

Potek in prognoza raka dojk Course and prognosis of breast cancer

Tanja Čufer

Onkološki inštitut, Ljubljana

Povzetek: Rak dojk je najpogostejša vrsta raka pri ženskah. Medtem ko je bila bolezen še v začetku tega stoletja neozdravljiva, danes s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja ozdravimo več kot polovico bolnic. Na prognozo in potek raka dojk značilno vpliva razširjenost oziroma stadij bolezni ob začetku zdravljenja. Bolnice z večjimi tumorji in še zlasti bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami imajo slabši izid bolezni. Na potek bolezni in prognozo vplivajo še druge lastnosti tumorja, na primer patohistološka vrsta s stopnjo malignosti, navzočnost hormonskih receptorjev, proliferativna sposobnost celic in drugo. Na potek in izid bolezni značilno vpliva tudi zdravljenje. Sodobne kirurške tehnike, ki jih kombiniramo z obsevanjem, omogočajo boljšo lokalno kontrolo bolezni ob manj obsežnih kirurških posegih. Pri več kot polovici bolnic je danes mogoče ohraniti dojko. Dopolnilna sistemska terapija ob lokalnem zdravljenju pa omogoča boljšo sistemsko kontrolo bolezni in značilno izboljša preživetje bolnic z operabilnim rakom dojk. Metastatski rak dojk je danes še vedno neozdravljiva bolezen, vendar pa je bolezen mogoče zazdraviti za daljše časovno obdobje. Pričakujemo, da bosta uvedba novih, učinkovitejših načinov zdravljenja in odkrivanje bolezni v zgodnejših stadijih še naprej izboljševala prognozo bolnic z rakom dojk.

Ključne besede: dojka; novotvorbe – zdravljenje; prognoza

Abstract: Breast cancer is the most frequent cancer of females. While at the beginning of the 20th century this disease was still considered incurable, presently more than 50 % of breast cancer patients can be cured by a combination of surgery, irradiation and chemotherapy. The prognosis and course of breast cancer are significantly influenced by the stage of the disease at the beginning of therapy. Patients with larger tumors, and particularly those with axillary lymph node involvement, have a worse prognosis. The course of disease and patient's prognosis are further influenced by other tumor characteristics, such as pathohistological type and grade of malignancy, presence of hormone receptors, proliferative potential of cells, and others. Last but not least, the course and outcome of the disease are also significantly influenced by therapy. Advanced surgical techniques in combination with radiotherapy enable a better local control of the disease to be achieved by less extensive surgery. Nowadays, breast preservation is feasible in more than a half of all patients. Adjuvant chemotherapy together with local treatment enables a better systemic control of the disease and significantly improves the survival of patients with operable breast cancer. So far, metastatic breast cancer is still considered incurable, however, the disease can be successfully held under control for a longer period of time. It is expected that the prognosis of breast cancer patients will be further improved by new, more effective treatment modalities, as well as by organized screening associated with the earlier breast cancer detection.

Key words: breast neoplasms; therapy; prognosis

Uvod

Rak dojk je najpogostejša vrsta raka pri ženskah ne le pri nas, ampak tudi v razvitem svetu Evrope in Amerike. Incidenca bolezni že nekaj desetletij narašča in znaša v Sloveniji približno 70 primerov na 100.000 žensk. Incidenca bolezni strmo narašča po 40. letu starosti in doseže svoj vrh med 60. in 69. letom, ko začne počasi upadati. V Sloveniji zbolijo na leto povprečno 700 žensk. Bolezen je zelo redka pri moških. Vsako leto zbolijo v Sloveniji za rakom dojk le okoli 10 moških.¹

Medtem ko je bila bolezen še v začetku tega stoletja povsem neozdravljiva, danes s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja ozdravimo več kot polovico bolnic z rakom dojk. Rezultati raziskave, narejene pri 800.000 bolnicah, ki so zbolele za rakom dojk v obdobju 1978–1985, so pokazali, da je 5 let preživel od 44 % do 76 % bolnic. Preživetje bolnic je bilo v različnih delih Evrope različno, odvisno je bilo predvsem od razširjenosti bolezni ob prvem zdravljenju ter od dostopnosti zdravljenja v posamezni državi.² Relativno 5-letno preživetje bolnic, ki so zbolele za rakom dojk v Sloveniji v primerljivem obdobju (1978–1982), znaša okoli 59 %, kar je zadovoljivo.³ Do izboljšanja preživetja je v zadnjih desetletjih prišlo predsem zaradi izboljšanih načinov zdravljenja in manj zaradi nižjih stadijev bolezni ob pričetku zdravljenja. Upamo, da bodo presejalni programi v prihodnje tudi pri nas prispevali k večjemu deležu bolnic z nižjim stadijem bolezni ob začetku zdravljenja in da se bo zato preživetje bolnic z rakom dojk v Sloveniji še izboljšalo.

Razširjenost bolezni

Na prognozo in potek raka dojk v veliki meri vpliva razširjenost bolezni ob začetku zdravljenja. Razširjenost bolezni opredelimo po TNM razvrstitvi, na podlagi katere nato določimo stadij bolezni po UICC-ju (Union Inter-

nationale Contre le Cancer).⁴ Različne stopnje T-ja pomenijo velikost tumorja v dojki, N pomeni s kliničnim pregledom ugotovljena prizadetost pazdušnih bezgavk, M pa z diagnostičnimi preiskavami ugotovljene zasevke bolezni (Tabela 1). Na podlagi TNM razvrstitve nato določimo stadij bolezni (Tabela 2). Stadij bolezni značilno vpliva na prognozo bolezni pri posamezni bolnici; višji kot je stadij slabša je prognoza. Seveda pa obseg bolezni vpliva tudi na zdravljenje. Pri bolnicah s stadijem I–IIIa govorimo o operabilnem raku dojk, pri bolnicah s stadijem IIIb o raku, ki je lokalno napredoval in pri bolnicah s stadijem IV o razsejanem raku dojk. Prognoza in potek bolezni se pri teh skupinah bolnic zelo razlikujeta.

Tabela 1. TNM razvrstitev raka dojk
Table 1. TNM distribution of breast cancer

T0 = netipljiv tumor
T1 = tumor, velik do 2cm
T2 = tumor, velik 2–5cm
T3 = tumor > 5cm
T4a = tumor vrašča v torakalno steno
T4b = tumor vrašča v kožo
T4c = T4a + T4b
T4d = vnetni rak dojk

N0 = brez povečanih bezgavk
N1 = tipljive premakljive bezgavke v istostranski aksili
N2 = tipljive, med seboj zrasle bezgavke v istostranski aksili
N3 = tipljive parasternalne bezgavke

M0 = brez zasevkov v oddaljenih organih
M1 = zasevki v oddaljenih organih

Napovedni dejavniki

Na prognozo bolezni pa ne vpliva le klinično določen stadij bolezni, temveč v še večji meri ob patomorfološkem pregledu izmerjena velikost tumorja in ugotovljena prizadetost pazdušnih bezgavk. Število prizadetih pazdušnih bezgavk je še vedno najmočnejši napovedni dejavnik raka dojk. Bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami imajo značilno slabšo

Tabela 2. Rak dojke – stadij po UICC
Table 2. Breast cancer – stages by UICC classification

Stadij I:	T1 N0 M0
Stadij II:	T0, T1, T2 N1 M0 T2, T3 N0 M0
Stadij IIIa:	T3 N1 M0 T vsak N2 M0
Stadij IIIb:	T4 N vsak M0 T vsak N3 M0
Stadij IV:	T vsak N vsak M1

prognozo od bolnic z neprizadetimi. Še več, večje kot je število prizadetih bezgavk, slabša je prognoza bolnic, ne glede na preostale napovedne dejavnike, kot je npr. velikost tumorja v dojki. Po kirurškem zdravljenju se bolezen ponovi kar pri treh četrтинah bolnic s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami in le pri slabi tretjini bolnic z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami.⁵ Na prognozo bolnic z operabilnim rakom dojke vplivata tudi s patomorfološkim pregledom tkiva ugotovljena patohistološka vrsta tumorja in stopnja malignosti.⁶ Najpogostejši invazivni rak dojke je invazivni duktalni rak, za katerim zboli dve tretjini bolnic, le tretjina zboli za redkejšimi, a prognozično ugodnejšimi vrstami, kot so: lobularni, mucinozni, tubularni, medularni rak in drugi. Tudi vse bolnice z invazivnim rakom dojke nimajo enake prognoze. Na podlagi patohistološke stopnje malignosti tudi med temi vrstami raka ločimo biološko agresivnejše od manj agresivnih tumorjev.

Na razvoj in potek raka dojke značilno vpliva tudi navzočnost hormonskih receptorjev v tkivu raka dojke.⁶ Pri raku dojke je tumor pogosto hormonsko odvisen. Hormonska odvisnost celic raka dojke napoveduje boljše diferenciacijo celic in s tem boljše prognozo bolnic. Bolnice s hormonsko odvisnimi tumorji se tudi bolje in v večjem deležu odzivajo na hormonsko zdravljenje. Raki bolnic v pomnopavznem obdobju so v veliko večjem deležu hormonsko odvisni od rakov bolnic, ki

še niso v menopavzi.

Poleg zgoraj naštetih, nesporno ugotovljenih napovednih dejavnikov, pa kaže, da na prognozo in razvoj bolezni značilno vplivajo tudi druge biološke lastnosti prvotnega tumorja oz. rakastih celic. Najpomembnejši dejavniki so vsebnost različnih encimov razgradnje – proteaz, onkogenov, ki nadzorujejo delitev celic, rastnih dejavnikov, ki vplivajo na rast tumorskih celic in tvorbo ožilja v tumorju in zasevkih, ter še druge lastnosti (Tabela 3). Vsi ti dejavniki opredelijo razvoj in izid bolezni pri posamezni bolnici.

Tabela 3. Napovedni dejavniki pri raku dojke
Table 3. Prognostic factors for breast cancer

<i>Dejavniki z dokazano napovedno vrednostjo:</i>	
Prizadetost pazdušnih bezgavk	
Velikost tumorja	
Histopatološki tip tumorja s stopnjo malignosti	
Hormonski receptorji	
<i>Dejavniki z verjetno napovedno vrednostjo:</i>	
DNA ploidija	
Proliferativna aktivnost tumorja (faza S, Ki67, ciklin D1)	
Onkogeni in supresorski geni (p53, nm 23, bcl 2)	
Rastni dejavniki in njihovi receptorji (EGF, erb-B2)	
Proteolitični encimi (katapsini, uPA/PAI1, stromelizin)	
Dejavniki angiogeneze	

Zdravljenje

Na razvoj in izid bolezni značilno vpliva tudi zdravljenje. Večino bolnic z rakom dojke danes zdravimo s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja (Tabela 4). Medtem ko je bil rak dojke še konec prejšnjega stoletja neozdravljiva bolezen, je danes ozdravljiv pri več kot polovici bolnic. Razvoj kirurgije ter anestezije v začetku tega stoletja je omogočil obsežne kirurške posege (Halstedova radikalna mastektomija), s katerimi je bilo mogoče ozdraviti več kot tretjino

Tabela 4. Zdravljenje raka dojk
 Table 4. Treatment for breast cancer

Kirurško zdravljenje
Radioterapija
Sistemsko zdravljenje:
Citostatska terapija
Hormonska terapija

bolnic. Poznejši razvoj je pokazal, da je enako uspešno zdravljenje z manj radikalnimi kirurškimi posegi (modificirana radikalna mastektomija), po katerih je invalidnost manjša. Z uvedbo radioterapije v sredini tega stoletja se je učinkovitost zdravljenja še povečala. Kombinacija kirurškega zdravljenja in obsevanja omogoča boljšo lokalno kontrolo bolezni ob manj obsežnih kirurških posegih. Pri več kot polovici bolnic z rakom dojk, zlasti pri bolnicah z manjšimi tumorji, danes za ozdravitev ni več potrebno odstraniti dojke. Zdravljenje je enako učinkovito, če odstranimo le tumor z ustreznim varnostnim robom zdravega tkiva (parcialna mastektomija, kvadrantektomija) in dojko obsevamo. Danes je mogoče pri večini bolnic z manjšimi tumorji ohraniti estetsko dojko, ne da bi ogrozili učinkovitost zdravljenja.⁷

Učinkovitost zdravljenja se je v 70-tih letih še izboljšala z uvedbo sistemskega zdravljenja. Rak dojk je bolezen, ki se dobro odziva na obe vrsti sistemskega zdravljenja, tako citostatsko kot hormonsko. Pri zdravljenju raka dojk so se izkazali za učinkovite številni citostatiki, za najučinkovitejše pa še vedno velja shema CMF (ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil) ter kemoterapevtske sheme, ki vsebujejo antraciklinska antibiotika doksorubicin ali epidoksorubicin.⁷ V hormonski terapiji ima še najpomembnejše mesto antiestrogen tamoksifen. Pri bolnicah, ki še niso v menopavzi, se je izkazala za učinkovito tudi kastracija (kirurška, obsevalna ali medikamentozna z agonisti LHRH), pri pomenopavznih pa so učinkoviti progestini (medoksiprogesteron acetat, megestrol) ter inhibitorji sinteze

spolnih hormonov, aromatazni inhibitorji. Potem ko se je sistemska terapija izkazala za učinkovito pri zdravljenju metastatske bolezni, so jo v 80-ih letih začeli uporabljati kot dopolnilno zdravljenje operabilnega raka dojk. Ker se pri polovici bolnic z operabilnim rakom dojk po lokalnem zdravljenju (kirurški poseg, obsevanje) po več letih pojavijo oddaljeni zasevki, so domnevali, da bo dopolnilno sistemsko zdravljenje uničilo morebitne mikrozasevke in tako izboljšalo preživetje bolnic z operabilnim rakom dojk, kar se je res zgodilo. Kemoterapija značilno izboljša preživetje zlasti pri bolnicah pred menopavzo. Hormonska terapija pa je učinkovita zlasti pri bolnicah po menopavzi.⁷ Zato danes večino bolnic z operabilnim rakom dojk ob operaciji zdravimo z dopolnilno sistemsko terapijo. Dopolnilne sistemske terapije morajo biti deležne predvsem bolnice s slabšo prognozo bolezni, torej bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami, z večjimi tumorji, negativnimi hormonskimi receptorji, kajti verjetnost razsoja bolezni je pri teh bolnicah največja.⁸

Bolnice, pri katerih je rak dojk lokalno napredoval, danes zdravimo prav tako s kombinacijo sistemskega zdravljenja, kirurškega posega in obsevanja. V skupino, pri kateri je rak dojk lokalno napredoval, sodijo tumorji, ki vraščajo v kožo in/ali tkivo, ležeče pod dojko, in jih je zato nemogoče radikalno operirati. V isto skupino sodi tudi vnetni rak dojke. To vrsto raka dojke sicer še vedno uvrščamo med rake dojk, ki so lokalno napredovali, čeprav ima prav vnetni rak povsem drugačen potek in prognozo od preostalih lokalno napredovalih rakov dojk. Vnetni rak dojke se kaže v obliki rdečine ter pomarančaste kože, ki nastane kot posledica zamašitve limfnih žil dojke z biološko zelo agresivnimi tumorskimi celicami, ki v veliki meri prehajajo v limfne žile. Prognoza bolnic z vnetnim rakom dojk je zelo slaba. Ko smo te bolnice zdravili le s kirurškimi posegi, jih je 5 let preživel manj kot 10 %. Danes vse bolnice z vnetnim rakom dojk zdravimo najprej s sistemsko terapijo,

kajti te bolnice ogrožajo predvsem mikrometastaze. Šele nato začnemo lokalno zdraviti s kirurškimi posegi in/ali obsevanjem. S takim načinom zdravljenja se je 5-letno preživetje teh bolnic močno izboljšalo in znaša okoli 40 %. Prav tako s kombinacijo sistemske terapije, ki ji pozneje pridružimo še lokalno terapijo, zdravimo vse preostale bolnice, pri katerih je rak lokalno napredoval.

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

Zaključek

Rak dojk danes ni več neozdravljiva bolezen. K uspešnemu zdravljenju so v zadnjih desetletjih največ pripomogli: razvoj kirurške in obsevalne tehnike, uvedba učinkovitega sistemskega zdravljenja in predvsem kombinacija vseh teh treh načinov zdravljenja. Z uvedbo novih, učinkovitejših načinov sistemskega zdravljenja kot so visokodozna kemoterapija, terapija z monoklonalnimi protitelesi in imunska terapija, se bo učinkovitost zdrav-

ljenja v naslednjih letih zagotovo še izboljšala, presejalni programi pa bodo pomagali odkrivati bolezen v nižjih stadijih. To pa pomeni, da se bomo lahko uspešno borili proti tej bolezni, ki bo v prihodnjem stoletju brez dvoma prizadela veliko število žensk pri nas in po vsem svetu.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 1997.
2. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J, eds. *Survival of cancer patients in Europe*. The Eurocare study. Lyon: IARC Sci Publ 1995; 132.
3. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. *Cancer patients in Slovenia 1963-1990*. Ljubljana: Onkološki Inštitut; 1995.
4. Sobin LH, Wittekind Ch, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 4th ed. Geneva: UICC; 1997.
5. Donegan WL. Prognostic factors: stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992; **70**:175-64.
6. Čufer T. Prognostic factors in breast cancer. *Radiol Oncol* 1995; **29**:311-7.
7. 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.
8. 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; **31A**: 1754-9.