

Pristop k zdravljenju raka dojk

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Zdravljenje raka dojk je multidisciplinarno, sestavljeno iz lokalnega zdravljenja (kirurgija, obsevanje) in sistemskega zdravljenja (kemoterapija, hormonsko zdravljenje, tarčna zdravila). Pristop je odvisen od podtipa raka dojk in obsega bolezni. Pri zgodnjem raku, ki je omejen na dojko, se zdravljenje največkrat prične z operacijo, ki ji praviloma sledi sistemsko zdravljenje, pri večini bolnic pa tudi pooperativno obsevanje. Pri lokalno napredovali bolezni in tudi pri delu bolnic z zgodnjim rakom pa pričnemo s sistemskim zdravljenjem (navadno s kemoterapijo), ki ji sledi operacija, obsevanje in mnogokrat še druga vrsta sistemskega zdravljenja. Bolnice 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 posameznih (solitarnih) zasevkov ali stabilizacija patoloških zlomov kosti.

Uvod

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 sistemskim zdravljenjem, dobra polovica pa je obsevanih.

Zdravljenje zgodnjega raka dojk

Sinonimi za zgodnji rak dojk so še lokalno omejen in operabilen rak. Sem štejemo stadije I-IIIa. Zdravljenje lahko pričnemo z operacijo ali pa s predoperativnim (neoadjuvantnim) sistemskim zdravljenjem. Pri bolnicah s stadijem I, ne glede na podtip raka, je prvo zdravljenje navadno operacija. Pri stadijih

II in III pa je odločitev o zaporedju zdravljenja odvisna od podtipa tumorja (glejte poglavje *Delitev in podtipi raka dojk*). Pri HER2-pozitivnem in pri trojno negativnem raku stadijev II in III zdravljenje praviloma pričnemo s kemoterapijo in pri HER2-pozitivnem statusu tudi zdravljenje anti-HER2. Pri rakah s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR+) stadijev II in III pa je odločitev o predoperativni kemoterapiji odvisna predvsem od obsega bolezni.

Ker ima večina bolnic HR+ rake in ker bolezen v vedno večjem odstotku odkrijemo v nižjih stadijih, še vedno večina prične zdravljenje z operacijo, prvi klinični zdravnik onkolog, s katerim se srečajo, pa je kirurg. Bolnici razloži diagnozo in se odloči o vrsti operacije (glejte poglavje *Kirurško zdravljenje raka dojk*). Bolnici tudi razloži, da zdravljenje najverjetneje ne bo zaključeno z operacijo. Tudi ko raka ugotovimo samo v dojki, namreč obstaja verjetnost, da so v telesu prisotni mikrozasevki, zato lokalno zdravljenje ne zadostuje. Večina bolnic potrebuje eno ali več vrst dopolnilnega (adjuvantnega) zdravljenja z zdravili – kemoterapijo, hormonsko zdravljenje, zdravljenje z anti-HER2 zdravili (glejte poglavje *Sistemska zdravljenje zgodnjega raka dojk*). O vrsti dopolnilnega sistemskega zdravljenja se odločimo na podlagi značilnosti tumorja, ki jih opiše patolog v patohistološkem izvidu. Bolnikova dokumentacija je po operaciji in patohistološkem pregledu odstranjenega tumorja predstavljena na multidisciplinarnem mamarnem konziliju, kjer se na podlagi značilnosti tumorja in obsega bolezni ter vrste operacije odločimo o ustreznem dopolnilnem sistemskem zdravljenju in o potrebi po pooperativnem obsevanju (glejte poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojk*).

Ko je potrebno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo in anti-HER2 zdravili, bolnico napotimo v prvo ambulanto za sistemsko zdravljenje raka dojk k internistu onkologu. Ta presodi, katera vrsta citostatikov in v kakšnem zaporedju in trajanju je za posamezno bolnico najprimernejša. Če bolnica potrebuje dopolnilno obsevanje, to sledi nekaj tednov po zaključeni kemoterapiji ali poteka sočasno s hormonskim zdravljenjem. Med dopolnilnim zdravljenjem je treba skrbno spremljati neželene učinke, jih lajšati in po potrebi tudi prilagoditi zdravljenje.

Bolnice s tumorjem, ki je večji od 2 cm, in/ali tipnimi pazdušnimi bezgavkami (stadij II in III) najprej obravnavamo na predoperativnem multidisciplinarnem konziliju (imenujemo ga konzilij za tipne tumorje) in bolnico napotimo na biopsijo tumorja za določitev bioloških značilnosti (glejte poglavje

Patohistološka diagnostika raka dojke). Vsaka bolnica opravi tudi mamografijo dojke, ultrazvok prizadete dojke in pazduhe z vstavitvijo klipa v tumor, magnetno resonanco dojke za oceno morebitnih drugih manjših tumorskih jeder, osnovne laboratorijske preiskave ter preiskave za oceno razširjenosti bolezni: scintigrafijo skeleta ter CT vratu, prsnega koša in trebuha. Izbor vrste predoperativnega sistemskega zdravljenja je odvisen od bioloških značilnosti tumorja, navadno je to kemoterapija z antraciklini in taksani (6–8 ciklusov), ki jo v celoti izvedemo pred operacijo. Če je v tumorju prekomerno izražen receptor HER2, že predoperativno, skupaj s taksani, pričnemo tudi s zdravljenjem z anti-HER2 zdravili (trastuzumab +/-pertuzumab), ki se nato nadaljuje po operaciji. Pri trojno negativnem raku, kjer ni bil dosežen popoln odgovor, nadaljujemo zdravljenje še s pooperativno kemoterapijo s kapecitabinom. Pri hormonsko odvisnih rakih pa zdravljenje po operaciji, ne glede na dosežen odgovor, nadaljujemo s hormonskim zdravljenjem. Glede na vrsto operacije in obseg tumorja pred neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem in po njem se po operaciji na multidisciplinarnem konziliju odločimo tudi o potrebi po pooperativnem obsevanju.

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 in z obsevanjem ali brez. Sistemsko zdravljenje ni potrebno.

Zdravljenje lokalno napredovalega raka dojke

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 dojke je vnetni rak, za katerega je značilno povečanje in oteklina dojke, rdečina, vdolbini-ce na koži, podobne pomarančni lupini, pogosto tudi ugreznjene bradavice, lahko pa tudi bolečina, ki sicer navadno ni simptom raka dojke. Vnetni rak je redek, predstavlja en do pet odstotkov vseh rakov dojke. Vnetne in ostale lokalno napredovale rake vedno zdravimo najprej s predoperativnim (neoadjuvantnim) zdravljenjem. Namen predoperativnega zdravljenja 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 mikrožasevke.

Pri lokalno napredovalih rakih je po operaciji praviloma vedno potrebno tudi pooperativno obsevanje.

Starejše bolnice, ki imajo počasi rastoče lokalno napredovale hormonsko odvisne tumorje, lahko zdravimo s hormonskim zdravljenjem, navadno z zaviralci aromataze. Zdravljenje traja najmanj štiri mesece oz. do najboljšega odgovora, nato sledi operacija in ev. obsevanje ter nadaljevanje hormonskega zdravljenja.

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 boleznici kljub dopolnilnemu zdravljenju. Namen zdravljenja razsejane boleznici je izboljšanje kakovosti življenja, preprečevanje ali lajšanje simptomov boleznici in podaljšanje preživetja.

Bolnice z razširjeno boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih sistemskih zdravljenj, vrsto zdravljenja izberemo glede na biološke značilnosti tumorja, lokalizacijo in obseg boleznici, čas od prvega zdravljenja do razsoja, vrsto in obseg neželenih učinkov predhodnega zdravljenja, spremljajoče boleznici, starost 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 ponovni zagon boleznici 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 klinično in z ustreznimi laboratorijskimi in radiološkimi preiskavami. Ob relapsu izberemo novo sistemsko zdravljenje. Pri zasevkih v kosteh navadno dodamo še antiresorpcijska 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 dojk*). Če pride do zlomov ali utesnitve hrbtnjače, 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 dojk je neozdravljiva bolezen, ki pa jo lahko z ustreznim izborom sistemskega 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. Najdaljše srednje preživetje, skoraj pet let, imajo bolnice s HER2-pozitivnim rakom, nekoliko slabše bolnice s hormonsko odvisnimi raki, najkrajše, komaj dobro leto, pa bolnice s trojno negativnim rakom.

Posebnosti zdravljenja raka dojk pri mladih bolnicah

Delež bolnic z rakom dojk, ki so mlajše od 40 let, je okoli 7 odstotkov. Mladim bolnicam, ki še niso rodile, vendar pa to želijo, je treba ponuditi možnost hranjenja genetskega materiala, bodisi zarodkov bodisi jajčnih celic. 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 dojk ne poveča tveganja za ponovitev bolezni.

Rak dojk je najpogostejši rak v nosečnosti in se razvije pri eni na tri tisoč nosečnic. Prekinitev nosečnosti ne izboljša izhoda bolezni. Rak dojk 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 nepravilnosti v razvoju ploda, lahko pa povzroči prezgodnji porod ali izgubo ploda.

Posebnosti zdravljenja raka dojk pri starejših bolnicah

Več kot petina bolnic z rakom dojk je starejših od 70 let. Starost bolnice ni razlog za opustitev katere od vrst zdravljenja. Treba pa je 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 obvladanje raka dojk pri vsaki posamezni bolnici je potrebno usklajeno sodelovanje številnih diagnostičnih in kliničnih strok: radiologov,

citologov, patologov, specialistov nuklearne medicine, onkoloških in plastičnih kirurgov, radioterapevtov, internistov onkologov, genetikov, molekularnih biologov, reproduktivnih ginekologov, geriatrov, psihoonkologov, specialistov fizikalne medicine in rehabilitacije, specialistov klinične prehrane in drugih.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
2. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2018. http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2018.pdf.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S and Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019;30: 1194–1220.
4. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. : A Review. *JAMA* 2019;321(3):288-300.
5. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, Gelmon K, Gentilini O, Harbeck N, Margulies A, Meirou D, Pruneri G, Senkus E, Spanic T, Sutliff M, Travado L, Peccatori F, Cardoso F. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017;35:203-217.
6. Mislav AR, Cheung KL, Hamaker ME, Kunkler I, Markopoulos C, Orecchia R, Brain E, Biganzoli L. Controversial issues in the management of older adults with early breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017 Nov;8(6):397-402.