če niso bili predpisani že predhodno), navelbinom, kapecitabinom, cisplatinom. Ena od možnosti je tudi kombinacija samo dveh zdravil anti-HER2 brez KT (trastuzumab in lapatinib), ki je pri predhodno obsežno zdravljenih bolnicah celo izboljšala OS.

Čas trajanja zdravljenja z anti-HER2 zdravili ni dorečen. Priporočeno je zdravljenje do napredovanja bolezni, nato menjava KT oz. HT in nadaljevanje z enakim ali drugim zdravilom anti-HER2. Za bolnice, pri katerih je dosežena popolna remisija bolezni in ta traja več let, nekateri menijo, da je ena od možnosti tudi prekinitev zdravljenja, vendar le ob predpogoju, da je anti-HER2 zdravljenje možno ponovno uvesti ob ponovitvi bolezni. Pred tako odločitvijo je potreben izčrpen pogovor z bolnico, ki jo je treba seznaniti s pomanjkljivimi dokazi o varnosti takšnega ukrepa.

Dodatne dileme pri bolnicah z razsejanim RD

Zasevki v možganih, centralnem živčnem sistemu (CŽS)

Zasevki v CŽS so velika težava zlasti pri določenih podtipih raka: TNRD in HER2-pozitiven RD. Če ima bolnica solitaren zasevek ali oligometastatsko bolezen v CŽS, je smiselno lokalno zdravljenje: klasična operativna odstranitev zasevka ali stereotaktično obsevanje, čemur sledi obsevanje cele glave. Za bolnice s HER2-pozitivnim RD velja, da se sistemsko zdravljenje ne spreminja, če napredovanja bolezni drugje, to je zunaj CŽS, nismo potrdili. Če je CŽS prvo mesto razsoja, pa je potrebna ponovna uvedba trastuzumaba ob predhodnem/

sočasnem lokalnem zdravljenju. Takšen pristop je pokazal izboljšanje OS. Uporaba bisfosfonatov ali denosumaba («bone modifying agents») Pri bolnicah z obsežnimi skeletnimi zasevki je poleg specifičnega onkološkega zdravljenja svetovana uporaba zdravil za kostno zdravje (bisfosfonati ali denosumab). Če ni kontraindikacij, je dodatno priporočen tudi vitamin D in kalcij. Nimamo odgovora na vprašanje, kateri bisfosfonat je boljši in ali je boljše izbira bisfosfonat (npr. zolendronska kislina, ibandronat...) ali denosumab. Infuzije zolendronske kisline na tri mesece se niso pokazale za slabše v primerjavi z mesečnimi. Denosumab enkrat mesečno naj bi bil nekoliko bolj učinkovitost in zaradi podkožnega vnosa lažje prenosljiv. Optimalen čas trajanja zdravljenja zaenkrat ni znan, vendar daljše trajanje pomeni več zapletov (eden najtežjih je osteonekroza čeljusti).

Zaključek

Razsejani RD je neozdravljiva bolezen, vendar ob ustreznem zdravljenju nekatere bolnice lahko dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2- pozitivnim RD. Kljub temu zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, za bolnice in njihove svojce predstavlja veliko psihično breme in stigmo.

Priporočena literatura

1. Cardoso F et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21:242-52.
2. Cardoso F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014; 23:489-502.
3. Puglisi F et al. Current challenges in HER2-positive breast cancer. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2016; 98:211-21.
4. Franco L et al. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem* 2015; 6: 231-239.
5. Munzone E et al. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:631-44.

Obsevanje pri razsejanem raku dojk

Andreja Gojkovič Horvat, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo

Izvleček

Obsevanje je vrsta lokalnega zdravljenja, s katerim pri bolnicah z razsejanim rakom dojk lajšamo težave, ki jih povzroča razraščanje zasevka/ov. Pri paliativnem obsevanju predpišemo manjše število zaporednih odmerkov obsevanja z višjo dnevno dozo, prejeta skupna doza je nižja. Obsevanje učinkovito lajša bolečine zaradi zasevkov v kosteh, možganih in mehkih tkivih, zmanjša ali prepreči pojav nevroloških simptomov, ki jih povzročajo zasevki v možganih in na možganskih ovojnicah ter ob pritisku na hrbtenjačo ali živčne korenine, zaustavlja krvavitev, preprečuje nastanek tumorske razjede in preprečuje zaporo votlih organov. Neželeni učinki te vrste zdravljenja so blagi in prehodni, omejeni na obsevano področje. Paliativno obsevanje v kratkem času omili ali odpravi težave in s tem bistveno pripomore k boljši kakovosti življenja.

Uvod

Večina bolnic z razsejanim rakom dojk potrebuje ob sistemskem zdravljenju vsaj enkrat v poteku bolezni tudi lokalno zdravljenje z obsevanjem (radioterapijo). To je zdravljenje z visokoenergijskimi žarki (ionizirajoče sevanje), ki povzročijo poškodbo in s tem propad tumorskih celic.

Obsevanje z namenom lajšanja težav, ki jih povzroča razraščanje zasevka/ov, imenujemo paliativno obsevanje. V primerjavi z obsevanjem z namenom ozdravitve pri paliativnem obsevanju predpišemo manjše število zaporednih dnevnih odmerkov obsevanja (frakcij) z višjo dozo, prejeta skupna doza obsevanja pa je nižja. S tem dosežemo zmanjšanje tumorske mase, protivnetno in protibolečinsko delovanje, zmanjšanje otekanja in sekrecije in posledično hitro omilitev simptomov. S to vrsto zdravljenja želimo izboljšati kakovost življenja bolnic in jih čim manj obremenjevati s samim zdravljenjem.

Potek paliativnega obsevanja

Običajno se indikacija za zdravljenje s paliativnim obsevanjem poda ob obravnavi na multidisciplinarnem konziliju. Pred obsevanjem se zdravnik radioterapevt po pogovoru, kliničnem pregledu in pregledu dokumentacije skupaj z bolnico dokončno odloči o izvedbi obsevanja. Število frakcij in izbira tehnike obsevanja je odvisna od bolničinega splošnega stanja, razširjenosti bolezni, prognoze, predhodnega in v naprej predvidenega zdravljenja. Za izvedbo obsevanja je potrebno sodelovanje bolnice in zmožnost ležanja vsaj 10–15 minut. Sledi priprava obsevalnega polja, ki jo bolnica opravi na simulatorju. Glede na izbrano tehniko obsevanja pripravo opravimo na rentgenskem diaskopskem aparatu ali na računalniškem tomografu (CT-simulator). V izbranih primerih zarišemo obsevalno polje na obsevalnem aparatu.

Obsevanje največkrat izvajamo na visokoenergijski obsevalni napravi – linearnem pospeševalniku, bolj površinsko ležeče zasevke pa lahko obsevamo na ortovoltni rentgenski napravi.

Pri paliativnem obsevanju najpogosteje predpišemo eno ali pet frakcij, redkeje pa deset ali več. Kadar se odločimo za obsevanje z eno frakcijo, celoten postopek obsevanja opravimo v istem dnevu.

Indikacije za paliativno obsevanje

Obsevanje učinkovito lajša bolečine zaradi zasevkov v kosteh, možganih in mehkih tkivih, zmanjša ali prepreči pojav nevroloških simptomov zaradi zasevkov v možganih in na možganskih ovojnicah ter ob pritisku na hrbtenjačo ali živčne korenine, zaustavlja krvavitev, preprečuje nastanek tumorske razjede in razrešuje oziroma preprečuje zaporo votlih organov.

Kostni zasevki

Pri razsejanem raku dojke so kostni zasevki najpogostejša indikacija za paliativno obsevanje. Lahko so osteolitični, osteoplastni ali mešani. Cilj obsevanja je zmanjšati ali odpraviti bolečine, rekalcifikacija kosti, zmanjšati tveganje za patološki zlom in preprečiti razvoj plegije.

Nezapletene boleče kostne zasevke (brez zloma, nevroloških izpadov) običajno obsevamo z enim ali največ petimi odmerki obsevanja (1x8 Gy, 5x4 Gy). Pri okoli 80 % bolnic se v obdobju 1–3 tednov po obsevanju zmanjšajo bolečine in s tem potreba po protibolečinskih zdravilih. Rekalcifikacija kosti pa je rent-

gensko vidna šele 4–6 mesecev po obsevanju. Obsevanje lahko ponovimo ob ponovnem pojavu bolečine v že obsevanem področju.

Kirurško zdravljenje s stabilizacijo je smiselno, kadar zaradi zasevka grozi ali nastane patološki zlom na dolgih kosteh ali ko po zlomu vretenca kostni odlomek vtiska v hrbtenjačo. Po posegu sledi obsevanje največkrat s petimi do desetimi frakcijami (5x4 Gy, 10x3 Gy).

Utesnitev hrbtenjače

Utesnitev hrbtenjače je urgentno stanje v onkologiji in zahteva takojšnje ukrepanje v 24 urah od nastopa nevroloških simptomov in znakov. Povzroča jo razraščanje kostnega zasevka v hrbtenični kanal ali zasevek v samem hrbteničnem kanalu. Namen zdravljenja je ohraniti sposobnost hoje, kontinenco za blato in vodo ter s tem boljšo kakovost življenja.

Večinoma se v razvoju utesnitve hrbtenjače pojavijo bolečine v hrbtu ter različni nevrološki simptomi in znaki (oslabelost v okončinah, mravljinčenje, inkontinenca, spastičnost, hiperrefleksija).

Pomembno je zgodaj prepoznati stanje in čimprej opraviti diagnostične preiskave – če je le mogoče, pregled nevrologa za določitev nivoja lezije, slikanje z magnetno resonanco (MR) in po opravljeni slikovni diagnostiki predstavitev kirurgu (ortoped, travmatolog, nevrokirurg) za morebitno možnost dekompresije. Takoj je treba začeti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se kirurg za poseg ne odloči, sledi nujno obsevanje s petimi ali desetimi frakcijami. Obolelo področje obsevamo tudi po opravljeni dekompresiji.

Izhod zdravljenja je v največji meri odvisen od trajanja pareze, zmožnosti hoje, hitrosti napredovanja simptomov in splošnega stanja bolnice. Ob še ohranjeni zmožnosti hoje pred pričetkom obsevanja je 80–% verjetnost, da bo bolnica po zaključenem obsevanju hodila. Pri že nastali paraparezi se verjetnost zmanjša na 40 %, pri paraplegiji pa na 7 %.

Možganski zasevki in karcinoza možganskih ovojnic

Zasevki v možganovini se pojavijo pri 10–40 % bolnic z razsejanim rakom dojk, redkeje karcinoza možganskih ovojnic (pri 1–5 % bolnic).

Prizadetost osrednjega živčevja se kaže običajno z glavobolom, nevrološkimi izpadi, kognitivnimi motnjami in tudi epileptičnimi napadi. Za potrditev razsoja je treba opraviti CT- in/ali MR-slikanje.

Možganske zasevke in karcinozo možganskih ovojnic obsevamo ob dodatnem

zdravljenju s kortikosteroidi, v izbranih primerih je pred obsevanjem smiselna kirurška odstranitev zasevka. Ob številnih zasevkih obsevamo celotno možganovino s petimi ali desetimi frakcijami. Kadar se na MR-posnetku pokaže solitaren zasevek, je izbira zdravljenja odvisna od velikosti in lege zasevka. Možna je kirurška odstranitev ali obsevanje z visoko natančnostjo (stereotaktično obsevanje), čemur običajno sledi obsevanje celotne možganovine. Ob omejenem številu (3–4) manjših zasevkov (do 3 cm) je v izbranih primerih prav tako možno stereotaktično obsevanje.

Ostali zasevki

Za paliativno obsevanje se prav tako odločimo, kadar zasevki v bezgavkah ali visceralnih organih povzročijo delno ali popolno zaporo votlih organov, kadar kožni ali podkožni zasevki ulcerirajo in nastane tumorska razjeda z neprijetnim vonjem ter obilno sekrecijo ali ob krvavečih zasevkih.

Neželeni učinki

Neželeni učinki zaradi paliativnega obsevanja so največkrat blagi in prehodni ter omejeni na področje obsevanja. Nekaj ur po obsevanju možganovine se lahko pojavijo glavobol, slabost in tudi bruhanje. Nekaj dni po končanem obsevanju pričnejo izpadati lasje. Izguba las je pogosto delna, lahko popolna, običajno pa prehodna. Obsevanje področja vratu, prsne hrbtenice in mediastinuma povzroči prehodno vnetje sluznic žrela in/ali požiralnika. Slabost, bruhanje in driska se lahko pojavijo ob obsevanju zasevkov v trebušnem ali medeničnem predelu zaradi draženja sluznic prebavnih organov. Na obsevani koži se največkrat pojavi blaga rdečina, lahko porjavlost in drobno luščenje. Za omilitev neželenih učinkov svetujemo splošne ukrepe – dovolj počitka, zadostno prehrano in vnos tekočin ter ob tem glede na izražene simptome predpišemo zdravila (analgetike, kortikosteroide, antiemetike).

Zaključek

Paliativno obsevalno zdravljenje v kratkem času učinkovito zmanjša ali odpravi simptome in znake, ki jih povzročajo zasevki. S tem načinom lokalnega zdravljenja bistveno pripomoremo k boljši kakovosti življenja bolnic z razsejanim rakom dojk.

Priporočena literatura

1. Samant R, Chuen Chiang Gooi A. Radiotherapy basics for family physicians. *Can Fam Physician* 2005;51:1496–1501.
2. Van Oorshot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P. Palliative Radiotherapy– New Approaches. *Semin Oncol* 2011;38:443–449.
3. Feyer P, Steingraeber M. Radiotherapy of Bone Metastasis in Breast Cancer Patients – Current Approaches. *Breast care* 2012;7:108–112.
4. Sharma S, Hertan L, Jones J. Palliative Radiotherapy: Current Status and Future Directions. *Semin Oncol* 2014;41:751–763.
5. Borštnar S in sod. Razsejan rak dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2013.

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje – dedni rak dojk

Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., Ana Blatnik, dr. med., znan. svet. dr.
Srdjan Novaković, dr. Erik Škof, dr. med., prof. dr. Janez Žgajnar, dr.
med.

Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitem svetu. V Sloveniji vsako leto zbolijo nekaj več kot tisoč dvesto žensk. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika za raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza.

Kadar ima ženska sorodnico z rakom dojk v prvem kolenu, ima dva- do trikrat večjo ogroženost za raka dojk kot ženska, ki raka dojk v družinski anamnezi nima. Ogroženost ženske pa je tem večja, čim mlajša je sorodnica, ki je zbolela za rakom dojk. Med bolnicami, ki navajajo pozitivno družinsko anamnezo, teh je okoli 25 %, jih ima le manjšina lastnosti visoko ogroženih družin. Mednje sodijo: nizka starost ob diagnozi, bilateralnost, pojavljanje raka v več generacijah, rak dojk pri moških. Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk zasledimo obsežno družinsko anamnezo, kjer bolnice navajajo več sorodnikov v več generacijah, ki so prav tako zboleli za rakom dojk. Raka dojk v teh družinah povezujemo z dedovanjem genske okvare. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nastanek dednega raka dojk največkrat povezujemo z dedovanjem mutacij na genih *BRCA1/2*. Za dednega raka dojk pa so lahko odgovorne tudi patogene mutacije na drugih, manj penetrirajočih genih. Pomembno je, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zavedajo večje ogroženosti za raka dojk, lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov, bolne pa poleg preventive lažje soodločajo pri načrtovanju zdravljenja.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitih državah, tudi v Sloveniji. Največkrat se pojavlja sporadično, kar pomeni, da zbolita ena ali dve sorodnici

iz iste družine. Pri jemanju družinske anamneze v smislu raka lahko pri okoli 25 % bolnikih z novo odkritim rakom dojk izvemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolelo več posameznikov v več generacijah. Takim rakom pravimo »družinski raki dojk«. Za to obliko raka dojk običajno zbolijo bolnice v podobni starosti kot bolnice s sporadičnim rakom.

Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo. V teh družinah najdemo več sorodnic v več generacijah, ki so zbolele za rakom dojk. Velikokrat navedejo tudi podatek, da se v družini pojavlja rak jajčnikov. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let, zbole vajo od deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo prirojeno gensko okvaro na enem izmed genov, ki so povezani z dednim rakom dojk. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nastanek dednega raka dojk tako povezujemo z dedovanjem patogene mutacije (največkrat na genih *BRCA*). Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje gensko okvaro, je torej večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk tudi razvije. Vse nosilke genskih okvar namreč ne zbolijo za rakom dojk, jih pa zboli velika večina (do 85 % nosilk mutacij na genih *BRCA1/2* do dopolnjenega 85. leta zbolijo za rakom dojk).

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje je namenjena posameznikom in družinam, kjer se rak pojavlja pogosteje in kadar je genetski izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja. Dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, genetski epidemiolog, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, pediater...), medicinska sestra, molekularni biolog in psiholog.

Na posvet je smiselno napotiti:

A. Bolnico oz. bolnika z rakom:

- bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- znana mutacija v družini (mutiran gen, ki ga povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk),
- rak dojk pred 45. letom,
- trojno negativni (TN) rak dojk pred 60. letom,
- dva primarna raka dojk (vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom),
- rak dojk in jajčnikov pri isti osebi,
- rak jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- moški z rakom dojk,
- rak dojk pri bolnici s pozitivno družinsko anamnezo – vsaj ena soro-

dnica z rakom dojk in/ali jajčnikov v prvem ali drugem kolenu (pri dveh bolnicah z rakom dojk v družini mora biti vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom).

B. Zdravega posameznika s pozitivno družinsko anamnezo:

- znana mutacija v družini,
- sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 45. letom,
- sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
- sorodnica v prvem kolenu z dvema primarnima rakoma dojk (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- sorodnica v prvem kolenu z rakom jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali rakom jajčnikov (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- tri ali več sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.

C. Osebna ali družinska anamneza vsaj treh od spodaj naštetih obolenj **po isti krvni veji**, sploh če se pojavljajo pri mlajših bolnikih (diagnoza postavljena pred 50. letom): rak trebušne slinavke, rak prostate, sarkom, adrenokortikalni karcinom, tumor možganov, endometrijski rak, rak ščitnice, rak ledvic, difuzni rak želodca, dermatološke posebnosti (trihilemom, palmoplantarna keratoza, papilomatoza, verukozne papule) – predvsem v kombinaciji z makrocefalijo in hamartomski polipi prebavnega trakta.

V Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje lahko bolnika napoti osebni zdravnik ali zdravnik specialist, ki trenutno obravnava posameznika.

Naj poudarimo, da so na genetski test po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo kriterijem za testiranje (po sklepu multidisciplinarnega konzilija onkološkega genetskega svetovanja in testiranja). Pri odločitvah sledimo trenutno veljavnim mednarodnim smernicam in priporočilom.

Za izračun verjetnosti prisotnosti mutacije v družini imamo na voljo tudi računalniške programe, ki na podlagi različnih matematičnih modelov izračunajo verjetnosti prisotnosti mutacije pri posamezniku in posameznikovo ogroženost za določene vrste raka.

Gena *BRCA1* in *BRCA2*

V družinah, kjer se deduje mutiran gen *BRCA1*, praviloma najdemo več članov družine, ki zbolijo za rakom dojk in/ali jajčnikov že pred 50. letom. Pri nosilcih okvarjenega gena je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojk v svojem življenju, kar 60- do 85-% (pri ženski brez mutacije okoli 10-%) in za rakom jajčnikov 20- do 40-% (pri ženski brez mutacije 1- do 2-%). Tudi pri nosilkah mutiranega gena *BRCA2* opažamo povečano zbolevanje za rakom dojk (ogroženost podobna kot pri *BRCA1*) in rakom jajčnikov; pri slednjem je ogroženost nekoliko nižja kot pri *BRCA1*, in sicer 10- do 20-%. Pač pa je mutacija gena *BRCA2* lahko povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk in raka prostate pri moških. Zdi se tudi, da je mutacija *BRCA2* povezana s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka: trebušne slinavke, želodca in raka ustne votline.

Drugi geni, povezani z višjo ogroženostjo za rak dojk in/ali jajčnikov

V nekaterih družinah, kjer se rak dojk pojavlja pogosteje, je to lahko posledica okvar v genih, povezanih z zmerno zvišano ogroženostjo za pojav te bolezni. Med tovrstne gene prištevamo npr. *PALB2*, *CHEK2* in *ATM*. Nosilke patogenih sprememb v teh in nekaterih drugih genih so približno 2- do 3-krat bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk, pri pozitivni družinski anamnezi pa je ogroženost lahko tudi višja. Na ogroženost pomembno vplivajo dejavniki okolja, zelo verjetno pa tudi določene dodatne, trenutno še neznane ali nezadostno raziskane različice v dednem zapisu. Smernice za spremljanje nosilk genskih sprememb v genih, povezanih z zmerno ogroženostjo za pojav raka dojk, se pomembno razlikujejo od tistih, ki veljajo za nosilke mutacij genov *BRCA*. Ker je o omenjenih genih vsako leto na voljo več podatkov, pričakujemo, da se bodo navodila za spremljanje nosilcev v prihodnosti spreminjala, zato jih je treba redno posodabljeni.

Poleg že omenjenih genov so spremembe v genih, ki so značilni za različne dedne sindrome (npr. *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojk pri nosilcih. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolevalo še za nekaterimi drugimi raki (npr. difuzno obliko raka želodca, različnimi sarkomi, rakom ščitnice, maternice, jajčnikov, črevesja...), pri njih se maligne bolezni praviloma pojavijo prej kot v splošni populaciji.

Pomen izvida genetskega testiranja za izbiro zdravljenja raka dojk in jajčnikov

Izvidi genetskega testiranja so lahko v nekaterih primerih pomembni za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja pri bolnikih, ki so že zboleli za rakom.

1. Pomen izvida genetskega testiranja za načrtovanje kirurškega zdravljenja bolnic z rakom dojk

Raziskave kažejo, da je pri nosilkah mutacij *BRCA*, ki so zbolele za rakom dojk, v sklopu primarnega kirurškega zdravljenja smiselno opraviti obojestransko odstranitev tkiva dojk, saj tovrstno zdravljenje pri njih lahko podaljša dolgoročno preživetje. Obojestransko odstranitev dojk priporočajo tudi pri bolnicah z rakom dojk, ki so nosilke mutacij v genih *CDH1*, *PTEN*, *PALB2* in *TP53*.

2. Pomen izvida genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka jajčnikov

Ob ponovitvi raka jajčnikov, ki je občutljiv na preparate platine, lahko internist onkolog bolnici z znano mutacijo *BRCA* predpiše tarčno zdravilo olaparib (Lynparza™), ki je iz skupine t.i. inhibitorjev PARP. Olaparib je registriran kot vzdrževalno zdravljenje po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, če je bilo zdravljenje s kemoterapijo učinkovito.

Možni preventivni ukrepi pri ženskah z dedno ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ali jajčnikov

Kadar pri posameznici odkrijemo mutacijo na genu, ki je povezan z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ ali jajčnikov oz. drugih rakov, ji to informacijo predamo na genetskem svetovanju. Na posvetu se prav tako pogovorimo o možnih preventivnih ukrepih. V okviru delovanja ambulate za spremljanje visoko ogroženih priporočamo in omogočamo naslednje ukrepe. Zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide lahko odloči za morebitne spremembe, saj se lahko trenutno veljavne smernice v prihodnosti tudi spremenijo:

- mesečno samopregledovanje dojk (10. dan od začetka zadnje menstruacije),
- polletni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 25. letih,
- letna mamografija v kombinaciji z UZ-preiskavo dojk in letno MR-slikanje dojk (pregled dojk z magnetno resonanco od 25. leta dalje, letno mamografija od 30. leta dalje oz. glede na priporočila in mnenje radiologa glede na

- zadnji klinični izvid), izmenjaje na šest mesecev;
- možnost preventivne mastektomije z rekonstrukcijo ali brez (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje);
 - polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom;
 - spremljanje tumorskega označevalca CA 125;
 - možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje),
 - drugi preventivni ukrepi glede na najdeno gensko okvaro.

Ženske lahko spremljamo v okviru ambulantnih pregledov na Onkološkem inštitutu. Prav tako vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Vključena je tudi obravnava pri psihologu.

Prednosti in omejitve genetskega testa, pravno-etični vidik

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za razvoj rakave bolezni in vedo, da so nosilci mutacije na genih, ki so odgovorni za pojav dednega raka dojke in jajčnikov, lahko lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrolnih in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci ogrožajoče mutacije, opustijo pogoste kontrolne preglede in preiskave ter druge preventivne ukrepe. Negativen izid testa lahko tako predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za sorodnike.

Pomembno je tudi poznavanje zdravega načina življenja in sprememba življenjskih navad z namenom zmanjšanja ogroženosti za razvoj rakavih bolezni.

Zaradi zanesljivejšega vrednotenja rezultatov testa je pomembno najprej testirati osebo, ki je najmlajša zbolela v družini, če je to seveda mogoče. Če pri njej najdemo okvaro gena, pri ostalih preiskovanih sorodnikih pa ne, imajo slednji veliko manjšo verjetnost, da so nosilci okvarjenega gena (populacijsko). Rezultati genetskega testa omogočajo natančnejšo oceno ogroženosti, kot jo omogoča samo analiza osebne ali družinske anamneze. Z opravljenimi testi pridobimo včasih tudi informacije o verjetnosti za pojav nekaterih drugih zdravstvenih težav (ne zgolj rakavih obolenj).

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko

spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo bolnika. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezane k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Zaključek

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje in testiranje je namenjena bolnikom in družinam, kjer se rak pojavlja pogosteje. Dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki obravnava družine na rednih mesečnih konzilijih.

Ženske, ki so nosilke patogenih mutacij na genih *BRCA*, so visoko ogrožene z rakom dojk in/ali jajčnikov, okvaro pa lahko tako ženske kot moški prenesejo na svoje potomce. Vse nosilke genskih okvar na genih *BRCA* ne zbolijo za rakom dojk, prav tako se bolezen pojavi pri različnih starostih, zato sklepamo, da so za razvoj raka dojk tudi pri nosilkah potrebni še dejavniki iz okolja, ki vplivajo na penetranco teh genov. Dokaj malo je znanega o vplivih življenjskega sloga, hormonske nadomestne terapije ali peroralne kontracepcije na pojavnost raka dojk pri nosilkah okvarjenih genov. V raziskavah so potrdili, da tako kot pri splošni populaciji tudi pri nosilkah drži, da jemanje peroralne kontracepcije zmanjšuje ogroženost za raka jajčnikov. Premalo pa imamo podatkov o vplivu sprememb življenjskega sloga, kot so na primer prehrana z nizko vsebnostjo maščob, primeren vnos sadja in zelenjave ter redna telesna aktivnost, na ogroženost za raka dojk pri nosilkah genskih okvar na genih *BRCA1/2*.

Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (20.03.2016).
2. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
3. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. May 29 1997;71(5):800-809.

4. National Cancer Institute, Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional>.
5. Ljubljana Onkološki Inštitut. Informacijska zbiranka za paciente - dedni rak dojk in jajčnikov. 2016 (v tisku)
6. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast Cancer Risks in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014,7:497-506.

Rehabilitacija bolnic z rakom dojk

Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Izvleček

S kirurškim posegom, z obsevanjem, s hormoni, citostatiki in/ali biološkimi zdravili lahko povzročimo sopojave in kasne težave ter posledice za bolnico. Če nastanejo, jih lahko z ustrezno rehabilitacijo odpravimo ali vsaj omilimo. Kirurško zdravljenje pogosto zmanjša gibljivost rame in povzroči bolečino, ki postane kronična, če rama ni dobro razgibana, in vodi v nastanek limfedema, depresije in zmanjšane zmožnosti za delo ali invalidnosti. Glavna težava, s katero se sooči skoraj vsaka bolnica med zdravljenjem s citostatiki in po njem, je utrujenost (angl. fatigue), ki je še vedno velik medicinski problem, ki kasneje zelo pogosto vpliva na vsakdanje življenje in delovno sposobnost. Učinkovita analgezija je predpogoj za izvajanje fizioterapije, ki je pomemben del preprečevanja kasnih posledic operativnega posega. Trenutno je ustrezna celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojk zelo pereč problem, saj je ne izvajamo za vse bolnice, ki bi jo potrebovale. Treba bo pripraviti klinične poti za sledenje bolnic z rakom dojk na primarnem in sekundarnem nivoju, da bi čimprej zaznali težave, ki pestijo bolnico, in jo čimprej napotili na ustrezno rehabilitacijo. Zelo pomemben delež rehabilitacije mora biti namenjen zdravemu življenjskemu slogu, predvsem zdravi prehrani in gibanju, in preventivnim programom glede nastanka sekundarnega raka.

Uvod

Posledica večje incidence raka je, da je vsako leto za 5 % več bolnic, ki imajo težave zaradi zdravljenja raka. Sedaj letno v Sloveniji na novo zboli zaradi raka dojk približno 1.300 bolnic. Večina teh bi potrebovala celostno rehabilitacijo, saj bolezen in zdravljenje korenito posežeta v njihovo življenje.

Bolnice z rakom zdravimo lokoregionalno s kirurškim posegom in/ali obsevanjem, sistemsko pa s hormoni, citostatiki in/ali biološkimi zdravili. Vsak način zdravljenja lahko povzroči neželene stranske učinke in kasne težave ter posledice za bolnico. Že pred zdravljenjem in med njim izvajamo ukrepe, da bi

jih čimbolj zmanjšali. Če težave nastanejo, jih lahko z ustrezno rehabilitacijo odpravimo ali vsaj omilimo. V tabeli 1 so navedeni načini zdravljenja in neželeni učinki oziroma zapleti zdravljenja in ukrepi, ki jih izvajamo, da bi omilili ali odpravili težave bolnic.

Tabela 1. Način zdravljenja in neželeni učinki oziroma zapleti (modificirano po MD Anderson: <https://www.mdanderson.org/patients-family/life-after-cancer/long-term-effects.html>)

Način zdravljenja	Posledica zdravljenja	Ukrep za preprečevanje
Kirurško zdravljenje	Bolečina	zdravila, fizikalna terapija, podporne skupine, komplementarno zdravljenje
	omejena gibljivost rame	zdravila, fizikalna terapija
	odrevenelost, mravljinčenje	komplementarno zdravljenje
	Limfedem	limfna drenaža, kompresivna rokavica
	spremenjena drža	fizikalna terapija, uporaba modrčka s silikonsko protezo
Kemoterapija	utrujenost (angl. fatigue)	zdrav življenjski slog, podporno zdravljenje
	zgodnja menopavza	zdrav življenjski slog
	Neploidnost	ukrepanje že pred pričetkom zdravljenja
	motnje spomina in učenja	zdrav življenjski slog
	odrevenelost, mravljinčenje	fizikalna terapija, komplementarno zdravljenje
	srčno popuščanje	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje bolezni srca in ožilja
	sekundarni rak	redni kontrolni pregledi, zdrav življenjski slog

Biološka zdravila	srčno popuščanje	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje bolezní srca in ožilja
Hormonsko zdravljenje	Osteoporoza	zdrav življenjski slog, preprečevanje osteoporoze (hoja, zadosten vnos mlečnih izdelkov in vitamina D), zgodnja diagnostika in zdravljenje osteoporoze
	bolečine v sklepih	zdravila (antirevmatiki)
	trombotični zapleti	zdrav življenjski slog
	povečana telesna teža	zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	suha nožnica	lubrikanti
	zmanjšana sla po spolnosti	zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	motnje spomina	zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	Depresija	antidepresivi, psihoterapije, podporne skupine, zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	izpadanje las	zdrava prehrana
Obsevanje	Limfedem	limfna drenaža, kompresivna rokavica
	odrevenelost, mravljinčenje	fizikalna terapija, komplementarno zdravljenje
	srčno popuščanje	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje bolezní srca in ožilja
	Pnevmonitis	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje

Način zdravljenja, posledice in rehabilitacija

Kirurško zdravljenje pogosto zmanjša gibljivost rame in povzroči bolečino, ki postane kronična, če rama ni dobro razgibana, in vodi v nastanek limfedema, depresije in zmanjšane delazmožnosti ali invalidnosti. Po podatkih iz literature ima 1–67 % bolnic z rakom dojk zmanjšano gibljivost v ramenu, 9–28 % zmanjšano moč mišic zgornjega uda, 9–68 % bolečine v ramenu in 3–34 % limfedem. Na podlagi teh podatkov lahko ocenimo, da je v Sloveniji bolnic, ki imajo kronične težave, zagotovo vsaj kakih 4.000. Ocenjujemo, da je bolnic, ki imajo zmerno ali močno izražen limfedem zgornjega uda, v Sloveniji vsaj 800. Glavna težava, s katero se sooči skoraj vsaka bolnica med zdravljenjem s citostatiki in po njem, je utrujenost (angl. fatigue), ki je še vedno velik medicinski problem, ki kasneje zelo pogosto vpliva na vsakdanje življenje in delovno sposobnost. Hormonsko zdravljenje z aromataznimi inhibitorji pogosto povzroči osteoporozo in/ali kronične bolečine v sklepih in mišicah. Vsem tem težavam se lahko izognemo z ustrežno in pravočasno celostno rehabilitacijo, ki se mora začeti takoj ob postavitvi diagnoze in nadaljevati v vseh fazah zdravljenja in še po njem. Odvisno od potreb posamezne bolnice mora zajemati medicinsko, psihosocialno in poklicno rehabilitacijo, ki morajo biti ves čas med seboj koordinirane.

Zaradi kirurškega zdravljenja so bolnice hospitalizirane povprečno od 1–7 dni, v prihodnosti pa se bo večina bolnic zdravila v sklopu dnevne bolnišnice. Že sedaj zdravljenje z obsevanjem in sistemsko zdravljenje večinoma izvajamo ambulantno. Žal pa zaradi prostorskih in kadrovskih omejitev na Onkološkem inštitutu (OI) ne moremo izvajati celostne rehabilitacije.

Bolniška odsotnost

Večina bolnic, zdravljenih samo s kirurškim posegom, je z dela odsotna dva meseca, kadar so samo operirane in obsevane, pa štiri mesece. Po kirurški odstranitvi pazdušnih bezgavk imajo bolnice več težav kot po biopsiji varovalne bezgavke. Podobno imajo bolnice po rekonstrukciji dojk sprva več težav kot bolnice brez rekonstrukcije ali po ohranitveni operaciji. Če je bolnica dodatno zdravljena tudi s citostatiki ali biološkimi zdravili, traja odsotnost z dela približno 9–12 mesecev. Bolnice, ki so prestale bolj agresivno zdravljenje, potrebujejo tudi bolj obsežno rehabilitacijo, saj se med zdravljenjem njihovo splošno zdravstveno stanje pogosto poslabša. Z ustrežno rehabilitacijo želimo doseči, da se zdravstveno stanje bistveno izboljša.

Analgezija in fizioterapija po kirurškem posegu

Pomemben del preprečevanja kasnih posledic operativnega posega je ustrezna predoperativna, perioperativna in pooperativna analgezija in fizioterapija. Učinkovita analgezija je predpogoj za izvajanje fizioterapije. Fizioterapija je del multidisciplinarnega zdravljenja bolnice po operaciji raka dojke, ki omogoči bolnici, da se ji po operativnem posegu čimprej povrne popolna funkcija v operiranem področju, izboljšajo psihofizične sposobnosti in kakovost življenja. Kirurški poseg lahko povzroči zmanjšano gibljivost ramenskega obroča, bolečine, vlek brazgotine, preobčutljivost, mravljinčenje in slabši občutek za dotik kože v predelu pazduhe in nadlahti ter posledično spremeni držo telesa in/ali nastanek limfedema zgornje okončine. Vaje po operaciji raka dojke so pomemben del celostne rehabilitacije, saj bolnicam omogočajo ponovno vzpostaviti popolno gibanje v ramenskem sklepu, izboljšajo mišično moč, preprečujejo nastanek brazgotin in izboljšajo prekrvavljenost tkiva, s čimer dosežemo hitrejšo celjenje rane (tabela 2).

Tabela 2. Splošna navodila za vaje za razgibavanje zgornje okončine in ramenskega obroča

Vaje izvajajte redno, večkrat dnevno;

med vajami bodite pozorne na simetrično držo ramen (vadite pred ogledalom);

vaje izvajajte z obema rokama;

vaje v začetku lahko izvajate tudi v postelji oz. sede na stolu;

vsako vajo ponovite 5- do 10-krat oz. po vaši zmožnosti;

posebej se posvetite gibu ali vaji, ki vam dela največ težav;

gibi naj bodo gladki, izvajajte jih s hitrostjo, ki vam je prijetna;

pri vsakem gibu stojte z vzravnano hrbtenico. Noge pa razmaknite v širini bokov, s stopali trdno na tleh;

končne položaje gibov zadržite nekaj sekund;

če je prisotna bolečina pri vadbi, že vnaprej vzemite tableto proti bolečini;

med vajami ne zadržujte dihanja;

dihajte sproščeno.

Bolnice, ki so imele odstranjene pazdušne bezgavke, napotimo na fizikalno rehabilitacijo v termalno zdravilišče. Tovrstna rehabilitacija ni potrebna pri ostalih bolnicah, razen če onkolog zaradi drugih težav (npr. slaba razgibanost zgornje okončine na operirani strani, periferna nevropatija po citostatikih) presodi, da bi bila koristna.

Bolnicam svetujemo, da posebno pozornost posvetijo vzdrževanju splošne telesne kondicije, izboljšanju psihofizične sposobnosti in kakovosti življenja. Svetujemo, da se čim več gibajo v naravi. Bolnica lahko že takoj po odpustu iz bolnišnice opravlja vse aktivnosti in gospodinjska dela kot pred operativnim posegom, razen po takojšnji rekonstrukciji s tkivnim razširjevalcem. Pri umazanem delu je celo življenje potrebna uporaba zaščitne rokavice. V pooperativnem obdobju bolnice naučimo, kako preprečiti limfedem (tabela 3). Limfedem zdravimo samo, če do njega pride. Prej ko začnemo z zdravljenjem, bolj je zdravljenje učinkovito.

Po zdravljenju je predvsem pri bolnicah, ki imajo nižjo izobrazbo, še več let po končanem zdravljenju zaradi raka zelo pogosta odsotnost z dela (absentizem), ki se zelo pogosto konča z invalidsko upokojitvijo. Po drugi strani pa tudi bolj izobražene bolnice po zdravljenju s hormoni ali citostatiki dosti težje opravljajo svoje delo v službi in so zelo pogosto na bolniškem dopustu ali pa se invalidsko upokojijo.

Tabela 3. Navodila NCCN za bolnike glede preprečevanja limfedema

Izogibaj se jemanju krvi ali nastavitvi kanala na okončini, na kateri je bila napravljena limfadenektomija.

Ne dovoli stalnega merjenja arterijskega tlaka na tej okončini.

Če si v bolnišnici, povej vsem zdravstvenem delavcem o tej okončini.

Če je roka otekla ali imaš v njej občutek teže, tega ne ignoriraj, pač pa nemudoma povej to svojemu zdravniku.

Če je treba, nosi dobro ukrojeno kompresivno rokavico.

Nosi zaščitno rokavico, ko vrtnariš in delaš stvari, pri katerih bi si lahko poškodoval kožo.

Celostna rehabilitacija

Doslej celostne rehabilitacije v Sloveniji nismo izvajali. Le manjši delež bolnic je bil deležen fizioterapije, analgezije in psihosocialne rehabilitacije na Onkološkem inštitutu, ki jo je koordiniral onkolog, in v UKC Ljubljana, kjer jo je vodil fiziater. Onkološki inštitut ima glede na potrebe po rehabilitaciji premajhno število zaposlenih in nepopoln tim (ima le nekaj socialnih delavk, psihoonkologov, fizioterapevtov ter strokovnjakov za analgezijo, nima pa fiziatra, delovnih terapevtov in strokovnjakov za poklicno rehabilitacijo).

Trenutno je ustrezna celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojke zelo pereč problem, saj po specifičnem onkološkem zdravljenju pogosto pride do kronične bolečine, nastanka limfedema in kronične utrujenosti, kar vodi v nespečnost, depresivnost, absentizem in se zelo pogosto konča z invalidsko upokojitvijo. Z ustrezno celostno rehabilitacijo, ki bo vključevala tudi psihosocialno in poklicno rehabilitacijo, bo breme posledic zdravljenja bistveno manjše, kar bo bistveno zvečalo kakovost življenja bolnic. V programu rehabilitacije bomo bolnice naučili tudi zdravega življenja, se pravi vsakodnevne fizične aktivnosti, zdrave prehrane in izogibanja škodljivih razvad, kar vpliva tudi na delež ponovitev raka dojke. Celostna rehabilitacija bistveno vpliva na kvaliteto življenja, lahko tudi na daljše preživetje bolnic z rakom dojke. Prav zdrav način življenja zelo vpliva na preprečevanje kasnih posledic hormonskega zdravljenja bolnic z aromataznimi inhibitorji, saj aromatazni inhibitorji povzročajo osteoporozo. Bolnice z rakom dojke imajo bolj pogosto anksioznost kot bolnice z drugimi raki, kar lahko preprečimo z ustreznim zdravljenjem oziroma rehabilitacijo.

Zaključek

Čimprej bo treba organizirati za vse bolnice z rakom dojke celostno rehabilitacijo, ki se bo izvajala v celi državi. Pripraviti moramo klinične poti za sledenje bolnic z rakom dojke na primarnem in sekundarnem nivoju, da bi lahko čimprej zaznali težave, ki pestijo bolnico, in jo čimprej napotili na ustrezno rehabilitacijo. Celostno rehabilitacijo lahko izvaja samo interdisciplinarni tim, v katerem morajo sodelovati onkologi, fiziatr in številni drugi strokovnjaki. Zelo pomemben delež rehabilitacije mora biti namenjen zdravemu življenjskemu slogu, predvsem zdravi prehrani in gibanju, in preventivnim programom glede nastanka sekundarnega raka. Samo po sebi umevno je, da bi se v dejavnosti na vseh nivojih celostne rehabilitacije morala aktivneje kot doslej vključevati društva bolnikov in civilne družbe.

Priporočena literatura

1. <https://www.mdanderson.org/patients-family/life-after-cancer.html>
2. Dent SF, Gaspo R, Kissner M, Pritchard KI. Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):295-310.
3. Bešić N. Bolnice z rakom dojk in rehabilitacija - vidik onkološkega kirurga. *Rehabilitacija* 2008; 7, suppl. 2: 68-72.
4. Lahajnar-Čavlović S. Bolečina po operaciji raka dojk: Rezultati raziskave med bolnicami na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. *Onkologija* 2007; 9(2):114-8.
5. Milakić-Snoj Z, Ličina M. Depresija pri bolnikih z rakom. *Onkologija*, 2002; 9(2): 50-54.

Sledenje bolnic z rakom dojk

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Izvleček

Namen sledenja bolnic z rakom dojk je odkrivanje zgodnje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk, obvladovanje kratko- in dolgoročnih posledic zdravljenja, spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja in promocija zdravega življenjskega sloga. Pogostnost kontrol je odvisna od ogroženosti za ponovitev bolezni. Večina bolnic ima nizko ogroženost za ponovitev bolezni. Te bolnice sledimo na šest mesecev prva tri leta, nato enkrat letno. Bolnice z višjo ogroženostjo za ponovitev (npr. hormonsko neodvisni raki, lokalno napredovali raki) sledimo bolj pogosto. Anamneza in klinični pregled sta osnova vsake kontrole, enkrat letno pa opravimo tudi mamografijo. Bolnice, ki so na zdravljenju s tamoksifenom, napotimo enkrat letno tudi na pregled h ginekologu (ultrazvočni pregled maternične sluznice), bolnice, ki se zdravijo z aromataznimi inhibitorji, pa na merjenje kostne gostote. Sledenje z laboratorijskimi preiskavami, slikanjem prsnih organov, scintigrafijo skeleta, UZ trebuha in drugimi preiskavami ne izboljša preživetja pri asimptomatskih bolnicah, zato te preiskave opravimo le, če so navzoči klinični simptomi in znaki, sumljivi za ponovitev bolezni.

Uvod

Leta 2012 je bilo v Sloveniji 14.730 bolnic z rakom dojk, od tega 13.467 vsaj eno leto po diagnozi. Velika večina teh bolnic je brez znakov za ponovitev bolezni. Te bolnice potrebujejo redno sledenje z namenom odkrivanja zgodnje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk. Poleg tega je sledenje potrebno za obvladovanje kratkoročnih in dolgoročnih posledic zdravljenja, spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja (hormonska terapija) in promocijo zdravega življenjskega sloga.

Pogostnost sledenja

Optimalna pogostnost sledenja bolnic z rakom dojk ni poznana, zato obstaja velika variabilnost med različnimi onkološkimi centri. Pogostnost sledenja prilagajamo glede na ogroženost za ponovitev bolezni v določenem časovnem obdobju. Znano je namreč, da so bolnice s hormonsko neodvisnim rakom dojk bolj ogrožene za ponovitev bolezni kot bolnice s hormonsko odvisnim rakom dojk, vendar pa je vzorec ponavljanja različen. Bolnice s hormonsko neodvisnim rakom imajo večjo verjetnost zgodnje ponovitve bolezni, zato jih intenzivneje spremljamo v prvih petih letih. Bolnicam s hormonsko odvisnim rakom se na splošno bolezen ponovi redkeje, vendar pa lahko tudi kasno, po več kot petih letih, tudi desetletjih po primarnem zdravljenju. Tudi bolnice z lokalno napredovalim rakom dojk so bolj ogrožene za ponovitev bolezni in temu primerno prilagodimo intenzivnost sledenja. Nasprotno pa je ogroženost za ponovitev bolezni pri bolnicah z majhnimi, hormonsko odvisnimi raki (večina bolnic) majhna, zato je spremljanje manj intenzivno.

Na Onkološkem inštitutu (OI) sledimo bolnice z rakom dojk, ki nimajo znakov bolezni, na 3–6 mesecev prva tri leta po operaciji, na 6–12 mesecev od tretjega do petega leta po operaciji, nato pa enkrat letno (tabela 1). Po petletnem obdobju oz. po zaključenem zdravljenju s hormonsko terapijo lahko sledenje prevzamejo centri za bolezen dojk zunaj OI, razen če ne gre za visoko ogrožene bolnice in nosilke mutacij genov, povezanih z visoko ogroženostjo za nastanek raka dojk. Na sledenju na Onkološkem inštitutu ostanejo tudi bolnice z metastatsko boleznijo.

Vsebina sledenja

Tako kot optimalna pogostnost sledenja tudi optimalna obravnava bolnika na posamezni kontroli ni poznana. Najpomembnejša sestavna dela kontrol sta anamneza in klinični pregled ter mamografija.

Anamneza in klinični pregled

Anamneza in klinični pregled sta ključna sestavna dela vsake kontrole. V anamnezi smo pozorni na simptome, povezane s ponovitvijo bolezni (npr. lokalizirana bolečina v skeletu, kašelj, dispneja, izguba telesne teže, glavobol...), simptome, povezane s posledicami zdravljenja (npr. menopavzalni simptomi ob zdravljenju s hormonsko terapijo, vaginalna krvavitev ob zdravljenju s ta-

moksifenom, nevropatska bolečina v operiranem področju...), spremembe v družinski anamnezi (npr. pojav raka jajčnikov v družini, ki vzbudi sum, da se v družini pojavlja dedni rak).

Pri kliničnem pregledu opišemo stanje zmogljivosti bolnika in lokoregionalni status. Pozorni smo na zatrdline in spremembe na koži prizadete dojke (če je ohranjena) oz. torakalne stene (če je bila opravljena mastektomija), kontralateralne dojke, obeh pazduh in supraklavikularnih kotanj. Opravimo tudi pregled drugih organskih sistemov. Pri bolnicah, ki so imele odstranjene pazdušne bezgavke, smo pozorni tudi na morebiten limfedem.

Slikovna diagnostika dojk

Osnovna slikovna preiskava dojk, ki jo opravljamo v okviru sledenja bolnic z rakom dojk, je mamografija. Namen opravljanja rednih mamografij je zgodnje odkrivanje lokalnih ponovitev bolezni in novih primarnih tumorjev bodisi v isti ali drugi dojki. Mamografijo opravljamo enkrat letno. Smiselna je tudi pri starejših bolnicah, ki so še v dobri kondiciji. Raziskava več kot 1.800 bolnic, starejših od 65 let, z rakom dojk stadija I in II je namreč pokazala, da redna mamografija zmanjša možnost za smrt zaradi raka dojk tudi v tej starostni skupini.

Ostalo slikovno diagnostiko dojk (ultrazvok, magnetna resonanca) opravljamo izjemoma, predvsem z namenom razjasnitve mamografsko neznčilnih sprememb. Izjema so bolnice z mutacijo gena *BRCA*, ki jih sledimo tudi z magnetno resonanco (mamografija/ultrazvok in magnetnoresonančno slikanje izmenjaje na šest mesecev).

Obvladovanje kratkoročnih in dolgoročnih posledic zdravljenja

Najpomembnejše kratko- in dolgoročne posledice zdravljenja raka dojk so:

- Menopavzni simptomi (vročinski oblivi, suha nožnica...): nastanejo zaradi zdravljenja s kemoterapijo (predmenopavzalne bolnice) ali hormonsko terapijo (ne glede na menopavzni status). Zdravljenje tovrstnih težav s hormonsko nadomestno terapijo je kontraindicirano. Za lajšanje težav z vročinskimi oblivi lahko priporočimo zdravljenje z gabapentinom, SSRI – *Selective serotonin reuptake inhibitor* oz. SNRI – *Selective norepinephrine reuptake inhibitor* (ne pri bolnicah, ki prejema tamoksifen) ali akupunkturo. Varnost lokalne estrogenske terapije za lajšanje težav s suho nožnico ni poznana, zato jo raje odsvetujemo.

- Mineralna kostna gostota: bolnice z rakom dojk imajo zvišano ogroženost za pojav osteoporoze zaradi prezgodnje menopavze in/ali zdravljenja z aromataznimi inhibitorji. Tem bolnicam svetujemo uživanje vitamina D, redna merjenja kostne gostote in uvedbo specifičnega zdravljenja glede na izvid.
- Predrakave in rakave spremembe na maternični sluznici: tamoksifen zviša verjetnost za nastanek tovrstnih sprememb, zato so ob zdravljenju s tamoksifenom potrebne letne ginekološke kontrole z endovaginalnim UZ.
- Limfedem: priporočimo nošnje elastične rokavice in redne limfne drenaže.

Promocija zdravega življenjskega sloga

Bolnice pogosto vprašajo, kaj lahko same storijo, da zmanjšajo možnost za ponovitev bolezni. Sprememba življenjskega sloga je učinkovit način za izboljšanje fizičnega in psihičnega počutja bolnic z rakom dojk. Poleg tega so raziskave pokazale, da redna telesna vadba, vzdrževanje primerne telesne teže in omejitev uživanja alkoholnih pijač zmanjšujejo ogroženost za ponovitev bolezni in smrt pri teh bolnicah.

Ob kontrolah bolnice tudi spodbujamo, da se držijo predpisanega zdravljenja in da se odzovejo na vabilo za presejalne programe za zgodnje odkrivanje raka (SVIT, ZORA).

Laboratorijske preiskave (jetrni test, tumorski označevalci CA 15-3, CEA, CA 27.29) in slikovne preiskave (razen mamografije) v okviru sledenja bolnic z rakom dojk niso indicirane, saj imajo prenizko občutljivost in specifičnost. Metaanaliza dveh randomiziranih raziskav je namreč dokazala, da aktivno sledenje z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami pri asimptomatskih bolnicah ne izboljša preživetja v primerjavi s sledenjem s kliničnim pregledom in mamografijo (HR: 0,96, 95-% CI: 0,80-1,15). Poleg tega je znano, da z zgodnejšo diagnozo metastatske bolezni sicer prej začnemo z zdravljenjem (z vsemi neželjenimi učinki), a to ne izboljša preživetja.

Tabela 1: Priporočilo za sledenje bolnic, zdravljenih zaradi raka dojk.

	Prva 3 leta	3.-5. leto	Po 5. letu
Anamneza in klinični pregled	na 3-6 mesecev	na 6-12 mesecev	1x letno
Mamografija	1x letno		
Laboratorijske preiskave, RTG p.c., sken skeleta, UZ trebuha...	Le ob klinično sumljivih simptomih in znakih		

Literatura

1. Schootman M, Jeffe DB, Lian M e tal. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast cancer Res Treat*, 2008; 111: 489.
2. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25:3001.
3. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD001768.
4. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:611.
5. Ruddy KJ, Partridge AH. Approach to the patients following treatment for breast cancer. In: *UpToDate*, Waltham, MA (dostop opravljen 18.03.2016).

Vloga organizacij bolnic

Mojca Senčar
Tanja Španić
Europa Donna Slovenija

Izvleček

Vloga organizacij bolnikov kot civilne družbe je za bolnika zelo pomembna. Organizacije poznajo in spoznavajo težave bolnikov in njihovih najbližjih. Europa Donna prepoznava potrebe bolnic in bolnikov z rakom dojk, ve, kaj bolniki pričakujejo od zdravnikov in zdravstvenih delavcev, ter spremlja težave bolnikov in išče rešitve za njih.

Ko zboliš

Vsak doživlja bolezen na svoj način. Rak dojk je bolezen, ki običajno ne prizadene samo ženskega telesa. Je bolezen, ki globoko prizadene dušo ženske, omaja njeno samopodobo, ji vzbudi dvom, ali je še vredna ljubezni. Ne prizadene pa samo nje, ampak prizadene njeno okolico, njene najbližje (partnerja, otroke, starše, prijatelje) in tudi širši krog ljudi (sodelavci, sosedje, znanci). Čeprav je danes rak dojk dobro ozdravljiva kronična bolezen, se večina žensk ob spoznanju, da so zbolele za najpogostejšim rakom pri ženskah, znajde v težki situaciji, saj bolezen pride mnogokrat nenadoma in iz polnega zdravja. Prvič začnejo razmišljati o svoji minljivosti, prvič pogledajo smrti v oči, so globoko ranjene in ranljive. Reakcije obolelih so različne. Nekatere se zaprejo vase, se zaprejo celo pred svojimi najbližjimi – partnerji, otroki, prijatelji, druge usodo vzamejo v svoje roke. Poiščejo informacije o bolezni, želijo izvedeti kam po strokovno pomoč, želijo pa tudi informacije in pogovor z ljudmi, ki imajo lastno izkušnjo bolezni. In Europa Donna je ena izmed organizacij, ki pomaga bolnikom z rakom, da se lažje spoprimejo s težavami, ki jim jih je v življenje prinesel rak.

O Europi Donni

Slovenska Europa Donna (ED) je ena izmed številnih zagovorniških organi-

zacij civilne družbe na področju onkologije. Je ena izmed 47 članic evropske zveze ED s sedežem v Milanu. Evropska zveza ED je bila ustanovljena 1994 in je neodvisna, neprofitna organizacija, ki širi osveščenost o raku dojk, podpira prizadevanja za izobraževanje o bolezni, si prizadeva za kakovostno presejanje v evropskem prostoru, optimalno zdravljenje v specialističnih centrih za zdravljenje raka dojk, celostno rehabilitacijo za vse bolnice. Podpira povečanje sredstev za raziskovanje bolezni in vključevanje bolnic v klinične študije.

Slovenska ED je bila kot samostojna organizacija ustanovljena 1997. Slovenska predstavnica Društva onkoloških bolnikov Slovenije je sodelovala že leta 1994 pri ustanovitvi ED 1994 v Milanu.

Danes slovenska ED šteje približno 3.500 članov – bolnic, zdravih žensk in drugih. Sledimo ciljem evropske zveze ED in večino svojega dela posvečamo skrbi za bolnice. Sodelujemo s strokovno in politično javnostjo, mediji ter sorodnimi organizacijami. 4-krat letno izdajamo časopis Novice Europa Donna, organiziramo predavanja, širšo javnost vzpodbujamo k zdravemu življenjskemu slogu in k skrbi za ohranjanje zdravja. Posebno skrb namenjamo bolnikom in njihovim svojcem. Ne samo bolnicam z rakom dojk. Imamo stalno odprte tri svetovalne telefone, možnost osebnega srečanja ali obiska prostovoljke med hospitalizacijo na OI. Nimamo svojih skupin za samopomoč, ki jih ima Društvo onkoloških bolnikov Slovenije odlično organizirane po vsej Sloveniji in v katere se vključujejo tudi bolnice z rakom dojk. Imamo le eno skupino za samopomoč, v katero se vključujejo bolnice, ki so zbolele pred 40. letom. In zakaj samo za mlade? Ker so njihove težave drugačne od težav, s katerimi se srečujejo starejše bolnice.

Želje in pričakovanja bolnikov

Danes so bolniki vedno bolj seznanjeni s svojo boleznijo, z načini in možnostmi zdravljenja, z možnostjo soodločanja o postopkih zdravljenja. Ko zbolijo, si želijo, da bi čim prej prišli v zdravstveno institucijo, ki najbolje zdravi njihovo bolezen. Želijo biti vključeni v svoje zdravljenje od začetka, od diagnostičnih postopkov dalje, in imeti besedo tudi pri sprejemanju odločitev glede zdravljenja, zato jim mora lečeči zdravnik predstaviti vse možne načine zdravljenja, stranske učinke in pričakovane rezultate.

Kaj pričakujejo od zdravnikov in zdravstvenih delavcev?

Pričakovanja so na nek način vedno večja. Od tega, da si želijo, da bodo imeli

zanje dovolj časa, da bodo razumeli njihove strahove, da jim bodo na razumljiv način razložili dejstva o bolezni, o možnostih zdravljenja, težavah ob zdravljenju, kaj lahko pričakujejo po zdravljenju. Med drugim pa tudi, da ne bodo prizadeti, če bo bolnik želel slišati še drugo strokovno mnenje, da bodo spoštovali, če bo bolnik odklonil predlagano zdravljenje, da jim bodo slabo novico povedali na primeren način. Da jim bodo razumljivo in po resnici odgovarjali na vprašanja.

Težave bolnikov

Rak dojke je zagotovo bolezen starejših žensk, pa vendar za rakom dojke zboli letno nekaj več kot 70 žensk, mlajših od 40 let (register raka 2012). Velika večina teh bolnic je povedala, da jih družinski zdravniki niso jemali resno in jih niso napotili naprej takoj in so tako zgubljale dragoceni čas do zdravljenja. Velik problem je še vedno komunikacija. Zdravniki se z bolniki mnogokrat ne pogovarjajo na njim razumljiv način, nimajo dovolj časa zanje. Ne zavedajo se, kako bolnika lahko prizadene časovno napovedovanje preživetja.

Veliko je težav z obvladovanjem stranskih učinkov. Zdravniki nimajo dovolj posluha za lajšanje stranskih učinkov. Večina jih odklanja pogovor o komplementarnih metodah, pa čeprav vemo, da jih uporablja 60-80 % bolnikov. Imajo premalo posluha za težave po zdravljenju, premalo pozornosti je posvečeno preprečevanju limfedema in njegovega zdravljenja. Še bolj pa pogrešajo psihosocialno podporo, ki bi jo moral dobiti vsak bolnik in njegovi svojci že v začetku bolezni, prav tako nasvete o prehrani, telesni aktivnosti po bolezni.

Kaj torej pričakujemo bolniki?

- Zdravljenje v inštitucijah, ki so za raka dojke usposobljene in po možnosti akreditirane.
- Dobro in primerno komunikacijo vseh zdravstvenih delavcev z nami.
- Celostno psihosocialno podporo in rehabilitacijo.
- Večjo pozornost problemu limfedema, ki številnim bolnicah zmanjšuje kakovost življenja.
- Več pogovora o primernosti komplementarnih metod.
- Več pogovora, kako živeti z rakom naprej.

Kaj je vloga organizacij bolnic, kot je Europa Donna?

Ključno je prisluhniti bolnicam in njihovim težavam. Za te težave skušamo poiskati rešitve in jih v prihodnje zmanjšati. Smo ključna povezava med strokovno javnostjo in bolniki. Skrbimo, da so bolnice in širša javnost opremljeni s svežimi in verodostojnimi informacijami s področja raka dojk, o zdravem načinu življenja in preventivi pred kroničnimi boleznimi. Včasih pa pomanjkljivosti skušamo odpraviti tudi sami, predvsem s podporo bolnicam in svojem tako po finančni kot psihosocialni plati. Predvsem pa je preko takšnih organizacij veliko bolj slišen glas bolnic.

