

NOVI PRIMARNI ZLOĆUDNI TUMORI NAKON DIJAGNOZE RAKA DOJKE: MEĐUODNOS NASLIJEĐA, RIZIČNIH ČIMBENIKA I MODALITETA LIJEČENJA

NEW PRIMARY MALIGNANCIES AFTER BREAST CANCER DIAGNOSIS: INTERPLAY OF GENETICS, RISK FACTORS AND TREATMENT MODALITIES

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, MARINA BARIĆ, MLADEN SOLARIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Tumori dojke – farmakoterapija, kirurgija, radioterapija; Sekundarni tumori, primarni – epidemiologija, etiologija, genetika; Radioterapija – neželjeni učinci; Tumori izazvani zračenjem – etiologija; Protutumorski lijekovi – neželjeni učinci

Sažetak. Značajan napredak u ranom otkrivanju i kvalitetnije liječenje oboljelih rezultirali su činjenicom da u najrazvijenijim zemljama gotovo 90% žena s dijagnozom raka dojke preživi duže od 5 godina nakon dijagnoze i liječenja. Kod jedne od dvadeset žena oboljelih od raka dojke unutar 10 godina od postavljanja dijagnoze razvit će se novi primarni tumor čije sjelo nije dojka. Mutacije gena BRCA 1 i 2, RAD51C, MMR, p53, CDKN2A te 113insArg povezuju se s povećanim rizikom od razvoja raka dojke i drugih zloćudnih tumora. Čini se da i modalitet liječenja utječe na povećanje rizika od razvoja novoga zloćudnog tumora. Tako je nakon radioterapije primijećen povećan rizik za tkiva koja primaju višu dozu zračenja, osobito kod mlađih bolesnica, desetak godina nakon zračenja. Nađena je povećana incidencija leukemije i mijelodisplastičnog sindroma nakon liječenja kemoterapijom u odnosu na opću populaciju, ali smanjen rizik od razvoja zloćudnih tumora ostalih sijela. Odranije poznat povećan rizik od razvoja raka endometrija nakon hormonske terapije tamoksifenom potvrđen je i u novijim studijama. Mehanizam nastanka novih primarnih zloćudnih tumora nije potpuno razjašnjen. Koliki udio u tome imaju zajednički nasljedni čimbenici, mogući zajednički okolišni rizični čimbenici ili neželjene nuspojave specifičnog onkološkog liječenja tek se treba otkriti.

Descriptors: Breast neoplasms – drug therapy, surgery, radiotherapy; Neoplasms, secondary primary – epidemiology, etiology, genetics; Radiotherapy – adverse effects; Neoplasms, radiation-induced – etiology; antineoplastic agents – adverse effects

Summary. Significant advances in early breast cancer detection and increased quality of care within developed countries resulted in longer than five years survival in almost 90% of women diagnosed and treated for breast cancer. One in twenty women diagnosed with breast cancer will develop a new primary non-breast malignancy within 10 years from initial diagnosis. Mutations in BRCA 1 i 2, RAD51C, MMR, p53, CDKN2A and 113insArg genes are linked with increased risk of breast cancer and other cancer sites. It seems that treatment modalities also play significant role in development of new primary malignancies. Tissues that receive higher doses of radiation during radiotherapy of breast cancer are under increased risk of developing new primary tumor, especially in younger women, ten years after the treatment. Chemotherapy may cause higher incidence of leukemia and myelodysplastic syndrome but lower overall risk for development of other malignancies. Connection between tamoxifen therapy and increased risk of endometrial cancer is well known and confirmed also in recent studies. The true mechanism of cancer development is still unclear. Significance of hereditary factors, possible common environmental risk factors or unwanted side effects of the specific anticancer treatments are yet to be discovered.

Liječ Vjesn 2013;135:27–33

Rak dojke najčešći je zloćudni tumor i drugi uzrok smrtnosti od zloćudnih tumora kod žena te je velik javnozdravstveni problem. Svake se godine u svijetu dijagnosticira oko 1,2 milijuna novih slučajeva i svake godine umre oko 500 000 oboljelih.¹ Sukladno podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj je 2009. od svih novootkrivenih zloćudnih tumora udio raka dojke bio 25% te je bio najčešće novootkriveno sjelo u žena. Zabilježeno je ukupno 2 424-ero novooboljelih od raka dojke, od čega 2 390 žena i 34 muškarca. Ukupna incidencija iznosila je 54,6 na 100 000 stanovnika, odnosno 103,8 na 100 000 žena i 1,6 na 100 000 muškaraca. Istodobno, smrtnih ishoda od te bolesti u 2009. bilo je 917 (1,75%), od čega 898 kod žena (3,40%) i 19 kod muškaraca (0,07%).² Razvojem probirnih (*screening*) programa za rano otkrivanje raka dojke povećao se broj novootkrivenih zloćudnih tumora u ranom stadiju, što je uz napretke u liječenju povećalo stopu preživljenja oboljelih. Tako se stopa desetogodišnjeg preživljenja, neovisno o stadiju bolesti u trenutku

dijagnoze, u posljednjih 60 godina utrostručila s 25,1%, u razdoblju od 1944. do 1955. na 76,5% u razdoblju od 1995. do 2004.³ U Republici Hrvatskoj prihvaćen je 2006. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke – mamografski probir. Podaci pokazuju da mamografija može smanjiti smrtnost od raka dojke za 35% kod žena obuhvaćenih *screeningom* u dobi od 50 do 69 godina.⁴

Značajan napredak u ranom otkrivanju i kvalitetnije liječenje oboljelih od raka dojke rezultirali su činjenicom da

* Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med., prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.; prim. Mladen Solarić, dr. med.), Poliklinika Maja i Krešimir Čavka za radiologiju i internu medicinu, Zagreb (Marina Barić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: natalija.dedic-plavetic@zg.t-com.hr

Primljeno 15. srpnja. 2012., prihvaćeno 4. siječnja. 2013.

u najrazvijenijim zemljama gotovo 90% žena s dijagnozom raka preživi duže od 5 godina nakon dijagnoze i liječenja.⁵ Trenutačno u Sjedinjenim Američkim Državama živi gotovo 2,5 milijuna osoba preživjelih nakon dijagnoze raka dojke. Jasan je stoga i javnozdravstveni interes za pažljivo dugogodišnje praćenje njihova zdravstvenog stanja.⁶ Produženjem očekivanog trajanja života oboljelih od raka dojke povećao se rizik da te žene nakon dijagnoze i liječenja raka dojke obole od novih primarnih zloćudnih tumora. Kakav je rizik od obolijevanja od tih zloćudnih tumora u odnosu na rizik opće populacije? Koji su to zloćudni tumori? Povezuje li se njihov nastanak s prethodno primijenjenim modalitetima liječenja oboljelih od raka dojke? Koliki udio u tom povećanom riziku nosi liječenje, a koliko genski i okolišni čimbenici koji mogu biti zajednički za više vrsta zloćudnih tumora? Odgovore na prethodna pitanja pokušala su dati brojna i opsežna istraživanja provedena diljem svijeta, a pregled njihovih rezultata, osobito onih najvažnijih za postupke u kliničkom praćenju preživjelih bolesnica, bit će prikazan u ovome preglednom članku.

Općenito o riziku od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora nakon dijagnoze raka dojke

Brojne su do sada provedene studije pokazale da je rizik obolijevanja od novoga zloćudnog tumora bolesnica s rakom dojke veći od rizika kod opće populacije.^{7,8} Prije nekoliko godina objavljeni su rezultati deskriptivne analize SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program) prema kojima populacija koja je preživjela rak dojke ima 18% veći rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora u odnosu na opću populaciju. Najveći je bio rizik od razvoja novog raka dojke, vjerojatno zbog genskih, hormonalnih i okolišnih učinaka te pojačanog *screeninga* kontralateralne dojke. Genska predispozicija, osobito vezana za gene BRCA 1 i BRCA 2, vjerojatno pridonosi većoj incidenciji novonastalog raka dojke i raka jajnika kod žena mlađih od 50 godina. Nađen je također povećan rizik od razvoja raka trupa maternice povezan s terapijom tamoksifenom. U žena liječenih radioterapijom nađen je povećan rizik od razvoja raka jednjaka, pluća, kosti i mekih tkiva, dok je kemoterapija vjerojatno bila uzrok povećanoj incidenciji akutne nelimfocitne leukemije. Veća incidencija raka štitne žlijezde i melanoma nakon raka dojke, kao i jednako povećanje rizika od sekundarnog razvoja raka dojke nakon raka štitne žlijezde, odnosno melanoma, upućuje na zajedničke etiološke čimbenike za razvoj ovih zloćudnih tumora, osobito na gensku predispoziciju. Ipak, među ovim je ženama nađen smanjen rizik od razvoja nekoliko drugih zloćudnih tumora, kao što je rak gušterače, vrata maternice, pluća, ne-Hodgkinova limfoma te kronične limfocitne leukemije.⁷ Osim genskih i okolišnih čimbenika, ovim razlikama rizika u odnosu na zdravu populaciju vjerojatno pridonose i različiti kasni učinci terapijskih postupaka kojima su žene oboljele od raka dojke bile podvrgnute (zračenja, kemoterapija, hormonsko liječenje).⁹ Druga velika studija koja je uključila 527 527 žena praćenih nakon dijagnoze raka dojke iz 13 registara raka u Europi, Kanadi, Australiji i Singapuru, u periodu od 1943. do 2000. godine, ustanovila je 25%-tno povećanje rizika od razvoja novoga primarnog zloćudnog tumora izvan dojke u usporedbi sa ženama bez anamneze raka dojke.⁶ Ukupni se rizik povećava s povećanjem vremenskog intervala od dijagnoze raka dojke, a smanjuje s povećanjem dobi bolesnica u vrijeme postavljanja dijagnoze primarnoga zloćudnog tumora. Taj je nalaz u suglasju s rezultatima dru-

gih dviju studija koje su našle povećan rizik kod žena mlađih od 40 godina, neovisno o menopausalnom statusu.^{10,11} Povećanje rizika nađeno je za različita sekundarna sijela, a među njima je najveće povećanje rizika od: mekotkivnih sarkoma (hazard ratio, HR=2,25), raka štitnjače (HR=1,62), nemelanomskog raka kože (HR=1,58), leukemije (HR=1,52), raka endometrija (HR=1,52), raka jajnika (HR=1,48), raka želuca (HR=1,35), melanoma (HR=1,29), raka bubrega (HR=1,27), raka pluća (HR=1,24) i kolorektalnog raka (HR=1,22).⁸ Zanimljivo je da se povećanje rizika ne nalazi samo kod žena s dijagnozom invazivnog karcinoma dojke, nego i kod onih s tzv. *in situ* karcinomom dojke.¹² Otprilike 33 dodatna slučaja novih primarnih zloćudnih tumora na 10 000 žena na godinu javljaju se u populaciji žena koje su imale rak dojke, a tijekom prvih deset godina nakon dijagnoze nisu imale novi malignom.⁸

Rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora ovisno o modalitetu liječenja raka dojke

1. Učinak isključivo kirurškog pristupa na rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora

Studije koje su se bavile proučavanjem rizika od novih primarnih zloćudnih tumora kod bolesnica liječenih isključivo kirurškim pristupom bitno su manje zastupljene svojom brojnošću od onih koje su proučavale utjecaj pojedinih modaliteta specifičnog onkološkog liječenja: zračenja, kemoterapije i hormonske terapije raka dojke. Tako je provedena velika studija u Danskoj, zahvaljujući činjenici da se svi slučajevi raka dojke od 1977. prijavljuju u registar Danske kooperativne grupe raka dojke (DBCCG = Danish Breast Cancer Cooperative Group), kojom su skupljeni podaci o 15 290 žena s niskim rizikom liječenih samo kirurškim zahvatom u periodu od 1977. do 2006. Iz studije su isključene 1 244 žene koje su imale neželjeni događaj u periodu od godine dana od dijagnoze raka dojke te se dobila populacija za daljnje praćenje sastavljena od 14 151 žene. Prema rezultatima ove studije premenopausalne žene s rakom dojke imaju 18% veći rizik od razvoja novoga primarnog zloćudnog tumora, dok je rizik postmenopausalnih bolesnica jednak riziku opće populacije.¹³ Viši se rizik veže ponajprije uz rak endometrija (HR=1,5; 95% CI, raspon 1,0 do 2,0) i jajnika (HR=1,8; 95% CI, raspon 1,2 do 2,4). Danskoj su studiji prethodile tri studije, od kojih su dvije ispitivale rizik od nekoliko pojedinačnih vrsta zloćudnih tumora.^{14,15} Čini se da je kod pacijentica koje su liječene zbog raka dojke samo kirurški povećan rizik od razvoja mijeloidnih neoplazma, što bi moglo upućivati na to kako spomenuti neoplastični procesi dijele iste faktore rizika.¹⁶ Rubino sa suradnicima ne nalazi povećan rizik od zloćudnih tumora općenito (HR=1,0; 95% CI, raspon 0,7 do 1,4).¹⁰

2. Učinak radioterapije na rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora

Učinak radioterapije većinom se odnosi na prevenciju lokalnog povrata bolesti u ipsilateralnoj dojci te se sukladno tomu češće primjenjuje nakon pošteđenih zahvata na dojci nego nakon mastektomije. Terapija zračenjem preporučuje se sama ili u kombinaciji s kemoterapijom kao dio protokola pošteđene operacije dojke te nakon mastektomije kod bolesnica koje su pod povećanim rizikom od povrata bolesti zbog veličine primarnoga zloćudnog tumora (ukupna veličina 5 cm ili više). Nadalje se preporučuje kod većeg broja zahvaćenih limfnih čvorova (4 ili više čvorova, najmanje 1 čvor kod premenopausalnih žena), mikroinvazije limfnog ili

vaskularnog tkiva, neadekvatnoga slobodnog ruba na odstranjenom tkivu te kod lokalno uznapredovaloga zloćudnog tumora s invazijom u kožu. Rabi se i kao osnovna terapijska mjera ako se iz bilo kojeg razloga ne može učiniti kirurški zahvat te kao palijativna mjera kod metastaza u kostima ili mozgu.^{17,18,19} Smjernice National Comprehensive Cancer Network (NCCN) za liječenje raka dojke iz 2012. različite su za duktalni *in situ* karcinom i invazivni karcinom te su zračenjem obuhvaćene različite regije ovisno o faktorima rizika.²⁰

Ionizirajuće zračenje poznati je rizični čimbenik karcinogeneze. Prema Američkom registru za rak (US SEER) u razdoblju od 1972. do 2002. pojava novoga zloćudnog tumora zabilježena je u 9% od 676 672 bolesnice koje su liječene zbog zloćudnog tumora i živjele nakon dijagnoze i liječenja više od 5 godina. Od toga se broja u 8% novooboljelih pojava novoga primarnog malignoma veže uz primjenu radioterapije. Procijenjeno je da se u 0,5% zračenih bolesnika može očekivati pojava novoga zloćudnog tumora unutar 15 godina od postavljanja dijagnoze. Rizik od pojave zloćudnog tumora posebice se povećava u organima koji su primili dozu zračenja višu od 5 Gy.²¹ U Ujedinjenom je Kraljevstvu 2007. u 1 346 bolesnika pojava zloćudnog tumora bila vezana uz prethodno provedenu radioterapiju, što iznosi oko 0,45% od ukupnog broja oboljelih od zloćudnih bolesti.²²

S obzirom na ulogu zračenja u liječenju raka dojke mnoge su studije pokušale utvrditi u kojoj je mjeri značajan rizik od pojave novoga primarnog zloćudnog tumora u žena koje su liječene radioterapijom. Prema podacima iz Američkog registra za rak relativni rizik (RR) od pojave novoga zloćudnog tumora u bolesnica s rakom dojke u kojih je provedena radioterapija, u odnosu na one u kojih radioterapija nije primijenjena, iznosio je samo 1,1 (raspon 1,07 do 1,13).²¹ U manjoj kohortnoj studiji iz Italije relativni rizik od pojave svih novih primarnih zloćudnih tumora u bolesnica koje su primile radioterapiju, u odnosu na one koje ju nisu primile, nešto je veći i iznosi 1,22 (raspon 0,88 do 1,69).²³ Najčešća sijela novih primarnih zloćudnih tumora određena su dozom zračenja u okolnom tkivu. U tkivima koja su primila dozu zračenja višu od 1 Gy relativni rizik od pojave novih zloćudnih tumora iznosi 1,45 (raspon 1,33 do 1,58).²⁴ Ovu dozu primaju jednjak, pleura, pluća, kost i vezivno tkivo. Ona je to viša što je veći ciljni volumen, tako da se veći rizik može očekivati u bolesnica u kojih se uz dojku zrači i regionalna limfna drenaža. Prema podacima iz Američkog registra za rak relativni rizik od pojave raka pluća iznosio je 1,38 (raspon 1,26 do 1,51) u bolesnica koje su primile radioterapiju u odnosu na one koje nisu. Povećani je rizik zabilježen u bolesnica koje su primile radioterapiju i za rak jednjaka uz relativni rizik 1,99 (raspon 1,37 do 2,88) i sarkome mekih tkiva uz relativni rizik 2,52 (raspon 1,67 do 3,81). Posebice je zabilježen velik relativni rizik od angiosarkoma (RR=13,7).²⁴ Ove nalaze potvrđuje i retrospektivna studija 16 705 bolesnica liječenih od 1981. do 1997. u Institutu Curie u Parizu koja je pokazala značajno veću pojavnost raka pluća i sarkoma mekih tkiva nakon zračenja. Analiza 58 068 bolesnica s rakom dojke liječenih u Nizozemskoj u razdoblju od 1989. do 2003. također pokazuje da je uz zračenje značajno veći rizik od raka pluća (HR=2,31, raspon 1,15 do 4,6) i sarkome mekih tkiva (HR=3,43, raspon 1,46 do 8,04).²⁵ Na susjednu dojku obično se bilježi doza zračenja od oko 1 Gy. Prema studiji temeljenoj na Američkom registru za rak relativni rizik od pojave kontralateralnog raka dojke u bolesnica koje su primile radioterapiju, u odnosu na

one koje ju nisu primile, iznosio je 1,09 (raspon 1,04 do 1,15).²⁴ U tkivima koja primaju dozu nižu od 1 Gy ne bilježi se veća pojavnost novih zloćudnih tumora induciranih zračenjem.

Osim o dozi zračenja rizik od pojave sekundarnoga zloćudnog tumora nakon radioterapije ovisi i o ostalim čimbenicima. Rizik je to manji što je dob bolesnica koje se liječe zračenjem veća. Rizik se povećava to više što je duže razdoblje od provedenog liječenja. U većini studija latentni period između zračenja i pojave novih primarnih zloćudnih tumora iznosio je oko 10 godina. Rizik je manji u bolesnica koje su liječene unatrag 20-ak godina u usporedbi s prije liječenim bolesnicama. Prema studiji temeljenoj na podacima iz Američkog registra za rak u bolesnica liječenih zračenjem nakon 1993. nije se bilježio povećani rizik u odnosu na one koje nisu primile radioterapiju.²⁴ Jedan od razloga je napredak tehnike zračenja koji je smanjio volumen ozračenih tkiva. Međutim novije tehnike zračenja nisu kod svih dijagnoza bile praćene smanjenjem rizika od razvoja novih zloćudnih tumora. Zračenje snopovima promjenjiva intenziteta povećava rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora u bolesnica s rakom pluća, glave i vrata i prostate, dok se ovakav učinak u bolesnica s rakom dojke ne bilježi.²⁶

Problem velikih studija s dugim razdobljem praćenja bolesnica koje podatke prikupljaju iz postojećih registara u dinamičkim promjenama je načina liječenja zbog čega je teško dobiti uniformnu skupinu na kojoj bi se napravilo ispitivanje. Iako je u velikom dijelu njih nađen povećan rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora nakon zračenja raka dojke, potrebno je naglasiti da apsolutna incidencija ostaje niska. Procjenjuje se da godišnji apsolutni rizik od pojave raka susjedne dojke iznosi 0,02%, a od pojave ostalih zloćudnih tumora tek 0,04%.²⁴ Ovakav mali apsolutni rizik te napredak tehnika zračenja razlog su što mnoge suvremene studije više ne pokazuju razlike u pojavnosti novih primarnih zloćudnih tumora u bolesnica koje su liječene radioterapijom u odnosu na one koje nisu. Npr. rezultati 25-godišnjeg praćenja u randomiziranoj studiji bolesnica liječenih poštednom kirurgijom dojke i zračenjem nasuprot liječnicima samo mastektomijom nisu pokazali razlike u pojavnosti novih primarnih zloćudnih tumora.²⁷ Nedavno provedena studija pokazala je da zračenje nakon poštednoga kirurškog zahvata, u usporedbi s kirurškim zahvatom kao jedinim načinom liječenja dukalnog *in situ* karcinoma dojke, ne povećava ukupni rizik od razvoja novih zloćudnih tumora.²⁸ Uzevši u obzir dosadašnje spoznaje ostaje, nepobitno da korist radioterapije nadilazi moguće rizike. Iako su rizici od pojave zloćudnih tumora izazvanih zračenjem maleni, liječnicima se savjetuje obratiti pozornost na simptome od strane sijela koja su pod povećanim rizikom od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora nakon zračenja, posebice u mlađih bolesnica, 10-ak godina nakon zračenja.

3. Učinak kemoterapije na rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora

Posljednjih godina došlo je do znatnih izmjena u liječenju raka dojke kemoterapijom. Prema sadašnjim smjernicama kemoterapija se provodi kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija kod bolesnica koje za to imaju odgovarajuću indikaciju. Nekadašnji kriterij pozitivnih limfnih čvorova više nije jedini kriterij za primjenu kemoterapije te se kemoterapija danas indicira i u dijela bolesnica s negativnim limfnim čvorovima. Terapija antraciklinima pokazala se uspješnijom u usporedbi s protokolom CMF (ciklofosamid, metotreksat,

5-fluorouracil), osobito u HER-pozitivnih zloćudnih tumora te znači preporuku prve kategorije. Učinak na poboljšani ishod uz liječenje antraciklinima izraženiji je ako se kombiniraju s taksanima.

Čini se da je učinak kemoterapije na razvoj novih primarnih zloćudnih tumora povezan većinom s razvojem leukemije inducirane kemoterapijom i mijelodisplastičnog sindroma.^{8,29} Od 3 026 pacijenata kod kojih je posljednjih desetljeća dijagnosticiran AML njih je 200 bilo izloženo citotoksičnim agensima, od kojih su 142 prethodno imala neki tip solidnoga zloćudnog tumora. U 52% slučajeva radi se o raku dojke.¹⁶ Lyman i suradnici nedavno su objavili pregledni članak o 25 randomiziranih studija koje su procjenjivale razliku rizika od razvoja AML/MDS-a u bolesnica koje su primale samo kemoterapiju u odnosu na one koje su uz kemoterapiju primale i G-CSF. U 53 mjeseca, koliki je bio medijan praćenja, kod 22 bolesnice u skupini koja je primala samo kemoterapiju odnosno, 43 bolesnice u skupini koja je primala kemoterapiju i G-CSF došlo je do razvoja AML/MDS-a. Procijenjen relativni rizik od posljednje je 1,92, dok je apsolutno povećanje rizika 0,41%. Istodobno je u istoj skupini zabilježeno smanjenje mortaliteta (RR=0,897; AR=3,40%).³⁰ Kako su upozorili Valentini i suradnici, slaba je točka ovih studija u činjenici da su bolesnice koje su primale G-CSF primile i intenzivnije doze kemoterapije te je teško ocijeniti utjecaj samog G-CSF-a. Uspoređujući rezultate dosadašnjih studija, čini se da primjena G-CSF-a, kao potporne mjere kojom je omogućena primjena intenzivnije adjuvantne kemoterapije, zbog mogućeg utjecaja na povećanje rizika od razvoja AML/MDS-a, treba biti oprezna i ograničena indikacijama za koje su dostupni čvrsti dokazi.¹⁶

Za ostale su solidne zloćudne tumore pojedine studije pokazale da kemoterapija čak smanjuje rizik od njihova nastanka. Tako je u studiji koju su proveli Schaaupveld i suradnici nađen smanjen ukupni rizik od razvoja svih novih primarnih nehematoloških zloćudnih tumora kod bolesnica koje su primale adjuvantnu kemoterapiju, a koje su u trenutku postavljene dijagnoze raka dojke bile mlađe od 50 godina. Moguće je objašnjenje protektivni učinak putem prerane depresije funkcije jajnika ili djelovanje na nove primarne zloćudne tumore u supkliničkoj fazi. Smanjenje rizika bilo je najveće za rak debelog crijeva.²⁵ Rubino i suradnici, kao i Yadav i suradnici, također su utvrdili da kemoterapija nije nepovoljno utjecala na ukupni rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora.^{31,32} U studiji koju su proveli Yadav i suradnici većina bolesnica primala je protokol CMF koji nije jasno povezan s leukemijom te su bolesnice imale znatno manju sklonost razvoju raka jajnika, vjerojatno zbog direktne supresije funkcije jajnika. To je moglo utjecati na ukupno smanjenje rizika od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora. Ne uključujući rak dojke, primijećen je dva puta niži rizik od razvoja novoga solidnog zloćudnog tumora kod bolesnica koje su primale kemoterapiju (1,7% vs. 0,7%).³²

4. Učinak hormonske terapije na rizik od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora

Hormonska se terapija rabi u liječenju hormonski ovisnih zloćudnih tumora dojke, i u adjuvantnom liječenju ranog raka dojke i u liječenju uznapredovale metastatske bolesti. Lijekovi koji se rabe smanjuju razinu estrogena u tijelu i blokiraju učinak estrogena na malignomske stanice. Ovisno o načinu djelovanja razlikuju se inhibitori aromataze, zatim selektivni modulatori estrogenskih receptora (tzv. SERM, ta-

moksifen) te lijekovi koji smanjuju izražaj estrogenskih receptora (fulvestrant). Budući da je tamoksifen selektivni antagonist estrogenskih receptora, na tkivu dojke izražava antiestrogenu djelovanje, dok na kostima, kardiovaskularnom sustavu i endometriju ima estrogeno djelovanje.

Endometrij izložen tamoksifenu pokazuje sklonost značajnim histološkim promjenama.³³ Brojne su studije pokazale da tamoksifen u liječenju raka dojke povećava rizik od razvoja raka endometrija.^{34,35} Veza tamoksifena i raka endometrija prvi put je opisana još 1985.³⁶ Velika studija Curtisa i suradnika objavljena 1996. potvrđuje navedenu vezu s relativnim rizikom 2 u odnosu na 1,2 kod bolesnica s rakom dojke koje nisu liječene tamoksifenom.³⁷ Ovaj nešto povećan rizik od razvoja raka endometrija kod žena koje nisu liječene tamoksifenom mogao bi se objasniti istim rizičnim čimbenicima za razvoj raka endometrija i dojke.³¹ Biološke karakteristike raka endometrija povezane s tamoksifenom mogle bi objasniti donekle lošiju prognozu tih zloćudnih tumora od onih sporadično nastalih.³⁸ Nađena je povezanost između kumulativne doze tamoksifena i raka endometrija, bez istog učinka na ostala sijela novih primarnih zloćudnih tumora.³¹

Posljednjih godina kod postmenopausalnih žena hormonska se terapija često započinje inhibitorima aromataze. Prema rezultatima brojnih studija oni uzrokuju manje nuspojave od tamoksifena. Tako je i incidencija raka endometrija manja prilikom liječenja inhibitorima aromataze nego kod uporabe tamoksifena.³⁹ Prošle godine provedena je randomizirana, dvostruko slijepa studija kontrolirana placebom o učinkovitosti eksemestana (inhibitor aromataze) u prevenciji raka dojke kod postmenopausalnih žena. Obuhvaćene su postmenopausalne žene starije od 35 godina s najmanje jednim od ovih rizičnih faktora: 60 godina ili starije, petogodišnji rizik od razvoja raka dojke po Gailovu modelu veći od 1,66%, prije dijagnosticiranja duktalna ili lobularna hiperplazija ili karcinom *in situ*, duktalni karcinom *in situ* i mastektomija. Randomizirano ih je sveukupno 4 560 s medijanom praćenja od 35 mjeseci. U tom je periodu 11 žena iz skupine koja je primala eksemestan i 32 žene iz placebo skupine oboljelo od invazivnog raka dojke (0,19% vs. 0,55%; HR, 0,35; 95% CI, raspon 0,18 do 0,70; p=0,002). Nuspojave su zabilježene u obje skupine, 88% u grupi koja je primala eksemestan te 85% u placeboj grupi (p=0,003). Nije bilo značajne razlike u incidenciji drugih zloćudnih tumora (50 [2,2%] vs. 44 [2,0%]) niti u razdoblju kada su bili dijagnosticirani (1,8 god. vs. 1,6 godina).⁴⁰

U postmenopausalnih žena kod kojih je zabilježena progresija nakon primijenjene endokrine terapije, učinkovitost se pokazao i fulvestrant. Prema dosadašnjim saznanjima terapija fulvestrantom ne uzrokuje zadebljanje endometrija.⁴¹ U premenopausalnih bolesnica hormonsko liječenje uglavnom uključuje davanje tamoksifena. Adjuvantno liječenje tamoksifenom u ovih žena smanjuje smrtnost i incidenciju povrata bolesti, ipsilateralno te u kontralateralnu dojku.⁴²

Genska podloga razvoja multiplih primarnih zloćudnih tumora

Dobro je poznato da u obiteljima u kojima se prenosi mutacija gena BRCA 1 i BRCA 2 postoji značajno veći rizik od razvoja raka dojke i raka jajnika. Pokazalo se da mutacija ovih gena povećava rizik od razvoja i drugih zloćudnih tumora, i to ponajprije raka pankreasa⁴³ i prostate.^{44,45} Prošle je godine objavljen pregledni članak o mutacijama gena BRCA 1 i BRCA 2 u kojemu je sažeta važnost otkrivanja ovih mutacija sa svrhom boljeg probira bolesnica koje su pod povećanim rizikom.⁴⁶ Haffty i suradnici u svojoj su stu-

Tablica 1. Rizik od razvoja novoga primarnog zloćudnog tumora nakon karcinoma dojke, neovisno o modalitetu liječenja (pregled važnih studija)

Table 1. Risk of new primary malignancies after breast cancer, independent of treatment modalities (review of important studies)

Izvor Source	Sijelo novoga primarnog zloćudnog tumora Sites of new primary malignancy	Broj zabilježenih slučajeva Number of recorded cases	Sir*	Broj ispitanica (ukupan broj novih zloćudnih tumora) Number of subjects (total number of new malignancies)	Referenca Reference
Berrington de Gonzalez i sur./et al. (isključeni tumori dojke) (excluded breast tumors)	Pluća/Lungs	814	1,21	328 691 (2 929)	24
	Endometrij/Endometrium	421	1,40		
	Kolon/Colon	364	0,94		
	Jajnik/Ovary	219	1,43		
	Melanom/Melanoma	125	1,06		
	Mokračni mjehur /Urinary bladder	125	1,10		
Morris Brown i sur./et al. (isključene hematološke malignosti i tumori dojke) / (excluded hema- tologic and breast tumors)	Kolon/Colon	3352	1,12	376 825 (23 158)	55
	Trup maternice/Uterine corpus	2526	1,41		
	Pluća/Lungs	2104	1,25		
	Jajnik/Ovary	1967	1,38		
	Želudac/Stomach	1789	1,28		
Schaapveld i sur./et al. (isključeni tumori dojke i nemelanomski tumori kože) / (excluded breast tumors and non-melanoma skin tumors)	Kolon/Colon	436	1,14	58 068 (2 578)	25
	Trup maternice/Uterine corpus	310	1,91		
	Pluća/Lungs	301	1,22		
	Jajnik/Ovary	201	1,52		
	Melanom/Melanoma	164	1,69		
Lee i sur./et al. (isključeni tumori dojke i melanomi) / (excluded breast tumors and melanoma)	Kolon i rektum /Colon and rectum	151	0,92	53 783 (1 085)	11
	Pluća/Lungs	122	1,07		
	Vrat maternice/Cervix	112	0,71		
	Jetra/Liver	109	0,94		
	Trup maternice/Uterine corpus	84	2,75		
Langballe i sur./et al. (isključeni tumori dojke; žene liječene samo kirurški) / (excluded breast tumors; women were treated only surgically)	Pluća/Lungs	57	1,1	15 290 (343)	13
	Jajnik/Ovary	38	1,8		
	Trup maternice/Uterine corpus	36	1,5		
	Kolon i rektosigmoid /Colon and rektosigmoid	34	1,1		
	Rektum/Rectum	23	1,5		
C. Rubino i sur./et al. (isključeni tumori dojke i nemelanomski tumori kože) / (excluded breast tumors and non-melanoma skin tumors)	Maternica/Uterus	45	1,9	4 416 (193)	10
	Kolon i rektum /Colon and rectum	35	1,1		
		19	2,0		
	Jajnik/Ovary	14	3,1		
	Leukemija/Leukemia	11	13,0		
	Meko tkivo/Soft tissue	11	1,2		
	Želudac/Stomach				

*SIR = Standardized Incidence Ratio

diji pokušali procijeniti povezanost mutacija BRCA 1 i BRCA 2 s dobi, obiteljskom anamnezom i eventualnim povećanjem rizika od razvoja novih primarnih zloćudnih tumora u bolesnica s rakom dojke. Mutacije BRCA 1 i BRCA 2 nadalje su klasificirane kao mutacije divljeg tipa (WT), varijante mutacija neodređenog značaja (VUS) ili štetne mutacije (DEL). U razdoblju od 10 godina rizik od razvoja novoga primarnog malignoma nakon raka dojke bio je dva puta veći u skupini koja je imala mutaciju DEL u odnosu na skupinu koja je imala WT, odnosno mutaciju VUS. Čini se da je mutacija VUS mnogo češće pratila mutacije WT, što govori u prilog tomu da su mutacije VUS većinom nefunkcionalne te u manjoj mjeri povezano s pojavnosti zloćudnih tumora unutar određenih obitelji.⁴⁷ Osim mutacija BRCA za mutacije još nekih gena poznato je da u manjoj mjeri utječu na povećan rizik od razvoja multiplih zloćudnih tumora. Tako mutacija na malignomskom proteinu p53 (TP53), poznata kao Li-Fraumenijev sindrom, povećava rizik od razvoja ponajprije raka dojke, sarkoma, zloćudnih tumora mozga i nadbubrežne žlijezde.⁴⁸ Coulet i suradnici u svojoj su studiji pokazali da je u obiteljima s

povećanom incidencijom raka dojke i jajnika, bez prisutne mutacije gena BRCA 1 i BRCA 2, često prisutna mutacija gena RAD51C te bi u ovih obitelji trebala biti dio genskog probira.⁴⁹ Potvrđen je i povećan rizik od razvoja više primarnih zloćudnih tumora u ljudi koji su nosioci mutacije na genu MMR (mismatch repair), među kojima i za rak dojke (standardized incidence ratio, SIR=3,95), rak endometrija (SIR=30,62), kolorektalni rak (SIR=20,48), rak jajnika (SIR=18,81), rak bubrega (SIR=11,22), rak gušterače (SIR=10,68), rak želuca (SIR=9,78) te rak mokraćnog mjehura (SIR=9,51).⁵⁰ Nadalje, značajan porast incidencije melanoma kod žena oboljelih od raka dojke u odnosu na zdravu populaciju upućuje na povezanost ovih neoplazma s mutacijama BRCA2 i CDKN2A.^{51,52} Mutacija CDKN2A 113ins-Arg povezana je s povećanim rizikom od razvoja multiplih melanoma, raka gušterače i dojke.⁵³

Veći broj gena mogao bi imati ulogu u nastanku multiplih primarnih zloćudnih tumora, što govori u prilog tomu da mnogi zloćudni tumori, barem u genetskom smislu, dijele iste faktore rizika čije bi bolje poznavanje dovelo do bolje definiranog probira, ranijeg dijagnosticiranja, usmjerenije-

ga terapijskog pristupa i općenito redukcije rizika od razvoja novih zloćudnih tumora u tim rizičnim skupinama.

Zaključak

Brojni se izazovi nalaze pred liječnicima uključenima u dugogodišnje praćenje preživjelih nakon dijagnoze raka dojke, i u smislu samog praćenja (follow-up) i u općenitom optimiziranju zdravstvenog stanja te populacije. Dugotrajno praćenje nakon dijagnoze raka dojke obično zahtijeva multidisciplinarni pristup kako bi se zadovoljili brojni zahtjevi, i u *sensu stricto* onkološkom praćenju i u rješavanju brojnih menopausalnih, psihoseksualnih i ostalih zdravstvenih tegoba.⁵⁴ Godišnje se probirne mamografije preporučuju za otkrivanje novih zloćudnih tumora dojke. Kod jedne od dvadeset žena oboljelih od raka dojke, unutar 10 godina od postavljanja dijagnoze, pojaviti će se novi primarni zloćudni tumor čije sjelo nije dojka. Prikaz važnijih studija koje su se bavile ovom temom pregledno je dan u tablici 1. Redoviti i pažljivi liječnički pregledi, osobito u slučaju pojave novih simptoma, važni su za otkrivanje udaljenog rasapa bolesti. Liječnici bi trebali posebnu pozornost obratiti na ginekološke, gastrointestinalne simptome te simptome urinarnog trakta. Detaljno utvrđivanje rizika od razvoja pojedinih vrsta zloćudnih tumora kod žena koje su već imale rak dojke pomaže u razjašnjavanju mehanizama koji se nalaze u podlozi pojave zloćudnih tumora na više primarnih sjela. Isto vrijedi bilo da je riječ o zajedničkim nasljednim čimbenicima, mogućim zajedničkim okolišnim rizičnim čimbenicima ili o neželjenim nuspojavama specifičnog onkološkog liječenja.

LITERATURA

- Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva F, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. *Lancet* 2009;373:1463–79.
- Registar za rak. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. URL: <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm> (20.03.2012.)
- Buzdar A, Hunt K, Buchholz TA, Taylor SH, Hortobagyi GN, Hess KR. Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *ASCO Breast 2010*. http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=100&abstractID=60172, (20.03.2012.)
- International Agency for Research on Cancer. URL: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2002/pr139.html> (20.03.2012.)
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK *i sur*. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784–92.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho AP *i sur*. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. National Cancer Institute: Bethesda, MD 2008. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E *i sur*. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda, Maryland: National Institute of Health; 2006. Publ. No. 05–5302.
- Mellemkjaer L, Friis S, Olsen JH *i sur*. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2006;118:2285–9.
- Clarke M, Collins R, Darby S *i sur*. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
- Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Lê MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2000;61:183–95.
- Lee KD, Chen SC, Chan CH *i sur*. Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10): 2647–55.
- Soerjomataram I, Louwman WJ, van der Sangen MJ, Roumen RM, Coebergh JW. Increased risk of second malignancies after in situ breast carcinoma in a population-based registry. *Brit J Cancer* 2006;95:393–7.
- Langballe R, Olsen JH, Andersson M, Mellemkjaer L. Risk for second primary non-breast cancer in pre- and postmenopausal women with breast cancer not treated with chemotherapy, radiotherapy or endocrine therapy. *Eur J Cancer* 2011;47:946–52.
- Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H. Radiation induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit J Cancer* 2004;91:868–72.
- Kirova YM, De Rycke Y, Gambotti L, Pierga JY, Asselain B, Fourquet A. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. *Brit J Cancer* 2008;98:870–4.
- Valentini CG, Fianchi L, Voso MT, Caira M, Leone G, Pagano L. Incidence of acute myeloid leukemia after breast cancer. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011069.
- BreastCancer.org. URL: http://www.breastcancer.org/treatment/radiation/when_appropriate.jsp (20.03.2012.)
- National Guideline Clearinghouse. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14248> (20.03.2012.)
- Vilarino-Varela M, Chin YS, Makris A. Current indications for post-mastectomy radiation. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 5.
- The National Comprehensive Cancer Network. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (20.03.2012.)
- Berrington de Gonzales A, Curtis RE, Gilbert E *i sur*. The proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a prospective cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12(4):353–60.
- Maddams J, Parkin DM, Darby SC. The cancer burden in the United Kingdom in 2007 due to radiotherapy. *Int J Cancer* 2011;129(12): 2885–93.
- Zhang W, Becciolini A, Biggeri A *i sur*. Second malignancies in breast cancer patients following radiotherapy: a study in Florence, Italy. *Breast Cancer Res* 2011;13(2):R38.
- Berrington de Gonzales A, Curtis RE, Berg CD *i sur*. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Brit J Cancer* 2010;102:220–6.
- Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ *i sur*. Risk of new primary non-breast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1239–46.
- Stathakis S, Roland T, Papanikolaou N *i sur*. A prediction study on radiation-induced second malignancies for IMRT treatment delivery. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(2):141–8.
- Simone NL, Dan T, Shih J *i sur*. Twenty-five year results of the national cancer institute randomized breast conservation trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(1):197–203.
- Shaitelman SF, Grills IS, Kestin LL *i sur*. Rates of second malignancies after definitive local treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1244–51.
- Bernard-Marty C, Mano M, Paesmans M *i sur*. Second malignancies following adjuvant chemotherapy: 6-year results from a Belgian randomized study comparing cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with an anthracycline-based regimen in adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14: 693–8.
- Lyman GH, Dale DC, Wolff DA *i sur*. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914–24.
- Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Lê MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer* 2003;89:840–46.
- Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, Ghoshal S, Kapoor R, Kumar R. Non-breast second malignancies after treatment of primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1489–92.
- Pérez-Medina T, Salazar FJ, San-Frutos L *i sur*. Hysteroscopic dynamic assessment of the endometrium in patients treated with long-term tamoxifen. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(3):349–54.
- Negoitã M, Terinte C, Mihailovici MS. Tamoxifen and endometrial pathology. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010;114(4):1114–7.
- Karimi Zarchi M, Behtash N, Sekhavat L, Dehghan A. Effects of tamoxifen on the cervix and uterus in women with breast cancer: experience with Iranian patients and a literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10(4):595–8.
- Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:237–8.
- Curtis RE, Boice JD, Shriner DA *i sur*. Second cancers after adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;8:332–4.
- Yasue A, Hasegawa K, Udagawa Y. Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity. *Hum Cell* 2011;24(2): 65–73.
- Tomao F, Spinelli G, Vici P *i sur*. Current role and safety profile of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(8):1253–63.
- Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE *i sur*. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364 (25):2381–91.

41. *Croxtall JD, McKeage K.* Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs* 2011;71(3):36–80.
42. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451–67.
43. *Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM i sur.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer* 2012;118(2):493–9.
44. *Castro E, Eeles R.* The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14(3):409–14.
45. *Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M i sur.* Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012 Apr 19. doi:10.1038/bjc.2012.146. [Epub ahead of print]
46. *Bougie O, Weberpals JL.* Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *Int J Surg Oncol* 2011;2011: 374012.
47. *Haffty BG, Choi DH, Goyal S i sur.* Breast cancer in young women (YBC): prevalence of BRCA1/2 mutations and risk of secondary malignancies across diverse racial groups. *Ann Oncol* 2009;20(10): 1653–9.
48. *Kast K, Krause M, Schuler M i sur.* Late onset Li-Fraumeni syndrome with bilateral breast cancer and other malignancies: case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2012;12(1):217.
49. *Coulet F, Fajac A, Colas C i sur.* Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet* 2012; 22:9999(999A). doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x. [Epub ahead of print]
50. *Win AK, Young JP, Lindor NM i sur.* Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30(9):958–64.
51. *Stracci F, D'Alò D, Cassetti T, Scheibel M, La Rosa F.* Incidence of multiple primary malignancies in women diagnosed with breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(6):661–3.
52. *Goggins W, Gao W, Tsao H.* Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2004;111(5):792–4.
53. *Borg A, Sandberg T, Nilsson K i sur.* High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(15):1260–6.
54. *Brennan ME, Houssami N.* Overview of long term care of breast cancer survivors. *Maturitas* 2011;69:106–12.
55. *Morris Brown L, Chen BE, Pfeiffer RM i sur.* Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:439–51.

SINDROM MIŠIĆA PIRIFORMISA: ETIOLOGIJA, PATOGENEZA, KLINIČKE MANIFESTACIJE, DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA I TERAPIJA

PIRIFORMIS MUSCLE SYNDROME: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Sindrom mišića piriformisa – etiologija, dijagnoza, liječenje

Sažetak. Termin piriformisni sindrom (PS), koji je uveo Robinson 1947. godine, označava skup znakova i simptoma uzrokovanih poremećajima mišića piriformisa (MP). Budući da poremećaji MP-a dovode do iritacije/kompresije anatomskih struktura koje prolaze ispod njegova trbuha, glavni klinički znakovi i simptomi PS-a zapravo su klinički znakovi i simptomi iritacije/kompresije živčanih i vaskularnih struktura koje prolaze kroz foramen infrapiriforme: ishijadični živac/IŽ, n. gluteus inferior, n. cutaneus femoris posterior, n. pudendus, a. i v. glutea inferior te a. i v. pudenda interna. U kliničkoj slici obično dominiraju znakovi i simptomi iritacije/kompresije IŽ-a (iritacija IŽ-a→bol u križima i stražnjici, ishialgija, parestezije u distribuciji IŽ-a; kompresija IŽ-a→bol u križima i stražnjici, ishialgija, parestezije i neurološki deficit u distribuciji IŽ-a). Iritacija/kompresija drugih struktura može rezultirati ovim znakovima i simptomima: n. gluteus inferior→atrofija glutealnih mišića; n. cutaneus femoris posterior→bol, parestezije i smetnje osjeta u stražnjem dijelu bedra; n. pudendus→pudendalna neuralgija, bol tijekom seksualnog odnosa (dispareunija), seksualna disfunkcija, teškoće s mokrenjem i stolicom; a. glutea inferior→ishemijska bol u stražnjici; a. pudenda interna→ishemijska bol u području vanjskih spolnih organa, medice i rektuma, seksualna disfunkcija, teškoće s mokrenjem i stolicom; v. glutea inferior→venska staza u glutealnom području; v. pudenda interna→venska staza u području vanjskih spolnih organa i rektuma. Funkcijski/neorganski i organski poremećaji MP-a mogu uzrokovati PS: spazam, skraćenje, hipertrofija, anatomske varijacije, edem, fibroza, adhezije, hematoma, atrofija, cista, burzitis, apsces, miozitis osifikans, endometriozna, tumori (funkcijski poremećaji: spazam i skraćenje MP-a). Najčešći uzroci PS-a su spazam, skraćenje i hipertrofija MP-a te anatomske varijacije MP-a i IŽ-a. U 5–6% bolesnika s križboljom i/ili unilateralnom ishialgijom uzrok boli su poremećaji MP-a. Dijagnoza PS-a može se postaviti na temelju anamneze, kliničke slike, kliničkog pregleda, EMNG-a, periishijadične anestetičke blokade MP-a i radioloških pretraga (MR zdjelice/MP-a; MR neurografija LS pleksusa i IŽ-a). Terapija PS-a uključuje medikamentnu terapiju, modifikaciju aktivnosti, fizikalnu terapiju, kineziterapiju, akupunkturu, terapijske periishijadične blokade, injekcije botulinog toksina i kirurški tretman (tenotomija MP-a, neuroлиза IŽ-a).

* Privatna liječnička ordinacija (Vjekoslav Grgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10000 Zagreb, e-mail: vjekoslav.grgic@zg.t-com.hr
Primljeno 8. veljače 2011., prihvaćeno 18. srpnja 2011.