

Rak dojke je v Sloveniji že tri desetletja najpogostejši rak žensk. Njegova groba letna incidenca se v tem obdobju strmo dviga, tako da v zadnjih letih odkrijemo na leto skoraj 800 novih bolnic, projekcije pa kažejo, da se bo število v bodoče še povečalo. Ob teh podatkih je prav presenetljivo, da v slovenski medicinski literaturi skoraj ni publikacij, ki bi bile v celoti posvečene raku dojke in ki bi temeljito obravnavale mnogotere vidike tega pomembnega medicinskega in zdravstvenega problema. Knjiga Rak dojke, skuša to vrzel dostojno zapolniti.

Knjiga na zgoščen in pregleden način celovito prikazuje številne vidike raka dojke in podaja sodobne smernice za odkrivanje, diagnosticiranje, zdravljenje in spremljanje bolnic. Menim, da bo dragocen pripomoček vsem zdravnikom.

Doc. dr. Matej Bračko

Knjiga "Rak dojke" je namenjena splošnim zdravnikom in jim bo v veliko pomoč pri njihovi celostni obravnavi bolnic. Smiselno je gradivo razdeljeno v štiri sklope: uvod, diagnostiko, zdravljenje in rehabilitacijo.

V uvodu predstavljajo avtorji po anatomiji in fiziologiji, novejši informacije o genetiki, podatke iz epidemiologije z nevarnostnimi dejavniki, primarno in sekundarno preventivo ter možnosti presajanja.

Diagnostika je razdeljena na diagnostiko tipljivih in netipljivih sprememb. Avtorji prikazujejo klinični pregled, slikovno diagnostiko, probleme citologije in patologije tumorjev dojke ter potrebne predoperativne preiskave.

Posebej so obdelana zelo pomembna in v mnogočem še nasprotujoča si gledanja na diagnostiko in zdravljenje netipljivih sprememb v dojkah.

V sklopu zdravljenja so prikazani različni načini sodobnega kirurškega zdravljenja, z obsežnim prispevkom o rekonstruktivni kirurgiji, radioterapija ter sistemsko dopolnilno zdravljenje pri operabilnem raku dojk. Sklop skleneta prispevka o zdravljenju lokalno napredujočega ter metastatskega raka dojk, ter spremljanje bolnic po zdravljenju.

Na začetku poglavja o rehabilitaciji je zelo pomemben prispevek o psihosocialni rehabilitaciji. Nadaljuje se z rehabilitacijo po operativnem posegu, obravnavo bolečin ter nadomestnem hormonskem zdravljenju.

Pohvalno je, da gradivo v zgoščeni obliki podaja najpomembnejše podatke o raku dojk, smernice za zdravljenje ter nakaže tudi nekatera, danes še ne razčiščena vprašanja.

Akademik prof. dr. Lidija Andolšek Jeras
Prof. dr. Marija Auersperg

ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

Marko Snoj

RAK DOJKE

Rak dojke

Glavni in odgovorni urednik: Marko Snoj

Uredniki: Jožica Červek
Tanja Čufer
Rastko Golouh
Breda Jančar
Jurij Lindtner
Elga Majdič

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana 1998

Izdajatelj:
Onkološki inštitut Ljubljana

Recenzenti:
Akademik prof. dr. Lidija Andolšek Jeras, dr. med.
Prof. dr. Marija Auersperg, dr. med.
Doc. dr. Matej Bračko, dr. med.

Glavni in odgovorni urednik:
Doc. dr. Marko Snoj, dr. med.

Uredniki:
Prim. Jožica Červek, dr. med.
Doc. dr. Tanja Čufer, dr. med.
Prof. dr. Rastko Golouh, dr. med.
Breda Jančar, dr. med.
Prof. dr. Jurij Lindtner, dr. med.
Elga Majdič, dr. med.

Lektor:
Mojca Utroša, prof.

Tehnični urednik:
Mag. Marko Hočevar, dr. med.

Tisk:
Tiskarna NEJC d.o.o., Ljubljana 1998

Naklada:
300 izvodov

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

618.19-006(082)

RAK dojke / glavni in odgovorni urednik Marko Snoj. - Ljubljana :
Onkološki inštitut, 1998

ISBN 961-6071-18-1
I. Snoj, Marko
75474688

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-111/98 z dne 28. 4. 1998
šteje monografija Rak dojke med proizvode, za katere se plačuje 5 % davek od prometa proizvodov.

Vsebina

Dojke - nekaj anatomskih, histoloških in fizioloških pripomb ob raku dojk <i>J. Lindtner</i>	7
Epidemiologija raka dojke in presejanje <i>M. Primic Žakelj, V. Pompe Kirn</i>	10
Genetika raka dojke <i>B. Peterlin</i>	18
Klinični pregled <i>D. Eržen</i>	21
Mamografska diagnostika <i>B. Jančar</i>	25
Citodiagnostika tumorjev dojke <i>A. Pogačnik</i>	29
Patologija tumorjev dojke <i>J. Lamovec</i>	32
TNM razdelitev raka dojke <i>M. Snoj</i>	38
Slikovna diagnostika netipljivih sprememb v dojkah <i>M. Rener</i>	41
Patologija netipljivih sprememb dojk <i>R. Golouh</i>	44
Kirurška odstranitev netipljivih sprememb v dojkah <i>M. Kaučič</i>	48
Neinvazijski rak dojke <i>J. Lindtner</i>	50
Zdravljenje operabilnega invazivnega raka dojke <i>C. J. H. van de Velde</i>	54

Treatment for operable invasive breast cancer <i>C. J. H. van de Velde</i>	57
Rekonstrukcijska kirurgija dojke <i>Z. Arnež</i>	60
Radioterapija pri operabilnem raku dojke <i>E. Majdič</i>	67
Dopolnilna sistemska terapija raka dojke <i>T. Čufer</i>	71
Zdravljenje lokalno napredovalega raka dojke <i>C. Bilhan Jakopin</i>	79
Zdravljenje metastatskega raka dojke <i>J. Červek</i>	82
Spremljanje (nadzor) bolnic z rakom dojke <i>J. Červek</i>	86
Psihosocialna rehabilitacija <i>M. Vegelj Pirc</i>	90
Rehabilitacija po operaciji dojke <i>T. Majič</i>	96
Bolečina pri raku dojke <i>O. Mavrič, S. Lahajnar</i>	100
Nadomestno hormonsko zdravljenje in rak dojke <i>M. Uršič Vrščaj</i>	104

Predgovor

Pričujoče delo je nastalo iz zbornika, ki je namenjen "Šoli o raku dojke", ki jo organizira Onkološki inštitut v Ljubljani. Nastalo je zaradi potrebe, ki smo jo čutili na eni strani specialisti, največjega onkološkega centra v Sloveniji, kot tudi zahtev, ki so nam jih posredovali zdravniki različnih specialnosti, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem raka dojke. Ker je rak dojke v naši državi pogosta bolezen, ki zahteva usklajeno diagnostiko in zdravljenje, naj bi delo prispevalo k razumevanju te bolezni, da bi bilo njeno zdravljenje še bolj racionalno in učinkovito.

Knjiga je namenjena za vsakdanjo rabo, kot priročnik, kjer zdravnik hitro najde odgovor na zastavljeno vprašanje iz vsakdanje prakse. V njej so predstavljeni sodobni pogledi na raka dojke. Začenjamo s splošnimi osnovami, nadaljujemo z diagnostiko raka dojke, podrobneje obravnavamo netipljive spremembe v dojkah, nato sledi zdravljenje različnih stadijev raka dojke ter rehabilitacija po zdravljenju raka dojke. Poizkušali smo zajeti tiste vidike raka dojke, ki so se pokazali pomembni pri vsakodnevni obravnavi bolnic s to boleznijo. Kljub namenu, da bi bilo delo enostavno in bi podajalo jasna izhodišča za vsakdanje delo zdravnikov, ki se ukvarjajo s to problematiko, se včasih nismo mogli izogniti obširnejšemu pojasnjevanju stališč in ravnanj, ki še niso dovolj osvetljena, in o katerih še ni splošnega dogovora.

Diagnostika in zdravljenje raka dojke se zaradi vsakodnevnih novih spoznanj, ki jih prinašajo številne nove raziskave, dopolnjujeta in spreminjata. Znanje, ki ga podajamo v tem delu, ni končno in zdi se, da bodo potrebne pogoste dopolnitve. Pa vendar, nekje je potrebno začeti.

Upam, da bo delo koristilo vsem zdravnikom, ki se ukvarjajo s to zapleteno problematiko in pomagalo razjasniti njihove strokovne stiske.

Marko Snoj

DOJKE - NEKAJ ANATOMSKIH, HISTOLOŠKIH IN FIZIOLOŠKIH PRIPOMB OB RAKU DOJKE

Jurij Lindtner

Pričujoči zapis o anatomiji, histologiji in fiziologiji dojk je napisan z mislijo na rak dojke. Pisec - ne anatom, histolog in ne fiziolog - želi poudariti tista dejstva, ki so pomembna za boljše razumevanje tega biološkega pojava in se zato odpoveduje izčrpnosti.

Dojki - poseben izraz je upravičen, ker pri človeku ne gre zgolj za mlečni žlezi - nastaneta iz mlečnih letev, za sesalce značilnih embrionalnih anatomskih elementov, ki segata na ventralni strani zarodka od pazduhe do dimelj. Pri primatih so za dojke porabljeni torakalni somatomi. Razvojne napake dojk so možne v teh mejah (aberantne dojke, politelije in drugo).

Nastanek parenhima se začne z vraščanjem solidnih epitelijskih poganjkov v površno torakalno fascijo, deleč jo v površni in globoki list; epitelijski poganjki, ki kmalu dobijo svetlino, so zametek glavnih izvodil. Vrhovi poganjkov, alveolarni brstiči, ostanejo solidni in so osnova za nadaljnjo rast vodov in alveolov. Tako stanje traja pri ženskah do predpubertete, pri moških pa vse življenje. Hormonsko občutljivo maščevje je že tedaj pomemben del strome. Kot sekundarni spolni organ anatomsko dozori s spolno zrelostjo, fiziološko pa šele ob koncu prve polnodobne nosečnosti. Pričujoči opis obravnava organ odrasle ženske.

Anatomsko gre za paren, redkokdaj someren (res pa je nesomernost včasih težko opazna) organ, poloblaste oblike premera 5-7 cm, vmeščen v prostor, ki ga omejujejo sprednji spodnji rob ključnice, rob prsnice, zgornje narastišče ravne trebušne mišice in srednja pazdušna črta.

Koža, ki pokriva organ, je tanka, zelo oživčena, podkožje pa nežno in bogato mezigovnic. Vsa bolezenska znamenja so hitro očitna (oteklina, rdečina, retrakcija). Kožne črte tečejo krožno okrog bradavičnega kolobarja (kirurški vrezi). Osrednji del tvori različno veliki bradavični kolobar, okrogel ali ovalen, nekoliko privzdignjen, bolj ali manj pigmentiran predel kože s pičlim podkožjem. Koža je zrnčasta zaradi vidnih kožnih žleznih priveskov, z dermalnimi mioepitelijskimi elementi in je eno najbolj oživčenih področij človeškega telesa. To velja tudi za bolj ali manj izrazito valjasto bradavico (duktografija!), ki se dviguje nad bradavični kolobar in ki na svojem razbrazdanem vrhu kaže (ali

skriva) pet do 15 ustij mlečnih vodov. Vgreznjenost bradavice ni nujno bolezensko znamenje, posebno če je somerna in ni stalna, je pa pogosto vzrok vnetij.

Organ openja bolj ali manj izrazita ovojnica - duplikatura površne torakalne fascije. Med obema listoma te fascije potekajo vezivne niti - Cooperjevi ligamenti, ki so oporni elementi organa in ki določajo njegovo obliko v normalnih in bolezenskih okoliščinah (retrakcija kože).

Dojka leži na veliki prsni mišici in na sprednji nazobčani mišici. Pazdušni podaljšek žleze je različno močno izražen in se nejasno končuje v pazdušnem maščevju.

Prekrvavitev organa ni enotna, kar povzroča težave lokalni kemoterapiji. Medialni del napaja notranja mamarna arterija s svojimi vejami v drugem, tretjem in četrtem medreberju. Večji del arterijske krvi prihaja iz pazdušne arterije preko torakoakromialnega debla, lateralni del pa napajajo veje dolge prsne arterije. Pod robom bradavičnega kolobarja se stekajo v obroč (art. coronaria areolae). Vene spremljajo arterije.

Limfatični obtok je v tem zapisu pomembnejši: organ je bohotno prepreden z mezgovnicami. Med področne bezgavke štejemo bezgavke ob notranji mamarni arteriji v treh naštetih medreberjih in pazdušne bezgavke. Glavnina (več kot devet desetih) odteka v slednje, ki ležijo okrog osi, ki jo predstavlja zgornje narastišče male prsne mišice: **lateralno** (v žargonu pazdušne bezgavke prvega nivoja) ob obeh velikih živcih (nn. thoracicus longus et thoracodorsalis) in v svodu pazduhe, **ventralno** interpektoralne, **dorzalno** pazdušne bezgavke drugega in **medialno** tretjega nivoja (ob Halstedovi kostoklavikularni vezi). Bezgavk v nadključnični kotanji ne štejemo med področne.

Oživčenje organa je obilno in je urejeno z lateralnimi in medialnimi vejami interkostalnih živcev, v pazduhi pa s pazdušnimi vejami interkostobrahialnega živca.

Histološki pregled parenhima dojk velja začeti pri mlečnih vodih, ki tečejo skozi bradavico do mlečnih jezerc, ki so razširitve le-teh in leže tik pod bradavico: od tod se vodi nadaljujejo, deleč se - praviloma in poenostavljeno - dihotomično, v lobarne vode (približno 15 do 20 režnjev), do lobularnih vodov kakšnih 150 režnjičev, velikih od 0,5 do 1mm. Le-ti so osnovne anatomske in fiziološke enote parenhima. V lobulusih se lobularni vodi slepo končujejo z alveolarnimi vodi in alveoli. Parenhim dojk doseže - kot je že zapisano - bolj ali manj popolno diferenciacijo ob koncu prve polnodobne nosečnosti: vse dotlej se namreč izvodila končujejo z ostanki alveolarnih brstičev, sestavljenih iz manj diferenciranih, še pluripotentnih celic. Zveza med nerodnostjo in poznorodnostjo in vznikom raka dojk se tako zdi razumljivejša.

Stromo dojk sestavljata dva elementa. Prvi je bolj ali manj čvrsto vezivo, katerega del so že omenjene Cooperjeve vezi, in nežnejše vezivno satovje, v katerem leži parenhim. Drugi stromalni element - in ta obsega vsaj tri četrtine

gmote dojk nenoseče in nedeječe ženske - je maščevje, občutljivo za ženske spolne hormone, zaradi katerega so dojke tako očitno in prepričljivo znamenje spola.

Dojke v rodnem obdobju sledijo hormonskim spremembam menstruacijskih krogov, podobno kot endometriji. Folikularna faza vzpodbuja množenje žleznega epitelja, ki se kaže v napetih in bolečih dojkah, luteinska pa diferenciacijo, ki se kaže v neopazni, včasih tudi opazni sekreciji. Navadno poteka to neopazno, ker se izloček resorbira, včasih ne: ciste in serozen izcedek iz dojk niso redkost.

Izloček dozorele žleze - mleko - je suspenzija maščob in proteinov v raztopini sladkorjev in mineralov. Suspendirana faza je izloček alveolarnega dela žleze, raztopino pa prispevajo vodi, ki tako niso samo "izvodila". Zgradba alveolarnega dela, ki izloča holokrino in merokrino, govori s svojo mrežo mioepiteljskih celic, ki openjajo sekrecijske celice, o židkosti tega izločka.

Četrto in peto desetletje življenja navadno prinašata tudi spremembe v jedrosti organa: dotlej dokaj enakomerna gostota se gubi zaradi sprememb v stromalnem delu (sahnenje elastičnih elementov, množenje interlobularnega veziva in drugo), tako da postajajo dojke bolj ali manj "zrničaste" ali celo "gomoljaste". S sahnenjem parenhima v pomenopavzi se enakomernost gostote, seveda drugačne, navadno povrne. Če je ta zapis nastal z mislijo na rak dojk, lahko zapišem, da v takih dojkah ni več težav z klinično razpoznavo bolezni.

Priporočena literatura

1. Harris JR, Henderson IC, Hellmann S, Kinne DW, editors. Breast diseases. Philadelphia: Lippincott; 1987.
2. Donegan WL, Spratt JS, editors. Cancer of the breast. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1995.

EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJK IN PRESEJANJE

Maja Primic Žakelj, Vera Pompe Kirn

Rak dojk je v Sloveniji najpogostejši rak pri ženskah. Leta 1995 je za njim zbolelo 784 žensk (76,7/100.000), pričakujemo pa da se bo v prihodnjih desetih letih incidenca še večala. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje; leta 1995 je bilo takih 44 % vseh primerov. Kljub izboljšanju preživetja (67-odstotno 5-letno relativno preživetje bolnic z rakom, odkritim v letih 1988-92) ostaja rak dojk pri ženskah prvi med vzroki smrti zaradi raka. Med dokazane nevarnostne dejavnike sodijo poleg spola in starosti še predhodni rak dojk, nekatere benigne boleznij dojk, družinska obremenitev, ionizirno sevanje, nekateri reproduktivni dejavniki in debelost. Za številne druge še ni dokončnega soglasja, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne. V primarni preventivi zaenkrat ni posebnih priporočil, so le splošna: vzdrževanje normalne telesne teže, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač. Ocenjujejo, da presejanje, redno mamografsko pregledovanje žensk po 50. letu starosti z dodatnim kliničnim pregledom ali brez njega, zmanjša umrljivost za rakom dojk med pregledanimi za okrog 30 %. Populacijsko presejanje priporočajo večinoma po 50. letu starosti, stališče do presejanja žensk med 40. in 50. letom starosti pa še ni enotno. Problem raka dojk je mogoče reševati celostno, s primarno preventivo, zgodnjim odkrivanjem in dostopnostjo do učinkovitega zdravljenja, predvsem pa z vlaganjem sredstev tja, kjer je razmerje med stroški in koristjo najugodnejše.

Rak dojk v Sloveniji

Po podatkih Registra raka za Slovenijo (Registra) je raka dojke (RD) približno petina vseh rakov pri ženskah. Že od leta 1968 je najpogostejši ženski rak. Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 27,4/100.000 žensk v obdobju 1961-65 na 70,9/100.000 v obdobju 1991-95. Leta 1995 je zbolelo za RD 784 žensk (76,7/100.000), 74 % po 50. letu starosti. Incidenca se s starostjo povečuje, vendar najbolj med 30. (14,4/100.000 v starosti 30-34 let) in 50. letom starosti (123,3/100.000 v starosti 45-49 let), po 50. letu pa je večanje manjše (190/100.000 žensk v starosti 65-69 let).

Že vrsto let je območje osrednje in zahodne Slovenije z RD več kot dvakrat bolj obremenjeno kot vzhodne. V letih 1988-95 je znašala groba stopnja incidence v Ljubljani in Tolminu preko 100/100.000 žensk (kumulativna stopnja 7-8/100), v bivših občinah Šmarje, Sevnica, Ravne in Slovenske Konjice pa groba stopnja incidence manj kot 45/100.000 (kumulativna pa 3,5/100 ali manj).

V prihodnjih desetih letih se bo zaradi staranja žensk in zaradi obstoječih nevarnostnih dejavnikov incidenca še večala. Za obdobje 1995-99 je izračunana napoved 4088,3 novih bolnic, torej okoli 800 novih primerov povprečno letno. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje. Tako je bilo leta 1985 v omejenem stadiju odkritih le 36 % primerov, leta 1995 pa že 44 %. Število primerov, odkritih v stadiju in situ, je še majhno, leta 1995 jih je bilo le 23.

Prvo zdravljenje se prične v več slovenskih bolnišnicah. Leta 1995 je bilo 60 % (432) bolnic prvič zdravljenih na Onkološkem inštitutu, ostale pa največ v bolnišnicah v Mariboru (100), Celju (58) in Novi Gorici (48).

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

Znani in domnevni nevarnostni dejavniki raka dojk

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

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk uvrščamo tiste, ki so se izkazali za povezane z rakom dojk v večini epidemioloških raziskav in za katere menimo, da je zveza vzročna. Mednje poleg spola in starosti večina uvršča še predhodnega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, ionizirno sevanje, nekatere reproduktivne dejavnike in debelost. Za številne druge pa še ni dokončnega soglasja, ali res povečujejo ogroženost z rakom dojk, ker ni jasno, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne. Marsikatero od teh dejavnikov smo proučevali tudi v analitičnih epidemioloških raziskavah, ki so bile narejene v Sloveniji, bodisi samostojno ali pa v okviru mednarodnih raziskav.

Dokazani nevarnostni dejavniki

Predhodni rak dojk: Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi raka dojk, so dva do trikrat bolj ogrožene, da bodo ponovno dobile raka bodisi na isti dojki, če ni

bila v celoti operativno odstranjena, ali na drugi. Večjo ogroženost gre pripisati istim dejavnikom, ki so vplivali že na nastanek prve bolezni. V analizi 8917 bolnic z RD zbolelih v Sloveniji v letih 1961-85, se je izkazalo, da je tveganje teh bolnic, da zbolijo za drugim primarnim rakom, za 80 % večje kot v splošni populaciji. To večje tveganje je bilo predvsem na račun rakov druge dojke, pljuč, malignega melanoma, nemelanomskega kožnega raka, raka materničnega telesa, jajčnikov in ščitnice.

Rak dojke v družini: Ženskam, ki imajo katero koli od sorodnic prvega reda bolno za rakom dojke, grozi dva do trikrat večja nevarnost, da bodo tudi same zbolele. Nevarnost je večja, če sta mati ali sestra zboleli mladi in/ali na obeh dojkah. Tako je sorodnica bolnice, ki je pred menopavzo zbolela za rakom obeh dojk, kar devetkrat bolj ogrožena, da bo zbolela za to boleznijo. Dedni predispoziciji, podedovani okvari genov, ki večajo ogroženost z RD, pripisujejo okrog 5 % vseh RD, njihov delež je večji med mlajšimi. V zadnjih letih so odkrili okvare genov BRCA1 in BRCA2, katerih nosilke imajo veliko večje tveganje zbolevanja za RD; o tem več v drugem prispevku.

Predhodne benigne bolezni dojke: Ogroženost je odvisna od vrste sprememb in je največja pri tistih z atipično hiperplazijo. V nasprotju s fibroadenomi, ki večinoma ne večajo nevarnosti RD, multipli intraduktalni papilomi in proliferativna fibrocistična bolezen ogroženost večajo.

Ionizirno sevanje: Vpliv ionizirnega sevanja na nastanek raka dojke 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 v času izpostavljenosti. Največjo ogroženost so ugotovili pri tistih, ki so bile obsevane v času menarhe.

Reproduktivni nevarnostni dejavniki: V številnih epidemioloških raziskavah, tudi slovenskih, so ugotovili, da so z RD bolj ogrožene ženske, ki so menstruacijo dobile mlade, izgubile pa so jo starejše. Ženske z menarho pri 15 letih ali kasneje naj bi bile za 23 % manj ogrožene z RD od tistih, ki so jo imele pred 12. letom; tistim, ki so imele menopavzo po 55. letu, pa naj bi grozila za 100 % večja nevarnost RD, kot če bi jo imele pred 45. letom. Tudi operativna odstranitev jajčnikov in s tem umetna menopavza pri mlajših ženskah do 75 % zmanjšuje ogroženost z RD. Vpliv starosti ob menarhi in menopavzi nakazuje, da so v nastanek RD vpleteni ženski spolni hormoni. Natančnega mehanizma njihovega vpliva ne poznamo; o tem je le več podmen. Epidemiološke raziskave tudi kažejo, da so ženske, ki niso nikoli rodile, za 20-70 % bolj ogrožene z RD kot tiste, ki so rodile.

Med pomembnejšimi nevarnostnimi dejavniki RD je starost ob prvem porodu. Podobno kot v drugih se je tudi v zadnji slovenski študiji primerov s kontrolami izkazalo, da so ženske, ki prvič rodijo po 30. letu za 70 % bolj ogrožene z RD od tistih, ki rodijo pred 20. letom starosti. Le v nekaterih raziskavah se je izkazalo, da je večje število porodov zaščitno in neodvisno od starosti ob prvem porodu. V zadnjih letih je zbudilo veliko zanimanje vprašanje o morebitnem prispevku spontanega, predvsem pa umetnega splava k ogroženosti z RD, vendar o tej morebitni zvezi še ni dokončnega soglasja. V nekaterih študijah se je pokazalo, da bodisi umetni bodisi spontani bodisi obe vrsti splava nevarnost RD večajo, v nekaterih, da jo manjšajo, ponekod, da nimajo nobenega vpliva, spet druge pa, da je za RD pomemben le splav pred prvim porodom.

Debelost: Ženske, ki so debele po menopavzi, naj bi bile za 20-100 % bolj ogrožene z RD kot tiste, ki imajo normalno telesno težo. Debelost naj bi bila nevarna zato, ker v maščevju nastajajo estrogeni in je zato pri debelih raven teh hormonov višja kot pri suhih. Pri debelih ženskah se zmanjša tudi nastajanje globulina, ki veže spolne hormone, zato imajo več prostih estrogenov. Nasprotno pa naj bi bile ženske, ki so debele pred menopavzo, manj ogrožene z RD.

Domnevni in drugi dejavniki, ki jih proučujejo v zvezi z rakom dojke

Oralni kontraceptivi in nadomestno zdravljenje menopavznih težav s hormoni: Po letu 1980 so zaskrbljenost povzročile nekatere raziskave, v katerih so opazili večjo nevarnost RD pri jemalkah kontracepcijskih tablet, ki so zbolele mlade (pred 46. letom starosti). Pomembno je postalo vprašanje, ali ta večja ogroženost spremlja ženske tudi v kasnejše življenjsko obdobje, ko se povečuje osnovna ogroženost in bi zato lahko bile javnozdravstvene posledice jemanja tabletk precej večje. Zato je leta 1992 skupina epidemiologov v Kraljevem skladu za raziskovanje raka (Imperial Cancer Research Fund) v Oxfordu zbrala osnovne podatke večine do tedaj narejenih epidemioloških raziskav in jih ponovno enotno obdelala. Dobili so jih o več kot 53.000 bolnicah z RD in 100.000 zdravih ženskah iz 54 raziskav; med njimi sta dve slovenski. Izsledki skupne analize z veliko zanesljivostjo nakazujejo, da dolgoročnih posledic ni in da ženske, ki so kdajkoli jemale kontracepcijske tabletko, najmanj 10 let po prenehanju jemanja niso nič bolj ogrožene z RD kot ženske, ki tabletk niso nikoli jemale. Neznatno pa je nevarnost RD povečana v času, ko ženske jemljejo tabletko, in 10 let po tem, ko so jih opustile. Majhen porast števila rakov, ki jih odkrijejo pri uporabnicah tabletk, se prične kmalu po pričetku jemanja, in nanj ne vpliva trajanje jemanja ali vrsta tabletk. Zanimivo in pomembno pa je, da so raki, ki jih odkrijejo pri jemalkah, manj napredovali in nikoli razširjeni na

druge organe, kar pomeni, da so bolj ozdravljivi. Analiza zbranih podatkov ne more razložiti, zakaj se pojavi presežek rakov v času jemanja tabletk. Gotovo ne gre za sprožitev novih sprememb v genih, pač pa za pospeševalni učinek. Ugotovitev, da so tumorji, ki jih odkrijejo pri jemalkah, manj napredovali, lahko kaže na to, da so jemalk tabletk bolj pozorne pri pregledovanju dojk in da bolezen odkrijejo prej v naravnem razvoju, kot bi jo, če na dojke ne bi bile dovolj pozorne. Danes ni mogoče reči, ali je presežek rakov med jemalkami posledica biološkega učinka ali le zgodnejše diagnoze.

V letu 1997 so bili objavljeni izsledki o hormonskem nadomestnem zdravljenju menopavznih težav. Podobno kot pri oralnih kontraceptivih se kaže neznatno večje relativno tveganje RD pri ženskah v času jemanja hormonov in v obdobju od 1 do 4 leta po prenehanju jemanja. Tveganje je večje po daljšem, zlasti več kot 10-letnem jemanju nadomestneih hormonskih zdravil.

Dojenje: Domneva o dojenju kot zaščitnem dejavniku pred RD je stara, vendar ne dokončno potrjena. Čeprav je dolgo veljalo, da dojenje ne spreminja ogroženosti z RD, v zadnjem času več pišejo, da deluje zaščitno le v obdobju pred menopavzo.

Prehrana: Mednarodne korelacijske raziskave z boleznimi in umrljivosti za rakom dojk in porabe maščob nakazujejo povezavo med maščobami in RD, izsledki analitičnih epidemioloških raziskav pa niso skladni. Zagovorniki vpliva maščob domnevajo, da te delujejo kot promotorji in da je škodljivi učinek odvisen od sestave maščob. Pomembno naj bi bilo razmerje med n-6 in n-3 nenasičenimi maščobnimi kislinami. Tako naj bi ogroženost večal presežek linoleinske kisline, ki je v sončničnem in koruznem olju. Hrana z veliko olivnega in ribjega olja naj ne bi bila nevarna, kar naj bi potrjevala tudi manjša incidenca RD v tipičnih sredozemskih deželah (npr. na Siciliji). V nekaterih raziskavah se kaže zaščitna vloga zelenjave, ponekod tudi sadja.

Alkohol: Številne analitične epidemiološke raziskave in njihove metaanalize nakazujejo, da bi lahko bilo tudi pitje alkoholnih pijač povezano z RD. Vzročnost te zveze še ni dokončno priznana. Izsledki nedavno objavljene kohortne raziskave med 322.647 ženskami iz ZDA, Nizozemske, Švedske in Kanade npr. kažejo, da so tiste, ki dnevno popijejo 30-60 g alkohola, za 40 % bolj ogrožene z RD kot abstinentke.

Telesna dejavnost: Predvsem pri odraslih deklicah naj bi telesna dejavnost povzročala kasnejšo menarho ali pa pogostejše anovulatorne menstruacijske kroge in jih s tem varovala pred kasnejšim RD. V odraslem obdobju pa

omogoča vzdrževati energetske ravnovesje in normalno telesno težo, s tem pa naj bi posredno vplivala tudi na ogroženost z RD.

Drugi kemični ali fizikalni dejavniki iz okolja: V zvezi z RD proučujejo nekatere kemikalije, ki so jim ženske lahko izpostavljene bodisi v delovnem ali bivalnem okolju. Največ proučujejo organske klorove spojine, nekatere insekticide (DDT) in poliklorirane bifenile, vendar njihova vloga ni pojasnjena. Prav tako ni pojasnjen morebiten škodljivi učinek elektromagnetnih polj nizkih frekvenc in tudi silikonskih vsadkov, ki so jih ženskam vstavili bodisi iz kozmetičnih razlogov ali po rekonstruktivnih operacijah zaradi RD.

Primarna preventiva raka dojk

Reproduktivnim nevarnostnim dejavnikom RD se je težko ali nemogoče izogniti. K preprečevanju RD pa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže (predvsem po menopavzi), pravilna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač. Več študij preverja morebitno učinkovitost kemopreventive s tamoksifinom, retinoidi in agonisti gonadotropine sproščajočega hormona.

Sekundarna preventiva - presejanje

Sekundarna preventiva raka pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo RD sta pomembna samopregledovanje in klinični pregled dojk. V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi 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.

Več kot četrt milijona žensk iz ZDA, Švedske in Škotske je sodelovalo v randomiziranih raziskavah presejanja z mamografijo z dodatnim kliničnim pregledom dojk ali brez njega, v povprečju več kot 12 let. Študije so pokazale, da redna mamografija po 50. letu starosti zmanjša umrljivost za rakom dojk za okrog 30 %. Večinoma priporočajo, naj bi ženske v tej starosti hodile na mamografijo vsako drugo leto, ponekod po svetu (Švedska, Finska, Nizozemska, Anglija, Kanada, Avstralija) pa že imajo organizirane državne programe, v katerih ženske vabijo na preventivne preglede. Na populacijski ravni se zmanjšanje umrljivosti lahko pokaže le, če je pregledan večji delež ciljnega prebivalstva (okrog 70 %). Preventivnim pregledom, ne glede na to, kako so organizirani, mora slediti čim hitrejša diagnostična razjašnitev morebitnih sumljivih sprememb in ustrezno in kakovostno zdravljenje.

Ob tem, ko je koristnost presejanja žensk po 50. letu starosti nedvomno potrjena, pa o tem, ali velja presejanje priporočiti tudi za ženske med 40. in 50. letom, še vedno tečejo številne razprave. Pri mlajših so namreč dojke še pod vplivom spolnih hormonov in zato gostejše in manj pregledne. Zato je moč mamografskih pregledov pri njih bistveno manjša. Glede na to, da sta pred 40. letom starosti verjetnost bolezni in moč mamografije majhni, se zdi, da mlajšim od 40 let ni utemeljeno priporočati preventivnih mamografskih pregledov.

Pomanjkljivosti presejanja: Kot vsaka druga presejalna preiskava tudi mamografija ni absolutno zanesljiva. Po nekaterih ocenah se znajde med bolnicami z rakom dojk kar 10-15% žensk vseh starosti, ki so jim manj kot leto poprej ob mamografiji zagotovili, da nimajo raka. Le nekatere od njih so žrtve hitro potekajoče oblike bolezni, ki je res nastala po preiskavi, večina pa je že ob preiskavi imela tumor, vendar takega, da ga ni bilo mogoče videti na rentgenski sliki, posebej če je dojka še gosta in zato manj pregledna. Za pravičen rezultat sta seveda pomembni tudi izkušnost rentgenologa in tehnična kakovost slike.

Mamografija lahko da tudi lažno pozitivne rezultate. Vsaka od 10-15% žensk, ki jim z mamografijo ugotovijo sumljive spremembe in priporočijo nadaljnje preiskave, zato lahko pričakuje, da bo med tistimi (60-93 %), ki jim bodo te preiskave zagotovile, da imajo le benigne spremembe in ne raka. Do tega zaključka bodo seveda morale prestati eno ali več manj ali bolj bolečih biopsij in se spopasti z negotovostjo in strahom glede končnega izvida. Ker 10-25 % sprememb, predvsem pri mlajših ženskah, ni vidnih na rentgenski sliki, mogoče pa jih je zatipati, priporočajo, naj mamografijo spremlja tudi klinični pregled dojk.

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

V Sloveniji se povečuje število mest, kjer je mogoče opraviti preventivni pregled dojk z mamografijo, vprašanje učinkovite organiziranosti in izvajanja presejanja pa še vedno ni rešeno.

Zaključek

Tako kot v večini razvitega sveta tudi pri nas pričakujemo, da se bo breme raka dojk povečevalo. Problem je mogoče reševati samo celostno, s primarno preventivo, zgodnjo diagnostiko in dostopnostjo do učinkovitega zdravljenja, predvsem pa z vlaganjem sredstev tja, kjer je razmerje med stroški in koristjo najugodnejše.

Preživetje bolnic z RD se v Sloveniji počasi povečuje. Po Evropi pa so v preživetju precejšnje razlike. Raziskave kažejo, da se preživetje ne razlikuje le glede na značilnosti tumorja in starost žensk ob diagnozi, pač pa tudi glede na

njihov družbenoekonomski položaj in glede na bolnišnico, v kateri zdravljenje poteka. Na Škotskem so ugotovili, da je bilo petletno preživetje bolnic, ki so jih zdravili kirurgi, specializirani za zdravljenje RD, za 9 % boljše kot pri tistih, ki so jih zdravili drugi kirurgi. Tudi podatki Registra za obdobje 1988-92 nakazujejo razlike v petletnem preživetju bolnic glede na bolnišnico, v kateri se je pričelo prvo zdravljenje. Ti izsledki opozarjajo, kako pomembna je pri zmanjševanju umrljivosti za rakom dojk tudi kakovost zdravljenja.

Priporočena literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1985-1995. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo; 1989-1998.
2. Pompe-Kirn V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1992.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1995.
4. Primic Žakelj M. Vpliv oralnih kontraceptivov na tveganje zbolevanja za rakom dojk v Sloveniji. Disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1994.
5. Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. Cancer Causes Control 1997; 8: 764-70.
6. Robertson C, Primic-Žakelj M, Boyle P, Hsieh CC. Effect of parity and age at delivery on breast cancer risk in Slovenian women aged 25-54 years. Int J Cancer 1997; 73: 1-9.
7. Broeders MJM, Verbeek AIM. Breast cancer epidemiology and risk factors. QJ Nucl Med 1997; 41: 179-88.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713-27.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59.
10. Primic Žakelj M, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast cancer and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25-54. Int J Cancer 1995; 62: 414-20.
11. Lindtner J, Budihna M, Marolt F et al, editors. Detekcija raka dojk. Detekcija ginekološkega raka. 8. onkološki vikend. Šmarješke toplice, november 1995. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1995.
12. de Wolf CJ, Parry NM, editors. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1996.
13. Gillis RC, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. Br Med J 1996; 312: 145-8.

GENETIKA RAKA DOJK

Borut Peterlin

Genetske dejavnike, povezane z monogeno predispozicijo za rak dojke, zasledimo pri okoli 5% vseh bolnic. Tveganje njihovih najbližjih sorodnic, da so podedovale spremenjeno genetsko informacijo, je 50%. Pri vsakdanjem kliničnem delu je potrebno z natančno družinsko anamnezo identificirati družine z visokim tveganjem za pomembno genetsko obremenitev. Klinični genetik oceni individualno tveganje vsake družine oziroma družinskih članov in seznanjeni preiskovanke z možnostmi specifične genetske diagnostike. Genetsko diagnostiko izvajamo le ob posebnem postopku genetskega svetovanja. Ženske z dominantno dedno predispozicijo za rak dojke predstavljajo razmeroma majhno skupino v populaciji, vendar jim je zaradi visokega tveganja za bolezen potrebno zagotoviti prilagojen program zgodnjega odkrivanja raka

Vse rakave bolezni so posledica genetskih sprememb v celicah. Identificirano je bilo več kot sto različnih genov (onkogeni, tumorsko supresorski geni), ki pomembno vplivajo na kancerogenezo, če so mutirani. Po drugi strani rakave bolezni največkrat niso dedne (monogeno - Mendelsko), okoli 70% vseh rakavih bolnikov v družini nima sorodnikov z istimi rakavimi boleznimi. Monogeno genetsko predispozicijo, največkrat v obliki avtosomno dominantnega dedovanja je moč opaziti pri okoli 5% bolnikov. Namen prispevka je osvetliti pomen genetske obravnave pri bolnicah z rakom dojke.

Genetski dejavniki so že dolgo poznani kot pomembni rizični dejavniki pri raku dojke. Epidemiološke raziskave so pokazale, da je tveganje ženske, ki ima sorodnico z rakom dojke v prvem kolenu sorodstva (mati, sestra, hči), okoli 2,45-krat večje, kot je tveganje v splošni populaciji. Podobno je tveganje 1,82-krat večje, če ima sorodnica v drugem kolenu rak dojke, in 1,35-krat večje, če ima rak dojke sorodnica v tretjem kolenu.

Te empirične ocene tveganja pri sodobni obravnavi raka dojke ne zadoščajo. Pri najbližjih sorodnicah (v prvem kolenu) bolnic, pri katerih je v družini prisotna monogeno - dominantna predispozicija, ima vsaka namreč 50% tveganje, da je podedovala mutirano genetsko informacijo. Če so v družini vsaj tri ožje sorodnice obbolele za rakom dojke, je monogeno genetsko predispozicijo moč ugotoviti že z natančno družinsko anamnezo. Pogosto genetska obremenjenost na podlagi družinskih podatkov ni jasna (dominantna predispozicija se lahko

prenaša preko moških, ki ne zbolijo za rakom dojke). V tem primeru je potrebno v postopku genetske obravnave oceniti tveganje individualno za posamezno družino, upošteva številne značilnosti rakave bolezni v družini. Tveganje oceni klinični genetik s pomočjo Bayesovega izračuna. Pri tem upoštevamo genetsko strukturo družine (rodovnik) in značilnosti bolezni v družini, kot so starost ob diagnozi raka (tveganje za dominantno predispozicijo je tem večje, čim mlajše so obbolele sorodnice) ter bilateralni pojav raka dojke.

Pri oceni tveganja za genetsko obremenjenost je pomembno, če se je rak dojke pojavljal v sklopu nekaterih dominantno dednih sindromov, kot so sindrom dojka/ovarij (genetska predispozicija za rak dojke in jajčnikov), Lynch II (genetska predispozicija za rak dojke, črevesa, maternice, jajčnikov, melanom) Cowdenova bolezen (hamartomi kože, sluznic, dojke, ščitnice) in še nekateri drugi.

Natančna ocena tveganja je ključna pri načrtovanju morebitne posebne obravnave ogroženih žensk. Prevladuje mnenje, da je potrebno posebno obravnavo ponuditi ženskam z deset- ali več- procentnim tveganjem za monogeno genetsko obremenjenost za rak dojke.

Pod posebno obravnavo razumemo drugačen pristop k zgodnjemu odkrivanju raka dojke kot sicer v populaciji žensk brez zvišanega tveganja za nastanek bolezni. Tako je potrebno začeti z zgodnjim odkrivanjem prej, v krajših in rednejših intervalih.

V zadnjih nekaj letih je mogoče ženskam iz družin s pomembno zvišanim tveganjem za rak dojke dodatno ponuditi tudi neposredno in posredno molekularno genetsko diagnostiko. Identificirana sta bila dva gena, ki v mutiranem stanju nosilke dominantno predisponirata k raku dojke, BRCA1 in BRCA2 gen. K neposredni molekularni diagnostiki pristopimo pri družinah z zvišanim tveganjem (ponavadi vsaj 3 bolnice z rakom dojke v družini). Če smo vsaj pri eni bolnici uspeli ugotoviti mutacijo v BRCA1 ali BRCA2 genu lahko pred-simptomatsko diagnostiko ponudimo tudi ostalim sorodnicam. Če mutacije v omenjenih genih ni mogoče ugotoviti, lahko v večjih družinah (dostopen genetski material pri vsaj 4 bolnicah v družini) pristopimo k posredni molekularno genetski diagnostiki. V tem primeru analiziramo skupno dedovanje polimorfnih genetskih markerjev v bližini BRCA1 in BRCA2 lokusov ter bolezni. Morebitna identifikacija mutacije ali skupno dedovanje visoko rizičnega polimorfne genetskega markerja omogočata bistveno bolj natančno oceno individualnega tveganja. To je odvisno predvsem od starosti nosilke mutiranega gena. Tako je pri nosilkah mutacij v BRCA1 genu tveganje da zbolijo za rakom dojke do 30 let okoli 8%, do 60 let okoli 60%, do 80 let starosti pa že okoli 95%. Pri vsakodnevni obravnavi bolnic z rakom dojke je potrebno identificirati bolnice z zvišanim tveganjem za dominantno genetsko obremenitev. Pogoj je zanesljiva in izčrpana družinska anamneza. Ženskam z zvišanim tveganjem za dedno obremenjenost z rakom dojke je potrebno zagotoviti genetsko informi-

ranje. V tem procesu klinični genetik oceni tveganje za bolezen in po potrebi seznanjeni preiskovanke z možnostmi specifične genetske diagnostike. Molekularna genetska diagnostika je lahko dostopna preiskovankam le ob temeljitem genetskem informiranju, kar zagotavlja poseben diagnostični protokol. Skrben nadzor (redni klinični pregledi z začetkom v nižji starosti, mamografije) žensk z zvišanim genetskim tveganjem lahko prispeva k zgodnjemu odkrivanju bolezni. Klinična obravnava zahteva tesno sodelovanje kliničnih genetikov z onkologi, ginekologi, kliničnimi psihologi in po potrebi tudi drugimi medicinskimi strokovnjaki.

Pomen specifične genetske diagnostike pri manj rizičnih bolnicah z rakom dojke še ni ovrednoten. Dodatne raziskave morajo razjasniti medicinske, sociološke in ekonomske vidike širšega genetskega populacijskega presejanja.

Priporočena literatura

1. Eeles RA, Murday VA. The cancer family clinic. In: Eeles RA, Ponder BAJ, Easton DF, Horwich A, editors. Genetic predisposition to cancer London: Chapman & Hall; 1996. p. 356-71.
2. Hodgson SC, Maher ER. A practical guide to human cancer genetics. New York: Cambridge University Press; 1993.

KLINIČNI PREGLED

Darja Eržen

Klinični pregled je prva in najpomembnejša metoda v diagnostiki boleznih dojke. Vsebuje štiri faze: anamnezo, inspekcijo in palpacijo, zaključek in zamejitev bolezni. Je osnova za odločitev o nadaljnjem postopku. Anamneza je usmerjena na iskanje dejavnikov tveganja za rak dojke. Pri inspekciji in palpaciji smo pozorni na simetričnost dojke, bradavici, kožo dojke, izcedek, vozličavost dojke, tumor, pazdušne in supra-klavikularne bezgavke.

Uvod

Klinični pregled je prva in najpomembnejša metoda v diagnostiki bolezni dojke. Vsebuje štiri faze: anamnezo, inspekcijo in palpacijo, zaključek in zamejitev bolezni, v kolikor ugotovimo, da gre za raka dojke. Je osnova za odločitev o nadaljnjem postopku; lahko se odločimo le za ponovne kontrole ali pa niti to ne, lahko za mamografijo, citološko punkcijo, dostikrat pa lahko že po samem kliničnem pregledu sklepamo, da bo potrebno kirurško ali kombinirano zdravljenje raka dojke.

Anamneza

Anamneza - je usmerjena na iskanje dejavnikov tveganja za rak dojke, kot so:

1. Družinska obremenjenost, predvsem rak dojke po materini strani.
2. Podatki iz ginekološke anamneze (zgodnja menarha, pozna menopavza, nulipara, kasen prvi porod).

Pri pregledu je treba upoštevati tudi:

1. Starost - raka dojke do 20. leta praktično ni, pred 30-imi letom pa je izjemno redek.
2. Čas v menstrualnem ciklusu preiskovanke med pregledom: najboljši čas za pregled je v sredini ciklusa, ko je v dojkah najmanj vozlov in so te najmanj boleče.
3. Posebne primere, na primer nosečnost - takrat je pregled dojke dosti manj zanesljiv.

Najpogostejše težave, zaradi katerih pridejo ženske k zdravniku na pregled dojk, so:

1. Bolečine v dojkah: bolečine med mesečnim perilom oziroma pred njim brez zveze z njim ali stalne bolečine v dojkah. Same bolečine v dojkah brez drugih znakov praviloma ne pomenijo nič slabega.
2. Zatrđlina v dojki: zatrđlina v dojki, ki se spreminja (raste in se manjša), praviloma z menstruacijskim ciklusom, je navadno le mastopatični voz. Pri zatrđlini pa, **ki se ne spreminja** ali celo **raste, moramo pomisliti na raka**. Taka zatrđlina praviloma tudi **ne boli**.
3. Izcedek: izcedek, podoben mleku, ali serozen, iz obeh dojk, tudi izven dojenja ponavadi ni slab znak. **Krvav izcedek** pa je nasprotno lahko znak **znak raka**. Ta je praviloma tudi samo **iz ene dojke**.

Pomemben je tudi podatek o trajanju simptomov.

Inspekcija in palpacija

Načinov kliničnega pregleda je več, odvisno od preiskovalca. Pomembno je le, da pregledamo celi dojki. Treba je vedeti, da **sega** področje dojke od klavikule do submamarne gube ali celo pod njo. K pregledu dojk spada tudi pregled pazdušnih in supraklavikularnih kotanj.

Z inspekcijo dobimo več podatkov, če preiskovanka sedi, medtem ko palpujemo lažje, če preiskovanka leži.

Inspekcija: bolnica sedi, pregledamo jo, ko ima roke ob telesu, nad glavo, na boku in komolce naprej (kontrahirane prsne mišice). Potrebna je dobra tangencialna luč.

Palpacija: najboljši položaj je ležeč, z rokami nad glavo, ko je dojka najbolj raztegnjena in zato najbolj pregledna.

Pri pregledu moramo biti pozorni na:

Simetričnost in velikost dojk. Ena dojka je pogosto večja kot druga, zato je v njej tipati tudi več tkiva.

Bradavici: **vgreznjena bradavica, ki se ne da iztisniti, je** običajno **znak malignega procesa**, medtem ko je vgreznjena bradavica, ki se da iztisniti, znak benignega procesa. Roseča bradavica je lahko le znak vnetja, medtem ko razjedena bradavica bolj verjetno znak malignega procesa.

Koža: **retrakcija kože nad tumorjem je skoraj zanesljiv znak za raka**. Ta se ponavadi še pojača ob dvigu rok. Edini proces, ki poleg raka povzroča retrakcijo, je maščobna nekroza.

Rdečina: če je omejena, boleča, pod njo je tipna fluktuacija in ima bolnica povišano temperaturo, je to znak vnetja. **Difuzna rdečina, ki je neboleča, s**

prisetnim edemom (pomarančasta koža), s tipnim tumorjem ali brez njega, je znak lokalno napredovalega raka. Razjedena koža nad tumorjem je prav tako večinoma **znak lokalno napredovalega raka**.

Izcedek: je lahko multiduktalen ali monoduktalen. **Monoduktalen izcedek** (samo iz enega voda), ki je **krvav**, lahko pa tudi samo serozen, je znak patološkega procesa v tem vodu. Ta je lahko znak raka.

Vozličavost: drobna ali groba, lahko tudi boleča, večinoma difuzna, je znak benigne displazije.

Tumor: opisujemo: lokalizacijo, velikost (v cm), obliko, omejenost, premakljivost. Fibroadenomi in ciste so dobro omejeni in premakljivi; fibroadenomi so čvrsti, ciste pa fluktuirajo in so lahko boleče. **Karcinomi so praviloma trdi, grčasti in slabo omejeni**.

Pazdušne in supraklavikularne bezgavke: mehke bezgavke so pri zelo suhilih ljudeh tipne normalno. **Trde in povečane bezgavke** so znak rakaste prizadetosti. Trde in povečane bezgavke v pazduhi, ki so zrastle med seboj ali z okolico, so znak regionalno napredovalega raka, medtem, ko so trde bezgavke supraklavikularno že znak razsejanega raka.

Zaključek

Na podlagi kliničnega pregleda lahko dostikrat zaključimo ali gre za bolezen ali ne. Na tej podlagi se nato odločimo za nadaljne preiskave. Praviloma vedno naredimo mamografijo, razen če je bolnica premlada in v posebnih primerih kot je na primer nosečnost. Mamografije prav tako ne naredimo, če je bila ta narejena pred kratkim.

V kolikor odkrijemo **tumor**, vedno naredimo citološko punkcijo. Če je izvid citološke punkcije rak dojke, začnemo z ustreznim zdravljenjem, potem ko smo naredili preiskave za zamejitev bolezni. Če je izvid **negativen** ali neuporaben, tumor pa po punkciji izgine, kar se zgodi pri cistah, se odločimo le za kontrole. Če je citološki izvid nekonkluziven, tumor pa vztraja, ponovimo citološko punkcijo ali pa se odločimo za biopsijo, lahko pa glede na klinični izvid le opazujemo bolnico. Če posumimo na raka, citologija pa je nekonkluzivna, ne smemo ob biopsiji pozabiti poslati preparata za določitev hormonskih receptorjev, lahko pa ob tem patolog naredi še zmrzli rez.

Zamejitev bolezni

Klinični pregled je osnova za TNM klasifikacijo raka dojke in ta za določitev stadija bolezni.

Priporočena literatura:

1. Sabiston DC, editor. Davis-Christopher textbook of surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1981.
2. Bland KI, Copeland EM, editors. The breast: the comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
3. Berger DH, Feig BW, Fuhrman GM, editors. The M. D. Anderson surgical oncology hand book. Boston: Little Brown Co; 1995.
4. Fras AP, editor. Onkologija. Ljubljana: Didakta; 1994.

MAMOGRAFSKA DIAGNOSTIKA

Breda Jančar

Mamografija predstavlja najpomembnejšo slikovno diagnostično metodo pri odkrivanju in diagnostiki karcinoma dojke. V zadnjih desetletjih je izrazit razvoj slikovne tehnologije omogočil prikaz najbolj drobnih in začetnih mamografskih sprememb in s tem omogočil odkrivanje karcinoma dojke v njegovem začetnem stadiju.

Bistveno za uspešnost te diagnostične metode pa je, izvajanje stalne kontrole kvalitete tako tehničnega, kot strokovnega dela diagnostike in neprekinjeno izobraževanje medicinskega osebja, ki jo izvaja. Samo na ta način je mogoče razlikovati dokaj nežne in pogosto neznačilne mamografske znake karcinoma, kar vpliva tako na terapijo, kot na preživetje bolnice.

Uvod

Edini direktni ali primarni mamografski znak karcinoma je nepravilno omejena tumorska masa, s centralnim jedrom, različne velikosti, jasno razpoznavna šele, ko doseže velikost od pol do enega centimetra in običajno predstavlja že invazivni karcinom. Številni so indirektni in zato nezanesljivi znaki, kot so asimetrična zgostitev tkiva, strukturne motnje, mikrokalcinacije in spremembe kože. Ti znaki se največkrat pojavljajo v zgodnjem stadiju, tudi pri karcinomih in situ. Cilj mamografske diagnostike je nedvomno iskanje čim manjših, začetnih karcinomov, zato je še kako pomembna tehnična in projekcijska kvaliteta mamogramov, dobro opazovanje in pravilna ocena prikazanih sprememb.

Tehnično dober mamogram dosežemo z uporabo kvalitetnih, sodobnih aparatov, filmov, folij in razvijalnih aparatov, namenjenih mamografiji, ter z njihovo stalno kontrolo.

Pravilne mamografske projekcije so osnova mamografske diagnostike, ker jasno prikažejo ali pa skrijejo patološke spremembe v dojki.

Mamografske projekcije

Osnovne projekcije

Uporabljamo dve osnovni mamografski projekciji, to sta kranio- kavalna (C-C) in medio-lateralna- poševna (M-L-O). To sta projekciji, s katerima uspemo prikazati največ tkiva dojke. Uporabljamo ju tako pri diagnostičnih kot pri pre-

sejalnih mamografijah. Na medio-lateralni- poševni projekciji vidimo aksilarni del, retromamilarni, centralni in prepektoralni del tkiva, vse do višine mamile, ter tkivo nad inframamarno gubo. Nekoliko slabše je prikazan medialni del dojke.

Kranio-kavdalna projekcija dopolnjuje M-L-O projekcijo, prikaže tudi tkivo medialnega dela dojke, struktura tkiva na tem posnetku pa je bolj jasna, ker je kompresija dojke v tej projekciji lažja in enakomernejša, saj dojka počiva na nosilcu kasete in se med ekspozicijo ne premika. Slabše pa prikaže lateralni in prepektoralni del tkiva.

Dodatne projekcije

Za pojasnitev in natančnejši prikaz nepravilnosti, vidnih na osnovnih mamogramih, uporabljamo številne dodatne projekcije pri katerih celo dojko ali samo posamezne dele slikamo pod različnimi koti. Najpogostejše dodatne projekcije so čista stranska projekcija, s katero določamo natančno lego najdene lezije, ciljana kompresija posameznega manjšega dela tkiva, ki razmakne superponirano tkivo in s tem pokaže, ali je patološka zgostitev ali strukturna motnja res prisotna ter povečava s ciljano kompresijo, ki nam omogoča jasnejši prikaz drobnih tumorjev in mikrokalcinacij.

Normalni mamogram

Mamografska slika normalne dojke se v mladih letih spreminja zaradi hormonskih vplivov na žlezno tkivo. V vsakem menstruacijskem ciklusu pride do proliferacije in involucije vezivno-žleznega tkiva, kar se kaže na mamogramih. V adolescenci je vezivno-žlezno tkivo izrazito gosto in jasno ločeno od subkutane in retromamarnega maščevja in ima obliko diska. Nežne strukture kot so duktusi, trabekule in krvne žile, se ne vidijo. Mamogram je nepregleden.

Z leti staranja in z dozorevanjem se med vezivno-žlezno tkivo deponira maščevje, ki omogoča kontrastnejši prikaz tkiva, trabekul, krvnih žil, včasih tudi retromamilarno ležečih glavnih mlečnih vodov. Meja med subkutanim in retromamarnim tkivom na eni strani in žleznim tkivom na drugi strani postane zabrisana. Mamogram take dojke je dokaj dobro pregleden, toda drobnih sprememb, kot so začetni karcinomi, manjši od enega centimetra, ne prikaže.

V menopavzi in po njej se vezivno-žlezno tkivo v celoti zamenja s maščevjem, zato so mamogrami teh dojk dobro pregledni, na njih vidimo podrobnosti, velike nekaj milimetrov.

L. Tabar loči, glede na vsebnost posamezni tkiv, pet tipov mamogramov:

Tip I označuje normalno žlezno tkivo dojke, kjer je že prisotna delna zamenjava z maščevjem, na mamogramu vidimo nazobčano prednjo konturo tkiva in Cooperjeve ligamente. Vidimo enakomerne, raztresene okroglaste zgostitve z vmesnimi svetlinami.

Tip II predstavlja mamogram involutivne dojke, kjer se v maščevju vidijo enakomerno razporejene trabekule in žile, žleznega tkiva skoraj ni več videti.

Tip III je mamogram, kjer samo retroareolarno vidimo debelejšje trabekularne in drobne nodularne zgostitve, ki so ostanki parenhima, včasih pa tudi enakomerno razširjene mlečne vode. V ostali dojki je prisotno maščevje.

Tip IV označuje adenozo, kjer vidimo goste nodularne in linearne zgostitve, različnih velikosti, mamogram je slabo pregleden.

Tip V predstavlja popolnoma nepregleden mamogram z gostim, difuznim zasenčenjem, ki ga povzroča izrazito gosto, homogeno tkivo ekstenzivne adenoze s fibrozo.

Patološki mamogram

Najpomembneši mamografski problem je razlikovanje malignih od benignih sprememb. Malignomi se mamografsko kažejo na veliko različnih načinov in se znaki malignosti pogosto prekrivajo z znaki benignosti in obratno.

Kot direktni ali primarni znak karcinoma štejemo le tumorsko maso, ki je nepravilno in nejasno omejena proti okolici in se najbolj pogosto kaže kot zvezdasta formacija s fibroznimi podaljški v okolico. Karcinom se nam kaže tudi kot okrogel tumor, ki je le na manjšem delu oboda drobno lobuliran, ali sploščen ali zamegljen ali celo popolnoma gladek. Med 30% in 40% karcinomov vsebuje mikrokalcinacije.

Številnejši so sekundarni ali indirektni znaki karcinoma, med katere štejemo predvsem strukturno deformiranost, asimetrične zgostitve tkiva, mikrokalcinacije, asimetrično razširjene mlečne vode in spremembe kože. Če na mamogramu najdemo le eno od naštetih sprememb, moramo uporabiti vse možne diagnostične postopke, da potrdimo ali izključimo karcinom.

Prepoznavanje karcinoma je v veliki meri odvisno od njegove velikosti (manjših od pol centimetra ne prepoznamo), histološkega tipa (lobularni karcinom se pogosto mamografsko ne vidi, čeprav je klinično dobro tipen), načina rasti (difuzno – infiltrativna rašča se težko razlikuje od sosednjega normalnega tkiva) in od vsebnosti tkiva dojke (gosto tkivo onemogoča prikaz manjših sprememb). Tako je mamografija v 10% do 15% pri iskanju in diagnostiki karcinomov neuspešna.

Katere mamografske spremembe nas najpogosteje begajo?

Znaki karcinoma, kot so zabrisan in neoster rob tumorske mase, se lahko pojavljajo tudi pri abscesu ali vneti cisti. Strukturne motnje in zvezdaste formacije so tako znak karcinoma, kot pooperativnih sprememb ali maščobne nekroze. Mikrokalcinacije se pojavljajo pri displazijah in karcinomih. Tudi asimetrija

tkiva in znak šotora nista samo znak karcinoma, opažamo ju tudi pri benignih spremembah. Zato je mamografska diagnostika najtežji del radiologije, ki zahteva neprekinjeno izobraževanje, nepretrgano vsakodnevno sodelovanje v njej, predvsem pa dolgoletne izkušnje radiologa in nekoliko samokritičnosti.

Priporočena literatura

1. Homer M J. Mammographic interpretation: a practical approach. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1997.
2. Tabar L. Breast imaging and interventional procedures. ESDIR, Turku, Finland; 1996.
3. Kimme-Smith C, Bassett L W, Gold R H. Workbook for quality mammography. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
4. Sadowsky N, Kompas DB. Breast cancer. Radiol Clin N Amer 1983; 21: 51-65.
5. Heywang-Kobrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging: mammography, sonography, magnetic resonance imaging, and interventional procedures. Stuttgart-New York: Thieme; 1997.

CITODIAGNOSTIKA TUMORJEV DOJKE

Ana Pogačnik

Aspiracijska biopsija s tanko iglo je tehnično nezahtevna, hitra in zanesljiva preoperativna diagnostična metoda tipljivih lezij v dojki, ki jo opravimo pri ambulantnih bolnicah brez predhodnih priprav. Občutljivost in specifičnost metode je v rokah izkušenega citopatologa okoli 90%, napovedna veljavnost pozitivnega rezultata pa je skoraj 100%. Napačno pozitivni in tudi napačno negativni rezultati so redki, še posebno v primerih, ko citopatolog sam izvaja aspiracijsko biopsijo in interpretira spremembe.

Uvod

Med številnimi patološkimi procesi v dojki, ki se kažejo kot tumorji, je relativno le majhno število karcinomov, zato predstavlja aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) eno najbolj uporabnih predoperativnih diagnostičnih metod v diferenciaciji tipljivih lezij v dojki. Aspiracijsko biopsijo sta že leta 1930 opisala Martin in Ellis, vendar se njuna metoda ni uveljavila predvsem zato, ker sta uporabila debelo iglo. Aspiracijsko biopsijo s tanko iglo pa sta v petdesetih letih uvedla Franzen in Zajicek iz Stockholma in tudi prva objavila rezultate svojega dela. Z uporabo tanke igle se je metoda hitro razširila po onkoloških centrih v Evropi, medtem ko so se v ZDA začeli zanjo navduševati šele v sedemdesetih letih. V začetku je imela metoda precej nasprotnikov, predvsem tistih, ki so dokazovali, da se maligne celice po posegu vnesejo v vbodni kanal ali pa zaidejo v krvne in limfne žile. Študije so dokazale, da je preživetje bolnic, ki so bile pred operacijo punktirane, enako preživetju tistih, ki niso bile punktirane.

Prednost ABTI pred kirurško biopsijo je predvsem v enostavnosti odvzema tkiva za preiskavo, nezahtevna tehnična obdelava materiala ter poceni in minimalna oprema. V številnih centrih je ABTI nadomestila intraoperativno histološko preiskavo.

Zanesljivost citopatološke diagnoze

Zanesljivost citopatološke diagnoze se po podatkih iz literature precej razlikuje. Pri benignih obolenjih se odstotek pravih diagnoz giblje med 50 in 98%.

Tako velike razlike nastajajo iz naslednjih vzrokov:

- različna tolmačenja uporabnosti vzorcev za preiskavo,
- različna stopnja izkušenosti pri izvajanju ABTI in indikacij za preiskavo,
- različna izkušnost citopatologov.

Na splošno je pri benignih procesih več tako imenovanih neuporabnih oziroma neuspešnih aspiracijskih biopsij kot pri malignih, kajti pri fibrozni mastopatiji, pri skleroziranem fibroadenom ali pri hipertrofičnem maščobnem tkivu ne moremo pričakovati veliko epitela.

Razlogi za nekonkluzivne diagnoze, kot so »suspektne za karcinom«, so različni:

- v vzorcu so sicer zelo atipične celice, vendar jih je premalo za diagnozo; v tem primeru lahko ABTI ponovimo, ker pričakujemo od ponovne punkcije boljši vzorec in dokončno diagnozo,
- karcinom ima unimorfno citološko sliko, tako da iz vzorca ABTI ne moremo dokončno diferencirati procesa.

Tudi pri benignih procesih lahko vzorec označimo kot »sumljivo za karcinom« zaradi izrazite atipije celic in jeder (povečanje in različna velikost jeder), kar velja zlasti za fibroadenome. Kadarkoli je citopatološki izvid suspekten, je potrebna kirurška biopsija z intraoperativno histološko verifikacijo procesa.

Kljub omejitvam je citodiagnostika v rokah izkušenega citopatologa zanesljiva diagnostična metoda. Napovedna veljavnost pozitivnega izvida je skoraj 100%, odstotek napačno pozitivnih izvidov ne sme presegati 1%. Drugačen, lahko tudi večji problem so napačno negativni izvidi (3 do 5%). To so primeri, ko na podlagi same morfologije malignih celic ne spoznamo karcinoma in jih zato napačno opredelimo za benigni proces ali pa pri aspiracijski biopsiji zgrešimo karcinom in aspiriramo celice iz okolnega normalnega tkiva. Po podatkih iz literature je napačno pozitivnih in napačno negativnih izvidov manj v centrih, kjer citopatologi sami izvajajo ABTI, delajo razmaze in diagnosticirajo procese. Posledice napačno negativnih in napačno pozitivnih diagnoz so različna. Pri prvih odložimo zdravljenje in lahko zamudimo ugoden trenutek zdravljenja, pri drugih pa izpostavimo bolnico preveč radikalnemu zdravljenju.

Neizrazita morfološka slika dobro diferenciranih karcinomov je citopatologe vzpodbudila, da so skušali najti zanesljivejše parametre, kot je subjektivna ocena morfologije celic. Merjenje količine DNA v jedrih se ni moglo uveljaviti v diferenciaciji benignih in malignih procesov, ker ima približno 20 % karcinomov enako količino DNA kot okolno normalno tkivo. Sedaj uporabljamo meritve DNA predvsem kot prognostični dejavnik in le izjemoma kot pomoč pri diagnozi karcinomov, pri katerih zaradi nejasnih znakov malignosti nismo sigurni v diagnozo.

Komplikacije

Z ABTI lahko pozročimo hematoma, kar smatramo za manjšo komplikacijo. Hematomom se izognemo s tem, da takoj po ABTI močno pritismo na vbod-

no mesto in skušamo kompresijo vzdrževati nekaj minut. Resnejše komplikacije, kot je pnevmotoraks, so prav tako izjemno redke in lahko nastanejo predvsem pri bolnicah z majhnimi dojkami, ko z iglo nehote pridemo v pleuralni prostor.

Tehnična obdelava

ABTI izvajamo z iglami zunanjega premera 0.7 do 0.8 mm (23-22 G) in z 10 ccm brizgalko, ki je vpeta v držalo. Ta nam omogoča, da s prsti ene roke fiksiramo tumor, z drugo roko pa punktiramo. Material, ki ga dobimo pri aspiraciji, izbrizgamo na objektno stekelce in ga z drugim stekelcem na rahlo razmažemo.

Izbira barvanja je odvisna od osebnih izkušenj in navad. Pri nas uporabljamo kot osnovno barvanje metodo Giemsa, kot dodatno barvanje, če imamo dovolj materiala, pa Papanicolaou. Za barvanje po metodi Giemsa pripravate posušimo na zraku, za preparate, ki jih bomo barvali po metodi Papanicolaou, pa fiksiramo v Delauneuyu. Preparate, posušene na zraku, lahko barvamo takoj, ko so suhi, ali pa čez nekaj dni, kar nam omogoča, da lahko take preparate pošiljamo v preiskavo, ne da bi se kvaliteta preparata med pošiljanjem okvarila.

Netipljive lezije v dojki

Netipljive lezije v dojki, odkrite z mamografijo, lahko opredelimo na različne načine. V nekaterih centrih zelo uspešno opravljajo vodene ABTI radiologi s pomočjo citopatologov. V drugih centrih, predvsem tam, kjer nimajo v timu izkušenih citopatologov, pa vodeno biopsijo z debelo iglo za histopatološko opredelitev procesa, drugi zopet zagovarjajo odprto biopsijo po lokalizaciji sprememb v dojki. Dokončnega konsenza o tem, katera diagnostična metoda je najboljša, ni, verjetno pa velja pravilo, da je najboljša metoda tista, za katero imamo izkušene izvajalce in ki jo najbolj obvladamo.

Priporočena literatura

1. Ciatto S, Cecchini S, Grazzini G, Iossa Bartoli D, Cariaggi MP, Bulgaresi P. Positive predictive value of fine needle aspiration cytology of breast lesions. *Acta Cytol* 1989;33:894-8.
2. Orell SR, Sterrett GF, Walters MNI, Whitaker D. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. Edinburg: Churchill Livingstone; 1992. p. 132-66.
3. Pogačnik A. Morfološke značilnosti karcinoma dojke v vzorcih aspiracijske biopsije. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1987.
4. Us-Krašovec M, Golouh R, Lamovec J. Aspiracijska biopsija tumorjev dojke. *Zdrav Vestn* 1982;51:549-53.

Janez Lamovec

Morfološka opredelitev tumorjev dojke po načelih moderne kirurške patologije še vedno daje kliniku najpomembnejše prognostične informacije. Zelo številne nove biokemične in molekularne opredelitve karcinoma dojke zaenkrat še ne dosegajo prognostične veljave morfoloških lastnosti, kot so prisotnost ali odsotnost metastaz v aksilarnih bezgavkah, stopnja malignosti in velikost tumorja. Članek govori o osnovah metodologije obdelave patološkega materiala in o nekaterih najbolj značilnih morfoloških opredelitvah; nakazane so tudi možne smeri razvoja pri študiju raka dojke.

Razvoj kirurške patologije je tesno povezan in prepleten z razvojem kirurških strok. To še posebej velja za tumorsko patologijo; patologija tumorjev dojke je skoraj vzorčni primer, ki kaže na to povezavo. Čeprav je podatke o določenem znanju o tumorjih dojke mogoče najti v knjigah o zgodovini medicine, je vendarle res, da se je tehtnejša obravnava tega problema začela z nastankom moderne kirurške patologije v Severni Ameriki, med obema vojnoma, zlasti na Kolumbijski univerzi in na raziskovalno-bolnišnični instituciji Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Temeljni pogoj za razvoj kirurška patologije dojke je bila po eni strani standardizacija metodologije dela - obdelave vzorcev, analize histoloških parametrov, analize lastnega bioptičnega materiala itd. in po drugi stalne klinično-patološke korelacije v vsakem konkretnem primeru. Iz mnogoterih vzrokov je bilo te pogoje lažje izpolnjevati v Novem svetu.

Vloga kirurgije pri nastajanju novih znanj o patologiji tumorjev dojke je nesporna, v novejšem času se ji v veliki meri pridružuje radiologija. Po drugi strani pa spoznanja v diagnostični in bazični patologiji spreminjajo in bogatijo tako kirurgijo kot radiologijo ter seveda tudi ostale stroke, ki se ukvarjajo s problemom tumorjev dojke.

Morfološka diagnoza je ena od ključnih diagnostičnih opredelitev pri obravnavi bolnic s tumorjem dojke. V primerjavi s tradicionalnim patologovim pristopom, ko je šlo bolj ali manj le za določitev biološke vrste tumorja, torej za njegov^o uvrstitev med benigne ali maligne, je moderna obravnava istega problema mnogo bolj kompleksna. Opredelitev tumorja za benigni ali maligni

sicer ostaja temeljna in najbolj bistvena, vendar kliniku, ki bolnico zdravi, to več ne zadostuje.

Osnovna načela morfološke diagnoze tumorjev dojke

Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je v mnogih institucijah, tudi na Onkološkem inštitutu, prva in v večini primerov edina predoperativna morfološka diagnostična metoda pri tumorjih dojke; njena diagnostična vrednost je nesporna. Izkušen citolog, lahko razen tega, da biološko opredeli proces, dostikrat tudi uvrsti tumor, npr. karcinom, v to ali ono kategorijo.

V primerih, ko citološka diagnoza ni dokončna, se kirurg odloči za intraoperativno preiskavo z metodo zmrzlega reza. Metoda je zelo zanesljiva, vendar v novejšem času priporočajo njeno omejevanje, zlasti pri netipljivih tumorjih dojke. Po priporočilih Združenja ameriških kliničnih patologov naj bi zmrzli rez pri tumorjih dojke izvajali le pri tipljivih tumorjih, večjih od 1 cm, ne pa pri netipljivih tumorjih, manjših od 1 cm, in pri mamografskih kalcifikacijah brez jasnega tumorja. Glavni razlog za te omejitve je dejstvo, da tudi z zmrzlim rezom včasih ni mogoče postaviti diagnoze in so za to potrebni definitivni rezi iz parafinskih blokov, v tkivu, preostalem po zmrzlih rezih, pa je lahko veliko artefaktov. Pri majhnih tumorjih po zmrzlih rezih ne ostane več dovolj tkiva za parafinski vklop - točna histološka diagnoza pa je najpomembnejša zahteva, ki naj jo patolog izpolni.

Obdelava in evaluacija makroskopskega vzorca po določenih in uveljavljenih pravilih stroke sta osnovni pogoj za vse kasnejše diagnostične postopke. Združenje direktorjev anatomske in kirurške patologije je v ZDA l. 1996 izdelalo priporočila o tem, kakšna naj bo vsebina patologovega izvida za pogostejše maligne tumorje dojke. Na Onkološkem inštitutu uporabljamo modifikacijo teh priporočil.

Priporočila so razdeljena v štiri sklope, posebej za invazivne in za neinvazivne karcinome: 1. makroskopski opis vzorca, 2. diagnostične informacije, 3. dodatne diagnostične informacije (opijsko), 4. kontrolni seznam.

Makroskopski opis med drugim vsebuje podatke o velikosti in tipu vzorca (tumorektomija, kvadrantektomija, mastektomija - z aksilarno disekcijo ali brez nje), velikosti, obliki, tipu robov in konsistenci tumorja, lokaciji tumorja (kvadrant), oddaljenosti tumorja od najbližjih kirurških robov, opis preostalega tkiva dojke, mamile, kože, poročilo o eventualnem zmrzlem rezu, podatke o odvzemu tkiva za pretočno citometrijo, steroidne receptorje itd.

Diagnostične informacije opredeljujejo lateralnost lezije, poseg, histološki tip, gradus (stopnja malignosti), lastnosti kirurških robov (makroskopska ali mikroskopska infiltracija robov, prosti robovi, oddaljenost tumorja od robov), stanje bezgavk (skupno število izoliranih aksilarnih bezgavk, velikost največje

metastatične bezgavke, podatek o mikrometastazah - manjših od 2 mm, podatek o vsaki bezgavki, večji od 2 cm, infiltracija tumorja v perinodalno maščevje, zraščene metastatične bezgavke), peritumorsko angiolimfatično invazijo, prisotnost/odsotnost in tip in situ lezije, obsežnost in situ lezije, mikrokalcifikacije, druge pomembne lezije (npr. atipična hiperplazija), podatke o opustitvi določenih postopkov, ki sicer omogočajo določanje nekaterih prognostičnih faktorjev (npr. resekcija brez aksilarne disekcije).

Dodatne (opejijske) informacije so tiste o pretočni citometriji, biokemični/ imunohistokemijski določitvi estrogenskih/progesteronskih receptorjev, onkogenih, supresorskem genu p53, razdeljenosti aksilarnih bezgavk na različne ravni, perinevralni karcinomski infiltraciji, kvantifikaciji mikrovaskulature.

Kontrolni seznam vsebuje vse našete in še več drugih posameznosti.

Morfološke lastnosti tumorja kot napovedni dejavnik

Upoštevanje opisanih pravil patologu omogoča, da smiselno opredeli tumor dojke in ponudi kliniku tiste podatke, ki ta čas veljajo za prognostično pomembne.

Dobesedno našete morfološke in klinične študije v zadnjih desetletjih so poročale o številnih različnih lastnostih karcinoma dojke, ki naj bi bile prognostično pomembne. V te so bile vključene nekatere osnovne lastnosti, kot so velikost tumorja, histološki tip, stopnja malignosti, stanje bezgavk itd., pa tudi mnoge biokemične oziroma molekularne, npr. prisotnost določenih onkogenov in encimov, DNA indeks itd.

Ob vsem tem pa se ta hip zdi, da še tako napredne, moderne in tehnološko zahtevne metode ne prekašajo določitve standardnih prognostičnih faktorjev, kot so velikost tumorja, histološki gradus in prizadetost bezgavk.

Prvo mesto po pomembnosti med prognostičnimi faktorji pripada **stanju aksilarnih bezgavk**. Pregled aksilarnih ali regionalnih bezgavk je, kar se prognostifikacije bolezni tiče, najpomembnejše patologovo dejanje pri ocenjevanju bioptičnega vzorca. Prisotnost ali odsotnost metastaz v aksilarnih bezgavkah je najpomembnejši samostojni prognostični faktor pri karcinomu dojke. Ilkrti pa je prognoza pri bolnicah, ki imajo zajete 1 do 3 bezgavke, bistveno boljša kot pri tistih, ki imajo metastaze v več bezgavkah. Patologu ne sme biti žal truda in časa, ki ga porabi za iskanje in izolacijo bezgavk.

V mnogih študijah pripada drugo mesto med prognostičnimi faktorji **gradusu ali stopnji malignosti**, ki ga uporabljamo pri najpogostejšem, t.j. infiltrativnem duktalnem karcinomu (IDC); uveljavlja pa se spoznanje, da ni razloga, da tako ne opredelimo tudi drugih histoloških tipov karcinoma. Zelo popularna metoda gradacije IDC je metoda po Scarff-Bloom-Richardsonu v Elstonovi modifikaciji. Po tej metodi točujemo stopnjo tvorjenja tubularnih struktur (1-

3 točke), stopnjo pleomorfizma celic (1-3 točke) ter število mitoz na 10 velikih vidnih polj (1-3 točke). Karcinom, ki zbere od 3 do 5 točk je dobro diferenciran (gradus I), tisti s 6 do 7 točkami zmerno (gradus II) in oni z 8 do 9 točkami slabo diferenciran (gradus III). Prognostična veljavnost stopnjevanja malignosti je bila že večkrat potrjena. Metoda je dovolj reproducibilna. Diskusija o tem, kolikšna je dejanska prognostična vrednost gradacije karcinomov dojke, pa še ni zaključena.

Na tretjem mestu po pomembnosti je **velikost tumorja**. Številne študije so dokazale, da se preživetje bolnic zmanjšuje z naraščajočo velikostjo tumorja. Tudi znotraj posameznih, z velikostjo tumorja opredeljenih kategorij (T1-T4), so prognostično pomembne podskupine: v T1 skupini (do 2 cm) je preživetje mnogo boljše v podskupinah T1a in T1b (tumorji od 0.1 do 1 cm) kot v skupini T1c (od 1 do 2 cm).

Če ima **histološki tip karcinoma** kakšen prognostični pomen, ni povsem jasno, saj o tem ni enotnega mnenja. Posamezna novejša poročila, zlasti študije Nottinghamske skupine, pravijo, da ga ima. Kot kaže, ima najpogostejši histološki tip, infiltrativni duktalni karcinom - IDC, najslabšo prognozo, mešani lobularni karcinom in medularni povprečno; infiltrativni lobularni (ILC), mešani tubularni in mešani IDC (IDC + specialni tip) dobro ter tubularni, kribiformni, mucinozni in sekretorni karcinom odlično prognozo. V večini objavljenih serij zajema IDC okrog 50 do 80% vseh vrst karcinomov, drugi najpogostejši tip, ILC, pa okrog 10-14%.

Invazivni duktalni karcinom (IDC) ni enotna kategorija, pojavlja se v neštetih morfoloških variacijah, včasih s spremljajočim intraduktalnim (in situ duktalnim) karcinomom. **Invazivni lobularni karcinom (ILC)** je biološko dokaj poseben tip karcinoma dojke, za katerega je značilen relativno kroničen potek in predvsem poseben način metastaziranja, ki se lahko bistveno razlikuje od tistega pri IDC. **Duktalni karcinom in situ** (intraduktalni karcinom - DCIS) je karcinom, pri katerem karcinomske celice rastejo znotraj duktalnega sistema, ne preraščajo bazalne membrane in ne infiltrirajo strome. Tudi ta tip karcinoma nastopa v mnogih morfoloških variantah, ki so do nedavnega veljale le za morfološke zanimivosti. V preteklosti je bil ta tip karcinoma redek in je zajemal le kakšnih 0,8 do 5% vseh karcinomov dojke; v obdobju mamografije pa se je istočasno s pogostejšim odkrivanjem majhnih tumorjev dojke povečalo tudi število primerov DCIS, ki zdaj v nekaterih serijah že dosega 15 do 20% vseh karcinomov. Gre torej za pomemben tip karcinoma dojke, ki je ta hip v središču zanimanja raziskovalcev.

Lobularni karcinom in situ (LCIS) ali lobularna neoplazija je in situ neoplastična lezija lobulov; gre za solidno proliferacijo drobnih lobularnih celic brez invazije skozi bazalno membrano lobulov oziroma duktusov. Lezija je v veliki večini primerov mikroskopska, odkrita v biopsiji, napravljeni iz drugih razlogov, in ima značilno morfologijo. Stališča o pomenu te lezije še vedno niso čisto enotna, čeprav prevladuje tisto, da je pomemben kazalec za kasnejši

razvoj invazivnega raka; ta naj bi bil pri bolnicah, pri katerih so odkrili LCIS, približno 10-krat pogostejši kot pri ženskah brez obremenjujočih faktorjev. Patolog mora znati ločevati med LCIS in podobno lezijo - atipično lobularno hiperplazijo, pri kateri pa je podobno tveganje le od 4-krat do 5-krat večje ter med LCIS in lobularno kancerizacijo, pri kateri gre za širjenje DCIS v lobularne enote.

Ob velikemu številu morfoloških variant IDC in delno tudi ILC obstaja še več različnih drugih tipov karcinoma dojke, imenovanih **posebni tipi**, ki pa so redkejši; lahko so samostojni ali pa samo komponenta IDC. Mnogi so prognostično pomembni, kot npr. **tubularni, kribriformni in sekretorni karcinom**, ki imajo zelo ugodno prognozo. Nekateri posebni tipi so zanimivi zlasti z morfološkega in diferencialno diagnostičnega stališča, npr. **sarkomatoidni karcinomi**, ki morfološko posnemajo sarkome.

K raznolikosti morfoloških variacij tumorjev dojke pa še dodatno prispevajo benigni epitelijski, benigni in maligni mezenhimski tumorji ter tumorji limfoidnega in hematopoetskega tkiva. Z izjemo zelo pogostega **fibroadenoma** in podobnega, dosti redkejšega, a potencialno malignega **filodnega tumorja**, gre za zelo redke tumorje.

Lezija, ki jo kirurg zelo pogosto, če ne najpogosteje, izreže iz dojke, pa je **fibrocistična bolezen ali mastopatija**. Sprememba je tako pogosta, da so predlagali, naj se v njenem imenu beseda bolezen nadomesti z besedo sprememba. Njena proliferativna varianta - **proliferativna fibrocistična bolezen** pa nosi različno, večinoma manjšo stopnjo tveganja za vznik kasnejšega raka dojke; ta je pri **atipični intraduktalni in lobularni hiperplaziji**, ki se lahko pojavljata v sklopu fibrocistične bolezni, 4- do 5-krat večja kot pri ženskah brez dejavnikov tveganja. Hkrati, lahko nekatere lezije v okviru fibrocistične bolezni tudi z morfološkega stališča povzročajo diferencialno diagnostične težave.

Določanje **hormonskih receptorjev** pri karcinomu dojke je vsaj delno tudi morfološka metoda, saj jih lahko določamo tudi imunohistokemijsko. Prognostični pomen hormonskih receptorjev se zdi veljaven le v prvih petih letih, pri kasnejšem preživetju se izgubi. Pomembno je vedeti, da je imunohistokemijsko določanje steroidnih receptorjev prav tako natančno in zanesljivo kot biokemično.

Kot smo že povedali, osnovni morfološki podatki, pridobljeni s skrbno analizo kirurškega vzorca, zaenkrat še vedno dajejo kliniku najpomembnejše informacije o verjetnem poteku bolezni.

Perspektive

V preteklih 15 letih smo bili priča velikemu razvoju v razumevanju molekularnih mehanizmov pri nastanku in širjenju raka, kar so med drugim omogočile

tudi številne nove tehnologije in metode. Mnoge od njih uporabljajo tudi patologi, nekatere že pri rutinskem delu. Odkrili so zelo številne biološke markerje prognoze; preštevilne, da bi jih naštevati. Omenimo naj le potencialno pomembno odkritje genov **BRCA 1** in **BRCA 2**, katerih mutacija pomeni možno povečano možnost nastanka raka dojke (in ovarijih); ta dva gena sta odgovorna za približno dve tretjini vseh hereditarnih rakov dojke.

Verjetno bo že v bližnji prihodnosti prišlo do novih, morda revolucionarnih odkritij v molekularni biologiji karcinoma dojke. Nekatera od njih bodo lahko radikalno spremenila naše koncepte o prognostičnih faktorjih, o zdravljenju itd. Tole poročilo je opis sedanjega stanja.

Priporočena literatura

1. Page DL. Prognosis and breast cancer: recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-49.
2. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
3. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type: relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-89.
4. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: S3-S8.
5. Roberti NE. The role of histologic grading in the prognosis of patients with carcinoma of the breast. Is this a neglected opportunity? *Cancer* 1997; 80: 1708-16.
6. Holland R, Peterse JL, Millis RR et al. Ductal carcinoma in situ; a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 167-80.
7. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Hum Pathol* 1996; 27: 220-4.

TNM RAZDELITEV RAKA DOJKE

Marko Snoj

V prispevku prikazujemo klinično razdelitev raka dojke, ki jo določimo s pomočjo TNM sistema. Ta delitev je pomembna za načrtovanje zdravljenja raka dojke.

Glede na način zdravljenja rak dojke, razdelimo v neinvazivni rak, invazivni rak stadija I, II ("operabilni"), lokalno napredovali rak in metastatski rak dojke. Zdravljenje raka dojke se lahko načrtuje in izvaja na ustanovah, ki so obravnavale letno vsaj 50 bolnikov z rakom dojke (povprečno v zadnjih petih letih) in kjer lahko oblikujejo skupino, ki jo sestavljajo najmanj specialist kirurg (ali specialist ginekolog z zadostnimi izkušnjami v kirurgiji dojke), specialist radioterapevt in specialist internist-onkolog.

Delitev bolnic z rakom dojke v različne skupine, ki imajo podobno zdravljenje je pomembno in zahtevno dejanje, saj je od tega odvisno zdravljenje in zato potek bolezni. Na podlagi sprejete začetne uvrstitve v določeno skupino, se sprejemajo določene terapevtske odločitve, ki bodo predstavljene v nadaljnjih prispevkih. Načrtovanje zdravljenja raka dojke je najpomembnejše in najzahtevnejše dejanje pri zdravljenju raka dojke, saj je od tega najbolj odvisna prognoza bolezni. Pristopi k načrtovanju zdravljenja, ki jih obravnavamo v prispevkih, so se razvili na podlagi izkustvenih kriterijev in znanstveno podprtih spoznanj kot tisti, ki so najprimernejši za določeno obliko in stadij raka dojke. Da bi bilo načrtovanje prvega zdravljenja karseda učinkovito, mora biti enostavno, kot je le mogoče, če upoštevamo strokovni in znanstveni razvoj ter razpoložljive kadrovske, prostorske in finančne vire, ki so na voljo. Pri načrtovanju zdravljenja nam je najpomembnejše merilo, iz katerega izhajamo, TNM klasifikacija in iz tega izhajajoča delitev na stadije (Tabela 1). Tako delimo raka dojke glede na način zdravljenja na:

- neinvazivni rak dojke (stadij 0)
- Invazivni rak dojke stadija I, II, ("operabilni")
- lokalno napredovali rak dojke (stadij III A in IIIB)
- metastatski rak dojke (stadij IV).

Da bi lahko posamezno bolnico uvrstili v katero od zgoraj opisanih enot, je nujno potrebno opraviti:

- natančen klinični pregled
- citološki pregled punktata iz sumljive spremembe v dojki
- mamografijo

- krvne in jetrne teste
- RTG prsnih organov
- UZ jeter in scintigrafijo skeleta (ob bolečinah v skeletu ali kadar je zvišana AF)
- po potrebi ciljana RTG slikanja skeleta, CT in NMR.

Da bi lahko natančno opredelili T stadij, moramo bolnico natančno pregledati in določiti velikost lezije, njeno premičnost od stene prsnega koša (ali od m. pectoralis maior) ter morebitno zajetost kože z različnimi spremembami (vnetje, ulceracija, satelitni vozlički).

Natančno je treba preiskati tudi vsebino pazdušne in supraklavikularne kotanje. Povečane bezgavke je treba citološko punktirati.

Različni simptomi in znaki nam lahko napovedujejo razsoj. Rak dojke najpogosteje metastazira v pljuča, kosti in jetra. Zato še posebej pazljivo izprašamo bolnice o možnih simptomih, ki jih povzročajo metastaze v te organe. Če obstoji upravičen sum za metastaze v omenjene organe, je potrebno napraviti vse preiskave, ki to bodisi potrdijo ali pa ovržejo.

Na podlagi zgoraj opisanih preiskav bolnico uvrstimo v posamezno klinično skupino, ki določa način zdravljenja. Priporočamo, da način zdravljenja opredeli tim, ki je sestavljen najmanj iz specialista kirurga (ali specialista ginekologa z zadostnimi izkušnjami v kirurgiji raka dojke), specialista radioterapevta ter specialista internista -onkologa. Ker je prvo zdravljenje običajno tudi izvedeno v ustanovi, kjer se tudi načrtuje, mora imeti ustanova, ki obravnava bolnice z rakom dojke, zadostne izkušnje, to je, opraviti povprečno vsaj 50 obravnav letno v zadnjih petih letih.

Tabela 1. TNM sistem

Primarni tumor(T)

- TX - primarni tumor ne more biti ocenjen
- T0 - ni znakov primarnega tumorja
- Tis - in situ karcinom: intraduktalni karcinom, lobularni in situ karcinom, Pagetova bolezen bradavice brez tumorja
- T1 - tumor do vključno 2 cm v največjem premeru
- T1a - tumor velikosti do vključno 0,5 cm
- T1b - tumor večji od 0,5 cm do vključno 1 cm
- T1c - tumor večji od 1 cm do vključno 2cm
- T2 - tumor večji od 2 cm in do vključno od 5 cm v največjem premeru
- T3 - tumor večji od 5 cm
- T4 - a- tumor, ki zajema steno prsnega koša
b- edem ("peau d'orange") ali ulceracija kože ali satelitni nodusi omejeni na isto dojko
c- oboje T4a in b
d- vnetni karcinom

Bezgavke(N)

- NX - bezgavke ne morejo biti ocenjene
N0 - ni metastaz v regionalnih bezgavkah
N1 - metastaze v premečnih ipsilateralnih pazdušnih bezgavkah
N2 - metastaze v ipsilateralnih pazdušnih bezgavkah, ki so fiksirane na druge strukture
N3 - metastaze v ipsilateralnih bezgavkah ob a.mamariji interni

Oddaljene metastaze(M)

- MX - ni mogoče ugotoviti oddaljenih metastaz
M0 - ni oddaljenih metastaz
M1 - oddaljene metastaze (tudi ipsilateralne supraklavikularne metastaze)

STADIJ

0	-	Tis	N0	M0
I	-	T1	N0	M0
II A	-	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
II B	-	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
IIIA	-	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
IIIB	-	T4	N(katerikoli)	M0
		T(katerikoli)	N3	M0
IV	-	T(katerikoli)	N(katerikoli)	M1

Priporočena literatura

1. Anon. NCC breast cancer practice guidelines, Oncology 1996; 10: 47-75.
2. Harris J, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer-principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997. p. 1557-602.
3. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM Classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
4. Snoj M. Standardi diagnostike in zdravljenja raka dojke v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1997.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA NETIPLJIVIH SPREMEMB V DOJKAH

Miljeva Renner

Odkrivanje majhnih, klinično nemih malignomov je pomembno za zmanjšanje umrljivosti za rakom dojke. V prispevku opisujem slikovno diagnostiko netipljivih sprememb v dojkah. Radiolog, ki krmari med Scilo in Karibdo napačno pozitivnih in napačno negativnih izvidov, mora biti oborožen z dobršno mero znanja in izkušenj.

V zadnjem desetletju zaradi skokovitega napredka tehnologije slikovne diagnostike bolezni dojke in večjega znanja odkrivamo čedalje več majhnih, klinično nemih malignomov, pogosto v preinvazivnem stadiju, ko je njihova prognoza najugodnejša. Nekateri presejalni centri navajajo 30-40% manjšo umrljivost za rakom dojke, kar pripisujejo predvsem operativni odstranitvi duktalnega karcinoma in-situ (DCIS), zlasti "high grade" ali "risk type". Karcinomi dojke v preinvazivnem stadiju naj bi znašali pri presejanju najmanj 15% vseh odkritih karcinomov.

Praviloma je diagnostika tipnih sprememb domena klinika, netipnih pa radiologa. Vendar se obe prepletata, saj tudi pri tipnih spremembah z radiološkimi preiskavami iščemo v isti in v nasprotni dojki netipna tumorska jedra in tako pomagamo kliniku pri odločitvi o vrsti zdravljenja in o obsežnosti operacije. Najpomembnejša diagnostična metoda je še vedno mamografija, ki je za diagnostiko maščobno preformiranih (pretežno postmenopavzalnih) dojk občutljiva, vendar žal dokaj nespecifična metoda. Pri mlajših ženskah pa je zaradi obilnega žleznega tkiva in veziva občutljivost mamografije precej manjša. V literaturi najdemo podatke o 10-20% napačno negativnih mamografij. Z drugimi besedami - najboljše rezultate mamografije lahko pričakujemo po 50. letu starosti.

Za mlajše ženske z gostimi, mamografsko nepreglednimi dojkami je metoda izbora ultrazvok, vendar tudi to ni prav posebno specifična preiskava, saj se slike benignih in malignih sprememb prekrivajo. Ultrazvočne izvide moramo vedno primerjati s prej posnetimi mamografskimi slikami. Vedeti moramo, da negativni ultrazvočni izvid ne izključi mamografsko sumljive spremembe v

dojki. Največja hiba ultrazvoka je, da mikrokalcinacije pogosto niso vidne, tako da so možnosti odkrivanja preinvazivnega raka z ultrazvokom omejene.

Mamografijo torej po potrebi dopolnjujemo z dodatnimi diagnostičnimi preiskavami - dodatnimi slikanji (povečava, ciljana kompresija, posebne projekcije), z ultrazvokom in v zadnjem času tudi z nuklearno magnetno resonanco. O tem, katero diagnostično pot bo ubral, praviloma odloča radiolog, ki naj bi poznal domet vsake posamezne preiskave in ki naj bi znal med seboj povezati vse izsledke.

Vse dodatne preiskave pripomorejo predvsem k boljši občutljivosti, specifičnost pa se lahko celo zniža. Specifičnost izboljšamo z rentgensko (Cytoguide) ali ultrazvočno vodeno tankoigelno biopsijo in histološko biopsijo.

Čim manjše so maligne netipljive spremembe, tem bolj so podobne benignim spremembam ali celo normalnemu tkivu. Iz oblike spremembe lahko napovemo le, kolikšna je verjetnost, da gre za malignom. Nepotrebne operacije benignih sprememb so postale za marsikateri center v tujini hudo breme in predstavljajo eno glavnih ovir za presejanje. Zato so nastale klasifikacije, ki uvrščajo netipne spremembe v kategorije od 1 ali jasno benignih do 5 ali jasno malignih. Vmes so razvrščene spremembe, ki jih z različnimi diagnostičnimi preiskavami, upoštevaje klinične podatke in obremenilne dejavnike, uvrstimo ali med verjetno benigne, ki jih bomo samo sledili, ali med sumljive, za katere priporočamo odprto biopsijo. Naš cilj je, da se čimvečkrat izognemo nepotrebni operacijam, ne da bi s tem škodili pacientkam z malignomom, in da obenem poenostavimo radiološki izvid sicer raznoterih mamografsko oz. radiološko vidnih sprememb, tako da kliniku jasno sporočimo mnenje o nadaljnjem postopku.

Uvrstitev velja seveda samo za radiološko vidne netipljive spremembe. O postopku za tipljive spremembe odloča klinika, najbolje po primerjavi svojih izvidov s slikovnimi in včasih ne glede na radiološko uvrstitev.

Da kirurg netipljivo spremembo pri operaciji najde, jo lokaliziramo z žičko, ki jo vstavimo v neposredno bližino spremembe, običajno na dan operacije. V zadnjem letu pa v naši ustanovi lokaliziramo tudi s 4% suspenzijo oglja. Prednost zadnje metode je, da je izvedljiva takoj po tankoigelni biopsiji pri ambulantnih pacientkah, kajti sredstvo je inertno in lahko ostane v dojki več tednov. Odstranjeno tkivo ponovno slikamo (radiogram preparata). Kirurgu, ki čaka v operacijski, sporočimo, ali je bila sprememba odstranjena. Spremembo označimo, da jo patolog laže najde.

Iz vsega povedanega sledi, da je diagnostična obdelava dojke timsko delo, ki zahteva izjemno dobro sodelovanje med vsemi udeleženi - med kliniki, ki žensko prvi pregledajo v ambulantni, med radiologi, citologi, kirurgi in patologi in ne nazadnje z žensko, ki mora biti s celotnim postopkom dobro seznanjena. Radiologova naloga z odčitanjem mamograma ni končana, marveč mora sodelovati v celotnem procesu do končne diagnoze.

Povratna informacija je najboljši učitelj.

Priporočena literatura

1. Héywang-Kbrunner SH, Schreer I, Dreshaw D. Diagnostic breast imaging. Stuttgart: Thieme-Verlag; 1997.
2. D'Orsi CJ. To follow or not to follow, that is the question. Radiology 1992; 184: 306.
3. Potchen EJ, Bisesi MA, Sierra AE, Potchen JE. Mammography and malpractice. AJR 1991; 156: 475-80.
4. Azavedo E, Fallenius A, Svane G, Auer G. Nuclear DNA content, histological grade, and clinical course in patients with nonpalpable mammographically detected breast adenocarcinomas. Am J Clin Oncol 1990; 13: 23-7.
5. Dershaw D, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ; mammographic findings and clinical implications. Radiology 1989; 170: 411-5.
6. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PTI. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 1996; 131: 301-8.

Rastko Golouh

Pri analizi netipljivih sprememb v dojki se srečuje patolog z vrsto novih problemov, ki jih v klasični patologiji tumorjev ni bilo. V prispevku bom opredelil konceptualne probleme pri interpretaciji netipljivih sprememb, ki zanimajo patologa in klinika in predstavil nekatere standarde za strokovno delo v programu presejanja bolnic.

Uspeh programov presejanja bolnic za odkrivanje malignomov dojke je močno odvisen od kakovosti dela patologov. Vzorci, dobljeni pri takih programih, so za patologa poseben problem tako pri makroskopski kot pri mikroskopski preiskavi. Makroskopski problemi nastajajo zaradi težav pri ugotavljanju netipljivih radioloških sprememb, mikroskopski pa pri diagnozi in klasifikaciji mejnih lezij, ki jih najdemo pri presejalnih programih v nepričakovano visokem deležu. Standardizacija patologovega dela je posebej pomembna za natančno vmesno in končno analizo vsega programa. Standardizirani naj bodo predvsem diagnostični kriteriji in terminologija lezij.

Konceptualni problemi

Ker je pri razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji odločilna histopatološka diagnoza, se zdi, da lahko patolog vedno loči med tema dvema razredoma boleznih in lahko vedno napove biološki potencial tumorja. Po patologovih ugotovitvah se lahko kliniki nato odločijo o najprimernejših načinih zdravljenja. Koncept povezave med natančno diagnozo in posledično najprimernejšo terapijo velja predvsem pri tipljivih spremembah v dojki, kjer so na voljo primerne terapevtske možnosti.

Pri analizi netipljivih lezij pa se srečujemo z nepričakovano visokim odstotkom sprememb, za katere se zdi, da so začetne stopnje v razvoju kasnejšega, biološko in klinično manifestnega karcinoma. Nekatere od teh sprememb so povsem podobne napredovalemu raku, samo da so izjemno majhne, druge pa imajo samo nekatere značilnosti tipičnega karcinoma. Navadno pričakujemo od patologa, da bo lahko tudi vsako tako lezijo klasificiral kot benigno ali maligno. Če tega ne zna ali ne more, se zdi edina prava pot, da vzorec pokaže komu, ki bo to znal. Končna, prav tako nedokazljiva instanca je torej zvezdniški status konzultanta,

ki sloni na osebni ali inštitutski reputaciji. Koncept biološke nepredvidljivosti smo mimogrede zamenjali s konceptom nekompetentnosti.

Čeprav se vsi strinjamo, da je zgodnja diagnoza karcinoma boljša kot kasna, smo prav pri analizi netipljivih sprememb v dojki ugotovili, da se srečamo pri zgodnji diagnozi karcinoma v kirurški patologiji s principom negotovosti. Že razlikovanje med različnimi oblikami hiperplazije, atipij in displastičnih sprememb ni povsem unificirano, ne v teoriji ne v praksi. Celo med eksperti ni soglasja, če analizirajo serijo problematičnih primerov, kjer gre za vprašanje, ali je sprememba neinvazivni karcinom ali samo atipična hiperplazija.

Še manj skladnosti najdemo pri drugem problemu zgodnje diagnoze karcinoma, to je pri vprašanju, kaj pomeni postavljena diagnoza za individualnega bolnika. Kakšna je povezava med morfološki spremembami in kategorijami, kot so tveganje, negotovost in verjetnost? Včasih se zdi, da se je nekdaj jasna povezava med histološko diagnozo karcinoma in kliničnimi manifestacijami karcinoma povsem izgubila.

V taki situaciji, ko spoznavamo kompleksnost bioloških sistemov, je za patologa bistveno, da pri analizi zgodnjih sprememb v dojki ne stopi v zanko in ne zamenja svoje napovedi biološkega potenciala za prerokovanje. Oba, tako prerokovanje kot argumentirana napoved, predvidevata bodočnost. V obeh primerih bo predvidevanje lahko pravo ali napačno. Razlika je le v tem, da vsebuje argumentirana napoved princip negotovosti in zahteva natančno sledenje bolnika ter metode za odkrivanje napak, medtem ko sloni prerokovanje na položaju in osebnosti preroka in je brez principa negotovosti. Še več, najboljša prerokovanja so praviloma odporna proti kakršnem koli testiranju.

Klasično vprašanje patologa, ali je tumor benigni ali maligni, se vse bolj spreminja v nova vprašanja: kakšna je verjetnost, da bodo odkrite spremembe v dojki vodile v malignom, kako naj to verjetnost in spremljajočo negotovost povemo bolniku in kako bo ugotovljena verjetnost vplivala na izbiro zdravljenja.

Obdelava tkivnega vzorca

Ker pri resekcijah vzorcev z mikrokalcinacijami ni tipljivega tumorja, pa tudi kalcinacije navadno niso makroskopsko vidne, je patolog pri identifikaciji mesta lezije vezan na orientacijo, ki mu jo nudi kirurg z markacijsko žico in rentgenolog z orientacijskimi iglami. Prav tako mora pravočasno, še preden ve, kje je lezija, zagotoviti pogoje, ki mu omogočijo, da bo lahko kasneje ocenil, ali sega sprememba v resekcijske robove. Zato so potrebni standardizirani postopki.

Ker so netipljive spremembe za histološko interpretacijo mnogokrat problematične, moramo poskrbeti za optimalno orientacijo, fiksacijo in programirano obdelavo tkivnega vzorca. Kirurg naj resecirani vzorec po dogovoru orientira z ligaturami (ligature v nasprotju s kovinskimi sponkami ne retrahirajo tkiva in ne zakrijejo mikrokalcinacij) in naj ga nerazrezanega pošlje patologu.

Ekscizija radiografskih sprememb

Po eksciziji napravimo posnetek celega vzorca skupaj z vodilno žico. Radiolog nato ugotovi, ali so v resečiranem segmentu žleze enake radiološke spremembe, kot so bile že dokazane s klinično mamografijo. Priporočajo, da zaradi medikolegalnih razlogov, vsak center imenuje radiologa konzultanta (konzultante), ki bo pooblaščen za tovrstno diagnostiko.

Lezija brez mamografskih sprememb

Včasih se dogodi, da radiolog v izrezanem tkivnem vzorcu ne najde iskanih mamografskih sprememb. Razlog za to so lahko lezije, ki povzročajo strukturne spremembe samo v kliničnem mamogramu, ne pa tudi v resečiranem vzorcu, ali pa neuspela kirurška lokalizacija. Tudi v teh primerih je potrebna natančna patologova preiskava vzorca. Klinično mamografijo seveda ponovimo, da ugotovimo, ali je iskana sprememba še v dojki.

Sveži vzorci

Vzorec pošljemo čimprej na oddelek za patologijo svež, skupaj z rentgenskim posnetkom.

Zmrzli rez

Pri odkrivanju in diagnozi netipljivih sprememb v dojki načelno ne uporabljamo zmrzlega reza. Prav tako ne jemljemo na slepo tkiva za biokemično določanje hormonskih receptorjev. Če kasneje histološko odkrijemo karcinom, določimo hormonske receptorje imunohistokemično iz parafinskih blokov z dokazanimi tumorskim tkivom.

Resekcijski robovi

Vso površino neprerezanega vzorca markiramo s tušem. Tuš fiksiramo na površino tkiva z Bouinovo raztopino.

Fiksacija

Če je resečirani vzorec majhen, ga fiksiramo v celoti, večje pa lahko že pred fiksacijo narežemo na debelejše rezine, jih orientiramo in fiksiramo vsako posebej, tako da je penetracija fiksativa boljša.

Makroskopski pregled

Pri makroskopski sekciji režemo običajno predhodno fiksiran vzorec na serijske rezine do debeline 4 mm. Pri odkrivanju sprememb si pomagamo tudi s palpacijo. Opišemo maksimalni premer, obliko, barvo in konsistenco vseh makroskopsko vidnih sprememb. Velikost lezije, ki smo jo določili makroskop-

sko, primerjamo s kasnejšimi histološkimi preparati, ker se obseg spremembe, določen z obema metodama, mnogokrat ne sklada. Po dogovoru veljajo velikosti na histološkem preparatu. Posebej natančno določimo ali neinvazivni ali invazivni karcinom, vsak zase ali skupaj, sega v predhodno markirani resekcij-ski rob.

Radiografija vzorcev

Kadar utemeljeno sumimo, da mamografsko ugotovljena lezija ni bila resečirana, priporočamo radiografijo makroskopskih rezin tkivnega vzorca na oddelku za patologijo. Na ta način lahko v makroskopskih rezinah natančneje ugotovimo položaj mikrokalcinacij in lahko iz identificiranih predelov posamezne rezine odvezamo zadostno število tkivnih blokov. Tako lahko kasneje natančneje primerjamo radiološke in histološke spremembe. Včasih je nujna konzultacija med radiologi in patologi. Če med njimi ni skladja, moramo ponovno radiološko preiskati tkivo, ki ga doslej še nismo vklopili v parafin, včasih pa je treba radiološko slikati tudi parafinske bloke. Vse preostalo tkivo vzorca, ki ni bilo vklopljeno v parafin, ostane shranjeno do konca preiskave.

Klasifikacija morfoloških sprememb

Osnovna naloga patolog je torej v resečiranem vzorcu najti spremembo ali spremembe in jo ali jih nato klasificirati.

Včasih v resekcijem vzorcu dojke z rentgensko dokazanimi kalcinacijami mikroskopsko kalcinacij ne najdemo. Razlog je lahko v nepravilnem vzorčenju, možno je, da jih pri plitvem rezanju nismo zajeli ali da so relativno velike kalcinacije med rezanjem nedekalciniranih blokov izpadle iz preparata. Kalcinacije v vzorcu so lahko grajene iz kalcijevega oksalata, ki ga z običajnim barvanjem ne vidimo. Kalcinacije take vrste lahko dokažemo samo s polarizacijo.

Mikroskopsko je posebej težko razlikovati med benignimi spremembami, ki simulirajo karcinom, in klasificirati mejne intraduktalne epitelijske proliferacije, ugotavljati mikroinvazijo in razlikovati med jatrogenimi spremembami, ki so nastale po aspiracijski biopsiji, in začetno invazijo.

Priporočena literatura

1. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Pathology reporting in breast cancer screening. Second edition. NHSBSP Publ 3, 1995.
2. Foucar E. Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies. *Histopathology* 1997;31:495-502.
3. Rosen PP, Jernigan HA, editors. Atlas of tumor pathology: tumors of the mammary gland. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC; 1992.

KIRURŠKA ODSTRANITEV NETIPLJIVIH SPREMEMB V DOJKAH

Matjaž Kaučič

Pri rutinskem mamografiranju v ambulantah za boleznj dojke najdemo včasih sumljive spremembe, ki jih palpatorno v dojki ne moremo zaznati. Ena od diagnostičnih metod za razjasnitev narave te sprememb je kirurška biopsija po preoperativni lokalizaciji z žičko. Radiolog pred operacijo v sumljivo spremembo ali njeno neposredno bližino s posebno iglo namesti tanko žičko. S pomočjo te žičke lahko kirurg pri operaciji z veliko zanesljivostjo odstrani sumljive spremembe, ne da bi pri tem okrnil kozmetični videz dojke. Za uspeh operacije je pomembna izkušnost radiologa in kirurga in njuno dobro sodelovanje.

Indikacija za operacijo

Večina sprememb v dojki, ki jih najdemo pri presejanju ali rutinski mamografiji v ambulantah za boleznj dojke, je na mamogramu vidna kot skupke mikrokalcinacij ali kot nepravilno zgostje globoko v žlezi. Kirurška odstranitev takih, rentgensko sumljivih, a netipljivih sprememb v dojki po preoperativni lokalizaciji z žičko je diagnostična metoda, ki nam ob igelni biopsiji da najzanesljivejše in obenem kozmetično zadovoljive rezultate. Operacijo naredimo, kadar nimamo na razpolago igelne biopsije ali pa je rezultat iz preiskave nekonkluziven. Indikacijo zanjo postavlja skupaj radiolog in kirurg.

Postopek

Čim krajši čas pred operacijo določi radiolog na mamogramu, narejenem skozi posebno ploščo z luknjicami, koordinate sumljive spremembe v dojki. Skozi luknjico, ki je najbliže spremembi, zabode v dojko posebno iglo, v kateri je tanka na koncu nazaj ukrivljena žička. Po odstranitvi igle žička ostane v dojki. Konica mora biti čim bliže sumljivi spremembi. Prosti konec žičke radiolog prilepi na kožo, naredi ponovno mamografijo v dveh projekcijah in napoti bolnico s temi mamografskimi posnetki v operacijsko dvorano.

Operacija

Operiramo ponavadi v splošni anesteziji. Pred začetkom operacije ocenimo s pomočjo mamografskih posnetkov in mesta, kjer lokalizacijska žička vstopa skozi kožo, kje v dojki leži sumljiva sprememba. Kožo zarcemo v smeri Langerjevih črt čim bliže temu mestu. Ostro izprepariramo podkožje od reza proti vstopnemu mestu žičke, ki jo primemo s peanom in potegnemo skozi rez. S Kocherjevo ali Ellisovo prijemalko primemo tkivo, kjer vanj vstopa žička, skupaj z žičko in ostro prepariramo do njene konice. Izrežemo primerno velik kos tkiva z mesta, kjer smo po položaju konice ocenili, da so sumljive spremembe. Režemo vedno s skalpelom ali škarjami, ker bi z električnim nožem lahko preveč poškodovali celice in onemogočili natančno histološko preiskavo. Tkivo z žičko takoj pošljemo na rentgensko preiskavo, da se prepričamo, ali so mamografsko sumljive spremembe v preparatu in ali so odstranjene v celoti. Če nam radiolog sporoči, da so sumljive spremembe odstranjene, naredimo natančno hemostazo, rano po potrebi dreniramo in zašijemo. Če sprememb nismo uspeli odstraniti, lahko pri večji dojki brez večjih posledic za kozmetični videz naredimo reekscizijo, pri manjših pa je bolje operacijo končati in ponoviti lokalizacijo čez 6 do 12 tednov. Zavedati se moramo, da je to diagnostična operacija, kjer tudi pri pazljivi izbiri indikacij v 60% - 70% ne najdemo karcinoma in je za bolnico neokrnjen kozmetični videz dojke po operaciji zelo pomemben.

Pooperativna nega in komplikacije

Posebna pooperativna nega ni potrebna. Bolnico odpustimo navadno nekaj ur po operaciji ali naslednji dan. Komplikacije so redke in lahke (hematom, celjenje per secundam).

Priporočena literatura

1. von Fournier D, Kubli F, Krapfl E. Perioperative classification of diagnosis. In: Kubli F et al, editors. Breast diseases. London - New York: Springer Verlag; 1989. p. 189-99.
2. Silen W, Earle Matory W Jr, Love SM. Atlas of techniques in breast surgery. Philadelphia: Lippincott; 1996. p. 49-57.

NEINVAZIJSKI RAK DOJKE

Jurij Lindtner

Netipni kvar (nepalpabilna lezija) in neinvazijski rak dojke sta novi imeni, ki ju v klinično onkologijo prinaša množično odkrivanje raka dojke. Zapisana so nekatera načela in priporočila za ravnanje s to obliko raka, ki veljajo danes.

Z naslovno stalno pomensko zvezo zaznamujemo dve nozeološki enoti: neinvazijski duktalni (DCIS) in neinvazijski lobularni rak dojke (LCIS).

Neinvazijski duktalni rak dojke

Pred "vekom mamografije" je bil neinvazijski duktalni rak dojke zelo redka bolezen - njen delež je znašal komaj nekaj odstotkov vseh rakov dojke. Z mamografijo, ki postaja vse bolj razširjena detekcijska metoda, pa se je ta delež zaradi odkrivanja subkliničnih stopenj te bolezni povečal skoraj desetkrat. Še vedno pa ni brez veljave delitev na klinično in subklinično obliko bolezni, za katere razpoznavo je bilo nujno razviti rentgenološke, ultrazvočne in biopsijske metode.

Pri ravnanju z bolnicami z DCIS moramo upoštevati nekatera dejstva:

- DCIS praviloma ne metastazira, prognoza quoad vitam je torej zelo ugodna.
- Na vprašanje, ali je neinvazijski rak predstopnja invazijskega, navadno odgovarjamo pritrdilno. Proti temu bi lahko govorilo dejstvo, da je samo polovica recidiv DCIS invazivnih, vendar lahko to razložimo z dolgotrajnostjo prehoda iz neinvazijske v invazijsko obliko.
- Najboljši lokalni nadzor nad boleznijo nudi mastektomija.
- Obseg resekcije je obratno sorazmeren z verjetnostjo recidive.

Zadnji dejstvi bi torej narekovali mastektomijo kot zdravljenje izbire. Vendar naletimo pri tem na pojmovno neskladje: pri zdravljenju invazijskega raka dojke se pogosto zatekamo k "varčnejšim" resekcijam, pri manj usodni bolezni pa naj bi se zatekali h korenitejši mastektomiji! To neskladje je mogoče zagovarjati samo tako, da mastektomija ni porok za ozdravitev pri invazijskem raku, z vsako drugo mastektomijo pri neinvazijskem pa lahko tako preprečimo invazijski rak (če je namreč vsaka druga recidiva neinvazijskega raka invazijski). V

vsakdanjem ravnanju z neinvazijskim rakom dojke vodijo resekcije pred matektomijami.

Ob resekciji dojke pri neinvazijskem raku moramo zadostiti naštetim zahtevam:

1. Natančna histologija za izključitev invazijskega raka.
2. S primernim varnostnim robom odstranjen tumor.
3. Mamografsko izključena multicentričnost.
4. Primarni tumor, manjši od 25 mm zaradi primernega kozmetskega učinka, v posebnih primerih lahko tudi večji (velikost dojke).

Preučevanja zadnjih let, ko je DCIS postal pogosta bolezen, so pokazala, da je mogoče ločiti te rake v tri prognostične razrede (Van Nuys):

1. razred: dobro diferenciran (jedrni gradus 1 ali 2) brez nekroz.
2. razred: srednje diferenciran (jedrni gradus 1 ali 2) z nekrozo ("comedo").
3. razred: slabo diferenciran (jedrni gradus 3).

Določanje teh prognostičnih razredov je uporabno pri odločitvah za dodatno lokalno zdravljenje - radioterapijo. Menimo, da je pooperacijsko obsevanje pri DCIS prvega razreda odveč, pri DCIS drugega razreda pa koristno. Pri prognostično neugodnem tretjem razredu pa se celo nagibamo k mastektomiji.

Pagetova bolezen bradavice

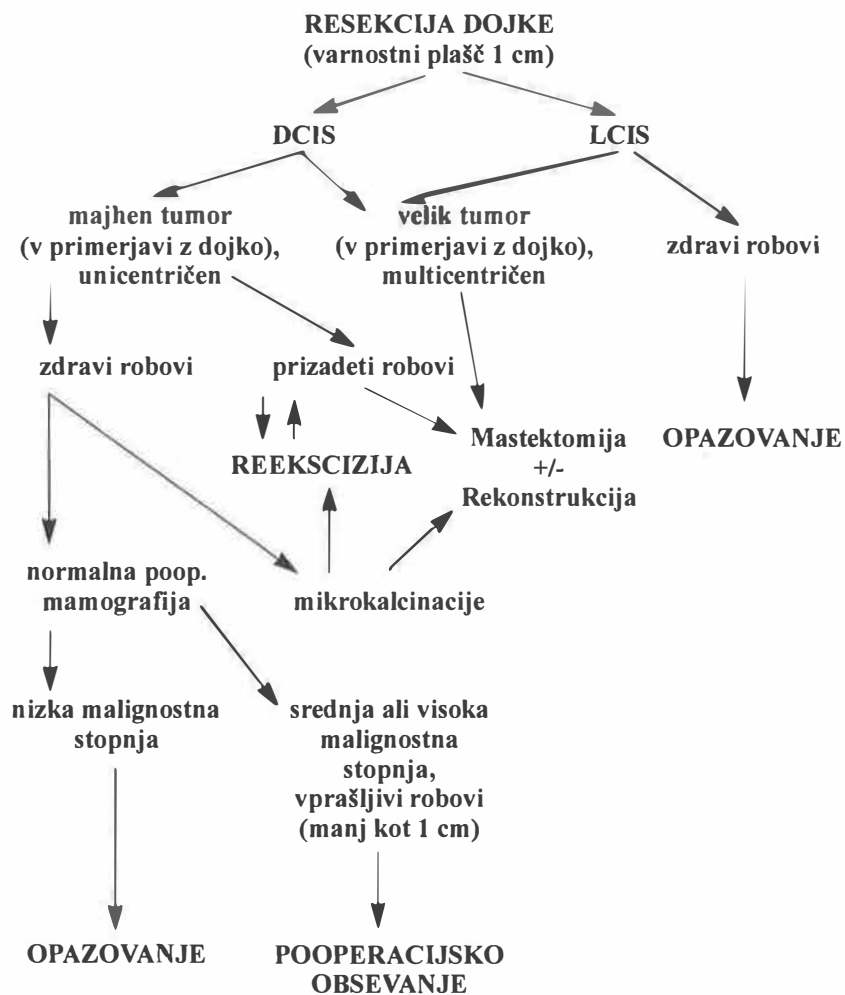
Bolezen razumemo kot posebno obliko DCIS, ki raste v velikih izvodilih dojke, tako da so vidne tudi spremembe na bradavici - od "ekcema" do razjede bradavice, ki se lahko širi tudi na bradavični kolobar. Pri ravnanju s to boleznijo veljajo enaka načela kot za druge rake dojke: neinvazijska bolezen kot DCIS, invazijska pa kot netipni invazijski rak dojke, če pa spremlja Pagetovo bolezen tipen tumor, se ravnamo kot pri klasičnem raku dojke.

Neinvazijski lobularni rak

V nasprotju z DCIS ostaja neinvazijski lobularni rak redka bolezen, ki jo odkrijemo po naključju pri biopsijah, opravljenih zaradi drugih, benignih ali malignih bolezni. Velja načelo, da je odkritje LCIS dokaj zanesljivo znamenje, da bo bolnica nekoč zbolela za invazijskim rakom. To spoznanje pa ima lahko različne posledice: od preventivnih mastektomij preko slepih biopsij do natančnega kliničnega nadzora s pogostimi kliničnimi pregledi. Izbira je odvisna od zdravnikov izkušnje, stopnje zaskrbljenosti bolnice, potem ko je bila seznanjena z navedenim strokovnim načelom, in okoliščin, ki dovoljujejo natančen klinični nadzor.

Če se zdi doslej zapisano neuporabno za vsakdanjo rabo, bodi dodan še prijazen nasvet!

Razpoznavna neinvazijskega raka dojke zahteva določeno resekcijo (po definiciji odstranitev dela organa) dojke. Določitev dela dojke, ki mora biti odvzet, je enostavna pri tipnih spremembah dojk, bolj zapletena pri netipnih (opisano drugje). Ker pa je diagnostična resekcija lahko tudi terapevtska, priporočajo stopenjsko odločanje, kot kaže naris:



Priporočena literatura

1. Berger B, Feig W., Fuhman G.M., editors. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. Boston: Little Brown; 1995.
2. Sauer H, editor. Mammakarzinome. Muenchen: Mammakarzinom-Manual Tumorzentrum; 1996 (Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge).

ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJKE

C.J.H. van de Velde

Sodobno kirurško zdravljenje raka dojke naj bi zagotavljalo zanesljivo in dokončno diagnozo, popolno lokalno odstranitev obolenja, optimalni estetski rezultat in učinkovito multidisciplinarno oskrbo. Diagnostični postopek lahko vključuje aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, biopsijo z debelo iglo in odprto biopsijo po opravljeni mamografski preiskavi. Namen tega postopka je ugotoviti diagnozo invazivnega raka dojke po možnosti še pred operacijo. Vloga kirurgije tako v diagnostiki kot terapiji se znatno spreminja, zato je pomembno, da se vsi specialisti, ki se ukvarjajo z rakom dojke, kot tudi bolniki zavedajo, kaj je bistvo teh sprememb in kje so meje novih pristopov.

Diagnostični postopek lahko vključuje aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, biopsijo z debelo iglo in odprto biopsijo, pri čemer je cilj odprte biopsije popolna lokalna odstranitev tumorja skupaj z robom zdravega tkiva. Citološka diagnoza invazije ni zadostna osnova za disekcijo pazdušnih bezgavk. Pri bolnikih z neinvazivnim rakom dojke ta poseg ni potreben. Histološko diagnozo pa dobimo s pomočjo biopsije z debelo iglo ali ekscizijske biopsije. V 90-ih letih so začeli uporabljati stereotaktično biopsijo z debelo iglo tudi pri klinično, kulturalnih spremembah, medtem ko aspiracijsko biopsijo s tanko iglo lahko izvede kirurg samo pri tipljivih spremembah. Vedno večje število igelnih biopsij pa opravijo radiologi s pomočjo ultrazvočno nadzorovane punkcije ali digitalne radiografije in nagibne mize. Popolna lokalna ekscizija pomeni, da je bilo iz dojke odstranjeno vse tumorsko tkivo, ki ga bilo je moč odkriti. V primerih ko z histološko preiskavo potrdimo infiltracijo v robu ekscizije, je število lokalnih ponovitev večje. Radioterapije ne bi smeli uporabljati kot alternative ustreznemu kirurškemu posegu. Tudi biopsije z "zaledenelim rezom" bi se morali posluževati manj pogosto.

Konzervirajoča kirurgija dojke mora biti usmerjena v popolno lokalno odstranitev tumorja in dopolnjena z obsevanjem preostalega tkiva dojke, kar predstavlja del ohranitvenega postopka. Dandanes v randomiziranih študijah proučujejo optimalni vrstni red navedenih zdravljenj, kadar obstajajo še indikacije za kemoterapijo. Predmet randomiziranih raziskav je tudi vloga obsevanja z udarno dozo, ki doslej še ni v celoti pojasnjena.

Patološki status pazdušnih bezgavk je še vedno najzanesljivejši napovedni dejavnik pri ugotavljanju prognoze in sistemskega razvoja bolezni. Klinična ocena je nezanesljiva, poleg tega pa nimamo na razpolago preiskav, ki bi omogočali oceno stanja bezgavk, ne da bi jih odstranili. Seveda pa je odstranitev pazdušnih bezgavk povezana z znatnimi neposrednimi kot tudi dolgoročnimi stranskimi pojavi. Disekcija pazdušnih bezgavk pa ni le metoda zamejevanja bolezni, temveč je pomembna tudi za doseg lokalnega nadzora v pazduhi. Novi postopek z odstranitvijo varovalne bezgavke omogoča da omejimo disekcijo pazdušnih bezgavk na bolnike s pozitivnimi bezgavkami. Pri teh bolnikih je disekcija potrebna za lokalni nadzor in številčno ovrednotenje zajetih bezgavk. Pri izvedbi postopka z odstranitvijo varovalne bezgavke je najpomembnejše zmanjšati število napačno-negativnih bezgavk. Za prikaz bezgavk se poslužujemo barvila, preoperativne lokalizacije s pomočjo gama kamere ter intraoperativne gama sonde. Pomen naknadnih imunohistokemijskih in PCR preiskav za razpoznavo tumorskih celic v tkivu bezgavk še ni pojasnjen. Sedaj, ko obstaja alternativa za odstranitev pazdušnih bezgavk, bi bilo potrebno s skrbno načrtovanimi prospektivnimi študijami razrešiti pomembna odprta vprašanja glede vloge varovalnih bezgavk pri zamejevanju, lokalnem nadzoru in preživetju. V vseh primerih kjer obstajajo indikacije za zdravljenje pazduhe, je potrebno izvesti disekcijo vseh treh ravni bezgavk glede na malo prsno mišico, in pregledati vsaj 10 bezgavk. Obsevanje pazduhe ni priporočljivo, saj v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem, poveča delež dolgoročnega zbolevanja. Obsevanje pazduhe je indicirano le za lokalni nadzor napredovale bolezni v pazduhi, če ni sistemskega razvoja.

Odločitev za ali proti ohranitvi dojke zavisi od medicinskih, kozmetičnih, osebnih in ekonomskih dejavnikov. Bolnica bi morala biti seznanjena s prednostmi in slabostmi vsake posamezne metode in se odločiti za tisto, ki se ji zdi najsprejemljivejša. Pri mnogih ženskah ta odločitev ni pogojena le z izgubo dojke ali povečanim tveganjem za lokalni recidiv. Kirurg postaja pomemben svetovalec bolnicam, če so te obveščene in sposobne oceniti vse posledice svetovanih metod.

Pri bolnicah z obsežnimi lezijami, ki niso primerne za konzervirajoče zdravljenje, se začetna kemoterapija, kakršna se sicer uporablja pri lokalno napredovali bolezni, vse pogosteje uporablja za zmanjševanje tumorja, da bi bilo možno konzervirajoče zdravljenje. Še vedno je v teku kar nekaj študij katerih dolgoročni rezultati še niso znani. Tekoče klinične raziskave pa naj bi pojasnile vrsto še nerazrešenih terapevtskih problemov (predvidevanje patološkega odziva, ocena kliničnega odziva v odnosu do mamografije, ter izbira bolnikov). Alternativo temu pristopu predstavlja mastektomija s takojšnjo ali kasnejšo rekonstrukcijo dojke, pri kateri ima vsaka od mnogih razpoložljivih metod svoje prednosti in slabosti.

Lokalna ponovitev po mastektomiji se običajno pojavi v obliki enega ali večih asimptomatskih vozličkov na koži ali v steni prsnega koša. Če ni sistemskega razsoja je zdravljenje z obsevanjem splošno uveljavljena metoda lokalnega zdravljenja. Po konzervirajočem kirurškem posegu in obsevanju se večina recidivov v zdravljeni dojki pojavi na mestu ali v neposredni bližini primarnega tumorja. Tveganje za ponovitev obolenja je v prvih dveh do sedmih letih po zaključeni terapiji razmeroma konstantno, po tem obdobju pa začne upadati. Zdi se da ima recidiv v dojki po konzervirajoči kirurgiji in obsevanju boljšo prognozo kot lokalni recidiv po mastektomiji. Pri recidivu v dojki je standardna metoda zdravljenja mastektomija, saj je samo lokalna ekscizija povezana z visoko stopnjo tveganja za nadaljnji terapevtski neuspeh. Pomen adjuvantne sistemske terapije pri ponovitvi obolenja v dojki še ni pojasnjen.

Vse večja uporaba citostatske in hormonske terapije ter obsevanja ob upoštevanju dejstva da kirurgi, ki se ukvarjajo pretežno z zdravljenjem dojk, dosegajo boljše rezultate, je v mnogih deželah privedla do spoznanja da bi bilo priporočljivo v sleherni bolnišnici, kjer se ukvarjajo z diagnostiko in terapijo tovrstnih obolenj, ustanoviti posebno skupino za obravnavo boleznij dojk. Tako multidisciplinarno skupino bi sestavljali kliniki z ustreznim poznavanjem vseh vidikov diagnostike in terapije ter specializirano negovalno osebje, ki nudi bolnicam potrebno oporo. Vodilni kliniki skupine je običajno kirurg; ta je odgovoren za delovanje skupine kot celote, za komuniciranje z bolniki ter za izvedbo morebitnih sprememb in za nadzor. Osnovni tim za dojko običajno sestavljajo: izkušen kirurg, sestra usposobljena za nego pri obolenjih dojk, patolog, radiolog in onkolog. Člani tima tesno sodelujejo in na svojih rednih sestankih (običajno enkrat tedensko), razpravljajo o vsakem posameznem bolniku s potrjeno diagnozo raka dojke, tako ob postavitvi začetne diagnoze, kot tudi po operaciji, da načrtujejo in spremljajo potek zdravljenja. Taka oblika organizacije zagotavlja večje možnosti za doseg možnih koristi, ki jih nudijo kirurgija, obsevanje in kemoterapija.

Splošni kirurgi, ki jih kirurgija dojke posebej ne zanima, prepuščajo obravnavo teh bolnikov specializiranim skupinam, zaradi česar lahko pričakujemo znižanje obolenosti in umrljivosti med bolniki. Trajna prizadevanja na področju dokumentiranja, vrednotenja in izvajanja kliničnih študij pa zagotavljajo nadaljnji napredek.

Prevod: Olga Shresta

TREATMENT FOR OPERABLE INVASIVE BREAST CANCER

C.J.H. van de Velde

Modern surgery for early breast cancer aims to ensure certainty and completeness of diagnosis, complete removal of all local disease, optimal cosmesis and effective multi-disciplinary care. Diagnostic steps may include cytology, core-biopsy and open biopsy after complete mammography. The aim is that a diagnosis of invasive breast cancer can be obtained preoperatively where possible. The role of surgery as both a diagnostic and a treatment procedure is undergoing substantial change, and it is important that all disciplines involved in breast cancer and patients are aware of the basis of the changes and the limitations of the new approaches.

The diagnostic steps may include cytology, core-biopsy and open biopsy in which the aim of open biopsy should be to obtain a complete local excision with free surgical margins. Cytology can not sufficiently diagnose invasion in order to undertake an axillary dissection. In a patient who has only DCIS an axillary dissection is not required and histological diagnosis either by core-biopsy or excisional biopsy should be undertaken. Stereotactic large core biopsy has been developed in the nineties, also for clinically occult lesions, whereas core biopsy can be undertaken by the surgeon for palpable lesions. Increasingly however, core biopsies are taken by the radiologist using ultrasonography to guide the needle or digital radiography and a prone table. A complete local excision implies that all detectable tumor has been removed from the breast. There is an increase of local recurrence, where margins are involved on pathological examination. Radiotherapy should not be used as an alternative to adequate surgery. Frozen section examination of breast biopsies should not be used often.

Breast surgery for preservation should aim to be a complete local excision and be supplemented by radiotherapy to the residual breast tissue as part of the preservation procedure. The preferred order when there is also an indication for chemotherapy at the start of either of these therapies is currently addressed in randomized trials. Also the role of boost radiation therapy has been subjected to randomized trials and is yet not established.

The pathological status of axillary lymph nodes remains the most reliable predictor of prognosis and systemic metastasis. Clinical assessment is unreliable

and there is no available test to determine the status of the nodes without removal. However, there are considerable acute and long term side effects from axillary lymphadenectomy. Axillary dissection is not only a staging procedure, but also of value in obtaining local control in the axilla. A new procedure by removal of a sentinel node has the potential to allow axillary dissection to be limited to patients with nodal involvement, who require axillary dissection for local control and for quantification of the number of involved nodes. In the execution of a sentinel node procedure it is essential to limit the number of a false negative nodes to the minimum. In a lymphatic mapping procedure usual visual identification is performed by Dye, preoperative gamma probe localization and a probe guided surgical procedure. The value of subsequent immunohistochemistry and PCR techniques to identify tumor cells in lymph nodes is yet unknown. Now that an alternative to lymphadenectomy has been developed, it is important that well designed prospective studies be pursued to resolve important issues related to the role that sentinel nodes has in staging, regional control and survival. In all cases when there is an indication for axillary treatment a complete dissection of the three levels in relation to the pectoralis minor muscle must be performed and at least ten lymph nodes should be examined. Radiation of the axilla should be avoided since the combination of surgery and radiation therapy substantially increases long term morbidity. Therefore it is only indicated for local control of advanced axillary disease in the absence of systemic disease.

Whether or not a woman has breast preservation depends on medical, cosmetic, personal and economic issues. A patient should be made aware of the advantages and disadvantages of each procedure and choose the one, she is most comfortable with. For many women, the decision is not based only on loss of the breast or an increased risk of local recurrence. Provided, women are informed, and can relate the implications of each procedure to their personal needs, the surgeon has an important role as an adviser to the patient. In patients with larger lesions not suitable for breast conservation treatment, primary chemotherapy as has been used for locally advanced disease has been increasingly used in order to perform a breast conservation procedure. Still a number of trials are underway and long term results are not known and still a number of therapeutic issues should be evaluated from the current clinical trials (prediction of pathological response, evaluation of clinical response and mammography and selection of patients). An alternative to this approach is mastectomy with immediate or delayed reconstruction in which several techniques all have their advantages and disadvantages.

Local recurrence following mastectomy usually presents as one or more asymptomatic nodules in skin or chest wall. After exclusion of systemic disease, radiation therapy has been the standard form of local treatment. Most recurrences in the treated breast following conservative surgery and radiation

therapy are at or near the side of the primary tumor. The risk of this type of recurrence is relatively constant from years two to seven following treatment and then declines. Breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy appears to have a better prognosis than local recurrence after mastectomy. The standard treatment for breast recurrence is mastectomy since local excision alone is associated with this substantial risk of further breast failure. The role of adjuvant systemic therapy following breast recurrence has not been established.

With the increased use of chemotherapy, hormonal therapy, radiation therapy and the evidence that designated breast surgeons demonstrate better results, in a number of countries it is now recommended to have in each hospital for diagnosis and treating patients with breast disease: a breast care team. This is a multi disciplinary team including clinicians, who have specialized knowledge of each aspect of diagnosis and treatment and specialized nursing staff will give support to patients. Usually the lead clinician is the surgeon, who will take responsibility for the work of the team as a whole, communication with patients, implementation of change and audit. The core breast team usually includes the following: a designated breast surgeon, a breast care nurse, a pathologist, a radiologist and an oncologist. The core team works closely together and meets on a regular basis, normally weekly to discuss each patient with confirmed breast cancer both after initial diagnosis and after surgery to plan and monitor treatment. Benefits associated with optimal provision of surgery, radiation therapy and chemotherapy are more likely to be realized by this form of organization. Optimal guidelines for the role of the surgeon in this team will be discussed during the course in detail. An example has been given in guide lines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the United Kingdom in the European Journal of Surgical Oncology, 1995; 21: supplement A.

The general surgeons for whom breast care is not a specialist interest pass this work to specialist teams, reduction in morbidity and mortality among patients may be anticipated. Continued commitment to documentation, evaluation and clinical trials will ensure that progress continues.

REKONSTRUKCIJSKA KIRURGIJA DOJKE

Zoran Arnež

Rekonstrukcijska kirurgija dojke je mogoča samo ob tesnem sodelovanju kirurgov onkologov in plastičnih – rekonstrukcijskih kirurgov.

Članek opisuje današnji način razmišljanja o rekonstrukciji dojke na kliničnem oddelku za plastično kirurgijo in opeklino v Ljubljani. Našteti so postopki odločanja za rekonstrukcije in rekonstrukcijske metode, ki jih največkrat uporabljamo, skupaj s prednostmi in slabostmi.

Od 1987, ko smo v Ljubljani začeli z načrtovano avtologno rekonstrukcijo dojke, do danes, smo opravili več sto rekonstrukcijskih posegov. Vpeljali smo številne nove in izvirne rekonstrukcijske metode.

Uvod

Rak dojke je sistemska bolezen. Danes vemo, da je kirurško zdravljenje namenjeno predvsem preprečevanju lokalne ponovitve (recidiva) tumorja; le redko, preden tumor odda zasevke, lahko s kirurškim zdravljenjem bolezni ozdravimo. Zato se je kirurško zdravljenje v zadnjih 100 letih gibalo od izrazito radikalne amputacijske kirurgije (radikalna, superradikalna mastektomija) ob koncu prejšnjega in v začetku tega stoletja, preko modificirane radikalne mastektomije ob koncu druge svetovne vojne, v smeri kirurških posegov, ki so skušali vse bolj ohranjati tkivo dojke ("konzervirajoča" kirurgija - kvadrantektomije, lumpktomije, tumorektomije) seveda ob istočasnem sistemskem zdravljenju s kemoterapijo in "sterilizaciji" operativnega polja in okolice z obsevalno terapijo.

Sočasno z uvedbo radikalne mastektomije ob koncu prejšnjega stoletja v ZDA je blizu nas, v severni Italiji Ingino Tansini že rekonstruiral dojko z vezanim režnjem mišice latissimus dorsi.

Rekonstrukcija je zacvetela v šestdesetih in predvsem v sedemdesetih letih, ko je postalo jasno, da ne izzove bolezni, ne vpliva škodljivo na njen potek in da ima zelo pozitiven psihološki učinek na bolnice.

Razcvet rekonstrukcije je omogočila uvedba cele vrste novih rekonstrukcijskih metod, najprej razvoj heterolognih metod rekonstrukcije (silikonski vsadki tkivni ekspanzerji), kasneje pa tudi rekonstrukcije z mišično-kožnimi vezanimi

in prostimi režnji (latissimus dorsi) ali kombinacija obeh (silikonski vsadek in reženj latissimus dorsi).

V osemdesetih letih je postala priljubljena predvsem avtologna rekonstrukcija brez vsadkov, najprej s pecljatim, kasneje pa s prostim TRAM režnjem s trebuha.

V devetdesetih letih je prišlo do uporabe enakega režnja s spodnjega trebuha, ki pa je zasnovan na žilah prebodnicah (perforantah) iz spodnje globoke epigastrične arterije in vene, ki jim sledimo skozi mišico rectus abdominis, ne da bi jo pri tem izrezali. Ker ne izrežemo niti sprednje pole rectusove ovojnice, ampak jo samo prerežemo, je možnost nastanka najbolj običajnega funkcionalno motečega zapleta po tej operaciji, trebušne kile, minimalna. Kadar pa lahko isti reženj dvignemo na povrhnjem spodnjem epigastričnem žilju, ne prizadaneemo sprednje trebušne stene in funkcionalni zapleti sploh niso mogoči.

Primarna in sekundarna rekonstrukcija

Rekonstrukcija dojke je lahko primarna (takojšnja) ali sekundarna (odložena). Primarna sledi amputaciji med isto operacijo, pri sekundarni rekonstrukciji pa je med odstranitvijo (dela) dojke in rekonstrukcijo poljuben interval. O primarni ali sekundarni rekonstrukciji odloča predvsem bolnica, šele potem kirurg onkolog. Rekonstrukcijski kirurg ima pri tem najmanj besede.

Prednost primarne rekonstrukcije je, da bolnici ni treba skozi "obdobje žalovanja" za dojko, kar ima še posebej ugoden psihološki učinek. Celoten postopek se močno skrajša na račun manjšega števila operacij. Rekonstrukcija ne prepreči adjuvantne terapije; kadar je celjenje podaljšano, jo lahko za nekaj časa odloži.

Izbira rekonstrukcijske metode

Izbira metode rekonstrukcije zadeva bolnico in rekonstrukcijskega kirurga in je posledica naravnih danosti, osebnega prepričanja bolnice in tehnične usposobljenosti kirurga. **Samo kirurg, ki obvlada vse metode rekonstrukcije, lahko bolnici ponudi pravo izbiro.**

Osebo prepričanje bolnice zadeva njen odnos do hetero in avtologne rekonstrukcije. Če bolnica zavrača uporabo vsadkov (protez in tkivnih razširjevalcev), je mogoča le rekonstrukcija z lastnimi tkivi.

Naravne danosti lahko v mnogočem pogojujejo izbiro rekonstrukcijske metode. Če ima bolnica velike dojke, istočasno pa je gracilne postave in bi rada rekonstrukcijo z lastnim tkivom bodisi s trebuha ali zadnjice, je jasno, da ni mogoče rekonstruirati enako velike dojke, kot je na zdravi strani. Torej je jasno, da bo kasneje za doseganje simetrije potrebna redukcija zdrave dojke.

Če ima bolnica majhni dojki in dovolj kože na prsnem košu ter ne zavrača heterologne rekonstrukcije, pride v poštev takojšnja vstavitev tkivnega razširje-

valca pod kožo prsnega koša, postopno razširjanje kože z napihovanjem razširjevalca in kasnejša zamenjava razširjevalca s silikonskim vsadkom (protezo). Tudi kadar se odločamo o avtologni rekonstrukciji, je potrebno upoštevati naravne danosti in želje bolnice. Predvsem je treba pomisliti na možnosti zapletov in funkcionalne posledice odzema tkiva. Profesionalni tekačici na smučeh nikakor ne smemo odvzeti mišice latissimus dorsi, ker jo nujno potrebuje v zadnji fazi odzema nazaj s palicami, delavki, ki dviguje težja bremena ne smemo odvzeti mišice rectus abdominis, ker lahko pride do trebušne kile. Bolnici, ki pogosto hodi v hribe ali ki med delom nepretrgoma sedi, ne svetujemo rekonstrukcije s spodnjim glutealnim režnjem.

Upoštevati moramo tudi navade pri oblačenju. Brazgotine na odzemnih mestih in na prsnem košu naj bodo skrite tudi, če bolnice nosijo bolj izrezana oblačila.

Cilj vsake rekonstrukcije je doseči čimboljši estetski in funkcionalni rezultat s čim manj operacijami. Rezultat naj bo trajen, operacije pa po možnosti čim krajše in čim manj zapletene.

Zavedati se je treba, da so estetski rezultati "konzervirajoče" kirurgije dojke pogosto za bolnico težko sprejemljivi, za rekonstrukcijskega kirurga pa težko popravljivi, zato se je tudi takega načina operativnega zdravljenja treba lotevati timsko, tj. ob sodelovanju onkološkega in rekonstrukcijskega kirurga.

Sodobna amputacijska kirurgija

Vse bolj je treba biti pozoren tudi na ablacijo tumorja oziroma na mastektomijo. Od tega je pogosto odvisen rezultat rekonstrukcije. Tudi mastektomijo je treba skrbno načrtovati, upoštevaje velikost in lokalizacijo tumorja ter načrtovano odstranitev bezgavk.

Pogosto je mogoča odstranitev tumorja skozi incizije kot pri redukcijki mamoplastiki. V takih primerih lahko z istočasnim posegom na zdravi strani dosežemo željeno simetrijo.

Pogosto je mogoče opraviti mastektomijo na način "subkutane mastektomije" skozi incizije, ki varčujejo kožo ("skin sparing incisions"), pri čemer se odstrani kompleks kolobar – bradavica, žleza in fascija velike prsne mišice ter z majhnim podaljškom v smeri proti pazdušni kotanji še pazdušne bezgavke. V takih primerih je ohranjen kožni "nedrček" skoraj v celoti in ga je treba samo še zapolniti z dobro prekrvljenim in skoraj v celoti deepiteliziranim režnjem. Pričakujemo lahko lepši estetski rezultat.

Rekonstrukcija po kvadrantektomiji

Neposredni šiv tkivne vrzeli po kvadrantektomiji pogosto popolnoma razobliči dojko in spremeni položaj kolobarja in bradavice. Stanje še poslabša poopera-

tivna radioterapija. Simetrija z zdravo stranjo je izgubljena. Tudi posegi na zdravi dojki v smislu redukcijske mamoplastike ali mastopeksije ne izboljšajo stanja.

Najboljši način rekonstrukcije je primarna zapolnitev tkivne vrzeli z lastnim tkivom. Če primarna rekonstrukcija ni mogoča, je pri sekundarni rekonstrukciji potrebno najprej vzpostaviti stanje, kot je bilo primarno po odstranitvi kvadranta, in se šele nato lotiti rekonstrukcije.

V poštev pride najprej zapolnitev vrzeli s transpozicijo pecljatega latissimus dorsi režnja s hrbta, nato pecljatega VRAM ("vertical rectus abdominis") ali TRAM ("transverse rectus abdominis") režnja s trebuha ali prostega VRAM ali TRAM režnja. Redkeje pridejo v poštev drugi režnji, npr. TUG ("transverse upper gracilis") ali SIE ("superficial inferior epigastric").

Vsi načini rekonstrukcije so lahko popolnoma avtologni, torej uporaba vsadkov niti pri večjih dojkah ni potrebna.

Vse oblike rekonstrukcije po kvadrantektomiji povzročijo optični vtis "krpe" na prsnem košu, ki je posledica uporabe kože drugačne barve in otipa, kot je koža na prsnem košu. Manj opazne so takšne zaplate, kadar vrzel rekonstruiramo z režnjem s trebuha kot pri režnjih s hrbta.

Rekonstrukcija po modificirani radikalni mastektomiji

V Ljubljani je rekonstrukcija po modificirani radikalni mastektomiji še danes najpogostejša. Potrebno je rekonstruirati precejšnjo tkivno vrzel, ki sestoji iz defekta kože in mehkih tkiv (maščevje, mlečna žleza). Praviloma je defekt kože manjši od defekta mehkih tkiv, kar pomeni, da je potrebno del režnja, ki bo služil nadomestitvi žleze pod ohranjeno kožo prsnega koša, deepitelizirati. Za rekonstrukcijo uporabimo praviloma režnje s trebuha, seveda, če je tkiva dovolj. To je skoraj vedno mogoče pri ženskah, ki so že (večkrat) rodile. Pri zelo mladih in suhih ženskah pa se odločimo za drugačno rekonstrukcijo (glutealni prosti ali latissimus dorsi vezani reženj in silikonski vsadek).

Današnje poznavanje anatomije prekrvavitve kože na trebuhu nam omogoča racionalno odločitev o optimalni rekonstrukciji. Opravimo lahko tudi predoperativne diagnostične posege z barvnim Duplex Dopplerjem, kjer je to seveda mogoče, ki nam pokaže glavne žile (AEIP, AEIS, ACIS), prebodnice iz njih (perforantne žile) in pretok krvi skozi njih. Tako lahko že pred operacijo izberemo optimalni način rekonstrukcije.

Kadar je spodnja povrhnja epigastrična arterija močna, lahko na njej brez nevarnosti dvignemo celoten reženj med obema sprednjima zgornjima iliakalnima trnoma ter med popkom in simfizo. V tem primeru dvignemo reženj nad aponevrozo trebušnih mišic. Odvzemno mesto zašijemo kot estetsko abdominoplastiko. Ker nismo prerezali aponevroze trebušnih mišic, ne more nastati trebušna kila.

V primerih, ko ne najdemo zadovoljivo velike spodnje povrhnje epigastrične arterije (premer večji od 1.5 mm), se odločimo poiskati lateralne žile prebodnice skozi sprednjo polo rektusove ovojnice nad lineo arcuato. Če so le-te primerno velike, ob njih prerežemo sprednjo polo in jim skozi mišico sledimo do spodnje globoke epigastrične arterije, iz katere izstopajo. Pri tem popolnoma ohranimo mišico rectus abdominis in sprednjo polo njene ovojnice, režnjaj pa dvignemo kot "prebodni" ali "perforator" oziroma navadni kožni režnjaj namesto mišično-kožnega. Ker ne pride do defekta sprednje pole ovojnice, lahko vrzel zlahka neposredno zašijemo in je možnost nastanka kile minimalna.

Kadar pa ne najdemo večjih lateralnih prebodnih žil, dvignemo prosti TRAM režnjaj, z minimalnim (4 x 3 cm) odvzemanjem rectus abdominis mišice in sprednje pole njene ovojnice. Tudi v takih primerih lahko nastalo vrzel neposredno zašijemo brez uporabe aloplastičnih mrežic, tako da je verjetnost nastanka kile majhna (v naših primerih manjša od 3%).

Proste režnje praviloma priključimo na sprejemni arterijo in veno mamarijo interno, kar omogoča lažje delo v eni ravnini, boljše pretoke krvi in lepši estetski rezultat. Za pristop na to žilje ponavadi odstranimo tretje ali četrto rebro v dolžini 4 – 5 cm, kar nima funkcionalnih ali estetskih posledic.

Obojestranska rekonstrukcija

Vse več je tudi primerov, ko je potrebna obojestranska mastektomija in rekonstrukcija. V takih primerih dojki največkrat rekonstruiramo s polovico TRAM režnja (natančneje z mišično – kožnim režnjem na globoki spodnji epigastrični arteriji in veni). Najprej je treba doseči simetrijo, kar nam ta rekonstrukcijska metoda nedvomno omogoča. Seveda pa ne moremo na ta način rekonstruirati velikih dojk.

Obojestranska rekonstrukcija je mogoča tudi s pomočjo prostih spodnjih ali zgornjih glutealnih režnjev, kar pa je povezano z obračanjem bolnice na operacijski mizi in z dolгим trajanjem operacije.

Kadar avtologna bilateralna rekonstrukcija ni mogoča, dojki rekonstruiramo z vezanima latissimus dorsi mišično-kožnima režnjema in silikonskimi vsadki.

Rekonstrukcija po radikalni mastektomiji

Praviloma gre za sekundarne rekonstrukcije, kjer je nujna uporaba mišično – kožnih ali kožnih režnjev, saj je potrebno odstraniti kožo, spremenjeno zaradi radiodermatitis, ki je bila kot prosti transplantat položena neposredno na rebra. Večkrat je treba rebra, zajeta z osteomielitisom, tudi odstraniti. Kadar bi to povzročilo nestabilnost prsnega koša, je treba rebra učvrstiti s presadki reber z zdrave strani ali s kovinskimi ploščicami. Včasih so tkivne vrzeli tako velike,

da je potrebna uporaba več prej omenjenih režnjev. Pri osteomielitisu je varnejša rekonstrukcija z mišično-kožnimi kot s kožnimi režnji.

Rekonstrukcija bradavice in kolobarja

Tri mesece po rekonstrukciji dojke z operacijo v lokalni anesteziji nadomestimo še kolobar in bradavico. Bradavico rekonstruiramo z ražastim režnjem (skate flap) iz kože in maščevja rekonstruirane dojke, kolobar pa s prostim presadkom kože z notranje temneje pigmentirane strani stegen ob velikih sravnih ustnicah.

Trajanje rekonstrukcijskih operacij

Primarna rekonstrukcija s prostim TRAM režnjem traja 6 ur, sekundarna pa 4 ure. Bolnica vstane 48 ur po operaciji in odide domov po 7 dneh. Uspešnost operacije je 96%, možnost nastanka kile je manj kot 3%. Avtologna rekonstrukcija daje trajne rezultate, ki so s časom vse boljši. V primerjavi z rekonstrukcijo s pomočjo vsadkov gre za precej daljšo in napornjšo operacijo. Operacije z vstavitvijo vsadkov so kratke (krajše od 2 ur), vendar imajo v 10 – 20% primerov za posledico skrčenje kapsule okrog vsadka. To pa povzroči (številne) dodatne operacije z nepredvidljivimi posledicami. Včasih je potrebna celo od-stranitev vložka in kasneje avtologna rekonstrukcija.

Zaključek

Z rekonstrukcijo dojke se v Ljubljani sistematsko ukvarjamo od leta 1987, ko smo prvi v svetu svetovali rekonstrukcijo dojke s prostim TRAM režnjem kot metodo izbire. To je še danes največkrat uporabljena metoda rekonstrukcije dojke. V tem času smo skupaj z onkološkimi kirurgi ali sami rekonstruirali več sto bolnic po delni ali popolni odstranitvi dojke. Sodelovanje obeh kirurških timov je zgledno. Rezultati rekonstrukcij so dobri. Bolnice so v veliki večini zadovoljne. Poleg prostega TRAM režnja smo uvedli tudi bilateralno rekonstrukcijo s prostim TRAM režnjem, opisali smo anatomijo vene mamarije interne in svetovali uporabo te žilne osi kot sprejemno mesto izbire zaradi številnih prednosti pred žilami v pazduhi. Dojko smo začeli prvi v svetu rekonstruirati tudi z režnjem na spodnji povrhnji epigastrični arteriji in veni. Racionalno se odločamo o dvigu režnjev s trebuha. V prihodnje si skupaj s kolegi onkologi želimo skupne samo rekonstrukcijam dojke namenjene operacijske dvorane, kjer bi bili plastični kirurgi stalno na voljo v primeru potrebe po rekonstrukciji. Število novo ugotovljenih rakov dojke v Sloveniji namreč narašča, narašča pa tudi število bolnic, ki si želijo rekonstrukcijo.

Priporočena literatura

1. Arnež ZM, Smith RW, Eder E, Šolinc M, Kersnič M; Breast reconstruction by the free lower transverse rectus abdominis musculocutaneous flap. In: Miller SH, editor. Year book of plastic, reconstructive and aesthetic surgery. Year Book Medical Publishers, Inc, 1990, p. 221-3.
2. Arnež ZM, Šolinc M, Smith RW. In: Jaeger K, Giebel GD, Stark GB, editors. Die Rolle des freien TRAM-Lappens in der Brustrekonstruktion. Brust-rekonstruktion nach Mamma-karzinom Springer Verlag, 1990, p. 51-7.
3. Arnež ZM. Rekonstrukcija dojke po mastektomiji s prostim TRAM režnjem. In: Zbornik predavanj XXV. podiplomskega tečaja iz kirurgije. Ljubljana: Kirurška služba; 1989, p. 229-36.
4. Arnež ZM, Šolinc M, Eder E, Kersnič M. Prosti TRAM reženj - nova možnost rekonstrukcije dojke. Acta Chir lug 1989; 36:143-57.
5. Arnež ZM. Rekonstrukcija dojke s prostim prenosom telesu lastnega tkiva. Zdrav Vestn 1993; 62: 335-7.
6. Arnež ZM. Silikonski vložki za dojke: uvodnik. JAMA - Slovenska izdaja 1994; 3: 3-5.
7. Arnež ZM, Smith RW, Eder E, Šolinc M, Kersnič M. Breast reconstruction by the free lower transverse rectus abdominis musculocutaneous flap. Br J Plast Surg 1988; 41: 500-5.
8. Arnež ZM, Bajec J, Bardsley AF, Scamp T, Webster MHC. Experience with 50 free TRAM flap breast reconstructions. Plast Reconstr Surg 1991; 87: 470-8.
9. Arnež ZM, Valdatta L, Tyler MP, Planinšek F. Anatomy of the internal mammary veins and their use in free TRAM flap breast reconstruction. Br J Plast Surg 1985; 48: 540-5.

RADIOTERAPIJA PRI OPERABILNEM RAKU DOJKE

Elga Majdič

Radioterapija pri operabilnem raku dojke je običajno indicirana kot adjuvantna lokoregionarna terapija po kirurškem posegu, redkeje kot edina lokalna terapija. Po mastektomiji je indicirana pri bolnicah, pri katerih je možnost lokalnega recidiva glede na rizične faktorje velika, po konzervirajoči kirurgiji pa pri vseh bolnicah razen redkih izjem. Resnejši zapleti po obsevanju so redki. Po zaključenem zdravljenju so zaradi čim bolj zgodnje ugotovitve morebitnega lokalnega recidiva pomembne redne klinične in mamografske kontrole.

Radioterapija je pri raku dojke del timskega zdravljenja v kombinaciji s kirurgijo in sistemsko terapijo. Namen obsevanja pri operabilnem raku je kurativen (za razliko od paliativnega pri napredovali bolezni), zato je potrebna visoka tumorska doza, s katero skušamo doseči sterilizacijo tumorja. Dnevna tumorska doza je nizka, s čimer se skušamo izogniti poškodbam zdravih tkiv. Celotni čas obsevanja je zaradi tega dolg, navadno okrog 6 tednov.

Indikacije za radioterapijo pri operabilnem raku dojke so:

Radioterapija po mastektomiji

Obsevanje torakalne stene in regionarnih bezgavk (aksile, supraklavikularne kotanje in parasternalnih bezgavk) po mastektomiji je bilo del rutinskega zdravljenja, dokler niso številne študije pokazale, da preživetje obsevanih bolnic v primerjavi z neobsevanimi ni signifikantno boljše, kljub temu da je odstotek lokalnih recidivov manjši. K temu je pripomogel tudi razmah adjuvantne kemoterapije; pričakovati je bilo namreč eradikacijo mikrometastaz tudi lokoregionarno.

V zadnjih letih pa se odpirajo na tem področju nova vprašanja. Leta 1995 narejena meta-analiza študij kirurgije in radioterapije je pokazala, da je bilo število smrti zaradi malignoma pri obsevanih bolnicah manjše kot pri neobsevanih, število vseh smrti pa izenačeno zaradi večjega števila kardiovaskularnih smrti v obsevani skupini bolnic starih nad 60 let. Boljša tehnika obsevanja, ki je danes na voljo, seveda zmanjša to mortaliteto.

Tako danes nekateri menijo, da je mogoče s postoperativnim obsevanjem pri nekaterih bolnicah zmanjšati mortaliteto zaradi karcinoma dojke za 5% do 10%, podobno kot pri adjuvantni kemoterapiji. Vsekakor so potrebne dodatne študije, ki bodo natančno določile skupino bolnic, pri kateri je učinek postoperativnega obsevanja po mastektomiji glede na rizične faktorje največji.

Za obsevanje po mastektomiji se danes odločamo pri bolnicah z rizičnimi faktorji za lokalni recidiv, to so: velikost tumorja nad 5 cm, metastaze v visokih aksilarnih bezgavkah, infiltracija pektoralne fascije oziroma resekcijjskih robov, v nekaterih centrih tudi več kot 4 metastatske aksilarne bezgavke. Pri teh bolnicah se incidenca lokoregionarnega recidiva z obsevanjem zmanjša za 20% do 30% na manj kot 10%, treba pa je seveda upoštevati način kirurškega posega.

Obsevamo torakalno steno in supraklavikularno kotanjo, kjer so relapsi najpogostejši. Relapsi v bezgavkah ob a. mamarii interni so redki (0.3%), prav tako tudi v aksili (1% do 3% - kljub morebitni ekstrakapsularni invaziji), če je bila seveda narejena adekvatna aksilarna disekcija. Za obsevanje pazduhe se odločamo torej le v primeru makroskopskega ostanka po disekciji oziroma v primeru nepopolne disekcije ob potrjenih metastazah v aksilarnih bezgavkah.

Radioterapija po konzervirajoči kirurgiji

Ko so številne retrospektivne in randomizirane prospektivne študije pokazale, da sta tako preživetje kot lokalna kontrola bolnic z operabilnim rakom dojke, zdravljenih z mastektomijo, v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s konzervirajočo kirurgijo in obsevanjem, enaka, je slednji postal najpogostejši način zdravljenja teh žena. Postoperativno obsevanje je pri tem pomemben del lokalnega zdravljenja, saj je sicer odstotek lokalnih recidivov bistveno večji (15% do 40% brez obsevanja, 2% do 10% z obsevanjem). Tudi študije, ki so zajele le izbrano populacijo (tumor velikosti do 2 cm, resekcijjski robovi v zdravem), niso bistveno spremenile rezultatov. Večina študij sicer ne ugotavlja vpliva lokalnega recidiva na preživetje, vendar je treba upoštevati, da je smisel konzervirajočega zdravljenja ohranitev dojke; ta je ob recidivu izgubljen, običajno je namreč potrebna mastektomija. Pri nekaterih skupinah, tako tudi pri naših bolnicah, pa je tudi preživetje bolnic z recidivom slabše (80% preživetje bolnic brez, 55% z lokalnim recidivom, opazovalna doba 9 let).

Prognostični faktorji za lokalni recidiv po konzervirajočem zdravljenju so: starost bolnice, prisotnost masivne intraduktalne komponente, robovi resekcije, peritumorska limfangioza; nekateri avtorji navajajo tudi velikost tumorja, stopnjo malignosti, status aksilarnih bezgavk, adjuvantno kemoterapijo.

Zdravljenje lokalnega recidiva je kirurško, mastektomija ali redkeje ponovna resekcija dojke. Prognoza je odvisna od lokalizacije in velikosti recidiva ter časovnega intervala od prvega zdravljenja. 55% do 75% bolnic je brez znakov

bolezni 5 let po dodatnem zdravljenju. Pomembna je torej njihova redna klinična in mamografska kontrola.

Kozmetični rezultati so odvisni od velikosti in lege tumorja, razmerja med velikostjo dojke in tumorja, vrste kirurškega posega, doze in tehnike obsevanja ter sočasnega zdravljenja s kemoterapijo.

Večina študij ne ugotavlja večjega števila lokalnih recidivov pri bolnicah, obsevanih šele po zaključeni adjuvantni kemoterapiji. Kozmetični rezultati so ob sočasni kemoterapiji in obsevanju običajno slabši. Zato se pri bolnicah, zdravljenih z antraciklini, odločamo za obsevanje po končani kemoterapiji, pri bolnicah, ki prejemajo CMI, pa obsevamo dojko istočasno v primeru rezidualnega infiltrata v resekcijjskih robovih, sicer pa po približno 16 tednih, ko so tudi postoperativne spremembe umirjene. Bolnice, ki ne prejemajo kemoterapije, obsevamo približno 4 tedne po operaciji.

Zapleti po obsevanju so redki. Najpogostejša posledica je edem dojke, ki je izrazitejši pri bolnicah z izpraznitvijo pazduhe in navadno v nekaj mesecih izzveni. Tudi edem roke je predvsem posledica kirurškega posega, ker območje pazduhe obsevamo le izjemoma. Pri približno 40% bolnic se razvije blaga fibroza dojke. Le pri nekaj bolnicah smo opažali kot hujši akutni zaplet absces v ležišču tumorja, kot kronično posledico pa miozitis in perihondritis z bolečinami v obsevanem predelu.

Radioterapija kot primarno zdravljenje

Tretjo skupino bolnic z operabilnim rakom dojke, pri katerem je indicirano obsevanje, sestavljajo bolnice, ki kirurški poseg odklanjajo ali pa so zanj iz medicinskih razlogov nesposobne. Teh primerov je malo. Obsevamo po citološki verifikaciji malignoma. Zaradi prisotnosti tumorja je tumorska doza večja, zato je večja tudi možnost zapletov.

Kontraindikacije za obsevanje so: kolagenoze, nosečnost, predhodna radioterapija.

Priporočena literatura

1. Fowble B. Postmastectomy radiation: then and now. *Oncology* 1997; 11:213-39.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy and surgery in early breast cancer - an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-55.
3. Pierce S, Harris JR. The role of radiation therapy in the management of primary breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1991; 41: 85-96.
4. Recht A, Houlihan MJ. Conservative surgery without radiotherapy in the treatment of patients with early stage invasive breast cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 9-18.
5. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, Goldhirsch A, Roncadin M, Joseph D et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast conserving surgery for

patients with node-positive breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 649-59.

6. Perez CA, Taylor ME. Breast cancer stage Tis, T1, T2. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott; 1992. p. 1269-114.

DOPOLNILNA SISTEMSKA TERAPIJA RAKA DOJKE

Tanja Čufer

Učinkovitost sistemskega zdravljenja je bila pri raku dojke najprej potrjena pri bolnicah z razsejano boleznijo. Glede na to se je predpostavljalo, da bo sistemsko zdravljenje učinkovalo tudi na mikrozasveke, prisotne pri prvotnem zdravljenju, in preprečilo kasnejši razvoj bolezni. Rezultati številnih kliničnih raziskav so to potrdili. Dopolnilna sistemska terapija zmanjša umrljivost za rakom dojke za 30% in je danes del doktrinarnega zdravljenja operabilnega raka dojke. Uporabljamo hormonsko terapijo, kemoterapijo ali pa kombinacijo obeh. Hormonska terapija je učinkovita zlasti pri postmenopavznih bolnicah in pri bolnicah s hormonsko odvisno boleznijo, medtem ko je kemoterapija učinkovita pri vseh bolnicah. Pri bolnicah z hormonsko odvisno boleznijo je smiselno kombinirano zdravljenje z kemoterapijo in hormonsko terapijo. Proučujejo pa se novi načini zdravljenja, kot so visokodozna kemoterapija s podporo perifernih matičnih celic in nova učinkovitejša zdravila, kot so taksani, selektivni antiestrogeni, novi aromatazni inhibitorji, monoklonska protitelesa in še drugi, ki bodo v bodočnosti še izboljšali učinkovitost dopolnilne sistemske terapije raka dojke.

Uvod

Rak dojke je na sistemsko terapijo občutljiva bolezen. Učinkovitost sistemskega zdravljenja je bila najprej potrjena pri bolnicah z razsejanim rakom dojke. Pri več kot polovici bolnic je mogoče s sistemsko terapijo doseči zmanjšanje ali pa popolno izginotje zasevkov. Uvedba radikalnih kirurških posegov je v prvi polovici tega stoletja sicer značilno izboljšala preživetje bolnic z operabilnim rakom dojke, vendar pa so se navkljub zelo radikalnemu lokalnemu zdravljenju pri več kot polovici bolnic z leti pojavili oddaljeni zasevki. Glede na dokazano učinkovitost sistemskega zdravljenja pri metastatski bolezni se je predpostavljalo, da bo sistemsko zdravljenje učinkovalo tudi na mikrozasveke, prisotne pri prvotnem zdravljenju, in preprečilo kasnejši razvoj bolezni. Rezultati številnih kliničnih raziskav, ki so se pričele v 70-ih letih, so to potrdili. Dopolnilna sistemska terapija je danes del doktrinarnega zdravljenja operabilnega raka dojke.

Izsledki meta-analize kliničnih raziskav

Od 70-ih let dalje je bilo narejeno po svetu več kot 100 raziskav učinkovitosti dopolnilne sistemske terapije. Izsledki vsake posamezne raziskave so sicer pomembni, vendar pa velikokrat zaradi premajhnega števila bolnic nimajo prave teže. Zato je izsledke vseh teh raziskav, v katerih je sodelovalo okoli 75.000 bolnic z rakom dojke, obdelala skupina strokovnjakov (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) s sedežem v Oxfordu in leta 1992 objavila rezultate desetletnega opazovanja. Glavne ugotovitve te analize so strnjene v tabeli 1. Ugotovili so, da je dopolnilna hormonska terapija z antiestrogenom tamoxifenom učinkovita pri vseh bolnicah z rakom dojke, tako mlajših kot starejših od 50 let. Tamoxifen je bil učinkovitejši pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji. Pri bolnicah, starejših od 50 let, je tamoxifen pokazal enako učinkovitost, neglede na prizadetost pazdušnih bezgavk, medtem ko se je pri mlajših izkazal za učinkovitejšega, če bolezen pazdušnih bezgavk ni zajela. Pri bolnicah, mlajših od 50 let, se je za učinkovito hormonsko zdravljenje izkazala tudi ovariectomija.

Polikemoterapija, večinoma je bila uporabljena polikemoterapija po shemi CMF, ki vsebuje citostatike ciklofosamid, metotrexat, 5-fluorouracil (tabela 2), se je izkazala za učinkovito pri vseh bolnicah, ne glede na starost, čeprav je bila nekoliko učinkovitejša pri bolnicah mlajših od 50 let. Polikemoterapija je zmanjšala odstotek ponovitev bolezni in smrtnost tako pri bolnicah s prizadetimi kot tudi pri bolnicah z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami. Relativni odstotek zmanjšanja je bil enak v obeh skupinah bolnic, seveda pa je bilo absolutno zmanjšanje tako števila ponovitev bolezni kot tudi smrtnosti veliko manjše v skupini bolnic z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami, pri katerih je tveganje ponovitve bolezni oz. smrtnost zaradi raka dojke precej manjše. Kombinacija polikemoterapije in hormonske terapije s tamoxifenom se je pri bolnicah, starejših od 50 let, izkazala za učinkovitejšo od samo polikemoterapije ali hormonske terapije, medtem ko pri mlajših to ni bilo ugotovljeno.

Dopolnilna hormonska terapija

Na podlagi izsledkov zgoraj navedene meta-analize in drugih raziskav danes smatramo tamoxifen in polikemoterapijo po shemi CMF za standardno dopolnilno sistemske zdravljenje raka dojke. Priporočena doza tamoxifena je 20 mg/dan. Daljše hormonsko zdravljenje je učinkovitejše, tako danes priporočamo petletno zdravljenje s tamoxifenom. O večji učinkovitosti zdravljenja, daljšega od pet let, pa zaenkrat še ni trdnih dokazov. Ob vrednotenju učinkovitosti zdravljenja s tamoxifenom je potrebno upoštevati tako koristi (zmanjšano tveganje ponovitve bolezni, zbolevanje za rakom druge dojke, kardiovaskularne bolezni in komplikacije osteoporoze) kot tudi slabosti (večje

tveganje zbolevanja za rakom materničnega telesa) dolgotrajnega zdravljenja. V fazi začetnih kliničnih raziskav pa so novi, obetavni antiestrogeni, ki za razliko od tamoxifena nimajo lastnega estrogenega delovanja, zato predpostavljamo, da zdravljenje s temi antiestrogeni ne bo povezano z večjim tveganjem zbolevanja za rakom materničnega telesa.

Dopolnilna kemoterapija

Polikemoterapija po shemi CMF je do sedaj najbolj proučena ter uporabljena polikemoterapevtska shema dopolnilnega zdravljenja raka dojke. Priporočeno trajanje dopolnilne sistemske kemoterapije po shemi CMF je 6 mesecev oz. 6 ciklusov. Učinkovitost zdravljenja je večja ob uporabi višje intenzitete doze citostatikov, tj. količine citostatika, prejetega v določenem časovnem obdobju. Zato je pomembno, da predvidene doze zdravila, če stranski sopojavi to dopuščajo, ne nižamo. Polikemoterapevtska shema CMF je v meta-analizi pokazala svojo učinkovitost tako pri mlajših kot starejših bolnicah. Vendar pa je potrebno poudariti, da je milanska skupina na podlagi dvajsetletnega opazovanja večjega števila bolnic ugotovila večjo učinkovitost CMF-ja pri premenopavznih bolnicah z manjšim številom prizadetih pazdušnih bezgavk, medtem ko je bil učinek pri bolnicah z večjim številom prizadetih bezgavk slabši. Citostatiki iz skupine antraciklinskih antibiotikov (doxorubicin, epidoxorubicin) zelo učinkovito delujejo na metastatsko bolezen. Zastavlja se vprašanje, ali so polikemoterapevtske sheme, ki vsebujejo antraciklinske antibiotike (shema AC, FAC, EC, CEF, CAF, tabela 2), učinkovitejše tudi v okviru dopolnilne sistemske terapije. Rezultati nekaterih raziskav kažejo na večjo učinkovitost shem, ki vsebujejo antracikline, medtem ko rezultati drugih raziskav tega niso potrdili. Za učinkovitost teh shem pa je še bolj kot za shemo CMF odločilnega pomena intenziteta doze antraciklinov. Za zelo učinkovite so se pokazale sheme zdravljenja z relativno visokimi dozami antraciklinov v zelo kratkih časovnih razmakih dveh tednov. Seveda pa so ob takem zdravljenju pogostejši hujši sopojavi, zato sme takšno zdravljenje izvajati le izkušen internist-kemoterapevt. Izsledki milanske skupine kažejo, da je pomembno tudi zaporedje uporabljenih citostatikov. Ugotovili so, da je dopolnilna sistemska terapija učinkovitejša, če zdravimo zaporedno najprej z antraciklini in šele nato s polikemoterapevtsko shemo CMF.

Dopolnilna kemo-endokrinska terapija

Glede na izsledke meta-analize in tudi drugih raziskav je pri postmenopavznih bolnicah s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami pričakovati večjo učinkovitost zdravljenja ob uporabi obeh sistemskih terapij, kemoterapije in hormonske terapije. Tudi pri mlajših bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji dodatek

tamoxifena h kemoterapiji izboljša učinkovitost dopolnilnega zdravljenja. Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s kemoterapijo in ovariektomijo pa se pri teh bolnicah še proučuje.

Izbor dopolnilne terapije pri posamezni bolnici

Na podlagi dosedanjega vedenja moramo pri posamezni bolnici izbrati zanjo najprimernejšo terapijo. Glede na še vedno veliko število neodgovorjenih vprašanj na področju dopolnilne sistemske terapije raka dojke je to velikokrat težka naloga. Možnosti izbire so prikazane v tabeli 3. Poleg standardnega zdravljenja lahko bolnici predlagamo tudi sodelovanje v klinični raziskavi novega načina zdravljenja. Odločitev je še zlasti težka pri bolnicah z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami, pri katerih je tveganje ponovitve bolezni manjše, moramo pa izpostaviti stranskim sopojmom veliko število bolnic, da bi koristili le maloštevilnim. Zato skušamo na podlagi lastnosti primarnega tumorja, t.i. napovednih dejavnikov, ugotoviti, pri katerih bolnicah je tumor biološko agresivnejši in je tveganje ponovitve bolezni večje, ter temu ustrezno bolnice zdraviti. Na podlagi do sedaj dokazanih napovednih dejavnikov raka dojke ločimo med bolnicami z negativnimi pazdušnimi bezgavkami skupino z zelo majhnim tveganjem bolezni (tumor manjši od 1 cm, patohistološka stopnja malignosti I ali II), pri katerih dopolnilne sistemske terapije, ki je danes na voljo, ne priporočamo. Nesmiselno je namreč bolnice z majhnim tveganjem ponovitve bolezni (10 - 15%) izpostaviti stranskim sopojmom. Pri vseh ostalih bolnicah z negativnimi pazdušnimi bezgavkami, ki spadajo v skupino z večjim tveganjem ponovitve bolezni, pa danes že rutinsko uporabljamo dopolnilno sistemsko zdravljenje.

Zaključki, priporočila

Ker se vedenje in znanje o dopolnilni sistemski terapiji neprestano izpopolnjuje, se vodilni strokovnjaki s tega področja občasno sestanemo in oblikujemo nova priporočila za zdravljenje. Takšna priporočila smo na podlagi evropskih (International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer - St.Gallen) in ameriških (National Comprehensive Cancer Network) priporočil v okviru doktrine diagnostike in zdravljenja raka dojke v Sloveniji leta 1997 izdelali tudi mi. Prikazana so v tabeli 4.

Znanje na področju dopolnilne sistemske terapije raka dojke se neprestano izpopolnjuje. Proučujejo se novi načini zdravljenja, kot so visokodozna kemoterapija s podporo perifernih matičnih celic in nova učinkovitejša zdravila, kot so taksani, selektivni antiestrogeni, novi aromatazni inhibitorji, monoklonska protitelesa, za katere menimo, da bodo v bodočnosti še izboljšali učinkovitost dopolnilne sistemske terapije raka dojke.

Tabela 1. Glavne ugotovitve meta-analize učinkovitosti dopolnilnega sistemskega zdravljenja raka dojke

Vrsta zdravljenja	Zmanjšanje letne < 50 let	stopnje ponovitve ≥50 let	bolezni v % (SD) vse starosti
Tamoxifen			
Tamoxifen vs nič	27 (7)	30 (2)	29 (3)
PC + Tamoxifen vs PC	7 (4)	28 (3)	24 (3)
Tamoxifen pri			
N negativnih	22 (8)	28 (4)	26 (4)
N pozitivnih	11 (4)	33 (2)	28 (2)
ER negativnih	3 (8)	16 (5)	13 (4)
ER pozitivnih	19 (6)	36 (3)	32 (3)
Ovariektomija			
Ovariektomija vs brez	26 (6)	NP	NP
PC			
PC vs nič	37 (5)	22 (4)	27 (3)
Tamoxifen + PC vs Tam.	NP	26 (5)	28 (6)
PC pri			
N negativnih	NP	NP	26 (7)
N pozitivnih	41 (5)	23 (4)	30 (3)

PC = polikemoterapija, SD = standardna deviacija, ER = estrogeni receptorji, NP = ni podatka zaradi premajhnega števila bolnic v skupini.

Tabela 2. Najpomembnejše polikemoterapevtske sheme dopolnilnega zdravljenja raka dojke

<i>Shema</i>	<i>Doza (mg/m²)</i>	<i>Načini aplikacije</i>	<i>Dnevi Zdravljenja</i>	<i>Ponovitev zdravljenja</i>
CMF- peroralni				
Endoxan	100	p.o.	1.-14.	
Metotrexat	40	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
5-fluorouracil	600	i.v.	1. in 8.	
CMF- intravenozni				
Endoxan	600	i.v.	1.	
Metotrexat	40	i.v.	1.	na 3 tedne
5-fluorouracil	600	i.v.	1.	
CMF- intravenozni/intenzivni				
Endoxan	600	i.v.	1. in 8.	
Metotrexat	40	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
5-fluorouracil	600	i.v.	1. in 8.	
FAC				
5-fluorouracil	600	i.v.	1.	
Doxorubicin (Epidoxorubicin)	60 (75)	i.v.	1.	na 3 tedne
Endoxan	600	i.v.	1.	
FAC- intenzivni				
5-fluorouracil	600	i.v.	1. in 8.	
Doxorubicin (Epidoxorubicin)	60 (75)	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
Endoxan	600	i.v.	1. in 8.	
CAF/ CEF				
Endoxan	100	p.o.	1.-14.	
Doxorubicin (Epidoxorubicin)	30 (60)	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
5-fluorouracil	500	i.v.	1. in 8.	
AC/ EC				
Doxorubicin (Epidoxorubicin)	60 (90)	i.v.	1.	na 3 tedne
Endoxan	600	i.v.	1.	

Tabela 3. Izbor dopolnilnega sistemskega zdravljenja raka dojke

Negativne pazdušne bezgavke:

nič
 Tamoxifen
 CMF +/- Tamoxifen
 Zdravljenja v preizkušanju

Pozitivne pazdušne bezgavke:

Tamoxifen
 CMF +/- Tamoxifen
 AC, EC, CAF ali CEF +/- Tamoxifen
 A CMF +/- Tamoxifen
 Zdravljenja v preizkušanju

Tabela 4. Priporočila za dopolnilno sistemsko zdravljenje raka dojke

Negativne pazdušne bezgavke

- Tumor <1 cm, nizka stopnja malignosti -G1,2 => brez sistemske terapije
- Tumor >1 cm in /ali visoka st. malignosti -G3:
 - Premenopavzne, HR neg. => CMF
 - Postmenopavzne, HR neg. => CMF
 - Premenopavzne, HR poz. => CMF + Tamoxifen 5 let
 - Postmenopavzne, HR poz. => Tamoxifen 5 let

Pozitivne pazdušne bezgavke

- 1-3 pozitivne bezgavke
 - Premenopavzne, HR neg. => CMF ali FEC/CEF/EC
 - Postmenopavzne, HR neg. => CMF
 - Premenopavzne, HR poz. => CMF + Tamoxifen 5 let
 - Postmenopavzne, HR poz. => Tamoxifen 5 let ali CMF+ Tamoxifen 5 let (G3 in/ali pT 2 cm)
- 4 ali več pozitivnih bezgavk
 - Premenopavzne, HR neg. => FEC/CEF/EC
 - Postmenopavzne, HR neg. => FEC/CEF/EC
 - Premenopavzne, HR poz. => FEC/CEF/EC + Tamoxifen 5 let
 - Postmenopavzne, HR poz. => FEC/CEF/EC + Tamoxifen 5 let

HT= hormonska terapija (tamoxifen ali ovariektomija)

Priporočena literatura

1. Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the breast. In: DeVita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1997. p. 1541-616.
2. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy. Lancet 1992; 339: 1-15, 71-85.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20-years follow-up. N Engl J Med 1995; 332: 901-6.
4. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: ten-year results. JAMA 1995; 273: 542-7.
5. Cufer T. Prognostic factors in breast cancer. Radiol Oncol 1995; 29: 311-7.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Fifth international conference on adjuvant therapy of breast cancer, St. Gallen, March 1995. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Eur J Cancer 1995; 31 A: 1754-9.
7. NCCN breast cancer practice guidelines. Oncology 1996; 10: 47-75.
8. Snoj M, editor. Doktrina diagnostike in zdravljenja raka dojke v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1997.

ZDRAVLJENJE LOKALNO NAPREDOVALEGA RAKA DOJKE

Cvetka Bilban Jakopin

Pri bolnicah z lokalno napredovalim rakom dojke (stadij III A in III B) so možnosti ozdravitve majhne, zato je toliko bolj pomembno individualno izbrano prvo zdravljenje. Čeprav gre za bolezen, pri kateri še ni očitnih znakov razvoja obolenja, je sistemsko zdravljenje v ospredju, temu sledi lokalno zdravljenje, ki je glede na učinek sistemskega zdravljenja kirurško, radioterapevtsko ali pa oboje. Petletno preživetje bolnic z lokalno napredovalim rakom dojke brez oddaljenih metastaz je 22% - 40%, če se bolezen lokalno ponovi, pa le 15%. Bolnice z visoko rizičnim lokalno napredovalim rakom dojke imajo signifikantno boljše preživetje in manj lokalnih recidivov, če so zdravljene s kombinacijo kemoterapije, kirurgije in radioterapije.

Lokalno napredovali rak dojke zajema stadij III A, kar pomeni, da je ob prizadetih pazdušnih bezgalkah (N1), tumor večji od 5 cm (T3), ali pa so ne glede na velikost tumorja metastaze v istostranskih pazdušnih bezgavkah zrasle med seboj ali vraščajajo v okolno tkivo (N2), ter stadij III B, kjer je primarni tumor katerekoli velikosti in neposredno zajema prsno steno (T4a) ali kožo (T4b) ali pa so prisotne metastaze v istostranskih bezgavkah ob a. mamariji interni (N3). Ob vseh teh znamenjih mora biti odstranjen vsak sum na razsoj obolenja, čeprav so v tej skupini boleznimi mikrometastaze ob postavitvi diagnoze najbolj verjetno že prisotne.

Pri bolnicah z lokalno napredovalim rakom dojke je zdravljenje najpogosteje kombinirano (sistemsko in lokalno). Pri določitvi vrstnega reda in vrste tako lokalnega kot sistemskega zdravljenja odločajo številni dejavniki, tako na eni strani resnost znamenj lokalne bolezni (eksofitično rastoč, razpadajoč ali krvaveči primarni tumor), po drugi strani pa verjetnost nevidnega razvoja bolezni (mikrometastaze so pri teh bolnicah prisotne v 80%).

Upoštevati moramo tudi biološke lastnosti tumorja, laboratorijske izvide, fizično pripravljenost bolnic in spremljajoče bolezni. Zaradi tako številnih odločujočih dejavnikov, ki bistveno vplivajo na sam potek zdravljenja in s tem na možnost ozdravitve ali na vsaj čim daljše obdobje brez bolezni, bolnico predstavimo na tiskem konziliju (kirurg, internist, radioterapevt), kjer se odloči-

mo za način zdravljenja. Pri tem ni pomemben le vrstni red posameznih terapij, temveč tudi razmak med njimi.

Pri bolnicah, če je le mogoče, pričnemo s sistemskim zdravljenjem. Kemoterapija vsebuje antracikline po shemi FAC/FEC, CAF/CEF ali AC/EC. Pri neoperabilnih tumorjih kar v 80% uspemo s kemoterapijo zmanjšati tumor, da postane operabilen.

Sistemskemu zdravljenju sledi lokalno zdravljenje, ki je v veliki meri odvisno prav od učinka prvega. Če je bila kemoterapija uspešna, se odločimo za kirurgijo, seveda če je tumor tehnično operabilen, saj s tem zmanjšamo tumorsko maso in dobimo pomembne nove informacije (histološki izvid in hormonske receptorje). Iz velikosti tumorja, vrste tumorja, stopnje malignosti, prizadetosti pazdušnih bezgavk in še številnih drugih napovednih dejavnikov, ki napoveduje neugoden izid bolezni, se po ponovni predstavitvi bolnice na mamarnem konziliju lažje odločimo za dodatno zdravljenje, tako lokalno (obsevanje) kot sistemsko (nadaljevanje kemoterapije ali hormonske terapije). Ne glede na vrsto operacije (totalna resekcija ali resekcija dojke z aksilarnimi bezgavkami) sledi še pooperativno obsevanje. Tehnika pooperativnega obsevanja je enaka kakor pri obsevanju torakalne stene pri bolnicah po totalni resekciji oziroma obsevanju dojke pri bolnicah po resekciji dojke. Istostransko supraklavikularno kotanjo pa obsevamo le v primeru številnih, s karcinomsko raščo prizadetih bezgavk v pazduhi.

Obsevanje kot predoperativno ali primarno lokalno zdravljenje pride v poštev pri bolnicah z inoperabilnimi tumorji (fiksiranimi na torakalno steno ali pri obsežnejši prizadetosti kože), kjer tudi s kemoterapijo nismo dosegli, da bi postal tumor operabilen. Takrat se odločimo za obsevanje dojke in regionalnih bezgavk. Samo obsevanje pri bolnicah z mejno operabilnimi ali inoperabilnimi tumorji zagotovi lokalno kontrolo v 35% - 65%, petletno preživetje samo tako zdravljenih bolnic pa je od 10% - 25%.

Po zaključeni kemoterapiji sledi kot nadaljevanje sistema zdravljenja hormonska terapija pri tistih bolnicah, kjer je tumor hormonsko odvisen.

V določenih primerih se pri starejših bolnicah, ki so že daljši čas v postmenopavzi in ki imajo že več let počasi rastoč tumor, ki je v zadnjem času zakraval, najprej odločimo za lokalno terapijo (obsevanje ali operacija), ki ji sledi sistemsko terapija. Najpogosteje je to kemoterapija brez antraciklinov, nadaljujemo pa s hormonsko terapijo. Pri bolnicah, ki bolj agresivne sistemske terapije ne bi prenesle, uvedemo le hormonsko terapijo.

Glede na svojstvenost se kot posebna podskupina lokalno napredovalega raka dojke obravnava vnetni rak (T4d), za katerega je značilna karcinomska limfangiomatoza kože s kliničnimi znamenji vnetja. To je redka bolezen (pri nas približno 10-15 bolnic letno), ki pogosto prizadene mlajše ženske. Neugodno prognozo pripisujemo izredni nagnjenosti primarnega tumorja k hitremu širjenju po mezoepitelijih, kar privede do značilne klinične slike, do hitre metastatske

prizadetosti področnih bezgavk in oddaljenih zasevkov. Zaradi svoje agresivnosti in izjemno slabe prognoze vedno terja takojšnje sistemsko zdravljenje. Po dveh do treh ciklikih kemoterapije nadaljujemo lokalno zdravljenje. Če pride do popolnega ali delnega odgovora, sledi sistemskemu zdravljenju operacija in nato obsevanje. Če pa se je po sistemski terapiji stanje lokalno še poslabšalo ali je ostalo nespremenjeno, bolnice obsevamo. Zdravljenje nadaljujemo s sistemsko terapijo. S takšnim načinom zdravljenja smo uspeli 50% preživetje bolnic z dveh let podaljšati na tri leta.

Zaključek

Pri tehnično operabilnem lokalno napredovalem raku dojke je pomembna kombinacija vseh treh načinov zdravljenja (kemoterapije, operacije in obsevanja) saj dosežemo s tem v primerjavi z bolnicami brez obsevanja (27%) statistično signifikantno boljše 5 letno preživetje (40%).

Pri mejno operabilnem ali inoperabilnem raku dojke je pomembno začetno sistemsko zdravljenje, saj v 80-90% privede do regresa bolezni. Če tudi po kemoterapiji ni možna operacija, se odločimo za obsevanje, saj tako v 35-65% dosežemo lokalno kontrolo in 10%-25% petletno preživetje.

Vnetni rak dojke zahteva posebni terapevtski pristop, saj je kirurgija, kot začetno zdravljenje, kontraindicirana, vse dokler so prisotni tipični znaki vnetja. Če se le-ti po kemoterapiji umirijo in bolnica nima oddaljenih metastaz, je možna operacija in nato obsevanje (pet letno preživetje tako zdravljenih bolnic je 7-37%), v nasprotnem primeru pa le obsevanje.

Priporočena literatura

1. El-Nowiem SA, Kohail HM, Omran AM et al. Combined modality approach of locally advanced breast cancer (LABC) with conservative surgery (CS). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1995; 14: A68 (meeting abstract).
2. Gardin G, Rosso R, Campora E et al. Locally advanced non-metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors in 125 patients homogeneously treated with a combined modality approach. Eur J Cancer 1995; 31A: 1428-33.
3. Lluch A, Sola C, Hornedo J et al. High dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced and inflammatory breast cancer. Clin Oncol 1996; 15A: 1036.
4. Rao DV, Bedwinek J, Perez C, et al. Prognostic indicators in stage III and localized stage IV breast cancer. Cancer 1982; 50: 2037-43.
5. Singh G, Singh DP, Gupta D, Muralikrishna BV. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 1996; 61: 38-41.

ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA DOJKE

Jožica Červek

Kljub velikemu napredku in novim možnostim zdravljenja operabilnega raka dojke 40% - 60% teh tumorjev metastazira. Pri 5% - 10% bolnic z rakom dojke pa metastaze ugotovimo že ob postavitvi diagnoze. Rak dojke lahko metastazira v katerikoli organ v telesu, vendar najpogosteje metastazira v mehka tkiva (koža in bezgavke), kosti, jetra in pljuča. Metastaze v centralnem živčnem sistemu, kot prva metastatska lokalizacija, so redke, pogostnost pa se večja s trajanjem metastatske bolezni. Metastatski rak dojke (MRD) je neozdravljiva bolezen, srednje preživetje po pojavu metastaz je okoli tri leta, približno 10% bolnic z MRD pa živi tudi do deset let. Dolžina preživetja je odvisna od biologije tumorja, stanja zmogljivosti, obsežnosti metastaz ter od metastatske lokalizacije ob prvem razsoju, prisotnosti hormonskih receptorjev v tumorskem tkivu in odgovora na zdravljenje.

Zdravljenje MRD je sistemsko, pogosto z dodatnim paliativnim obsevanjem. Sistemsko zdravljenje delimo na kemoterapijo in hormonsko zdravljenje.

Cilj zdravljenja MRD je odprava simptomov, ki jih povzročajo metastaze (paliacija), in podaljšanje preživetja z minimalnimi stranskimi učinki zdravljenja.

Kemoterapija

Rak dojke je občutljiv na zdravljenje s številnimi citostatiki. Med najučinkovitejšimi so: doxorubicin, epidoxorubicin, paclitaxel, docetaxel, vinorelbin, ciklofosfamid, 5-fluorouracil. Pri uporabi enega samega citostatika so remisije kratke in nepopolne, zato praviloma uporabljamo več citostatikov hkrati (sinergističen učinek). Kombinacija citostatikov je uspešnejša glede števila odgovorov, števila popolnih remisij in trajanja odgovorov (40% - 80% remisij, od tega 20% popolnih, ki trajajo 10 - 18 mesecev).

Za zdravljenje s kemoterapijo se odločimo pri hitro potekajoči bolezni, z metastazami v jetrih, pljučih, pri karcinomski limfangiozi kože in kadar je tumor estrogensko neodvisen ali pa je bilo predhodno hormonsko zdravljenje neuspešno.

V ustaljeni izbor citostatikov za zdravljenje MRD sodi kombinacija antraciklina z alkilirajočim agensom (doxorubicin in ciklofosfamid), ali kombinacija antimetabolita z alkilirajočim citostatikom (5-fluorouracil, metotrexat in ciklofosfamid - CMF). Kombinacije citostatikov z antraciklini so učinkovitejše kot CMF kombinacija.

Čeprav je karcinom dojke občutljiv na zdravljenje s citostatiki, so remisije začasne, ker se razvije rezistenca na dane citostatike in bolezen ponovno napreduje. Posebno slabo prognozo pa imajo bolnice, pri katerih obstaja že primarna rezistenca na zdravljenje z doxorubicinom.

Zaradi navedenega se stalno iščejo novi, učinkovitejši, manj toksični citostatiki. Iščejo se citostatiki z novim mehanizmom delovanja, zato da niso navzkrižno rezistentni s standardnimi citostatiki. V skupino citostatikov z navedenimi značilnostmi sodijo: paclitaxel in docetaxel, vinorelbin in gemcitabin. Med naštetimi sta zelo učinkovita paclitaxel in docetaxel, ki omogočata še nadaljnje uspešno zdravljenje MRD.

Na področju systemskega zdravljenja potekajo številne klinične raziskave: raziskuje se uporaba novih citostatikov in novih pristopov v zdravljenju, kot so uporaba monoklonskih protiteles, inhibitorjev angiogeneze in blokatorjev receptorjev za rastne faktorje. Zaradi pozitivnega odnosa med višino doze dane citostatika in antitumorskim učinkom so obetavni rezultati nekaterih kliničnih raziskav z uporabo večje in zelo visoke doze citostatikov. Velik napredek v podpornem zdravljenju, posebno možnost uporabe rastnih faktorjev, ki vzpodbujajo rast nevtrofilcev, in uporaba krvotvornih perifernih matičnih celic so omogočili varno uporabo zelo visokih doz citostatikov. Nekatere klinične študije visokodozne kemoterapije so dale pri izbrani skupini bolnic obetavne rezultate glede znatnega podaljšanja preživetja.

Hormonsko zdravljenje

Pod pojem hormonsko zdravljenje raka dojke sodijo vsi postopki in učinkovine, ki znižujejo nivo cirkulirajočih endogenih estrogenov ali onemogočajo njihovo delovanje. Endogeni estrogeni pri estrogensko odvisnem raku dojke pospešujejo rast in razvoj tumorskih celic.

Pri premenopavzalnih ženskah večina estrogenov nastane v jajčnikih, pri postmenopavzalnih pa se estrogeni tvorijo v perifernih tkivih s pretvorbo adrenalnih steroidov (androstenediona in testosterona) v estrogene s pomočjo encimov aromataz. Znižanje cirkulirajočih endogenih estrogenov ali blokado njihovega delovanja dosežemo na več načinov: pri premenopavzalnih ženah z ablacijo jajčnikov ali uporabo antiestrogenov, pri postmenopavzalnih pa z inhibicijo pretvorbe adrenalnih steroidov v estrogene z uporabo inhibitorjev aromataz, z uporabo antiestrogenov, ali z uporabo sintetičnih progestinov.

Vse navedene učinkovine oziroma postopki, so enako učinkoviti: na hormonsko zdravljenje odgovori približno 30% vseh bolnic z rakom dojke: 60% bolnic z estrogensko odvisnimi tumorji in le 5% - 10% bolnic z negativnimi vrednostmi hormonskih receptorjev v tumorju. Različne oblike hormonskega zdravljenja pa se razlikujejo po različnih stranskih učinkih in njihovi pogostosti. Ko nastopi rezistenca na hormonsko zdravljenje I. reda in je bilo predhodno hormonsko zdravljenje uspešno, obstaja možnost uspešnega zdravljenja z uporabo hormonskega zdravljenja II. in III. reda.

Za hormonsko zdravljenje raka dojke se odločimo pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji v primarnem tumorju, v primeru počasnega poteka maligne bolezni (obdobje od prvega zdravljenja do ponovitve bolezni več kot dve leti), pri metastazah v mehkih tkivih in/ali kosteh. Med trajanjem bolezni pa vsak sprva hormonsko občutljiv rak postane neobčutljiv na hormonske postopke.

Hormonsko zdravljenje MRD pri premenopavzalnih bolnicah:

- LHRH agonisti (gonadorelin, goserelin): povzročijo reverzibilno, medikamentozno kastracijo. Kirurško ali rentgensko kastracijo uporabljamo izjemoma.
- antiestrogeni (tamoxifen): zavira učinke endogenega estrogena.

Hormonsko zdravljenje MRD pri postmenopavzalnih bolnicah:

- Antiestrogeni (tamoxifen): hormonsko zdravljenje I. reda; novi čisti antiestrogen (foslodex).
- Aminoglutetimid: neselektivni inhibitor aromataz, ki moti tudi sintezo aldosterona in kortizola.
- Anastrozol in ekzamestane: selektivna inhibitorja aromataz nove generacije, manj pogosti stranski učinki kot pri zdravljenju z aminoglutetimidom.
- Proggestini: megestrol acetat in medroksiprogesteron acetat.

Dodatno zdravljenje z bifosfonati

Metastaze v kosteh so najpogostejša metastatska lokalizacija raka dojke (73%). Posledice metastaz v kosteh so bolečine, patološki zlomi kosti, nevrološki izpadi in hiperkalcemični sindrom. Povzročajo progredientno imobilnost in slabo kvaliteto življenja. Resorbcija kosti nastaja zaradi humoralnih izločkov metastatskih malignih celic, ki so biološko aktivni in povečujejo število in aktivnost osteoklastov (propad kosti). Zelo učinkoviti inhibitorji osteoklastov so bifosfonati: lodronat, pamidronat in najnovejši ibandronat. Sočasna uporaba bifosfonatov s standardnim sistemskim zdravljenjem metastatske bolezni zmanjšuje število patoloških zlomov, zmanjšuje bolečine v kosteh, potrebo po uporabi analgetikov in potrebo po dodatnem zdravljenju z obsevanjem. Zmanjšuje tudi število hiperkalcemičnih sindromov, bifosfonati pa so nepogrešljivi za obravnavo hiperkalcemičnega sindroma.

Obsevalno zdravljenje

Dodatno zdravljenje metastatske bolezni raka dojke z obsevanjem je potrebno pri metastazah v centralnem živčnem sistemu, kompresiji vretenc, grozečih patoloških frakturah kosti, bolečih metastazah v kosteh, pri obstrukciji žolčnih in sečnih izvodil, kompresiji živčnih pletežev in pri metastazah v mehkih tkivih, ki jih spremljajo bolečine ali krvavitve.

Zaključek

MRD je bolezen (ki lahko traja tudi do deset let), ki jo zdravimo z vrsto sistemskih zdravljenj in s paliativnim obsevanjem. Ker pa je rak dojke heterogena bolezen, bo zdravljenje uspešno, če bo izbrano individualno, ustrezno stanju bolezni in značilnostim tumorja. Metastatska bolezen raka dojke je dolgo obdobje zaporednih zdravljenj.

Priporočena literatura

1. Cancer of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. Vol 2. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997:1541-616.
2. Piccart MJ, di Leo A. Future perspectives of docetaxel (taxotere) in front-line therapy. Semin Oncol 1997;24: (4Suppl 19):S10-27.
3. Goldhirsch A, Gelber RD. Endocrine therapies of breast cancer. Semin Oncol 1998;23 :494-505.
4. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. N Engl J Med 1996;335:1785-91.

SPREMLJANJE (NADZOR) BOLNIC Z RAKOM DOJKE

Jožica Červek

Po končanem zdravljenju raka dojke je potreben reden nadzor, oziroma spremljanje bolnic. Nadzor opravlja ustanova v kateri je bila bolnica zdravljena, v ta dolgotrajni proces pa je vključen tudi ležeči zdravnik in bolnica sama.

Namen nadzora je ugotavljanje ponovitve bolezni, odkrivanje drugih rakov, rehabilitacija, fizična in psihična podpora in zdravstvena vzgoja. Najpomembnejši sestavni del nadzora pa sta anamneza in klinični pregled.

Po končanem zdravljenju raka dojke je potreben nad bolnicami reden nadzor zaradi:

- odkrivanja novega primarnega raka dojke,
- ugotavljanja lokalnega recidiva,
- ugotavljanja metastaz,
- fizične in psiho-socialne rehabilitacije,
- ugotavljanja uspehov in posledic zdravljenja (morbidityeta),
- odkrivanja primarnih rakov v drugih organih,
- kliničnih raziskav: zbiranja potrebnih podatkov.

Nadzor oziroma kontrolne preglede naj bolnice opravljajo v ustanovi, kjer so bile zdravljene.

V prvih treh letih tri do štirikrat letno, v četrtem in petem letu po zdravljenju pa dvakrat letno (tabela 1).

Tablata 1. Spremljanje bolnic z rakom dojke

	LETO				
	1.	2.	3.	4.	5.
Klinični pregled	3	3	3	2	2
Jeterni testi	3	3	3	2	2
CEA, CA 15-3	3	3	3	2	2
Mamografija	1	1	1	1	1
Rtg. p.c.	1	1	1	1	1
Gin. pregled (Papanicolau bris)	1	1	1	1	1

Natančna anamneza, skrben klinični pregled in pozornost na psihično stanje bolnice so osnovni sestavni deli kontrolnega pregleda. Ob presoji sprememb in odločitvah za dodatne preiskave upoštevamo stadij raka dojke in način zdravljenja: npr. dopolnilno sistemsko zdravljenje lahko podaljša čas do ponovitve bolezni, pri raku »in situ« ne iščemo oddaljenih zasevkov, ampak lokalno ponovitev bolezni in primarni rak v drugi dojki.

Razen enkrat letne mamografije so druge preiskave pri nesimptomatskih bolnicah neuspešne.

Namen kontrolnih pregledov je tudi stalna vzgoja in poduk bolnic ter vzpodbuda za samopregledovanje in samoopazovanje.

Nov primarni rak dojke in lokalni recidiv

Ženske, zdravljene zaradi raka dojke, pogosteje kot ostale dobijo nov primarni rak v drugi dojki ali zdravljeni dojki, če je bila ta zdravljena s konzervirajočo kirurgijo. Zaradi tega so potrebni doživljenjski enkratmesečni samopregledi, redni klinični pregledi in mamografija enkrat letno.

Redne kontrole dojk zagotavljajo zgodnjo diagnozo raka in zaradi tega uspešno zdravljenje (ozdravitev).

Enako pomembno je, da zgodaj ugotovimo lokalni recidiv in zagotovimo takojšnje zdravljenje.

Po konzervirajoči kirurgiji in obsevanju ostanejo v zdravljeni dojki fizikalne in mamografske spremembe, ki otežkočajo presojo glede recidiva. Stopnja sprememb se stabilizira v 12 mesecih po končanem zdravljenju.

Pri rekonstrukciji dojk je mamografija neuporabna, nadomestno tkivo je brez pravih v kakršni koli zgradbi, preostane nam samo klinični pregled. Če pride do lokalnega recidiva, vedno iščemo oddaljene zasevke.

Metastatska bolezen

Riziko za nastanek metastatske bolezni nam napovedujejo napovedni dejavniki. Oddaljene zasevke največkrat ugotovimo v drugem do tretjem letu po prvem zdravljenju raka dojke.

85 % ponovitev se pojavi v prvih petih letih, v 10 % pa oddaljene zasevke ugotovimo šele po desetih letih od prvega zdravljenja. Iskanje oddaljenih zasevkov, brez kliničnih simptomov, je skoraj v 90 % nezanesljivo.

Zasevke najpogosteje ugotavljamo v kosteh, po pogostnosti sledijo pljuča in plevra, nato jetra in mehka tkiva.

Najuspešnejši preiskavi za ugotavljanje oddaljenih zasevkov sta anamneza in klinični pregled (bolečine v križu, sklepil, ishiadične nevralgije, otežkočeno dihanje, dražeč kašelj, plevralni izliv). Vsi ti simptomi zahtevajo dodatne usmerjene preiskave pri onkologu, in ne pri ortopedu ali pulmologu.

Tumorski markerji (pozitivni samo v slabih 50%) pokažejo zvišane vrednosti približno 9 mesecev pred klinično ugotovitvijo zasevkov (CA 15-3, CEA).

Rak v drugih organih

Pri ženskah z rakom dojke obstaja nekoliko večja možnost, da zbolijo za drugim rakom, kot je rak jajčnikov, rak širokega črevesja in rak materničnega vratu.

Ustrezno zgodnje odkrivanje teh rakov je sestavni del rednega nadzora nad bolnicami z rakom dojke (redni ginekološki pregledi, ultrazvočne preiskave trebuha, citološki pregledi brisa materničnega vratu).

Stranski učinki zdravljenja

Limfedem zgornje okončine zaradi resekcije pazdušnih bezgavk: 5% do 20%.

Lezija brachialnega pleteža (obsevanje): 2%.

Iatrogena zgodnja menopavza (kemoterapija): 30% do 50% pri ženskah pod 40 let starosti; v 90% pri starosti nad 40 let.

Kongestivna srčna odpoved (antraciklini): 0,1% do 1%.

Akutna levkemija ali mielodisplastičen sindrom, sarkomi v obsevanem področju.

Nadomestno hormonsko zdravljenje

Uravnava klimakteričnih težav pri bolnicah po zdravljenju raka dojke je pogosta potreba in ima velik pomen za rehabilitacijo bolnic, pomen pri preprečevanju osteoporoze in kardiovaskularnih obolenj.

Zaradi znanega stimulativnega učinka estrogenov na rastne dejavnike, tudi tumorske, so za uporabo nadomestnih hormonov (NHZ) upravičene določene prepovedi.

Za NHZ veljajo naslednji dogovori:

S terapijo ne pričnemo prej kot 2 leti po primarnem zdravljenju estrogensko neodvisnega raka dojke z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni. Pri estrogensko odvisnem raku dojke z nizkim tveganjem za ponovitev (velikost tumorja, število bezgavk, stopnja malignosti) pa je NHZ dovoljena šele pet let po končanem primarnem zdravljenju, če v tem obdobju ni bilo relapsa.

Potreba po NHZ naj se utemelji z resnostjo klimakteričnih težav (po objektivni lestvici).

V primeru, da predstavlja substitucija z estrogeni nesprejemljivo tveganje, uporabimo nehormonske alternativne možnosti za uravnavanje klimakteričnih težav.

Priporočila za nehormonsko obravnavo vazomotornih klimakteričnih znakov, psiholoških motenj in atrofije rodil: učinkovine z beladono atropo in nizkimi

dozami fenobarbitala, Clonidine, vaginalni lubrikanti, nizkodozne intermitentno uporabljene vaginalne kreme z estrogeni, Keglove vaje.

Za preprečevanje osteoporoze in osteosklerotičnih kardiovaskularnih bolezni pa: antiestrogeni kot na primer raloxifene, bisfosfonati, redne telesne vaje in gibanje, kontrola telesne teže in dieta z nizko količino maščob, kontrola holesterola, prepoved kajenja in uživanja alkohola, prehrana, bogata s kalcijem in D-vitamin.

Priporočena literatura:

1. Edge SB. Breast Carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS, editors. Cancer patient follow-up. St. Louis: Mosby; 1997. p. 290-335.

PSIHOSOCIALNA REHABILITACIJA

Marija Vegelj - Pirc

Rak dojke ne prizadene ženske samo telesno; povzroči močan psihični pretres in posredno prizadene tudi njeno družino. Zaradi napredka medicinskih znanosti se je znatno podaljšal čas preživetja, zato je vse večja potreba po programih rehabilitacije, da bi bolnice dosegale tudi čim boljše kvaliteto življenja. Psihosocialna rehabilitacija je sestavni del celostne rehabilitacije, njeni programi so dinamično oblikovani za vsako bolnico posebej. Bolnici skušajo pomagati, da ponovno vzpostavijo omajano samozaupanje in aktivno prevzame odgovornost za lastno zdravljenje in prevzemanje socialnih vlog v ožjem in širšem socialnem okolju. V programe psihosocialne rehabilitacije je potrebno vključevati tudi razne oblike organizirane samopomoči bolnic z rakom dojke.

Uvod

Rak dojke je bolezen, ki v življenje ženske globoko poseže. V začetni fazi je ne prizadene s telesnimi težavami ali bolečinami, povzroči pa duševno stisko, saj ima že sama beseda rak zastrašujoč pomen. Utečenost življenja se v trenutku zaustavi. Intenzivno čustveno dogajanje z občutki strahu, obupa, jeze, krivde ovira realno presojo stanja in tudi medosebne odnose. Bolnica lahko dvomi o uspešnosti zdravljenja. Strah jo je negotove prihodnosti, agresivnih diagnostičnih in terapevtskih posegov, življenja z boleznijo in smrti. V skrbi za družino prikriva svojo stisko, ki se zato lahko še bolj poglobi. Reakcije so različne in v pomembni meri odvisne tudi od osebnostnih lastnosti in trenutnih psihosocialnih stresnih obremenitev, ki jih lahko ali ne more več obvladovati.

Bolezen vedno prizadene človeka kot celoto, zato lahko le s celostno obravnavo zagotavljamo optimalne možnosti zdravljenja in rehabilitacije. Rehabilitacija zajema človeka celovito, s tem ko se prepleta s svojimi tremi področji delovanja *medicinske, psihosocialne in poklicne rehabilitacije*. Gre za dinamičen, multidisciplinarni proces, ki naj bi potekal že od diagnostične faze naprej, preko faze zdravljenja in okrevanja do vrnitve v ožje in širše socialno okolje.

Psihosocialna rehabilitacija je sestavni del celostne rehabilitacije. Za bolnice z rakom dojke postajajo njeni programi vse bolj pomembni; pomagajo ji ponovno vzpostavljati omajano samozaupanje in prevzemati odgovornost za last-

no zdravljenje. Délo je usmerjeno v pomoč bolnici na osebni ravni kot tudi na ravni medosebnih odnosov in socialnih vlog, da bi tako dosegla psihično ravnovesje in aktivno prevzemala zanjo željene in pričakovane socialne vloge. Psihosocialni programi so individualno oblikovani in upoštevajo aktualno problematiko. Pričenjajo se v inštituciji, zaključujejo pa v bolnišničnem okolju. Programe psihosocialne rehabilitacije lahko oblikujejo le dodatno usposobljeni strokovnjaki s področja psihologije, psihiatrije in socialnega dela v timskem pristopu. V rehabilitacijski tim pa se poleg strokovnjakov vključujejo tudi bolnice same. Izvajanje programov se prenaša še na druge strokovnjake, svojce in na bolnice-prostovoljke, ki delujejo v različnih oblikah organizirane samopomoči.

V nadaljevanju bomo prikazali probleme bolnic v različnih fazah bolezni in principe *preventivne, primarne in paliativne rehabilitacije*.

Problemi v akutni fazi in preventivna rehabilitacija

Kot akutno fazo opredeljujemo čas od postavitve suma za diagnozo rak do začetka primarnega zdravljenja v bolnišnici. Mnoge navajajo, da je bil ta čas zanje najhujši. Čas negotovosti, tesnobe in strahu, čas negotovega upanja.

Večinoma si ženske same odkrijejo zatrdlino v dojkii, bodisi pri rednem samopregledovanju ali slučajno, npr. pri umivanju. Misel na raka vzpodbudi cel niz različnih čustvenih reakcij. Nekateri pričakujejo, da se bodo ženske, ki so bile deležne različnih preventivnih akcij in zdravstvene vzgoje lažje soočale z lastno boleznijo. Pri tem pa ne upoštevajo, da sprejemajo zdravi ljudje informacije o raku predvsem razumsko in manj prizadeto ob sočasni čustveni obrambi: »Saj to se meni ne more zgoditi.«

Zato ob prvem odkritju zatrdline pri sebi, čeprav le-ta predstavlja samo sum na raka, vsaka ženska doživi povsem novo izkušnjo, ki jo čustveno močno pretrese. Postopoma vstopajo v to intenzivno čustveno doživljanje prebliski razumskega ocenjevanja situacije in iskanja možnega ravnanja. Nekateri se odločijo, da bodo takoj poiskale pomoč pri zdravniku. Pri tem pogosto odrinejo svoje prve strahove in se prepustijo strokovnjaku. Druge pa potrebujejo več časa, da najprej uredijo svoja čustva in odnose v okolju, ter šele nato poiščejo pomoč pri zdravniku.

To obdobje, ki ga označujemo kot »doba odlašanja«, je različno dolgo. Večkrat ga napačno označujejo, kot posledico nevednosti, brezskrbnosti ali malomarnosti. V resnici pa gre za čas intenzivnega čustvenega dogajanja, ki ga je sprožilo doživetje eksistenčne ogroženosti. Človek je v takih trenutkih preplavljen s čustvi. Za razumevanje situacije in za odločitve potrebuje odmik, da se čustva nekoliko poležejo. Ta odmik omogočajo različne reakcije, kot so: zanikanje, izrivanje iz zavesti, racionalizacija ali omalovaževanje težav.

Na vprašanje: »Zakaj niste šli takoj k zdravniku?«, odgovarjajo:

» Mislila sem, da ni nič hudega in da bo samo prešlo.«

» Bila sem sredi dela in sem pregled odložila.«

» Družini nisem hotela pokvariti počitnic, zato sem počakala in nisem nikomur nič povedala.«

Na prvi pregled k zdravniku prihajajo tako ženske z različno stopnjo predpriprave za soočanje z možnostjo raka. Prvi pregled je zelo pomemben. Zdravnik mora resno upoštevati vse izražene strahove in skrbi ne glede na končni izid preiskav. Z resnostjo in primernim optimizmom glede možnega zdravljenja se vzpostavlja zaupanje, ki je za nadaljnje vodenje nujno potrebno.

Čakalne dobe za preglede ali sprejem v bolnišnico dodatno utrujajo in jemljejo energijo.

Uspešnost celostne rehabilitacije po končanem zdravljenju je v veliki meri odvisna od začetne faze. Zato je v tem času zelo pomembna t.i. *preventivna rehabilitacija*, ki pomeni osebno pripravilo za soočanje z boleznijo in zavestno odločitev za sodelovanje v procesu zdravljenja. Ta priprava in odločitev sta prvi pogoj za aktivno udeležbo bolnice.

Pri tem še enkrat poudarjamo pomen informativnega pogovora z zdravnikom in drugim zdravstvenim osebjem. Tak pogovor pomeni dati in sprejemati informacije ter zaznavati in dopuščati tudi neverbalna sporočila bolnice, njeno stisko in strah. Pomembna je tudi pomoč svojcev, vendar je zmanjšana komunikacija splošen problem, posebno če bolnica čuti, da se njen strah podcenjuje (predvsem s strani moža). Kadar nastopijo večje težave v smislu anksioznosti in depresije ali odklanjanja zdravljenja, je potrebna specializirana pomoč psihiatra, psihologa ali psihosocialnega tima.

Problemi v času primarnega zdravljenja in primarna rehabilitacija

V začetku se bolnice večinoma pasivno prepustijo zdravljenju. Dobljene informacije ostanejo v zavesti le po delčkih, ki jih vedno znova poskušajo sestaviti v celovito predstavo. Pri tem se porajajo nova vprašanja, pa tudi dvomi, zato največkrat dogajanju ne morejo slediti. Vsaka si želi, da se zdravljenje čimprej prične, vendar še ni sposobna prevzeti odgovornosti za izbiro njegove najprimernejše oblike.

O zdravljenju raka dojke je veliko poljudnih publikacij, ki pa ne morejo nadomestiti neposrednega pogovora z zdravnikom. Bolnica potrebuje pogovor o sebi, o svoji bolezni in zdravljenju; imeti mora možnost, da se sproti pogovoru o vprašanjih, ki se ji porajajo. Dojemanje bolezni in njenih posledic je dolgotrajen proces, med katerim gre bolnica skozi burna čustvena stanja. Zavedati se moramo, da gre pri » razumeti, da smo zboleli, in to dojeti » za dva ločena procesa, ki lahko potekata zelo različno. Bolnica lahko v nekaterih formalnih pogojih dobro obvladuje svoja čustva in izkazuje vedenje, ki ga v socialnih

situacijah ocenjujemo kot zaželjeno in ustrezno. To so stvarnost, optimizem in brezpogojna pripravljenost za zdravljenje. Tako lahko bolnica v varnem okolju bolnišnice dokaj dobro nadzoruje svoje vedenje in se odziva skladno s pričakovani. Njene reakcije pa so za okolico pogosto tudi manj razumljive. Včasih lahko že manj pomemben dogodek sproži pri njej burno reakcijo, ko se izlijejo prej potlačena in skrbno varovana čustva.

» Tako sem se veselila prostega izhoda, zdaj mi je pa žal, da sem šla. Bila sem nemogoča, kar jokala sem in vse mi je šlo na živce. Pa toliko lepega sem jim hotela reči, ker tako lepo skrbijo zame in za dom. Kako je to mogoče? Tukaj v bolnišnici se pa tako dobro držim in še druge opogumljam.«

Vendar pa ne gre prezreti dejstva, da so procesi dojemanja raka manj povezani z razumskim nadzorom. Čustveni procesi se sprožijo kot reakcija na doživeto eksistenčno ogroženost in so praviloma dolgotrajni.

V večini primerov je prvo zdravljenje operacija. Njen psihološki pomen je dvojen in ima tako pozitivno kot negativno vrednost. V prvem primeru pomeni najhitrejšo in najbolj zanesljivo zaščito pred rakom, saj si bolnica lahko nazorno predstavlja, kako je bila nevarna tvorba odrezana. Po drugi strani pa ima operacija lahko tudi negativen pomen, ker gre za izgubo dela telesa.

Med okrevanjem po operaciji se začne bolnica jasneje zavedati dejanskega stanja. Skrbi jo, kako bo živela naprej. Kemoterapija in obsevanje trajata lahko več mesecev in jo s stranskimi učinki dodatno bremenita. Opazuje in primerja se s sobolnicami, vzbujajo se ji novi strahovi ob spoznanju, da se bolezen pri nekaterih ponavlja.

Primarna rehabilitacija je v tem obdobju zelo pomembna in zajema pomoč pri sprejemanju zdravljenja in soočanju z omejitvami, ki izvirajo iz bolezni. Zelo pomembna je tudi krepitev psihofizične zmogljivosti in priprava bolnice za lažje soočanje in spoprijemanje s problemi, ki se pojavljajo ob vrnitvi v domače in delovno okolje. Bolnica potrebuje vzpodbude, da je kljub vsemu moč upati na nadaljnje kakovostno življenje. Temu namenu lahko zelo koristno služi tudi pomoč prostovoljke, ki lahko bolnico obišče že v času bivanja v bolnišnici, kasneje pa so zelo dobrodošle skupine za samopomoč.

Bolezen daje na preizkušnjo tudi družino, medsebojne odnose v njej in sposobnost obvladovanja stisk. Svojci gredo skozi podobne stiske in lahko se zgodi, da jim niso kos in da bolnici ne morejo biti več v oporo. Zato je tudi delo s svojci zelo pomembno. Važno je, da nekdo razume tudi njihova čustva in stiske ter jim nudi podporo pri njihovih odločitvah. Odkrit razgovor s svojci in pomoč pri vzpostavljanju pristnega odnosa, ki bo upošteval potrebe, možnosti in čustva vseh članov, pogosto razbremeni tako bolnico kot tudi svojce in lahko veliko prispeva, da postane skupno življenje za družino polnejše. Zmotno je prepričanje, da lahko čustvene stiske zaradi strahu prež smrtjo odrinemo. Zato tudi dobronamerni nasveti, ki jih pogosto dajejo sorodniki, znanci ali zdravstveni

delavci, v smislu: » Čimprej na vse pozabite in živite normalno kot prej,« niso ustrezni.

S programi psihosocialne rehabilitacije, kjer gre za prepletanje diagnostike, svetovanja, čustvene podpore in psihoterapevtskih intervencij, pomagamo bolnici, da zavestno prevzame odgovornost za svoje zdravljenje in življenje. Po dolgotrajnem zdravljenju nekatere vloge bolnice težko zapustijo, zato potrebujejo programe psihosocialne rehabilitacije še dolgo po končanem zdravljenju. *Poklicna rehabilitacija* predstavlja pomemben del rehabilitacije in zajema oceno preostalih sposobnosti za delo v primerjavi z zahtevami delovnega okolja. Zaradi novo nastalih razmer je v zvezi s ponovnim zaposlovanjem vse več težav in dodatnih stresnih obremenitev za bolnice z rakom dojke. Če pride do prevelikega razhajanja med zahtevnostjo delovnega mesta in sposobnostmi bolnice, je smotrna zaposlitev s skrajšanim delovnim časom, prekvalifikacija ali pa upokojitvev.

Problemi ob ponovitvi bolezni in paliativna rehabilitacija

Rak dojke je kronična bolezen in vedno obstaja možnost, da se bolezen ponovi in razširi, zato morajo biti bolnice pod stalno kontrolo. Nekatere nikoli ne obvladajo strahu pred ponovitvijo bolezni in vsaka najmanjša bolečina ali slabše počutje jih spravlja v strah in stisko. Redne kontrole pri onkologu so za mnoge dobrodošle, ker naj bi jim potrdile, da so zdrave; drugim pa so vir neugodja in stalni opominjevalec, da morda niso zdrave.

Če se bolezen ponovi, bolnica zapade v depresijo. Razočaranje in dvom o ozdravitvi sta prisotna še v večji meri kot na začetku. Večkrat jim primanjkuje volje in energije za ponovno spopadanje z boleznijo. Osnovni problem v zvezi z obolenjem ima za bolnico v različnih fazah bolezni in njenega življenja različen pomen, zato mora biti tudi oblika pomoči različna in individualno prilagojena s ponovno motivacijo za aktivno sodelovanje pri zdravljenju. Tako se spet ponavljajo tudi posamezne faze rehabilitacije.

Pri neugodni prognozi pa postaja *paliativna rehabilitacija* vse bolj pomembna pri lažšanju različnih težav in trpljenja, kot tudi pri obvladovanju bolečin.

Zaključek

Rehabilitacija bolnic z rakom dojke je dolgotrajnejši proces. S celostno rehabilitacijo, katere pomemben del je psihosocialna obravnava, zagotavljamo boljšo kvaliteto življenja. Čeprav gre za nevarno bolezen in težko življenjsko preizkušnjo, pa je za mnoge to tudi izziv, da preusmerijo svojo energijo v pozitivne vrednote in novo kakovost življenja. Zato bi bilo potrebno v vseh ustanovah, ki odkrivajo in zdravijo rak dojke, oblikovati ustrezne multidisciplinarnе time in podpirati tudi organizirano samopomoč bolnic z rakom dojke.

Tem potrebam posvečajo v svetu vse več pozornosti. Tako npr. vodi Švicarska liga za rak od leta 1992 kampanjo » Rak in psiha » z namenom, da bi izboljšali kvaliteto življenja vseh bolnikov. Med drugim se zavzemajo za hitrejši razvoj psihoonkološke dejavnosti, psihosocialnih intervencij in paliativne medicine, da bi bila ustrezna pomoč lahko dostopna vsem bolnikom.

Upamo, da bodo tudi naša prizadevanja uspešna.

Priporočena literatura

1. Holland JC, Rowland JH, editors. Handbook of psychooncology. New York, Oxford:Oxford University Press; 1989.
2. Kaye R. Dober dan, življenje! Ženske po operaciji raka na dojkah. Ljubljana: Forma 7; 1994.
3. Rusk HA. Rehabilitation medicine. Sant Louis: Mosby Co; 1977. p. 621-43.
4. Simonton OC, Mathews-Simonton S, Greighton J. Ozdraveti. Kako preseči bolezen z lastnimi močmi: priročnik za bolnike z rakom in njihove svojce. Ljubljana: DZS; 1988.

REHABILITACIJA PO OPERACIJI DOJKE

Tomislav Majič

Opisane so osnovne smernice za rehabilitacijo po operaciji zaradi raka dojke. Še posebno natančno je opisano zdravljenje limfedema. Podana so osnovna navodila, ki jih mora upoštevati bolnica po operaciji zaradi raka dojki.

Uvod

Ženske, ki so zaradi raka prestale radikalno operacijo dojke, so lahko prizadete telesno, socialno in čustveno. Zlasti psihične težave so pri teh bolnicah izrazitejše, morda tudi zaradi večje duševne stiske po odstranitvi značilno ženskega organa.

Telesne posledice po operaciji so odvisne od narave bolezni in s tem v zvezi z načinom zdravljenja. Najhujše posledice so možne po radikalni operaciji v kombinaciji z obsevanjem. Zaradi odsvanitve pazdušnih bezgavk in poškodbe limfnega ožilja se lahko pojavi oteklina roke. Zatekanje roke se začne kmalu po operaciji, spremembe pa so lahko opazne šele nekaj mesecev kasneje. Pri nekaterih bolnicah se oteklina pojavi počasneje in v manjši meri zaradi premostitve in preusmeritve limfnega pretoka po naravni poti. V tem primeru se limfedem lahko pojavi nekaj let po operaciji, če pa se pojavi streptokokna infekcija, ki jo poznamo kot šen (erizipel), pa se limfni edem razvije zelo hitro s hujšimi posledicami in težko invalidnostjo.

Operacija dojke lahko povzroči tudi nekatere funkcijske spremembe zaradi odstranitve prsne mišice, močnejšega brazgotinjenja in poškodbe živčevja. Posledice so oslABLJENA moč roke, omejena gibljivost roke in ramenskega sklepa in subjektivne težave, kot so mrtvičenje, preobčutljivost in mravljinčenje. Končno lahko pride do zatrdelosti sklepa in atrofije mišic s posledično invalidnostjo, kar še poslabša čustveno doživljanje in kakovost življenja.

Rehabilitacija

Rehabilitacija bolnice po operaciji dojke zahteva celosten pristop, upoštevajoč telesno, socialno in duševno plat življenja. Vključuje tudi predoperativno pripravo bolnice, da sprejme operacijo kot nujno spremembo za izboljšanje zdrav-

ja in kvalitete življenja. Za uspešno in učinkovito rehabilitacijo je potrebno več kot samo odlična strokovna medicinska oskrba.

Z rehabilitacijo je treba začeti takoj po operaciji že v bolnišnici pod vodstvom fizioterapevta. Pomembno je, da dela bolnica telesne vaje za razgibavanje roke in rame od prvega dne dalje in s tem čim hitreje ublaži posledice operacije ter vzpostavi normalno funkcijo roke.

Po radikalni operaciji in obsevanju pa je potrebno čim prej začeti z vajami za preprečitev limfnega edema.

Pri dobro organizirani celoviti rehabilitaciji bolnica nadaljuje strokovno vodeno rehabilitacijo v zdravilišču (stacionarna rehabilitacija) ali ambulantno v mestu bivanja. Po končani strokovni rehabilitaciji je najpomembnejše, da bolnica nadaljuje rehabilitacijo v klubu ali društvu za boj proti raku.

Pri bolnicah z limfedemom in prizadetostjo funkcije roke pa je potrebna rehabilitacija celo življenje. Vključuje enkrat letno strokovno vodeno rehabilitacijo in vmesno vzdrževalno fizikalno terapijo enkrat do štirikrat mesečno.

Program strokovno vodene rehabilitacije

Strokovno vodena rehabilitacija, stacionarna ali ambulantna, vsebuje: fizikalno terapijo, psihovedenjsko terapijo in zdravstveno preventivno vzgojo.

Fizikalna terapija

Vanjo sodijo telesne vaje za razgibavanje roke in ramenskega sklepa, vaje za moč, vaje za pospešitev limfnega pretoka, ročna masaža, elektroterapija, limfna drenaža, ultrazvočna in kompresijska terapija.

S fizikalno terapijo želimo izboljšati moč in gibljivost roke in ramenskega sklepa, zmanjšati ali odpraviti subjektivne težave in preprečiti ali odpraviti limfni edem. Temeljni cilj pa je ohranitev ali izboljšanje funkcije roke in s tem izboljšanje delovne sposobnosti in kvalitete življenja.

Psihovedenjska terapija

Operacija raka na dojki pomeni za vsako žensko tudi duševno stisko zaradi strahu, občutka negotovosti, mračne prihodnosti in brezupa. Negativna čustva slabo vplivajo na potek rehabilitacije in kvaliteto življenja. Z različnimi metodami sprostitev in vedenjske terapije skušamo bolnicam pomagati, da spremenijo čustveno doživljanje in vedenjske uzorce. Želimo jim privzgojiti pozitivna čustva kot zaupanje v zdravljenje in upanje na vrnitev v normalno življenje, naučiti jih tehnik za sprostitev in jih vzgojiti za zdrav način življenja.

Zdravstveno-preventivna vzgoja

Pomeni predvsem učenje bolnic, kako naj živijo s to boleznijo in njenimi posledicami. Seveda pa to velja predvsem za pacientke, ki so imele radikalno opera-

cijo. Poučujemo jih, da se izogibajo vsemu, kar bi lahko prizadelo roko na operativni strani, da nadaljujejo tudi doma s priučenimi vajami, kako naj opravljajo koristna opravila in se s tem vrnejo v normalno življenje.

Posebno pozornost posvečamo bolnicam z limfedemom, ki povzroča pri normalnem življenju in delu veliko oviro. Poučujemo jih o naravi bolezni, o njenem poteku in možnih zapletih, o samoopazovanju, načinu zdravljenja in življenju s to boleznijo.

Limfedem je kronična, napredujoča bolezen, katere potek je odvisen od pravočasnega zdravljenja.

Že v začetkih ga moramo obravnavati z vso pozornostjo in takoj ustrezno zdraviti. Preprečiti in zdraviti moramo kakršne koli, tudi najmanjše poškodbe ali okužbe prizadetega uda.

Kako zdravimo limfedem

Bistveno zdravljenje limfedema je limfna drenaža in kompresijska terapija. Z limfno drenažo, ki jo lahko izvajamo ročno ali z aparati, pospešujemo odtokanje limfe z mehničnim potiskanjem v centralno smer proti srcu. Po vsaki limfni drenaži moramo ud takoj poviti z elastičnim povojem, ki ga je treba nositi ves čas, čez dan in tudi po noči. Povoj mora biti vedno dovolj visoko nameščen, sila pritiska se mora zmanjšati v smeri proti srcu.

Z dvigom uda lahko občutno pospešimo odtokanje limfe, učinek dviga za zmanjšanje edema se še poveča s sočasnimi mišičnimi treningi.

Pri obsežnih edemih so po čim večji izpraznitvi otekline nujno potrebna kompresijska oblačila za preprečevanje ponovnih oteklin in vzdrževanje učinka limfne drenaže. Kompresijsko oblačilo mora vselej zajeti celoten ud. Če bolnica med počitkom oblači sleče, mora biti ud dvignjen. Oblačilo je potrebno zamenjati po 2 do 3 mesecih, prej pa, če se obseg uda spremeni. Potrebno ga je pogosto čistiti (po potrebi vsak dan), in sicer ročno v blagem detergentu.

K uspešnemu zdravljenju limfedema lahko delno pripomore tudi zdravljenje z zdravili. V uporabi so predvsem benzopirani iz skupine drog flavonoidov. Med njimi so najpogosteje v uporabi kumarini, rutozidi in rutini. Zdravila niso toksična in nimajo stranskih učinkov. Prodajajo se pod imenom Venoruton (dobi se tudi v Sloveniji) ali Paroven. Pospešujejo razgradnjo in mobilizacijo beljakovin v medceličnem prostoru ter tako zmanjšujejo oteklino in upočasnijo napredovanje fibroze.

Splošna navodila in praktični nasveti

Bolnicam po radikalni operaciji in z limfnim edemom svetujemo, da se izogibajo vsemu, kar bi lahko prizadelo roko na operativni strani, in kako naj živijo. Svetujemo jim, da:

- se izogibajo možnosti kakršne koli poškodbe roke na operirani strani, tudi pikom insektov, injekcijam in merjenju krvnega tlaka;
- pri delu s prizadeto roko nosijo zaščitne rokavice;
- naj ne nosijo ali vzdigujejo težjih predmetov;
- naj ne nosijo na prizadeti roki prstana, ure ali tesne zapestnice;
- najmanjše praske, ureznine ali pike same oskrbijo in po potrebi poiščejo zdravniško pomoč;
- redno izvajajo priučene vaje;
- strižejo nohte pazljivo in da ne režejo kože ob nohtih;
- ne uporabljajo klasične masaže, savne, toplih kopeli ali oblog;
- upoštevajo nasvete o zdravem načinu življenja;
- se ukvarjajo z vsemi aktivnostmi in opravili, ki so jih bile vajene in pri katerih so uporabljale svoje roke.

Uspeh zdravljenja in rehabilitacije po operaciji dojke ni odvisen samo od zdravnikov in fizioterapevtov, ampak tudi od bolnic. Če bodo upoštevale navodila, bo učinek boljši.

BOLEČINA PRI RAKU DOJKE

Olga Mavrič, Slavica Lahajnar

Rak dojke je med ženaskami najbolj razširjena maligna bolezen s specifičnim potekom bolezni in značilnimi bolečinskimi sindromi. Bolezen se praviloma ne začne z bolečino, razen v primeru vnetne oblike karcinoma.

Zaradi iatrogenih poškodb tkiva, predvsem živčevja, ima po ugotovitvah raznih avtorjev bolečine od 9% do 73% bolnic. Čimbolj intenzivno je zdravljenje (operativno, obsevalno, KT), večje so spremembe na zdravem tkivu. Poleg pekoče bolečine je koža preobčutljiva na dotik. Težav ne omilijo analgetiki in so nevzdržne pri fizični obremenitvi.

Pri napredovali bolezni je prisotnost bolečine odvisna od mesta, kjer se pojavijo zasevki. Zelo boleči so zasevki na koži in rebri mreni, manj v pljučih in jetrih. Pri zasevkih v kosteh so bolečine hujše ob obremenitvah, pri patoloških frakturah kosti in pri kompresijskih zlomih vretenc. Najmočnejše in najtežje vodljive so bolečine zaradi pritiska ali vraščanja tumorja v brahialni pletež in korenine. V članku so opisane metode zdravljenja za posamezne vrste bolečin.

Bolečino razporejamo glede na prizadeto tkivo v površinsko somatično, globoko somatično, visceralno in nevropatsko.

Površinska somatična bolečina je pogosta pri raku dojke, kadar je ta lokalno napredoval ali pri zasevkih na koži. V podkožju nastajajo boleči vozlički, ki se večajo, se združujejo in eksulcerirajo. Temu skoraj vedno sledi vnetje z rdečino in oteklino. Poleg paliativnega onkološkega zdravljenja predpišemo protibolečinska sredstva po priporočilih svetovne zdravstvene organizacije (WHO). To je tritopenjsko zdravljenje glede na jakost bolečine: neopioidni analgetiki, srednje močni in močni opiodi. Bolečino zaradi razjed na koži lajšamo tudi lokalno z okluzivnimi hidrokolidnimi oblogami.

Globoka somatična bolečina se pri raku na dojki pojavi zaradi kostnih metastaz. Osteoplastična in osteoklastična aktivnost je zelo boleča v času nastajanja, lahko dolgo prej, preden jo zazna rentgenska slika. Bolečina je topa, dobro omejena. Pogosto je prenešana: pri metastazah v vratu stegenice čuti bolnica bolečino v kolenu, metastaze v vretencih torakolumbalnega prehoda povzročajo bolečino v dimljah in kolku. Praviloma se kostne metastaze pojavijo najprej v križnici in medeničnem obroču, sledijo zgornji segmenti hrbtenice in baza

lobanje. Farmakološko zdravljenje bolečine vodimo po priporočilih WHO za somatsko bolečino. Predpišemo dolgo delujoče oblike opiooidov (tramadol, kodein, morfin), da dosežemo stalen nivo učinkovine v krvi. Pri kostnih metastazah, zlasti v hrbtenici, se soočamo s problemom incidentalne bolečine. To je huda, nenadna bolečina pri premikanju, pri opravljanju določenih dnevnih aktivnosti, v mirovanju pa bolnica ob jemanju analgetikov nima bolečin. Ker to hudo bolečino lahko predvidimo, damo pol ure pred previjanjem ali obremenitvijo, ki sproži bolečino, dodatni odmerek kratko delujočih opiooidov. Včasih zadostujejo nesteroidni antirevmatiki.

Protibolečinski učinek imajo tudi paliativno obsevanje kostnih metastaz, kirurška stabilizacija patoloških zlomov in uporaba učinkovin, ki zavirajo metastatično destrukcijo kosti, t.j. bifosfonatov. Te dobi bolnica v počasni intravenski infuziji, lahko tudi ambulantno. Raziskave potrjujejo, da lahko z uporabo bifosfonatov preprečimo patološke zlome kosti in tako ohranjamo boljšo kvaliteto življenja. Pri zlomih vretenc hrbtenice s pritiskom na živčne korenine ali hrbtenjačo se somatski bolečini prizdruži še nevropatska, ki je mnogo težje obvladljiva. Kvaliteta življenja je veliko slabša, kadar nastopi pareza.

Visceralna bolečina se pojavi pri metastazah v jetrih, mediastinumu, rebri mreni. Bolečina je topa, stalna. Zdravimo jo z opiaty in kortikosteroidi pri povečanih jetrih. Zasevki v pljučih ne bolijo.

Nevropatska bolečina je posledica poškodbe perifernega, centralnega ali avtonomnega živčevja. Pri raku dojke se pojavlja v tretjini primerov (večinoma je bolečina mešanega tipa). Je najtežje razpoznavna in obvladljiva. Bolnica čuti na koži neprijetno mravljinčenje, rahel dotik sproži neprijetno pekočo bolečino. Bolečina izžareva po okončini in prsnem košu po dermatomu prizadetega živca; je lahko sunkovita, včasih v obliki napadov električnih sunkov.

Vzrok za poškodbo perifernega živčevja je pri raku dojke največkrat iatrogen. Med operativno odstranitvijo bezgavk iz pazduhe je večkrat potrebno prerezati živec n. intercostobrachialis, ki je kožna veja drugega ali tretjega interkostalnega živca. Pogostejši je ta bolečinski sindrom pri operacijah velikih tumorjev, pri krvavitah ali sekundarnih vnetjih v operativni rani, pri delni odstranitvi dojke, pri popolni odstranitvi dojke in rekonstrukciji s silikonskimi implanty. Pri delni odstranitvi dojke (tumor s pripadajočim kvadrantom) je potrebno predel dojke večkrat še obsevaty. To povzroči dodatno poškodbo - radiacijski nevritis.

Govorimo o postmastektomijskem sindromu, bolje bi bilo reči *o bolečini po pazdušni disekciji*. Diagnozo postavimo iz pogovora z bolnico in s kliničnim pregledom. Bolnica nam pove, da je koža ob operacijski brazgotini brez občutka ali pretirano občutljiva na dotik, v pazduhi in notranji strani nadlehti je prisotna neznozna pekoča bolečina. Včasih je otekla cela zgornja okončina na strani operirane dojke. Bolnica je utrujena ob manjših fizičnih naporih, ponoči ne more spati. Čuti utenjenost prsnega koša. Pri pregledu ugotovimo omejeno

gibljičnost roke v ramenskem sklepu, oslabiljeno grobo moč pri stisku roke, včasih je roka toplejša ali pa bolj občutljiva na mraz. Direktni otip v pazduhi je na določeni točki lahko zelo boleč zaradi prisotnega nevrinoma.

Bolečine nastopijo takoj ali do 3 mesece po operaciji in se po 6 do 12 mesecih umirijo. Ni zadostne razlage, zakaj se v približno 15 % bolečina ne umiri, ampak se sčasoma pojača. Izvid EMG preiskave je največkrat v mejah normale. Značilno za to bolečino je, da običajni anestetiki skoraj nič ne pomagajo. Pri senzibilitetnih motnjah na koži in pekoči bolečini predpišemo mazanje z mazilom, ki vsebuje capsaicin (Zostrix). Po tritedenskem mazanju postane koža v več kot 70% normalno občutljiva. Istočasno jemlje bolnica amitriptilin (Amyzol) v nizki dozi, to je 10 do 50 mg dnevno. To je antidepresiv, ki pa ima pri poškodbi živca protibolečinsko delovanje. Če to zdravljenje ne zadošča, dobi bolnica 5 do 10 blokad brahialnega pleteža, paravertebralnih blokad na nivoju Th 2 ali blokad avtonomnega živčevja, glede na klinično sliko. Včasih tudi to ne zadošča. Bolečina postane neobvladljiva zaradi sprememb v centralnem živčnem sistemu, ki so posledica okvare perifernega živca. V teh primerih apliciramo lokalni anestetik ali ketamin sistemsko intravensko ali kontinuirano podkožno.

Kompleksni regionarni bolečinski sindrom je klinična slika bolezni, pri kateri je poškodovan brahialni pletež zaradi obsevanja metastatskih bezgavk nad ključnico ali zaradi razraščanja tumorja v pletež pri napredovali bolezni. Pri slednjem so bolečine nevzdržne, kot električni sunki vzdolž cele zgornje ekstremitete, s parestzijami. Obseg roke je večji zaradi otekline. Kasneje se pojavijo atrofije mišic, demineralizacija kosti in pareze živcev. Spremembe so vidne na EMG in RTG. Koža je atrofična, gibljičnost v rami je skoraj popolnoma zavrta. Kadar je vzrok bolečine okvara živcev zaradi obsevanja, so bolečine običajno manjše in je potek počasnejši. Lahko traja več let.

Lajšanje bolečine je težavno in kompleksno. Uporaba običajnih analgetikov je malo uspešna. Z napredovanjem težav tudi zviševanje odmerka morfina ne pomaga več. Že na začetku zdravljenja dodamo antidepresive in / ali antikonvulzive (Fegretol, Rivotril). Če se odločimo za steroide zaradi protivnetnega delovanja, moramo misliti na njihove slabe učinke na želodčno sluznico, posebno kadar jih bolnica uživa skupaj z nesteroidnimi antirevmatikami. Če je bolnica v slabem splošnem stanju in težko uživa zdravila ter ima istočasno tudi kožne infiltrate, uvedemo epiduralno analgezijo. Kombinacija morfina in lokalnega anestetika deluje hkrati na somatično in nevropatično bolečino.

V terminalnem stadiju, ko je zaradi metastaz v hrbtenici tehnično nemogoče vstaviti kateter v spinalni prostor, imamo še vedno možnost dajanja učinkovin s kontinuirano podkožno infuzijo. Ta način je najboljšo nadomestilo za terapijo per os, kadar bolnik ne more požirati in kadar bruha. Podkožno lahko dajemo tramadol, morfin, metadon, fentanyl, ketamin, lokalni anestetik, antiemetike (Haldol, Reglan, Zofran), benzodiazepinski sedativ Flormidal in druge

učinkovine. Obstajajo tudi črpalke - elastomeri, ki jih polnimo za pet dni zdravljenja, zato je bolnica lahko v domači oskrbi. Kljub temu moramo bolezen in bolečino stalno spremljati. Ob vsaki spremembi narave ali jakosti bolečine je treba pomisliti na napredovanje bolezni.

Zdravljenje bolečine pri rakavem bolniku je lahko zelo kompleksno, predvsem pri napredovali bolezni, zato je potreben multidisciplinaren pristop.

Priporočena literatura

1. McGuire WL, Foley KM, Levy, Osborne CK. Pain control in breast cancer: a panel discussion. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:5-15.
2. Vecht CJ, Van de Brand HJ, Wajer OJM. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. *Pain* 1989;38:171-6.
3. Vecht CJ. Arm pain in the patient with breast cancer. *J. Pain Symptom Manage* 1990;5:109-17.
4. Wallgren A. Late effects of radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 1992;31:237-42.
5. Watson CPN, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992;51:375-9.
6. Dini D, Bertelli G, Gozza A, Forno GG. Treatment of the post mastectomy pain syndrome with topical capsaicin. *Pain* 1993;54:223-6.
7. Tasmuth Z, Von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995; 6:453-9.
8. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996;66:195-205.
9. Dunlop R. Palliative care. London: St. Cristopher Hospice; 1998. p. 13-32.
10. Maurič-Jovan O. Bolečina pri raku na dojki. In: 4. onkološki vikend, Šmarješke toplice. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1993. p. 79-80.
11. Ažman D. Kronična bolečina pri bolniku z rakavo boleznijo. In: 9. onkološki vikend, Laško. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1996. p. 136-42.
12. Ažman D. Tablete opiatnih analgetikov s podaljšanim učinkovanjem. In: 11. onkološki vikend, Bled. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1997. p.161-6.
13. Mavrič O. Parenteralni načini lajšanja kronične bolečine. In: 11. onkološki vikend, Bled. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 1997. p. 73.

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE IN RAK DOJKE

Marjetka Uršič Vrščaj

Nadomestno hormonsko zdravljenje

(NHZ) je najbolj učinkovita oblika zdravljenja zgodnjih in poznih menopavzalnih težav. Ker je dojka hormonsko odvisen organ in ker je rak dojke lahko hormonsko odvisen tumor, je vprašanje o vplivu nadomestnih spolnih hormonov na nastanek raka dojke in na njegov progres toliko bolj upravičeno. Zaradi večjega tveganja za nastanek raka dojke po več kot 5-letnem NHZ je potrebna natančna obveščena žensk o možnem tveganju. Nujno je redno klinično in rentgensko pregledovanje dojk pri vseh ženskah z NHZ, v skladu s splošnimi priporočili. NHZ pri ženskah po operaciji zaradi raka dojke je redko, zahteva izpolnitev natančno določenih pogojev, redne kontrolne preglede zaradi morebitne obnovitve raka dojke in redna rentgenska slikanja druge in zbolele dojke, v kolikor le-ta ni bila odstranjena.

NHZ in vznik raka dojke

NHZ sodi med pomembne dosežke medicine v zadnjih 25 letih. Poleg zmanjševanja ali preprečevanja zgodnjih klimakteričnih težav je NHZ učinkovito pri preprečevanju poznih klimakteričnih težav, kot so zlomi zaradi osteoporoze (50%) in kardio-vaskularnih bolezni (20-40%). Pomemben naj bi bil tudi vpliv na zmanjševanje Alzheimerjeve bolezni in karcinoma širokega črevesa. Poleg nekaterih redkih stranskih učinkov NHZ (povečanje tveganja za vensko trombozo, slabost, napetost dojk, izcedek iz nožnice, krči) je gotovo najpomembnejši vpliv NHZ na nastanek raka dojke. Pri ženskah z NHZ, ki traja več kot pet let, je ugotovljeno nekoliko večje tveganje za nastanek raka dojke. Vendar pa izsledki raziskav kažejo, da so maligni tumorji, ugotovljeni pri uporabnicah NHZ, manjši in manj agresivni. Zelo pomembna je tudi ugotovitev, ki kaže na to, da pri uporabnicah NHZ umrljivost zaradi raka dojke ni povečana. Pred pričetkom NHZ je pri vsaki ženski potrebno odvzeti anamnezo, opraviti splošni pregled, pregled dojk in ginekološki pregled. Nujno je redno klinično in rentgensko pregledovanje dojk pri vseh ženskah z NHZ, v skladu s splošnimi priporočili. NHZ ne povečuje števila opravljenih mamografij preko običajnih priporočil o zgodnjem odkrivanju raka dojke. Na

začetku NHZ je rentgensko slikanje dojk priporočljivo, nujno pa v primeru, ko mamografija še ni bila opravljena, kot to določajo priporočila. V primeru nesumljivega izvida kliničnega pregleda dojk neopravljena mamografija ne preprečuje takojšnjega pričetka NHZ.

Pomemben del pregleda mora biti namenjen tudi pogovoru z žensko. Vsaka ženska, ki prične z NHZ, se mora zavedati nujnosti rednega samopregledovanja dojk in rednega pregledovanja oziroma rentgenskega slikanja dojk. Prav tako mora biti vsaka ženska, ki prične z NHZ, obveščena o koristnosti NHZ, morebitnih stranskih učinkih, predvsem pa o tveganju za nastanek raka dojke pri več kot 5-letnem NHZ.

NHZ in progres raka dojke

Mnogo mlajših žensk, zdravljenih zaradi raka dojke, bo, bodisi zaradi zdravljenja raka ali kot posledico naravnega procesa prej ali slej, bolj ali manj, občutilo breme mene ali klimakterija. Rak dojke je pogosto hormonsko odvisen tumor in NHZ, zaradi možnega stimulativnega učinka na rast malignih celic, zahteva odgovorno tehtanje med koristnostjo in nevarnostjo tovrstnega zdravljenja klimakteričnih težav. Obdobje dogmatičnega zavračanja NHZ pri vseh bolnicah, zdravljenih zaradi raka dojke, je, tako kaže, minilo. Ne le ozdravitev, pač pa tudi kvalitetno življenje po zdravljenju zaradi raka dojke, postaja vse pomembnejše. Po zdravljenju raka dojke lahko nastopi menopavza prej, kot posledica slabotnejšega delovanja jajčnikov zaradi telesnega in psihičnega stresa ali zaradi zdravljenja s citostatiki, obsevanjem in/ali hormoni. Domnevamo, da prezgodnja menopavza, ki nastopi nenadno, povzroči nastanek bolj izrazitih menopavzalnih težav, kot pa počasno prenehanje delovanja jajčnikov. Nedvomno je res, da upadanje spolnih hormonov v meni pri nekaterih ženskah povzroči hude psihične in telesne težave. Zato, glede na izkušnje, upravičeno domnevamo, da doživljajo nekatere ženske, ki so bile zdravljene zaradi raka dojke, meno, in težave, povezane z njo, teže kot druge ženske.

Podatkov, ki bi govorili o varni uporabi NHZ pri bolnicah po zdravljenju zaradi raka dojke, ni!

Za NHZ po zdravljenju raka dojke se odločamo vedno le za vsako bolnico posebej, po neuspelem nehormonskem zdravljenju in le v primeru hudo izraženih klimakteričnih težav (Kuppermanov indeks 40 ali več).

Pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi hormonsko odvisnega tumorja, se za NHZ odločamo šele po petih letih od končanega zdravljenja in le v primeru zelo hudih klimakteričnih težav (Kuppermanov indeks 45 ali več).

Prav tako se za NHZ ne odločamo pri bolnicah, ki so bile zdravljene z antiestrogenskimi zdravili, npr. s tamoksifenom ali toremifenom.

Odločitev o NHZ mora temeljiti na izčrpnem in odkritem pogovoru z bolnico o morebitnem tveganju NHZ na obnovev raka dojke in na njenem pristanku

za tovrstno zdravljenje, kljub morebitnemu tveganju. Pri izbiri ustreznega hormonskega zdravila sicer upoštevamo želje bolnice, vendar pa se vedno odločamo le za najnižji še učinkoviti odmerek zdravila. Pri bolnicah, pri katerih ni bila odstranjena maternica, vedno izbiramo med estrogensko-progestagenskimi hormonskimi zdravili, pri bolnicah, ki maternice nimajo več, pa se vedno odločamo za eno od številnih nadomestnih estrogenskih zdravil.

Bolnico, pri kateri smo se odločili za NHZ, naročimo na pregled najkasneje po treh mesecih in preverimo učinkovitost zdravljenja. NHZ nadaljujemo le na željo in s pristankom bolnice, kar govori o pomembnem in očitnem uspehu NHZ, ki odtehta morebitno tveganje. V nasprotnem primeru NHZ prekinemo. Po dveh letih NHZ prekinemo in zdravljenje nadaljujemo le v primeru še vedno prisotnih hudih klimakteričnih težav.

Nikakor ne smemo pozabiti opozoriti bolnice, da mora, poleg rednih pregledov zaradi morebitne obnovitve prvega raka dojke opravljati, zaradi izključitve novega raka dojke, tudi redna rentgenska slikanja druge in zbolele dojke, če ta ni bila odstranjena v celoti.

Pri bolnicah mnogo let po zdravljenju zaradi raka dojke in s poznimi klimakteričnimi težavami kot je osteoporozna, glede na pomanjkanje izsledkov randomiziranih raziskav in zaradi uspešnega zdravljenja osteoporoze z drugimi nehormonskimi zdravili, dolgotrajnega NHZ, ne priporočamo.

Nova upanja glede učinkovitega preprečevanja osteoporoze in kardio-vaskularnih bolezni, brez stimulativnega učinka v celicah dojke se kažejo v obliki novih antiestrogenov - nadomestnih hormonskih zdravil, ki bodo morda zaradi varne dolgoletne uporabe primerna za preprečevanje zgodnjih in poznih klimakteričnih težav tako zdravih žensk kot tudi bolnic po operaciji dojke.

Priporočena literatura:

1. Šola za menopavzo: zbornik prispevkov. Dobrna 1997. Ljubljana: Slovensko menopavzalno društvo; 1997.
2. European consensus development conference. Montreaux: 1996.
3. Creasman WT. Hormone replacement therapy (HRT) and cancer. CME J Gynec Oncol 1996; 1: 6-73.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350. 1047-59.
5. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. JAMA 1959; 171: 627-37.
6. Colditz GA. Estrogen replacement therapy for breast cancer patients. Oncology 1997; 11: 1491-7.
7. Bebar S, Uršič-Vrščaj M. Advantages and disadvantages of hormone replacement therapy. Radiol Oncol 1996; 30: 210-3.

Seznam avtorjev:

Prof. dr. Jurij Lindtner, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Vera Pompe Kirn, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Borut Peterlin, dr. med.
Laboratorij za molekularno genetiko, Ginekološka klinika,
Klinični center Ljubljana

Mag. Darja Eržen, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Breda Jančar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Ana Pogačnik, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Janez Lamovec, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Marko Snoj, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Miljeva Rener, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Rastko Golouh, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Matjaž Kaučič, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

CJH van de Velde, Professor of Surgery

Leiden University Medical Center
Chairman EORTC Breast Cancer Cooperative Group
Prof. dr. Zoran M Arnež, dr. med.
Kirurška klinika, Klinični oddelek za plastično kirurgijo in opeklino,
Klinični center Ljubljana

Elga Majdič, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Tanja Čufer, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Mag. Cvetka Bilban Jakopin, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Jožica Červek, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Marija Vegelj Pirc, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Tomislav Majič, dr. med.
Zdravilišče Šmarješke Toplice, Krka Zdravilišča d.o.o.

Olga Mavrič, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Slavica Lahajnar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Sponzorji:

BAYER PHARMA d.o.o.

BRISTOL-MYERS-SQUIBB d.o.o.

FONDACIJA "DOCENT DR. J.CHOLEWA "

GLAXO WELLCOME EXPORT LTD.
Podružnica Ljubljana

HELPY d.o.o.

JOHNSON & JOHNSON S.E.

KEMOFARMACIJA

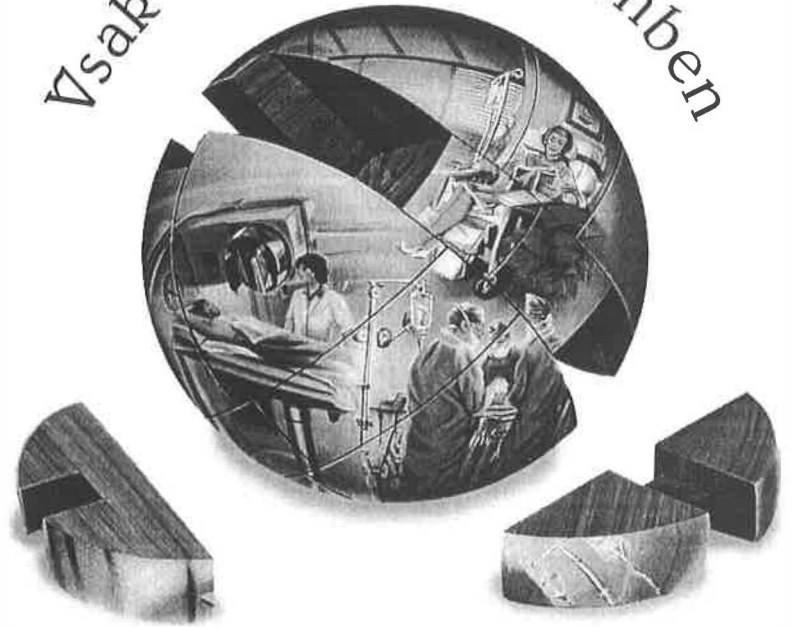
NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.
Podružnica v Sloveniji

SIEMENS d.o.o.

ZAVOD RS ZA TRANSFUZIJO KRVI

ZENECA INTERNATIONAL LTD
Podružnica v Sloveniji

Vsak delček je pomemben



ARTUM



Bristol-Myers Squibb

z divizijami:

PHARMACEUTICALS

ONCOLOGY

Wend Johnson

 ConvaTec

 Pharmadot

UPSA

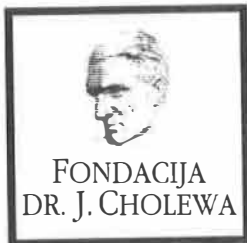
 ZIMMEX

CLAIROL

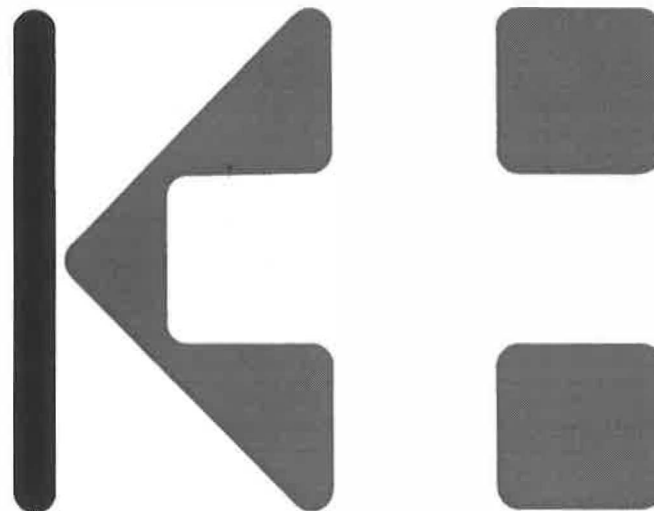
 Matrix

Vse informacije dobite na naslovu:

Bristol-Myers Squibb d.o.o.
Župančičeva 7, 1000 Ljubljana
Tel.: ++386 61 214 724, Fax: ++386 61 125 48 77



*Za
raziskovanje
rakastih
bolezni je treba
veliko naporov,
spodobnosti
in sredstev*



KEMOFARMACIJA

Lekarne, bolnišnice, zdravstveni domovi
in veterinarske ustanove večino svojih
nakupov opravijo pri nas.

Uspeh našega poslovanja temelji na kakovostni ponudbi,
ki pokriva vsa področja humane medicine in veterine, pa
tudi na hitrem in natančnem odzivu na zahteve naših
kupcev.

KEMOFARMACIJA – VAŠ ZANESLJIV DOBAVITELJ!



Veletrgovina za oskrbo zdravstva, d.d. / 1001 Ljubljana, Cesta na Brdo 100
Telefon: 061 12-32-145 / Telex: 39705 KEMFAR SI / Telefax: 271-588, 271-362