

# **SPREMLJANJE BOLNIKOV Z RAKOM DOJK PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU**

Andraž Perhavec<sup>1</sup>, Simona Borštnar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

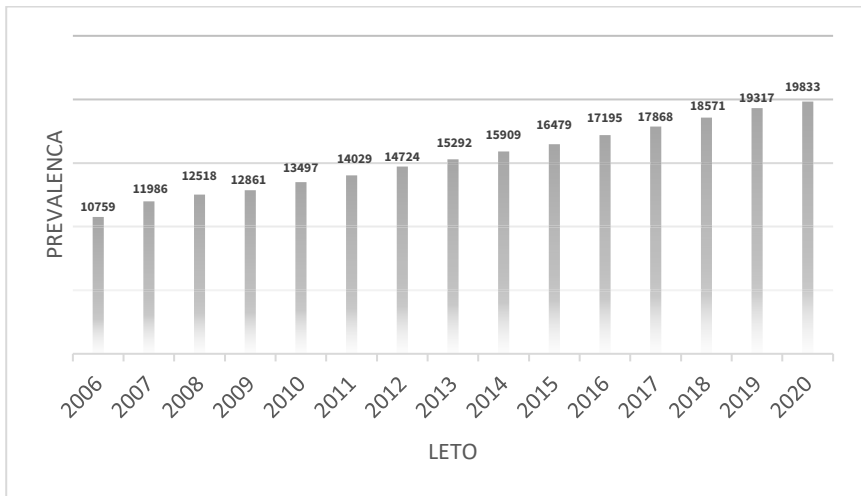
<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## **Povzetek**

Prevalenca raka dojk hitro narašča, s tem pa tudi breme spremljanja bolnic z rakom dojk. Namen spremljanja bolnic z rakom dojk je odkrivanje zgodnje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk, obvladovanje kratko- in dolgoročnih posledic zdravljenja in čim hitrejša vrnitev v normalen življenjski ritem, spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja in promocija zdravega življenjskega sloga. Pogostost kontrol je odvisna od ogroženosti za ponovitev bolezni. Bolnice prva tri leta spremljamo na 3-6 mesecev, od 3. do 5. leta na 6-12 mesecev in nato enkrat letno. Anamneza in klinični pregled sta osnova vsake kontrole, enkrat letno pa opravimo tudi mamografijo. Spremljanje z laboratorijskimi preiskavami, slikanjem prsnih organov, scintigrafijo skeleta, UZ trebuha in drugimi preiskavami ne izboljša preživetja pri asimptomatskih bolnicah, zato te preiskave opravimo le, če so navzoči klinični simptomi in znaki, sumljivi za ponovitev bolezni. V prispevku navajamo predloge za dolgoročno rešitev spremljanja bolnic z rakom dojk.

## **Naraščajoča prevalenca bolnikov z rakom dojk**

Zdravljenje raka dojk je v zadnjih desetletjih močno napredovalo in je postalo multimodalno ter zelo kompleksno. Bolnice imajo lahko po takšnem zdravljenju pomembne posledice in spremembe na več življenjskih področjih, po drugi strani pa je ravno napredek v zdravljenju eden od ključnih dejavnikov izboljšanega preživetja bolnic z rakom dojk. Zaradi porasta incidence in boljšega preživetja se povečuje tudi prevalenca bolnic z rakom dojk, ki se je v zadnjih 15 letih praktično podvojila. Rast prevalence je prikazana na sliki 1. Število bolnikov, ki potrebujejo kontrolne preglede po zaključenem zdravljenju, presega število bolnikov, ki zdravljenje prejemo. Okvirne ocene razmerja med bolniki na aktivnem zdravljenju in bolniki, ki so na spremljanju, so navedene na Sliki 2.



Slika 1: Prevalenca bolnikov z rakom dojk v zadnjih 15 letih.



Slika 2: Ocena razmerja med bolniki na aktivnem zdravljenju in na spremljanju.

Bolnice po zaključnem zdravljenju potrebujejo redno spremljanje, ki s povečevanjem prevalence postaja čedalje večji javnozdravstveni problem. Bolnice z rakom dojk spremljamo z namenom zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni in novega

primarnega raka dojk, obvladovanja zgodnjih in poznih posledic zdravljenja in čim hitrejše vrnitve v normalen življenjski ritem, spodbujanja k nadaljevanju morebitnega zdravljenja (hormonsko zdravljenje) in promocije zdravega življenjskega sloga.

Dilema glede primerne spremljanja onkoloških bolnikov je stara toliko, kolikor je stara onkologija. Spremljanje je namreč povezano s precejšnjo porabo bolnišničnih virov in s stroški, vpliva pa lahko tudi na kakovost življenja bolnikov. Poleg tega nimamo dokazov, da večja intenzivnost spremljanja pozitivno vpliva na onkološke izide raka dojk. Trenutno je spremljanje precej poenoteno za vse podtipе raka dojk, čeprav gre za biološko zelo heterogen spekter bolezni. Raziskav, kako spremljanje vpliva na onkološke izide posameznih podtipov raka dojk, nimamo na voljo. Glede na to in glede na hitro naraščajočo prevalenco raka dojk bo spremljanje bolnic z rakom dojk potrebno optimizirati in individualizirati tako po pogostnosti kot tudi vsebini.

### **Pogostnost spremljanja**

Optimalna pogostnost spremljanja bolnic z rakom dojk ni poznana, zato obstaja velika variabilnost med različnimi onkološkimi centri. Prav tako obstaja velika variabilnost v tem, kdo spremljanje izvaja – specialist onkološke stroke, družinski zdravnik, specializirana medicinska sestra itd. Pogostnost spremljanja prilagajamo glede na ogroženost za ponovitev bolezni v določenem časovnem obdobju. Znano je namreč, da so bolnice s hormonsko neodvisnim rakom dojk zelo ogrožene za ponovitev bolezni v prvih letih po zdravljenju, pri bolnicah s hormonsko odvisnimi raki pa je ogroženost časovno bolj enakomerno razporejena in ponovitve tudi po več kot desetih letih niso redke. Verjetnost, da se bo bolezen ponovila v 15 letih po zdravljenju, je približno enaka ne glede na biološki podtip tumorja. Bolnice s hormonsko neodvisnimi raki je torej smiselno intenzivneje spremljati prvih pet let po zaključenem zdravljenju in prej zaključiti s spremljanjem, po drugi strani pa bolnice s hormonsko odvisnimi raki potrebujejo manj intenzivno spremljanje čez daljše časovno obdobje. Tudi bolnice z lokalno napredovalim rakom dojk so bolj ogrožene za ponovitev bolezni in temu primerno prilagodimo intenzivnost spremljanja. Nasprotno pa je ogroženost za ponovitev bolezni pri bolnicah z majhnimi, hormonsko odvisnimi raki (večina bolnic) majhna, zato je lahko spremljanje manj intenzivno.

Na Onkološkem inštitutu spremljamo bolnice z rakom dojk, ki nimajo znakov bolezni, na 3–6 mesecev prva tri leta po operaciji, na 6–12 mesecev od tretjega do petega leta po operaciji, nato pa enkrat letno (Tabela 1). Po petletnem obdobju oz. po zaključenem zdravljenju s hormonsko terapijo lahko spremljanje prevzamejo centri za bolezni dojk zunaj Onkološkega inštituta, če ne gre za visoko ogrožene bolnice in nosilke mutacij genov, povezanih z visoko ogroženostjo za nastanek raka dojk. Na spremljanju na Onkološkem inštitutu ostanejo tudi bolnice z razsejano boleznijo.

## Vsebina spremljanja

Tako kot optimalna pogostnost spremljanja tudi optimalna obravnava bolnika na posameznem kontrolnem pregledu ni poznana. Najpomembnejši sestavni deli kontrolnega pregleda so anamneza in klinični pregled ter mamografija. Pri anamnezi in kliničnem pregledu smo pozorni na simptome in znake ponovitve bolezni ter posledic zdravljenja. Namen opravljanja rednih mamografij je zgodnje odkrivanje lokalnih ponovitev bolezni in novih primarnih tumorjev bodisi v isti ali drugi dojki. Mamografijo po naših in mednarodnih smernicah opravljamo enkrat letno, saj so starejše raziskave pokazale, da redna letna mamografija zmanjša možnost za smrt zaradi raka dojk. Lani pa je bila na konferenci v San Antoniu predstavljena raziskava, ki je dokazala, da mamografija vsaki dve leti po ohranitveni operaciji oziroma vsake 3 leta po mastektomiji ni slabša od letne mamografije z vidika specifičnega in celokupnega preživetja pri bolnicah, ki so starejše od 50 let in 3 leta od začetka zdravljenja brez ponovitve bolezni. Izsledki te raziskave (še) niso vključeni v naše in mednarodne smernice. Ostalo slikovno diagnostiko dojk (ultrazvok, magnetna resonanca) opravljamo izjemoma, predvsem z namenom razjasnitve mamografsko neznačilnih sprememb. Izjema so bolnice z mutacijo gena BRCA in drugih genov, povezanih z visoko ogroženostjo za raka dojk. Te bolnice spremljamo tudi z magnetno resonanco (mamografija/ultrazvok in magnetnoresonančno slikanje izmenjaje na šest mesecev). Laboratorijske preiskave (jetrni test, tumorski označevalci CA 15-3, CEA, CA 27.29) in slikovne preiskave (razen mamografije) v okviru spremljanja bolnic z rakom dojk niso indicirane, saj imajo prenizko občutljivost in specifičnost. Metaanaliza dveh randomiziranih raziskav je namreč dokazala, da aktivno spremljanje z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami pri asimptomatskih bolnicah ne izboljša preživetja v primerjavi s spremljanjem s kliničnim pregledom in mamografijo (HR: 0,96, 95-% CI: 0,80-1,15). Poleg tega je znano, da z zgodnejšo diagnozo metastatske bolezni sicer prej začnemo z zdravljenjem (z vsemi neželenimi učinki), a to ne izboljša preživetja. Tabela 1 shematično povzema trenutne smernice za spremljanje bolnic z rakom dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

	<b>Prva 3 leta</b>	<b>3.-5. leto</b>	<b>Po 5. letu</b>
<b>Anamneza in klinični pregled</b>	na 3-6 mesecev	na 6-12 mesecev	1x letno
<b>Mamografija</b>	1x letno		
<b>Laboratorijske preiskave, RTG p.c., sken skeleta, UZ trebuha...</b>	Le ob klinično sumljivih simptomih in znakih		

Tabela 1: Priporočilo za spremljanje bolnic, zdravljenih zaradi raka dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Ne smemo pozabiti, da namen spremljanja ni zgolj zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk, ampak tudi obvladovanje kratkoročnih in dolgoročnih posledic zdravljenja, kot so menopavzni simptomi, upad mineralne kostne gostote, polinevropatija, kronična bolečina in limfedem. Posledice zdravljenja so namreč pri bolnicah z rakom dojk zaradi multimodalnega zdravljenja pogoste in lahko pomembno zmanjšajo kakovost življenja.

Ob kontrolnih pregledih bolnice tudi spodbujamo k nadaljevanju zdravljenja s hormonsko terapijo, ki je priporočena za obdobje 5-10 let. Podatki kažejo, da je neredno uživanje hormonske terapije povezano s slabšim preživetjem brez dogodka in slabšim celostnim preživetjem. Komplianco lahko povečamo z rednimi kontrolami, ustreznimi ukrepi ob pojavu neželenih učinkov in zamenjavo hormonske terapije v primeru neobvladljivih neželenih učinkov.

Redne kontrolne preglede izkoristimo tudi za promocijo zdravega življenjskega sloga. Sprememba življenjskega sloga je namreč učinkovit način za izboljšanje fizičnega in psihičnega počutja bolnic z rakom dojk. Poleg tega so raziskave pokazale, da redna telesna vadba, vzdrževanje primerne telesne teže in omejitev uživanja alkoholnih pijač zmanjšujejo ogroženost za ponovitev bolezni in smrt pri teh bolnicah. Bolnice tudi spodbujamo, da se odzovejo na vabilo za presejalne programe za zgodnje odkrivanje raka (Svit, ZORA).

### **Kako rešiti problem spremljanja pri naraščajočem številu bolnikov**

Spremljanje bolnic z rakom dojk po zaključenem zdravljenju trenutno poteka v ustanovah, kjer so bile zdravljene, ali pa je organizirano v nekaterih ambulantah centrov za bolezni dojk (v Splošni bolnišnici Nova Gorica, Zdravstvenem domu Novo mesto, centrih za bolezni dojk v Kranju in Domžalah, Splošni bolnišnici Izola ter v UKC

Maribor) v okvirnem obsegu 11.000 bolnic letno, pri čemer pa število bolnikov presega kapacitete zdravstvenega osebja, prostorov in aparatur.

Glede na naraščajoče število bolnikov z rakom dojk je treba spremljanje urediti zunaj terciarnih centrov za zdravljenje raka. Možnosti reorganizacij je več:

1. Ureditev regijskih centrov za kontrolne preglede, kar smo opredelili že v akcijskem planu Državnega programa obvladovanja raka v letu 2019.

Izhodišče v tem akcijskem planu je, da bolniki ostanejo pod nadzorom onkologa do zaključenega zdravljenja. Po zaključenem zdravljenju je treba ustrezno urediti nadzor bolnikov čim bližje kraju bivanja. Zagotoviti je treba letni klinični pregled in mamografijo ter bolnika ob ugotovljenem progresu napotiti nazaj v center, kjer je prejel zdravljenje. Predvideli smo vzpostavitev mreže v prostorih centrov za bolezni dojk po Sloveniji, in sicer so to: Onkološki inštitut Ljubljana, ZD Ljubljana, BGP Kranj, SB Nova Gorica, SB Izola, ZD Celje, SB Celje, ZD Novo mesto, SB Slovenj Gradec, SB Murska Sobota, UKC Maribor, ZD Maribor, SB Ptuj, SB Murska Sobota.

2. Kontrolni pregledi po zaključenem zdravljenju v ambulantah družinskega zdravnika.

Prednost tovrstne ureditve stanja je kontinuiteta v obravnavi bolnika, saj bolnike z rakom dojk družinski zdravniki vzporedno spremljajo tudi v času zdravljenja. Družinski zdravniki bi upoštevali priporočila sprejeta s stani onkologov in RSK za onkologijo. Onkologi bi morali poskrbeti tudi za ustrezno izobraževanje. Treba pa bi bilo urediti možnost mamografije na digitalnem mamografskem aparatu in odčitavanje slik s strani izkušenih radiologov.

3. Možnost vrnitve bolnikov v presejalni program DORA

Bolnice z rakom dojk bi se lahko vrnile v presejalni program DORA, kjer bi bile izvedene kontrolne mamografije na dve leti. Na vmesno kontrolno mamografijo bi jih napotili družinski zdravniki.

## Literatura

1. Cruickshank S, Barber M. Breast cancer follow-up after primary diagnosis: A confused picture. *The Breast* 2019; 46: 97-100.
2. Dunn JA, Donnelly P, Elbeltagi N et al. Mammographic surveillance in early breast cancer patients aged 50 years or over: results of the Mammo-50 non-inferiority trial of annual versus less frequent mammography. Abstract, San Antonio Breast Cancer Symposium, 2023.
3. Eliassen FM, Blafjelldal V, Helland T et al. Importance of endocrine treatment adherence and persistence in breast cancer survivorship: a systematic review. *BMC Cancer* 2023; 23:625.
4. Galjart B, Hoppener DJ, Aerts J et al. Follow-up strategy and survival for five common cancers: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022; 174: 185-199.
5. Lash TL, Fox MP, Buist DS et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3001-6.
6. McCowan C, Wang S, Thompson AM et al. The value of high adherence to Tamoxifen in women with breast cancer: a community based cohort study. *Br J Cancer* 2013; 109: 1172-80.
7. Miyamoto T, Nagao A, Okumura N et al. Effect of post-diagnosis physical activity on breast cancer recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol Reports* 2022; 24: 1645-59.
8. Ruddy KJ, Partridge AH. Approach to the patients following treatment for breast cancer. In: *UpToDate*, Waltham, MA
9. Schootman M, Jeffe DB, Lian M et al. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast cancer Res Treat* 2008; 111(3): 489-96.