

Novosti pri obravnavi raka dojk

Janez Žgajnar

Rak dojk je najpogostejši rak žensk in marsikje, tudi v Sloveniji, pojavnost raka dojk še vedno narašča. Je bolezen razvitega sveta, kamor spada tudi Slovenija. Slovenija sicer ne sodi v sam vrh po pojavnosti bolezni, pa vendar letno v Sloveniji zbolijo preko 1000 žensk za rakom dojk.

Rak dojk je heterogena bolezen, ki jo zaznamujejo različni naravni poteki bolezni, različne prognoze in posledično različno zdravljenje. V zadnjih desetletjih se je obravnava te »skupine« bolezni močno spremenila, še večje spremembe pa lahko pričakujemo v bližnji in nekoliko bolj oddaljeni prihodnosti. V preteklosti je prišlo do spremembe nekoč veljavne paradigme »največ zdravljenja, ki ga bolnica še prenese« v sodobno, »najmanj zdravljenja, ki je še uspešno«. Posledica te velike spremembe je pojav minimalno invazivnih kirurških metod. V ta okvir sodi tudi mnogo bolj vsaki posamezni bolnici prilagojeno sistemsko zdravljenje in obsevanje. Posledično dosegamo vedno boljše uspehe zdravljenja ob čim manj posledicah.

Mamografsko presejanje za raka dojk je eno redkih presejanj v onkologiji za katerega je dokazano, da znižuje umrljivost za to boleznijo. Čeprav so se v začetku tega desetletja pojavili dvomi o uspešnosti te presejalne metode, so kasnejše analize doslej opravljenih raziskav potrdile, da presejanje v starostni skupini 50-69 let zniža umrljivost do 30 %. Številne zahodne države imajo že vzpostavljen organiziran program presejanja, po resoluciji sveta Evrope pa naj bi ga vpeljale vse članice EU. V Sloveniji programa organiziranega presejanja še nimamo, smo pa sredi priprav na presejanje in predvidevamo, da bomo pričeli s prvo fazo v letu 2008. Ena od pomembnih posledic presejalnega programa je odkrivanje večjega števila zgodnjih, še netipnih rakov dojk. To seveda zahteva drugačen diagnostični in terapevtski algoritem, ki mu na Onkološkem inštitutu uspešno sledimo.

V slikovni diagnostiki ostaja mamografija najpomembnejša in še vedno osnovna metoda. V zadnjem času pridobiva pomen digitalna mamografija, ki bo verjetno metoda prihodnosti. Ultrazvok je odlična dopolnilna metoda, ki pa nima pomena v

Doc. dr. Janez Žgajnar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

presejanju. Ultrazvok je precej subjektivna metoda in rezultati so zelo odvisni tako od opreme kot od znanja preiskovalca. Magnetna resonanca je v zadnjih letih postala standardna metoda za določene indikacije: ugotavljanje multicentričnosti bolezni mamografsko nepregledne dojke, še posebno pa pri ženskah z dedno mutacijo BRCA 1 ali BRCA 2 gena. Metoda je zamudna in zelo draga.

V predoperativni diagnostiki zadnja leta vse bolj uporabljamo biopsijo z debelo iglo, ki nam omogoča histološki pregled preparata. To je zlasti pomembno pri načrtovanem preoperativnem sistemskem zdravljenju, ko je izbira zdravljenja odvisna od vseh značilnosti tumorja. Debeloigelna biopsija je tudi pravilo v večini netipnih lezij dojk, ker se je tankoigelna (citološka) punkcija izkazala za premalo zanesljivo. Igelno biopsijo netipnih lezij dojk lahko izvedemo samo ob vodenju s slikovno metodo – z ultrazvočno, mamografsko ali z magnetno resonanco. Najpogosteje uporabljamo mamografsko vodenje, ki je tudi edino primerno za mikrokalcinacije, ki so pogosto prvi znak karcinoma dojk. Ena od metod debeloigelne biopsije je tudi »vakuumsko asistirana debeloigelna biopsija« ali popularno mamotom. Naprava omogoča ob eni postavitvi igle odvzem številnih vzorcev iz sumljivega mesta in zato natančnejšo diagnozo. Na OI omenjeno napravo uporabljamo od septembra 2005 z odličnimi rezultati.

Po postavitvi diagnoze v večini primerov sledi kirurško zdravljenje.

Namen je doseči "lokalni nadzor" nad boleznijo, odstraniti tumor za dokončno histopatološko analizo in pri zelo začetni bolezni tudi ozdravitev bolezni. Za začetno kirurško zdravljenje se odločimo, dokler je bolezen omejena na dojko in na nekaj bezgavk v pazduhi.

Toda rak dojk ni vselej operabilen. Operabilnost pomeni, da je po vseh dosegljivih podatkih bolezen omejena na dojko in področne bezgavke ter da je vsa znana bolezen dosegljiva kirurškemu nožu. Že dolgo pa vemo, da je v resnici rak dojk večinoma že na začetku tudi bolezen vsega telesa. To dokazujejo ponovitve bolezni v oddaljenih organih pri številnih bolnicah tudi po uspešnem in korenitem začetnem kirurškem zdravljenju. Prav zato večino bolnic s sicer omejeno boleznijo po operaciji zdravimo še z zdravili. Med operabilne rake dojk spadajo vsi raki, ki so razvrščeni v stadije od I do IIIA. Pri zadnjem se, če je le mogoče, zdravniki najprej odločijo za začetno zdravljenje z zdravili.

Pri kirurgiji dojke je pomembno ločiti kirurgijo tumorja v dojki ter kirurgijo pazdušnih bezgavk. Pri tumorju v dojki želimo odstraniti ves tumor, skupaj z delom zdravega

tkiva, s tako imenovanim varnostnim plaščem. Če je to možno in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se odločimo za ohranitev dojke. Pogosto korenitosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo celotne dojke, kar je zlasti pogosto pri velikih tumorjih ali ko je v dojki več kot en tumor.

Pazdušne bezgavke so zelo pogosto mesto zasevkov raka dojk po limfatični poti, ker vanje teče večina limfe iz dojk. Ker so morebitni zasevki v bezgavkah zelo pomemben podatek za napoved bolezni in izbiro dodatnega zdravljenja, je odstranitev pazdušnih bezgavk standardni del kirurškega zdravljenja raka dojk. Pomembno je tudi vedeti, da nezdravljeni zasevki v pazdušnih bezgavkah sčasoma lahko postanejo neobvladljiv lokalni problem. Odstranitev pazdušnih bezgavk pušča trajne posledice: omejeno gibljivost rame, moteno občutljivost kože v pazduhi, morebitno otekanje roke (limfedem), večjo občutljivost vse roke za okužbe in hude kronične bolečine.

V zadnjih letih so se uveljavile nove tehnike kirurškega zdravljenja, in sicer predvsem z uporabo radioaktivnih izotopov, ki nam omogočajo manj obsežne in vsaki bolnici bolj prilagojene operacije. Prva tehnika je označevanje netipnih sprememb z radioaktivnimi izotopi, ki nam je omogočila mnogo natančnejše odstranjevanje netipnih sprememb iz dojk. Pri operaciji kirurg ob uporabi naprave, ki meri radioaktivnost (»sonde«), usmerjeno odstrani z radioaktivno snovjo označeni del dojke.

Druga tehnika je odstanitev prve bezgavke. Ker je danes povprečna velikost tumorja manjša kot nekoč (verjetnost zasevkov v bezgavkah pa je sorazmerna velikosti tumorja), je vedno več bolnic brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah, pri katerih se želimo izogniti odstranitvi neprizadetih pazdušnih bezgavk. To je postalo možno s posebno kirurško tehniko, ki se imenuje odstranitev prve bezgavke (včasih imenovane "varovalna") ali angleško sentinel node biopsy. Pri tej operaciji odstranimo samo prvo bezgavko, v katero priteka limfa iz tumorja, in jo pošljemo na patohistološki pregled. Če v njej ni zasevkov, lahko skoraj s stoo odstotno zanesljivostjo trdimo, da jih tudi v drugih pazdušnih bezgavkah ni in jih zato ni potrebno odstranjevati. S tem se izognemo vsem škodljivim posledicam odstranitve pazdušnih bezgavk pri bolnicah, ki od tega ne bi imele nobene koristi.

Rekonstrukcija dojk po popolni odstranitvi dojke je poseg, ki ga kirurgi Onkološkega inštituta opravljajo v sodelovanju z rekonstruktivnimi kirurgi. Onkološki kirurgi opravijo onkološki del operacije, rekonstruktivni kirurgi pa nadaljujejo z rekonstrukcijo.

“Rekonstrukcija dojke je lahko takojšnja (skupaj z odstranitvijo dojke) ali odložena (po končanem dodatnem zdravljenju). Rekonstrukcijo je tehnično možno opraviti na več načinov: z vsadkom, z vezanimi ali s prostimi režnji lastnega tkiva bolnice. O izbiri načina rekonstrukcije se bolnica pred operacijo pogovori z rekonstruktivnim kirurgom. Rekonstrukcija dojke po odstranitvi dojke je skoraj vselej mogoča, zato ima vsaka ženska pravico, da ji zdravnik ponudi to možnost. Pri nas se za rekonstrukcijo še vedno odloča manj žensk kot v razvitih deželah, vendar jih je vsako leto več.

Po operaciji bolnica ostane v bolnišnici le krajši čas. Ležalne dobe so se namreč zaradi vse manj invazivnih operacij zelo skrajšale. Približno teden dni po operaciji je znan patohistološki izvid, od katerega je odvisno nadaljevanje zdravljenja. O nadaljevanju zdravljenja odloča konzilij, v katerem so kirurg, internisti onkologi in radioterapevti. Dodatno zdravljenje je lahko citostatsko (kemoterapija), hormonsko, biološko, obsevanje ali kombinacije naštetih.

Obsevanje ali s tujko radioterapija je enako kot kirurgija oblika lokalnega zdravljenja. Že dobrih 25 let vemo, da je ohranitvena kirurgija dojke varna samo, če ji pridružimo še obsevanje dojke (obstajajo tudi izjeme). V tehniki obsevanja se obetajo spremembe tako v fracioniranju kot v obsevanju samo dela dojke. Slednje je predmet številnih raziskav po svetu, največ lahko beremo o obsevanju samo dela dojke med operacijo. Rezultati raziskav še niso znani, zato tako obsevanje danes ni rutinsko. Pač pa so se v zadnjih letih razširile indikacije za obsevanje po odstranitvi cele dojke; danes obsevamo področje mamarne regije, če je bil tumor večji od 5 cm ali če je bilo prizadetih 4 ali več pazdušnih bezgavk. Pri slednjih bolnicah obsevamo tudi nadključnično kotanjo. Obsevanje je sicer nepogrešljivo tudi pri zdravljenju razsejane bolezni, kjer se odločamo individualno glede na bolezni.

Sistemsko zdravljenje je zagotovo področje, kjer poteka prava revolucija. S spoznavanjem biologije bolezni, z uvajanjem novih metod, kot so genomika in proteomika, ugotavljamo, kako zelo so si bolezni med seboj različne. Lahko predvidevamo, da zdravljenje po enem kopitu ne more biti uspešno za vse bolnice. Sistemsko zdravljenje je vedno bolj »tarčno«, usmerjeno proti določenim lastnostim tumorja. Ena od takih lastnosti, ki jo že dolgo poznamo, je hormonska odvisnost tumorja. Danes vemo, da moramo hormonsko zdraviti vsak hormonsko odvisen tumor in po drugi strani, da je povsem neupešno hormonsko zdraviti hormonsko neodvisno

bolezen. Hormonsko zdravljenje je v zadnjih letih zaznamovala predvsem uveljavitev inhibitorjev aromataze tretje generacije pri pomenopavznih bolnicah; vprašanje kdaj začeti zdravljenje z inhibitorji aromataz in časovno zaporedje z že dolgo uporabljanim tamoksifenom, je še vedno predmet raziskav. Ne glede na to omenjena zdravila omogočajo še boljše uspešnost hormonskega zdravljenja. Pri predmenopavznih bolnicah pogosto uporabljamo analoge LH-RH, ki povzročajo začasno meno – za čas aplikacije zdravila.

Pri dopolnilnem zdravljenju s kemoterapijo je v zadnjih letih običajna izbira polikemoterapija, ki vsebuje antracikline. Začasna izguba las je zato običajen spremljevalec zdravljenja s kemoterapijo. Odločitev o zdravljenju s kemoterapijo je odvisna od lastnosti tumorja, biološke starosti bolnice, spremljajočih bolezni in njenih želja. Najpogosteje zdravimo s 4-6 cikli, ki jih bolnice dobijo ambulantno vsake tri tedne.

Med novost vsekakor sodi vse bolj uporabljano predoperativno sistemsko zdravljenje. Za to zdravljenje se odločimo, kadar gre za lokalno napreduvala bolezen ali kadar želimo s predoperativnim sistemskim zdravljenjem zmanjšati tumor in omogočiti ohranitveno kirurgijo, ko bi sicer ne bila mogoča.

Biološko zdravljenje (bolje tarčno) je v zadnjem času dvignilo precej prahu v medijih. Pri zdravljenju raka dojke govorimo ta čas o zdravljenju s trastuzumabom (Herceptin). Zdravilo je uspešno samo pri bolnicah, katerih tumor ima izražen HER 2 receptor, takih je okoli 20 % (tudi med HER 2 pozitivnimi zdravljenje s trastuzumabom ni vedno indicirano). Trenutno zdravljenje s trastuzumabom traja leto dni. Možno je, da se bo način aplikacije tega zdravila v prihodnje spremenil, in sicer skladno z rezultati potekajočih raziskav. Danes potekajo tudi raziskave številnih drugih bioloških zdravil, ki so usmerjena v druge tarče. Vsekakor lahko v prihodnosti pričakujemo pojav številnih zdravil, usmerjenih v različne tarče–izbiro zdravljenja bodo tako narekovala prav lastnosti tumorja.

Rehabilitacija je pomemben del pooperativnega poteka, odvisna pa je predvsem od vrste operacije. Pri bolnicah, ki so jim odstranili samo prvo bezgavko, je kratka in običajno ne pušča posledic v pazduhi. Seveda je povsem drugače, če so bolnici odstranili vse pazdušne bezgavke. Takrat pogosto nastopijo težave, ki smo jih že omenili. Za zagotovitev popolne gibljivosti ramenskega sklepa na operirani strani je

najpomembnejša takojšnja fizioterapija ob strokovnem nadzoru in protibolečinskem zdravljenju. Bolnice, ki so jih operirali na Onkološkem inštitutu, začnejo z razgibavanjem že prvi ali drugi dan po operaciji. S telovadbo nadaljujejo doma, v zdravstvenem domu ali v zdravilišču. Vsekakor sta najpomembnejši vztrajnost in doslednost pri telovadbi. Prav to je področje, na katerem lahko vsaka bolnica največ stori zase. V pol leta bo namreč stanje ramenskega sklepa dokončno in posledice bodo ostale vse življenje.

Zdravljenje raka dojke je vedno bolj raznovrstno, individualno prilagojeno in tehnološko zahtevno, zato je razumljivo, da mora potekati v zato usposobljenih centrih. Skladno z evropskimi smernicami smo v juniju leta 2006 pripravili Zahteve za sekundarne centre, ki naj jih izpolnjujejo bolnišnice, ki zdravijo raka dojke. Zaenkrat je zdravljenje v Sloveniji še vedno preveč razdrobljeno, vse ženske pa niso deležne enako dobrega zdravljenja. V zagotavljanju visokih standardov ima pomembno mesto tudi t. i. »breast cancer nurse«, profil medicinske sestre, ki ga v Sloveniji še ne poznamo. Po evropskih smernicah je članica jedra tima. Naloga torej, ki jo moramo v Sloveniji čim prej opraviti. Šele ko bomo izboljšali vse člene verige, ki so vpleteni v odkrivanje in zdravljenje raka dojke, lahko pričakujemo, da bodo bolnice z rakom dojke v Sloveniji živele enako dolgo in kakovostno, kot v najrazvitejših državah.

Literatura

1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
2. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005 Oct;16(10):1569-83.
3. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Glick JH, Thurlimann B, Senn HJ. First—select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006 Dec;17(12):1772-6.
4. Cataliotti L, De WC, Holland R, Marotti L, Perry N, Redmond K, et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007 Feb 2
5. King T, Borgen P: *Atlas of Procedures in Breast Cancer Surgery*, Taylor & Francis; Har/Cdr edition, 2005

6. The requirements of a specialist breast units. *Eur J Cancer*, 36 ; 2000, 2288-2293
7. European guidelines for quality assurance in Breast cancer screening and diagnosis, 4th ed., 2006
8. Žgajnar J (ur): Smernice zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2004.
9. Žgajnar J: Vloga sekundarnega in terciarnega centra za bolezni dojk; *Radiol Oncol* 2006; 40(Suppl 1): S45-S52.