

# PRISTOP K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## Izvleček

Pred začetkom zdravljenja raka dojk moramo imeti na voljo dovolj informacij o obsegu bolezni in lastnostih raka, da izberemo optimalen vrstni red različnih zdravljenj za vsakega posameznega bolnika. Dobra radiološka in patohistološka diagnostika je zato temelj uspešnega zdravljenja. S kliničnim pregledom in radiološkimi preiskavami določimo stadij bolezni, s patohistološkim pregledom biopsije tumorja pa določimo podtip raka.

Pri stadiju I zdravljenje praviloma pričnemo najprej z operacijo, ki ji sledi ustrezno dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje z obsevanjem ali brez. Pri stadijih II in III se največkrat odločimo najprej za predoperativno (neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje z zdravili, katerih izbor je odvisen od podtipa raka, nato pa sledi operacija ter zatem lahko tudi dopolnilno sistemsko zdravljenje. Večinoma je potrebno tudi dopolnilno obsevanje. Zdravljenje zgodnjega raka lahko zaradi različnih zdravil, ki jih prejmejo bolnice, traja od nekaj mesecev do več let. Pri okoli četrtini bolnic se bolezen ponovi. Če do tega pride že v času dopolnilnega zdravljenja, je le tega treba spremeniti. Če do ponovitve pride kasneje, je treba zdravljenje pričeti znova. Bolnice s primarno ali sekundarno razsejano boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih sistemskih zdravljenj, ki jim lahko dodajamo paliativno obsevanje, predvsem zaradi zasevkov v kosteh in/ali centralnem živčnem sistemu, včasih pa tudi kirurške posege, kot so odstranitev solitarnih zasevkov ali stabilizacija patoloških zlomov kosti.

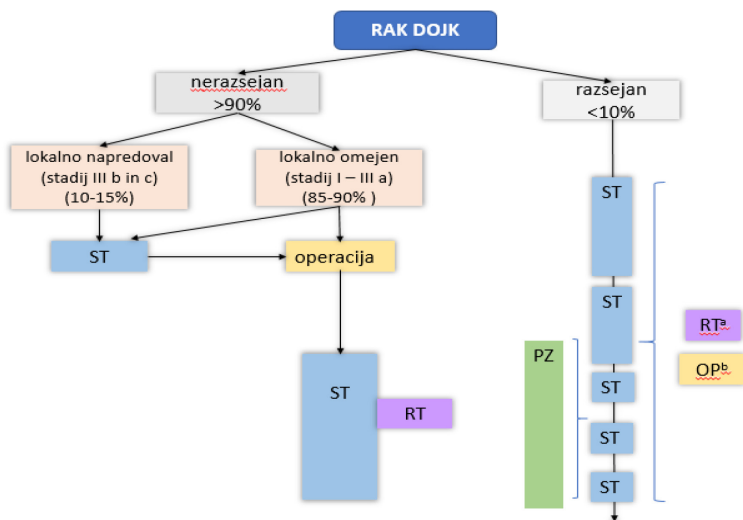
## Uvod

Zdravljenje raka dojk je kompleksno, pristop k zdravljenju pa multidisciplinaren. Za pričetek zdravljenja ni dovolj samo diagnoza raka in določitev stadija bolezni. Pomembno je, da razpoznamo čim več njegovih lastnosti, da se odločimo o ustreznem vrstnem redu zdravljenja s kirurgijo,

---

različnimi zdravili in obsevanjem. Odločitve sprejemamo na multidisciplinarnih konzilijih.

Prvi korak je, da ugotovimo obseg bolezni v dojki (velikost, multicentričnost), morebitne zasevke v pazdušnih bezgavkah in preverimo morebitno prisotnost oddaljenih zasevkov ter izvedemo biopsijo tumorja z namenom opredelitve lastnosti tumorja. To nam omogoči delitev na stadije bolezni in podtipe (glej poglavje *Delitev in podtipi raka dojke*). Drugi korak je odločitev o zaporedju zdravljenja, in sicer, ali bomo bolnico napotili najprej na operacijo ali pa bomo pričeli najprej s sistemskim zdravljenjem (Shema 1). Večina bolnic z zgodnjim rakom dojke je sicer deležna obojega: operacije in enega ali več sistemskih zdravljenj, ki jih izvedemo pred operacijo (neoadjuvantno) ali po operaciji (adjuvantno). Dobra polovica bolnic pa je zdravljenih tudi z obsevanjem.



**Slika 1: Zaporedje in izbor zdravljenja raka dojke**

ST, sistemska terapija; RT, obsevanje; OP, operacija; PZ, paliativno zdravljenje

<sup>a</sup> stereotaktično obsevanje posameznih zasevkov ali paliativno obsevanje

<sup>b</sup> metastazektomije (npr. zasevkov v ČŽS), operacije zaradi patoloških fraktur, redko operacija primarnega tumorja

## Zdravljenje zgodnjega raka dojke

Sinonimi za zgodnji rak dojke so: lokalno omejen in operabilen rak. Sem štejemo stadije I-IIIa. Zdravljenje lahko pričnemo z operacijo ali pa s predoperativnim (neoadjuvantnim) sistemskim zdravljenjem. Pri bolnicah s stadijem I, ne glede na podtip raka, je prvo zdravljenje navadno operacija. Pri stadijih II in III pa je odločitev o zaporedju zdravljenja odvisna od podtipa tumorja (glej poglavje *Delitev in podtipi raka dojke*). Pri HER2-pozitivnem (HER2+) in pri trojno negativnem raku stadijev II in III zdravljenje praviloma pričnemo s kemoterapijo, ki ji pri HER2+ statusu dodamo zdravljenje anti-HER2, pri trojno negativnem raku pa imunoterapijo. Pri rakah s pozitivnimi hormonskimi receptorji stadijev II in III je odločitev o predoperativni kemoterapiji odvisna predvsem od obsega bolezni.

Ker ima večina bolnic hormonsko odvisne (HR+) rake in ker bolezen v vedno večjem odstotku odkrijemo v nižjih stadijih, še vedno večina prične zdravljenje z operacijo. Praviloma je kirurg prvi klinični zdravnik onkolog, s katerim se srečajo. Bolnici razloži diagnozo in se odloči o vrsti operacije (glej poglavje *Kirurško zdravljenje raka dojke*). Bolnici tudi razloži, da zdravljenje le z operacijo najverjetneje ne bo zaključeno. Tudi kadar je bolezen prisotna samo v dojki, obstaja verjetnost, da so v telesu prisotni mikrozasevki, zato lokalno zdravljenje pogosto ne zadostuje. Večina bolnic potrebuje eno ali več vrst dopolnilnega zdravljenja z zdravili, to so: kemoterapija, hormonsko zdravljenje, različna tarčna zdravila (glej poglavje *Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojke*). O vrsti dopolnilnega sistema zdravljenja se odločimo na podlagi značilnosti tumorja, ki jih opiše patolog v patohistološkem izvidu. Bolnikova dokumentacija je po operaciji in patohistološkem pregledu odstranjenega tumorja predstavljena na multidisciplinarnem mamarnem konziliju, na katerem se na podlagi lastnosti tumorja in obsega bolezni ter vrste operacije odločimo o ustreznem dopolnilnem sistemskem zdravljenju in o potrebi po pooperativnem obsevanju (glej poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojke*).

Ko je potrebno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili, bolnico napotimo v prvo ambulanto za sistemsko zdravljenje raka dojke k internistu onkologu. Ta presodi, katera vrsta kemoterapije in v kakšnem zaporedju in trajanju je za posamezno bolnico najprimernejša. Če bolnica

potrebuje dopolnilno obsevanje, to sledi nekaj tednov po zaključeni kemoterapiji ali poteka sočasno s hormonskim zdravljenjem. Med dopolnilnim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje neželenih učinkov, njihovo lajšanje in po potrebi tudi prilagajanje odmerka ali celo oblike zdravljenja.

Bolnice s tumorji, ki so večji od 2 cm, in/ali tipnimi pazdušnimi bezgavkami (stadij II in III) najprej obravnavamo na predoperativnem multidisciplinarnem konziliju (imenujemo ga tudi konzilij za tipne tumorje). Bolnico napotimo na biopsijo tumorja za določitev bioloških značilnosti (glej v poglavju *Patohistološka diagnostika raka dojk*). Vsaka bolnica opravi tudi mamografijo dojk, ultrazvok prizadete dojke in pazduhe z vstavitvijo označevalca v tumor in v z rakom zajeto pazdušno bezgavko, magnetno resonanco dojk ali kontrastno mamografijo za oceno morebitnih dodatnih, manjših tumorskih jeder, opravi osnovne laboratorijske preiskave ter preiskave za oceno razširjenosti bolezni: scintigrafijo skeleta ter CT vratu, prsnega koša in trebuha. Izbor vrste predoperativnega sistemskega zdravljenja je odvisen od bioloških značilnosti tumorja. Pri trojno negativnih rakah stadijev II in III zdravljenje pričnemo z imunoterapijo v kombinaciji s kemoterapijo in ne glede na dosežen odgovor po operaciji zdravljenje dokončamo s skupno enim letom imunoterapije, ki jo pri nepopolnem odgovoru kombiniramo še z drugimi zdravili, bodisi kapecitabinom ali olaparibom (glej poglavje *Sistemsko zdravljenje trojno negativnega raka dojk*). Pri stadiju I zdravljenje navadno pričnemo z operacijo in nato z dopolnilno kemoterapijo. To lahko opustimo pri tumorjih, ki so manjši od 5 mm. Pri HER2+ rakah je klinična pot podobna, le da kemoterapijo kombiniramo z zdravili anti-HER2, s katerimi nadaljujemo tudi po operaciji v skupnem trajanju eno leto (glej poglavje *Sistemsko zdravljenje HER2+ raka dojk*). Približno polovico HR+, HER2-negativnih (HER2-) rakov zdravimo s predoperativno ali pooperativno kemoterapijo. Pri odločitvi o potrebi po pooperativni kemoterapiji si pomagamo z genskimi podpisi. Vse HR+ (luminalne) rake zdravimo tudi s hormonskim zdravljenjem v trajanju pet let ali več. Pri rakah z velikim tveganjem ponovitve bolezni hormonskemu zdravljenju dodamo še zaviralce od ciklina odvisnih kinaz 4/6. Zdravljenje je podrobneje opisano v poglavju *Sistemsko zdravljenje luminalnega raka dojk*.

Glede na vrsto operacije in obseg tumorja pred neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem in po njem se po operaciji na multidisciplinarnem konziliju odločimo tudi o potrebi po pooperativnem obsevanju (glej poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojk*).

Pri približno vsaki štirinajsti bolnici patolog po operaciji ugotovi, da je bil rak neinvaziven (t. i. karcinom *in situ*). To je na dojko omejen rak, za katerega je značilno, da tumorske celice ne prebijejo bazalne membrane in nimajo sposobnosti zasevanja. Zdravimo ga lokalno, z operacijo in z ali brez obsevanja. Sistemsko zdravljenje za neinvazivne rake ni potrebno.

### **Zdravljenje lokalno napredovalega raka dojk**

O lokalno napredovali boleznih govorimo takrat, ko rak vrašča v kožo in/ali prsno steno in/ali zajame večje število pazdušnih bezgavk (stadija IIIB in IIIC). Posebno agresivna oblika lokalno napredovalega raka dojk je vnetni rak, za katerega je značilno povečanje in oteklina dojke, rdečina, vdolbinice na koži, podobne pomarančni lupini, pogosto tudi ugreznjene bradavice, lahko pa tudi bolečina, ki sicer ni značilen simptom. Vnetni rak je redek, predstavlja en do pet odstotkov vseh rakov dojk. Vnetne in ostale lokalno napredovale rake vedno zdravimo najprej s predoperativnim (neoadjuvantnim) sistemskim zdravljenjem. Namen predoperativnega zdravljenja je zmanjšati obseg bolezni v dojki in pazdušnih bezgavkah in s tem omogočiti operabilnost izhodiščno neoperabilnega tumorja ali pa omogočiti ohranitveno operacijo dojke, če ta izhodiščno ni možna. Pri vnetnem raku dojk se praviloma odstrani cela dojka. Pri lokalno napredovalih rakih je po operaciji praviloma vedno potrebno tudi pooperativno obsevanje.

Za starejše bolnice s počasi rastočimi, lokalno napredovalimi HR+ tumorji je začetno zdravljenje lahko hormonsko zdravljenje, navadno zaviralec aromataze. Zdravljenje naj traja najmanj štiri mesece oz. do najboljšega odgovora, nato naj sledi operacija in ev. obsevanje ter nadaljevanje hormonskega zdravljenja.

## Zdravljenje razsejanega raka dojk

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

Bolnice z razširjeno boleznijo zdravimo z zaporedjem različnih sistemskih zdravljenj, vrsto zdravljenja izberemo glede na značilnosti tumorja, lokalizacijo in obseg boleznih, čas od prvega zdravljenja do razsoja, vrste in obsega neželenih učinkov predhodnega zdravljenja, spremljajočih boleznih, starosti in nenazadnje želje bolnice. Za zdravljenje trojno negativnega raka uporabljamo kemoterapijo samo ali v kombinaciji z imunoterapijo, konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika (ang. antibody drug conjugate (ADC)) sacituzumab govitekan, pri nosilkah zarodne mutacije v genu *BRCA* pa tudi zaviralce poli-ADP-riboza polimeraze (zaviralce PARP). Pri HER2+ rakah uporabljamo trastuzumab in pertuzumab v kombinaciji s kemoterapijo, po progresu pa ADC-je kot sta trastuzumab emtanzin in trastuzumab derukstekan, kombinacijo tukatiniba s trastuzumabom in kapecitabinom, pa tudi kombinacijo trastuzumaba z nekardiotoksično kemoterapijo ali hormonskim zdravljenjem. Pri HR+, HER2- rakah je na voljo več vrst hormonskega zdravljenja, ki ga kombiniramo z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (palbociklib, ribociklib, abemaciclib), zaviralcem fosfo inozitol-3 kinaze (alpelizib) in zaviralcem mTOR (everolimus). Ko ta zdravila ne učinkujejo več, bolnice zdravimo z različnimi kemoterapijami. Pri HR+, HER2- podtipu sta bolj kot kemoterapija učinkovita ADC-ja, sacituzumab govitekan in trastuzumab derukstekan, slednji pri rakah z nizkim izražanjem HER2 (ang. HER2 low).

S posamezno obliko zdravljenja dosežemo zmanjšanje ali mirovanje tumorja (remisija), kar lahko traja daljši ali krajši čas, nato pa praviloma sledi ponoven zagon boleznih s povečanjem že obstoječih zasevkov ali pojavom novih (relaps). Z eno vrsto zdravljenja vztrajamo, dokler se bolezen nanjo odziva (zmanjšuje ali miruje) oz. dokler se ne razvijejo moteči neželeni učinki. Odgovor spremljamo klinično in z ustreznimi laboratorijskimi in radiološkimi preiskavami. Ob

relapsu izberemo novo sistemsko zdravljenje. Pri zasevkih v kosteh navadno dodamo še antiresorpcijska zdravila, kot so bisfosfonati ali denosumab, s katerimi preprečujemo zaplete kostnih zasevkov. Pomembno je tudi paliativno (protibolečinsko) obsevanje kosti, ki ga po potrebi izvede radioterapevt (glej poglavje *Obsevanje pri razsejanem raku dojk*). Če pride do zlomov ali utesnitve hrbtenjače, v obravnavo vključimo še travmatologe.

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

Razsejan rak dojk je neozdravljiva bolezen, ki jo lahko z ustreznim izborom sistemskega zdravljenja zazdravimo in jo dolga leta držimo pod nadzorom. Vendar žal ne pri vseh bolnicah. Pet let preživi petina bolnic, srednji čas preživetja pa je dve do tri leta. Najdaljše srednje preživetje, skoraj pet let, imajo bolnice s HER2+ raki, nekoliko slabše bolnice s HR+ raki, najkrajše, komaj dobro leto, pa bolnice s trojno negativnimi raki.

### **Posebnosti zdravljenja raka dojk pri mladih bolnicah**

Delež bolnic z rakom dojk, ki so mlajše od 40 let, je okoli 7 odstotkov. Mladim bolnicam, ki še niso rodile, vendar pa to želijo, je treba ponuditi možnost hranjenja genetskega materiala, bodisi zarodkov bodisi jajčnih celic. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana bolnicam predstavimo možnost ohranjanja plodnosti in shranjevanja genetskega materiala. Reproductivni ginekolog v dogovoru z lečečim onkologom vsaki posamezni bolnici predstavi možnosti ter jo seznanj z dobrobitmi in tveganji postopkov. Ti se praviloma izvedejo v obdobju po operaciji in pred začetkom sistemskega zdravljenja. Nosečnost po zdravljenju raka dojk ne poveča tveganja za ponovitev bolezni.

Rak dojk je najpogostejši rak v nosečnosti. Razvije se pri eni na tri tisoč nosečnic. Obravnavo nosečnic pri razsejanem raku dojk glejte v poglavju *Nosečniški rak dojk*.

### **Posebnosti zdravljenja raka dojk pri starejših bolnicah**

Več kot petina bolnic z rakom dojk je starejših od 70 let. Starost bolnice ni razlog za opustitev katere od vrst zdravljenja. Treba pa je upoštevati funkcionalno rezervo organov, druge bolezni, ki so lahko za bolnico bolj

usodne kot rak dojk, pričakovano življenjsko dobo in želje ter pričakovanja bolnice. Pri oceni krhkosti in izvedljivosti systemskega zdravljenja nam pomagajo geriatrični vprašalniki in po potrebi pregled pri geriatru.

## **Rak dojk pri moških**

Rak dojk pri moških je redek, s stokrat manjšo pojavnostjo kot pri ženskah. Večji je delež hormonsko odvisnih rakov. Pristop k zdravljenju in izbor systemskega zdravljenja je enak kot pri ženskah.

## **Zaključek**

Pristop k zdravljenju raka dojk je multidisciplinaren. Optimalen uspeh zdravljenja je odvisen od usklajenega delovanja specialistov diagnostičnih in kliničnih strok in kontinuiranega prenosa novosti v klinično prakso. Klinično raziskovanje na področju raka dojk je intenzivno, razvoj novih zdravil in terapevtskih pristopov pa zahteva stalno prilagajanje. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer obravnavamo večino slovenskih bolnic z rakom dojk, sledimo novostim in jih vključujemo v Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk.

## **Literatura**

1. Shao J, Rodrigues M, Corter AL, Baxter NN. Multidisciplinary care of breast cancer patients: a scoping review of multidisciplinary styles, processes, and outcomes. *Curr Oncol.* 2019 Jun;26(3):e385-e397.
2. Borštnar S, Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidregar-Kralj B, Matos E, et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk = Recommendations for diagnosis and treatment of patients with breast cancer. *Onkologija: strokovni časopis za zdravnike.* jun. 2019 ; 23(1): 40-53, dec. 2019; 23 (2): 46-61.
3. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al; St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023 Sep 6:S0923-7534(23)00835-9.
4. A. Gennari, F. André, C. H. Barrios, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 4.2023 — March 23, 2023. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).