

## PRIPOROČILA ZA DIAGNOZO IN ZDRAVLJENJE RAKA DOJKE V SLOVENIJI

### UVOD

#### EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je raka dojke približno petina vseh rakov pri ženskah in je pri njih najpogostejša rakava bolezen. Incidenca, ki se od leta 1950 stalno povečuje, je večja v osrednji in zahodni Sloveniji. Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 27,4/100.000 žensk v obdobju 1961-1965 na 71,2/100.000 v obdobju 1992-1994. Leta 1994 je zbolelo za rakom dojke 733 žensk, 77% po 50. letu starosti. Incidenca se povečuje s starostjo že po 40. letu; porast je večji po 50. letu. Populacijsko preživetje se postopno izboljšuje: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1963-1967 je bilo 46-odstotno, v letih 1983-1987 pa 62-odstotno. Zdravljenje poteka v več slovenskih zdravstvenih ustanovah. Leta 1994 je bilo 61% bolnic prvič zdravljenih na Onkološkem inštitutu.

#### PATOLOGIJA IN CITOPATOLOGIJA

Uspehi presejalnih programov, diagnostika in zdravljenje tumorjev dojk so v veliki meri odvisni od kvalitete patološke službe.

V citopatologiji in kirurški patologiji bomo uporabljali standardno serijo diagnostičnih in prognozičnih podatkov, kar bomo dosegli z dogovorom o isti terminologiji in enakih diagnostičnih kriterijih.

Patologi, ki se ukvarjajo s to dejavnostjo, naj bodo posebej usposobljeni in naj imajo zadostno število specifičnih preiskav. Predvidevamo delitev dela med ustanovami.

#### SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Pred pričetkom zdravljenja karcinoma dojke naredimo mamograme obeh dojk, s katerimi določimo čim natančnejšo lego in velikost tumorja, ugotovimo ev. multifokalnost ali multicentričnost in prizadetost kontralateralne dojke.

Osnovne mamograme v mediolateralni in kraniokavdalni projekciji po potrebi dopolnimo z drugimi projekcijami. Izhodiščni mamogrami nam služijo tudi za kasnejšo primerjavo in oceno poteka bolezni.

#### TNM SISTEM

##### Primarni tumor (T)

- TX** velikosti primarnega tumorja ni mogoče oceniti
- T0** ni znakov primarnega tumorja
- Tis** karcinom in situ: intraduktalni karcinom, lobularni karcinom in situ, Pagetova bolezen bradavice brez invazivnega tumorja
- T1** tumor do vključno 2 cm v največjem premeru
- T2** tumor, večji od 2 cm in do vključno 5 cm v največjem premeru
- T3** tumor, večji od 5 cm
- T4a** 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** bezgavk ne moremo oceniti
- N0** ni metastaz v regionalnih bezgavkah
- N1** metastaze v premičnih ipsilateralnih pazdušnih bezgavkah
- N2** metastaze v ipsilateralnih pazdušnih bezgavkah, ki so fiksirane na druge strukture
- N3** metastaze v ipsilateralnih bezgavkah ob arteriji mamariji interni

##### Oddaljene metastaze (M)

- MX** oddaljenih metastaz ni mogoče ugotoviti
- M0** ni oddaljenih metastaz
- M1** oddaljene metastaze (tudi metastaze v ipsilateralnih supraklavikularnih bezgavkah)

**Stadij**

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N(katerikoli)	M0
	T(katerikoli)	N3	M0
<b>IV</b>	T(katerikoli)	N(katerikoli)	M1

**ZDRAVLJENJE****Kirurško zdravljenje raka dojke obsega:**

1. totalne mastektomije (popolne odstranitve tkiva dojke z delom pripadajoče kože ter z odstranitvijo ali brez odstranitve velike in male prsne mišice)
2. resekcije dojke (delne odstranitve dojke)
  - a) kvadrantektomije (odstranitve enega kvadranta dojke)
  - b) tumorrektomije (odstranitve tumorja z najmanj 1 cm varnostnim robom)
3. aksilarno disekcijo (odstranitev bezgavk v anatomskem področju pazduhe skupaj z vmesnim vezivnim tkivom)

**Radioterapija (RT) pri raku dojke obsega:**

1. RT dojke po resekciji dojke
2. RT mamarne regije po totalni mastektomiji
3. RT regionalnih bezgavk v supraklavikularni kotanji in aksili po disekciji aksilarnih bezgavk
4. RT dojke in regionalnih bezgavk po citološki verifikaciji
5. RT metastatskih lokalizacij

**Sistemska zdravljenje raka dojke delimo na:**

1. hormonsko terapijo (HT) in
2. kemoterapijo (KT).

Obe vrsti zdravljenja uporabljamo kot neoadjuvantno (predoperativno) ter adjuvantno (dopolnilno) terapijo pa tudi za zdravljenje metastatskega raka dojke.

Učinkovitost **hormonskega zdravljenja** je odvisna od hormonske odvisnosti tumorja, katere merilo je prisotnost hormonskih receptorjev (HR) v tkivu tumorja. Na hormonsko terapijo odgovori okoli 30% vseh bolnic z rakom dojke, in sicer okoli 60% bolnic s hormonsko odvisnimi in le 5-10% bolnic s hormonsko neodvisnimi tumorji.

**Hormonsko zdravljenje predmenopavznih bolnic:**

- a) Ovariektomija (kirurška kastracija ali obsevanje jajčnikov): predstavlja hormonsko terapijo prvega reda pri predmenopavznih bolnicah.
- b) agonisti sproščujočega hormona za luteinizirajoči hormon (LHRH agonisti): povzročijo reverzibilno medikamentozno kastracijo in predstavljajo alternativno možnost hormonske terapije prvega reda.
- c) Tamoksifen: sam ali v kombinaciji z LHRH agonisti.

**Hormonsko zdravljenje pomenopavznih bolnic:**

- a) Tamoksifen: predstavlja hormonsko terapijo prvega reda pri pomenopavznih bolnicah, priporočena doza je 20 mg/dan.
- b) Progestini: medroksiprogesteron acetat (500 mg/dan) in megestrol acetat (160 mg/dan); skupaj z aromataznimi inhibitorji predstavljajo hormonsko terapijo drugega ali tretjega reda pri pomenopavznih bolnicah.
- c) Aromatazni inhibitorji: najpogosteje uporabljeni aromatazni inhibitor je aminoglutetimid. Ob zdravljenju z višjimi odmerki aminoglutetimida (1000 mg ali več dnevno) morajo bolnice sočasno prejemati hidrokortizon (40 mg dnevno). Pri uporabi nižjih doz aminoglutetimida (2 x 250 mg dnevno), ki so se pri zdravljenju raka dojke izkazale za enako učinkovite kot višje,

glukokortikoidov ni potrebno vedno dodajati. Novejši aromatazni inhibitorji (eksemestan, formestan in drugi) so selektivnejši in zato manj toksični ob enaki učinkovitosti.

Rak dojke je občutljiv na zdravljenje s **citostatiki**. Med najučinkovitejšimi so: doksorubicin, epidoksorubicin, ciklofosamid, metotreksat, 5-FU, mitomicin C, etopozid in vinblastin, novi citostatiki iz skupine taksanov (paklitaksel in docetaksel) ter vinorelbin. Pri kemoterapiji praviloma uporabljamo več citostatikov hkrati. Za neoadjuvantno ter adjuvantno zdravljenje bolnic z rakom dojke uporabljamo iste kemoterapevtske sheme kot za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom. Danes najpogosteje uporabljene kemoterapevtske sheme za zdravljenje raka dojke so navedene v tabeli 1.

**Tabela 1. Najpomembnejše polikemoterapevtske sheme za zdravljenje raka dojke.**

HEMA	DOZA (mg/m <sup>2</sup> )	NAČINI APLIKACIJE	DNEVI ZDRAVLJENJA	PONOVITEV ZDRAVLJENJA
<b>CMF- peroralni</b>				
Endoksan	100	p.o.	1.-14.	
Metotreksat	40	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
5-fluorouracil	600	i.v.	1. in 8.	
<b>CMF- intravenozni</b>				
Endoksan	600	i.v.	1.	
Metotreksat	40	i.v.	1.	na 3 tedne
5-fluorouracil	600	i.v.	1.	
<b>CMF- intravenozni/ intenzivni</b>				
Endoksan	600	i.v.	1. in 8.	
Metotreksat	40	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
5-fluorouracil	600	i.v.	1. in 8.	
<b>FAC (FEC)</b>				
5-fluorouracil	600	i.v.	1.	
Doksorubicin (Epidoksorubicin)	60 (75)	i.v.	1.	na 3 tedne
Endoksan	600	i.v.	1.	
<b>FAC (FEC) – intenzivni</b>				
5-fluorouracil	600	i.v.	1. in 8.	
Doksorubicin (Epidoksorubicin)	60 (75)	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
Endoksan	600	i.v.	1. in 8.	
<b>CAF (CEF)</b>				
Endoksan	100	p.o.	1.-14.	
Doksorubicin (Epidoksorubicin)	30 (60)	i.v.	1. in 8.	na 4 tedne
5-fluorouracil	500	i.v.	1. in 8.	
<b>AC (EC)</b>				
Doksorubicin (Epidoksorubicin)	60 (90)	i.v.	1.	na 3 tedne
Endoksan	600	i.v.	1.	
<b>Doksorubicin/ Mitomicin C</b>				
Doksorubicin	70	i.v.	1.	na 4 tedne
Mitomicin C	10	i.v.	1.	na 8 tednov
<b>Mitomicin C/ Vinblastin</b>				
Mitomicin C	10	i.v.	1.	na 4 tedne
Vinblastin	5	i.v.	1. in 15.	
<b>Etopozid</b>				
Etopozid	100	p.o.	1.-10.	na 4 tedne

## ZDRAVLJENJE PO STADIJIH

### NEINVAZIVNI KARCINOMI

Neinvazivni karcinom dokažemo v predhodnem diagnostičnem postopku s kirurško biopsijo. Diagnozo preverimo. Bilateralna mamografija naj pokaže še morebitno zajetost druge dojke.

#### *Lobularni karcinom in situ*

Če je lezija odstranjena v zdravo, potem priporočamo bodisi observacijo bodisi bilateralno mastektomijo brez odstranitve pazdušnih bezgavk in eventualno rekonstrukcijo.

#### *Duktalni karcinom in situ*

Zdravljenje se razlikuje glede na razširjenost in stopnjo malignosti tumorja. Pri multicentričnem tumorju priporočamo totalno mastektomijo brez disekcije bezgavk. Kadar je tumor omejen in lahko z operacijo dosežemo negativne kirurške robove, lahko bolnico zdravimo samo s tumorektomijo in obsevanjem ali pa s totalno mastektomijo brez odstranitve pazdušnih bezgavk. Pri majhnem dobro omejenem tumorju nizke stopnje malignosti lahko naredimo samo tumorektomijo ali pa uporabimo katerokoli od obeh terapevtskih opcij, ki sta na voljo v prejšnjem primeru. Pri vseh bolnicah, kjer je narejena totalna mastektomija, lahko razmislimo o rekonstrukciji dojke.

### Spremljanje bolnic po zdravljenju

Pri vseh bolnicah s čistim neinvazivnim karcinomom je potrebno letno spremljanje s kliničnim pregledom in mamografijo.

### INVAZIVNI KARCINOM

Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti: klinični pregled, obojestransko mamografijo, biopsijo, kompletno krvno sliko, biokemične jetrne teste, RTG prsnih organov, scintigrafijo kosti (v primeru bolečin in/ali zvišane AF), UZ jeter (v primeru zvišanih biokemičnih jetrnih testov).

#### **Stadij I, IIA, IIB, IIIA (operabilni)**

##### *Zdravljenje*

##### Lokalno zdravljenje:

Mastektomija z disekcijo pazdušnih bezgavk ali resekcija dojke z disekcijo aksilarnih bezgavk z obsevanjem sta enakovredni možnosti za zdravljenje. Relativne kontraindikacije za resekcijo dojke so: predhodna radioterapija dojke, s tumorjem zajeti kirurški robovi, multifokalna bolezen, nosečnost in kolagenoze.

Po mastektomiji je indicirana RT mamarne regije v primeru pozitivnih resekcijskih robov ali če je tumor večji od 5 cm.

RT supraklavikularne kotanje je indicirana pri prizadetosti apikalnih bezgavk. RT aksile uporabimo v primeru nepopolne disekcije pri metastatskih bezgavkah v aksili.

##### Sistemske zdravljenje:

##### *Negativne pazdušne bezgavke*

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| a) tumor <1 cm, nizka stopnja malignosti (G1,2)       | ⇒ brez sistemske terapije |
| b) tumor >1 cm in/ali visoka stopnja malignosti (G3): |                           |
| predmenopavzne, HR neg                                | ⇒ CMF                     |
| pomenopavzne, HR neg                                  | ⇒ CMF                     |
| predmenopavzne, HR poz                                | ⇒ CMF + tamoksifen 5 let  |
| pomenopavzne, HR poz                                  | ⇒ tamoksifen 5 let        |

##### *Pozitivne pazdušne bezgavke*

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| a) 1-3 pozitivne bezgavke:      |   |
| predmenopavzne, HR neg          | ⇒ CMF ali FEC/CEF/EC  |
| pomenopavzne, HR neg            | ⇒ CMF   |
| predmenopavzne, HR poz          | ⇒ CMF + tamoksifen 5 let  |
| pomenopavzne, HR poz            | ⇒ tamoksifen 5 let ali<br>CMF+tamoksifen 5 let (G3 in/ali pT > 2cm) |
| b) 4 in več pozitivnih bezgavk: |   |
| predmenopavzne, HR neg          | ⇒ FEC/CEF/EC  |
| pomenopavzne, HR neg            | ⇒ FEC/CEF/EC  |
| predmenopavzne, HR poz          | ⇒ FEC/CEF/EC + tamoksifen 5 let                                     |
| pomenopavzne, HR poz            | ⇒ CMF+ tamoksifen 5 let   |

#### **Stadij IIIA (neoperabilni) in IIIB**

##### *Zdravljenje*

##### Sistemske zdravljenje:

Zdravljenje pričnemo s kemoterapijo, ki vsebuje antracikline (FAC/FEC/CAF/CEF ali AC/EC). Zaključeni KT sledi pri bolnicah s hormonsko odvisnimi tumorji HT.

**Lokalno zdravljenje** (odvisno od učinka sistemskega zdravljenja):

- kirurško zdravljenje (totalna mastektomija ali resekcija dojke) in RT ali
- le RT.

V določenih primerih (pomenopavzne bolnice, počasi rastoč nevnetni rak dojke, razjeden tumor) se odločimo najprej za lokalno terapijo, ki ji sledi sistemska terapija (običajno KT brez antraciklinov), tej pa lahko sledi hormonska terapija.

#### **Stadij IV**

Zdravljenje

**Sistemsko zdravljenje:**

- če so prisotne metastaze v mehkih tkivih in/ali kosteh in je tumor hkrati hormonsko odvisen, se odločimo za hormonsko zdravljenje,
- če so prisotne metastaze v visceralnih organih ne glede na hormonsko odvisnost ali pa pri hormonsko neodvisnih tumorjih, se odločimo za kemoterapijo.

Trajanje sistemske terapije: do progressa bolezni; ob parcialni remisiji, dokler se tumor ne zmanjša; ob stagnaciji šest ciklusov. Ob kompletni remisiji dodamo še 2 ciklusa kemoterapije po doseženi kompletni remisiji.

**Obsevalno zdravljenje:**

Simptomatsko obsevamo: pri metastazah v ČŽS, bolečinah v skeletu, grozeči kompresiji vretenc, grozeči patološki frakturi kosti, obstrukciji žolčnih vodov in/ali sečevodov, kompresiji živčnih pletežev ter zaradi bolečin ali krvavitve v mehkih tkivih.

#### **Spremljanje bolnic po zdravljenju**

Bolnice naj spremlja član ali več članov skupine za zdravljenje raka dojke. Potrebni so redni pregledi vsake 3 mesece prvi dve leti, vsakih 6 mesecev prvih pet let po primarnem zdravljenju in nato enkrat letno. Ob tem se opravi klinični pregled, pregled kompletne krvne slike in biokemični jetrni testi ter CA 15-3. RTG pljuč naj bolnice opravijo enkrat letno prvih pet let, nato le, če se oceni za potrebno; mamografija 1-krat letno. Pri povišani AF in bolečinah v skeletu opravimo scintigrafijo skeleta. V primeru pozitivnega scintigrama opravimo RTG slikanje prizadetih mest. CT ali MRI naredimo pri sumu na prizadetost intraspinalnih struktur.

### **MINIMALNI KADROVSKI STANDARDI**

Obravnavanje bolnic z rakom dojke je timsko. Hospitali, ki smejo obravnavati bolnice s karcinomom dojke, morajo obravnavati vsaj 50 bolnic letno v zadnjih petih letih. Bolnišnice, ki se ukvarjajo z zdravljenjem raka dojke, morajo imeti najmanj sledeče oddelke: rentgenološki, patološki, kirurški ali ginekološki ter oddelek za interno medicino.

Ustanova mora izpolnjevati tudi naslednje pogoje:

- možnost intraoperativne histološke preiskave (»zmrzli rez«),
- obvezno odvzemanje vzorcev za biokemično ali imunohistokemično določanje hormonskih receptorjev.

Prvo zdravljenje raka dojke načrtuje multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo: specialist kirurg (ali specialist ginekolog z zadostnimi izkušnjami v kirurgiji raka dojke), specialist radioterapevt ter specialist internist-onkolog. Izjemoma sta v tem timu lahko le specialist kirurg (ali specialist ginekolog z zadostnimi izkušnjami v kirurgiji raka dojke) ter konziliarni onkolog (specialist radioterapevt ali specialist internist-onkolog) z vsaj 5-letnim specialističnim delom na področju zdravljenja raka dojke v multidisciplinarnem onkološkem centru.

Zaželjeno je, da izvaja kemoterapijo specialist internist s strokovnim znanjem in izkušnjami na področju kemoterapije rakavih obolenj.

Obsevalno zdravljenje naj se izvaja v instituciji, ki ima specializiran oddelek za radioterapijo.

Kirurški oddelek mora narediti povprečno najmanj 50 operacij zaradi karcinoma dojke letno v zadnjih petih letih.

Specialist patolog, ki se ukvarja z diagnostiko raka dojke, mora opraviti letno vsaj 50 preiskav.

Specialist rentgenolog mora imeti vsaj 5-letni specialistični staž v radiologiji.

Vsi specialisti, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem raka dojke, se morajo redno izobraževati.

Priporočila so sestavili Jože Aužner, Tanja Čufer, Franek Dolšek, Rastko Golouh, Borut Gorišek, Breda Jančar, Elga Majdič, Marko Snoj in Marko Vilhar; uredil jih je Marko Snoj. Decembra 1997 jih je sprejel Razširjeni kolegij za onkologijo, leta 1998 pa jih je potrdil Zdravstveni svet pri Ministrstvu za zdravstvo RS.