

Pristop k zdravljenju raka dojk

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Izvleček

Zdravljenje raka dok je multidisciplinarno, sestavljeno iz kombinacij kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja. Kako bomo k zdravljenju pristopili, je odvisno predvsem od obsega bolezni in bioloških značilnosti tumorja, na izbor pa vplivajo tudi starost in spremljajoče bolezni bolnika. Večino operabilnih rakov dojk zdravimo najprej z operacijo, ki ji sledi sistemsko zdravljenje, pri dobri polovici bolnic pa tudi obsevanje. Lokalno napredovelega raka lahko zdravimo najprej s sistemsko (kemo)terapijo (pri HER2-pozitivni bolezni z dodatkom terapije anti-HER2), čemur sledi operacija in obsevanje. Zdravljenje se lahko po operaciji nadaljuje s terapijo anti-HER2 ali hormonsko terapijo ali obema, kar je odvisno od lastnosti tumorja. Bolnike z 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.

Rak dojk je heterogena bolezen z različnimi kliničnimi oblikami in različnih bioloških značilnosti. Ob odkritju je lahko lokalno omejen, lokalno napredoval ali razsejan. Zdravljenje je multidisciplinarno, sestoji iz lokalnega zdravljenja z operacijo in obsevanjem, in sistemskega zdravljenja. V Sloveniji je v okviru prvega zdravljenja raka dojk nekaj manj kot devetdeset odstotkov bolnikov operiranih, nekaj več kot devetdeset odstotkov zdravljenih s sistemsko terapijo, dobra polovica pa je obsevanih.

Zaporedje različnih zdravljenj je odvisno predvsem od obsega bolezni, medtem ko izbor vrste sistemskega zdravljenja v prvi vrsti temelji na bioloških značilnostih rakavih celic.

Zdravljenje zgodnjega raka dojk

Sinonimi za zgodnji rak dojk so še lokalno omejen in operabilen rak. Sem štejemo stadije I-IIIa. Zdravljenje navadno začne kirurg, ki bolnico prvi od

kliničnih zdravnikov sprejme v svojo ambulanto. Bolnici razloži diagnozo in se odloči o vrsti operacije (glejte poglavje *Kirurško zdravljenje raka dojk*). Bolnici tudi razloži, da zdravljenje z operacijo najverjetneje ne bo zaključeno. Tudi ko raka ugotovimo samo v dojki, namreč obstaja verjetnost, da so v telesu prisotni mikrozasevki. Invazivni rak dojk je torej sistemska bolezen, zato lokalno zdravljenje ne zadostuje. Večina bolnic s to boleznijo potrebuje eno ali več vrst zdravljenja z zdravili - kemoterapijo, hormonsko terapijo, terapijo anti-HER2 (glejte poglavje *Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk*). O vrsti dopolnilnega sistemskega zdravljenja se odločimo na podlagi značilnosti tumorja, ki jih opiše patolog v patohistološkem izvidu. Ko je ta izvid dokončan, je bolnikova dokumentacija predstavljena na multidisciplinarnem mamarnem konziliju, kjer so prisotni internist onkolog, radioterapevt in kirurg. Na podlagi značilnosti tumorja in obsega bolezni in operacije se odločimo o ustreznem dopolnilnem sistemskega zdravljenju in o potrebi po pooperativnem obsevanju (glejte poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojk*). Če bolnik potrebuje samo hormonsko terapijo, ga lahko vodita tudi radioterapevt ali kirurg.

Ko je potrebno zdravljenje s sistemske kemoterapijo in terapijo anti-HER2, bolnika napotimo v prvo ambulanto za sistemske zdravljenje raka dojk k internistu onkologu. Ta presodi, katera vrsta citostatikov in v kakšnem zaporedju in trajanju je za posameznega bolnika najprimernejša. Če bolnik potrebuje dopolnilno obsevanje, to sledi nekaj tednov po zaključeni kemoterapiji ali poteka sočasno s hormonsko terapijo.

Med dopolnilnim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje neželenih učinkov, njihovo lajšanje in po potrebi tudi prilagoditev zdravljenja.

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 ne prebije bazalne membrane in nima sposobnosti zasevanja. Zdravimo ga lokalno z operacijo z obsevanjem ali brez. Sistemske zdravljenje ni potrebno.

Zdravljenje lokalno napredovalega raka dojk

O lokalno napredovali bolezni govorimo takrat, ko rak vrašča v kožo in/ali prsno steno in zajame tudi večje število pazdušnih bezgavk (stadiji 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 navadno ni simptom raka dojk. Vnetni rak je re-

dek, predstavlja en do pet odstotkov vseh rakov dojk. Zdravimo ga navadno najprej s predoperativnim (neoadjuvantnim) zdravljenjem. Izvedemo ga pred lokalnim zdravljenjem, to je operacijo in obsevanjem. Namen predoperativne terapije je zmanjšati obseg bolezni v dojki in pazdušnih bezgavkah in s tem omogočiti operabilnost izhodiščno neoperabilnih tumorjev ali pa omogočiti ohranitveno operacijo dojke, če ta izhodiščno ni možna. Uničujemo seveda tudi morebitne mikrozasevke. S predoperativnim zdravljenjem zdravimo praviloma vse bolnike z lokalno napredovalo boleznijo. S predoperativno terapijo pa lahko zdravimo tudi bolnike, ki nimajo lokalno napredovalega tumorja, vendar pa želimo s predoperativno terapijo doseči zmanjšanje tumorja in nato ohranitveno operacijo.

Pred predoperativnim zdravljenjem vedno izvedemo biopsijo tumorja in določimo biološke značilnosti. Vsaka bolnica opravi tudi mamografijo dojk, ultrazvok dojke in pazduhe z vstavitvijo klipa v tumor, magnetno resonanco dojk za oceno morebitnih drugih manjših tumorskih jeder, osnovne laboratorijske preiskave ter preiskave za oceno razširjenosti bolezni: RTG pc, UZ trebuha in scintigrafijo skeleta.

Izbor vrste predoperativnega systemskega zdravljenja je odvisen od bioloških značilnosti tumorja, navadno je to kemoterapija z anticiklini in taksani (6-8 ciklusov), ki jo v celoti izvedemo pred operacijo. Če je v tumorju prekomerno izražen HER2, že predoperativno, skupaj s taksani, pričnemo tudi s terapijo anti-HER2, ki se nato nadaljuje po operaciji. Pri vnetnih rakih je nujna odstranitev cele dojke in pazdušnih bezgavk, sicer pa je vrsta operacije odvisna od odgovora na predoperativno terapijo. Pri lokalno napredovanih rakih je vedno potrebno tudi pooperativno obsevanje.

Starejše bolnice, ki imajo počasi rastoče lokalno napredovale hormonsko odvisne tumorje, lahko zdravimo s hormonsko terapijo, navadno z zaviralci aroamataze. Zdravljenje traja najmanj štiri mesece oz. do najboljšega odgovora.

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 bolezni kljub dopolnilnemu zdravljenju. Namen zdravljenja razsejane bolezni so izboljšanje kakovosti življenja, preprečevanje ali lajšanje simptomov bolezni in podaljšanje preživetja.

Bolnice z razširjeno boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih systemskih zdravljenj, vrsto zdravljenja izberemo glede na biološke značilnosti tumorja,

lokalizacijo in obseg bolezni, čas od prvega zdravljenja do razsoja, vrste in obsega neželenih učinkov predhodnega zdravljenja, spremljajočih bolezni, starosti in nenazadnje želje bolnika (glejte poglavje *Zdravljenje razsejanega raka*). S posameznim zdravljenjem dosežemo zmanjšanje ali mirovanje tumorja (remisija), kar lahko traja daljši ali krajši čas, nato pa praviloma sledi ponoven začetek bolezni 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 z ustreznimi radiološkimi preiskavami. Ob relapsu izberemo novo sistemsko zdravljenje. Pri zasevkih v kosteh navadno dodamo še anti-resorpcijska 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 (glejte poglavje *Obsevanje pri razsejanem raku dojke*). 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.

Razsejani rak dojke je neozdravljiva bolezen, ki pa 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.

Posebnosti zdravljenja raka dojke pri mladih bolnicah

Mladim bolnicam z rakom dojke, ki še niso rodile, vendar pa to želijo, je treba ponuditi možnost hranjenja genetskega materiala, večinoma shranjujemo bodisi zarodke bodisi jajčne celice. Na Onkološkem inštitutu razložimo možnost ohranjanja plodnosti. Skupaj z reproduktivnimi ginekologi za vsako bolnico posebej organiziramo konzilij, kjer ji razložimo dobrobiti in tveganja teh postopkov. Ti se izvedejo v obdobju po operaciji in pred začetkom kemoterapije. Nosečnost po zdravljenju raka dojke ne poveča tveganja za ponovitev bolezni. Rak dojke je najpogostejši rak v nosečnosti in se razvije pri eni na tri tisoč nosečnic. Prekinitev nosečnosti ne izboljša izhoda bolezni. Rak dojke ne povzroči okvare ploda, ni opisanih primerov prenosa rakavih celic z matere na plod. Kemoterapija v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti je izvedljiva z določenimi citostatiki in ne poveča tveganja za nepravilnost v razvoju ploda, lahko pa povzroči prezgodnji porod ali izgubo ploda.

Posebnosti zdravljenja raka dojk pri starih bolnicah

Starost bolnika ni razlog za opustitev katere od vrst zdravljenja. Pri starejših bolnikih je treba še posebej upoštevati funkcionalno rezervo organov, druge bolezni, ki so lahko za bolnika bolj usodne kot rak dojk, pričakovano življenjsko dobo in želje ter pričakovanja bolnika. Pri oceni krhkosti in izvedljivosti sistemskega zdravljenja nam pomaga geriatrični vprašalnik in po potrebi pregled pri geriatru.

Zaključek

Za uspešno zdravljenje raka dojk pri vsaki posamezni bolnici je potrebno usklajeno sodelovanje citologov, patologov, radiologov, specialistov nuklearne medicine, onkoloških kirurgov, radioterapevtov in internistov onkologov. V to sodelovanje pa je pogosto treba priključiti še genetike, reproduktivne ginekologe, geriatre in druge.

Literatura

1. Žgajnar J, Bilban-Jakopin C, Čufer T. Rak dojk. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), et al. Onkologija : raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009, str. 298-315.
2. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014. http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf.
3. Borštnar S, Matos E, Perhavec A, Petrič R, Marinko T, Marolt-Mušič M, Hertl K. Multidisciplinarna obravnava bolnikov z rakom dojk. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), ZAKOTNIK, Branko (ur.), ŽGAJNAR, Janez (ur.). Multidisciplinarna obravnava bolnikov v onkologiji : zbornik. Ljubljana: Onkološki inštitut: Kancerološko združenje SZD, 2014, str. 41-47.
4. Borštnar S. Posebnosti zdravljenja raka dojk pri mladih ženskah. V: ZAVRŠNIK, Jernej (ur.). Bolezni dojke : [simpozij, Maribor 2014]. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, 2014, str. 289-293.
5. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13(4):148-60.