

Združenje za senologijo SZD

in

Onkološki inštitut Ljubljana

ŠOLA RAKA DOJK

ZBORNIK PRISPEVKOV

Ljubljana, 3. oktober 2019

Strokovno srečanje:
ŠOLA RAKA DOJK
Zbornik prispevkov

Organizacijski odbor:

Simona Borštnar, Cvetka Grašič Kuhar, Amela Duratović Konjević, Kristijana Hertl, Anja Kovač, Tanja Marinko, Andraž Perhavec, Zvezdana Vukmirović

Strokovni odbor:

Nikola Bešič, Simona Borštnar, Cvetka Grašič Kuhar, Barbara Gazić, Kristijana Hertl, Tanja Marinko, Erika Matos, Janez Žgajnar

Recenzenti:

Romana Eržen Jakšič, Gorana Gašljević, Marko Hočevar, Marija Snežna Paulin Košir, Branko Zakotnik

Urednici:

Amela Duratović Konjević, Simona Borštnar

Lektorica:

Amela Duratović Konjević

Založnik:

Združenje za senologijo SZD

Izdajatelj:

Združenje za senologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Oblikovanje in tisk:

Medium d.o.o.

Naklada:

300

Ljubljana, oktober 2019

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.19-006(082)

ŠOLA raka dojk (2019 ; Ljubljana)

Zbornik prispevkov / Šola raka dojk, Ljubljana, 3. oktober 2019 ; [urednici Amela Duratović Konjević, Simona Borštnar] ; [izdajatelj] Združenje za senologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana. - Ljubljana : Združenje za senologijo SZD, 2019

ISBN 978-961-6956-98-7

1. Duratović Konjević, Amela
COBISS.SI-ID 301744640

ŠOLA RAKA DOJK

ZBORNİK PRISPEVKOV

Vsebina

EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJK	6
Vesna Zadnik	
DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA	10
Maksimilijan Kadivec, Katja Jarm, Mateja Krajc	
INDIKACIJE ZA SLIKOVNE PREISKAVE PRI RAKU DOJK	16
Kristijana Hertl	
DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI RAKU DOJK	24
Maja Marolt Mušič	
CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK	29
Veronika Kloboves Prevodnik	
PATOHISTOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK	36
Barbara Gazić	
PRISTOP K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK	46
Simona Borštnar	
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK	52
Janez Žgajnar	
REKONSTRUKCIJA DOJK	58
Uroš Ahčan	
DOPOLNILNO OBSEVANJE RAKA DOJK	68
Tanja Marinko	
DELITEV IN PODTIPI RAKA DOJK	73
Domen Ribnikar	

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA DOJK	78
Cvetka Grašič Kuhar	
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA RAKA DOJK	86
Erika Matos	
OBSEVANJE PRI RAZSEJANEM RAKU DOJK	95
Andreja Gojkovič Horvat	
DEDNI DEJAVNIKI, POVEZANI Z RAKOM DOJK	100
Mateja Krajc, Ana Blatnik	
REHABILITACIJA BOLNIC Z RAKOM DOJK	107
Nikola Bešić	
SLEDENJE BOLNIC Z RAKOM DOJK	117
Andraž Perhavec	
VLOGA ORGANIZACIJ BOLNIC	122
Tanja Španić	

Epidemiologija raka dojk

Izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka

Povzetek

Po ocenah je leta 2018 za rakom dojk na svetu zbolelo več kot dva milijona žensk, umrlo pa nekaj več kot pol milijona. Breme raka dojk v Sloveniji je v primerjavi z Evropo nekoliko pod povprečjem. V obdobju 2012–2016 je v Sloveniji povprečno letno za rakom dojk zbolelo 1.334 žensk (128,3/100.000), umrlo pa jih je 400 (38,4/100.000). Ob koncu leta 2016 je med nami živelo 17.316 bolnic, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka dojk. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnic, zbolelih v letih 2012–2016, je bilo 87,7-%.

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk poleg spola in starosti uvrščamo še poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, izpostavljenost nekaterim fizikalnim in kemijskim dejavnikom iz okolja ter vse dejavnike, ki večajo raven telesnih estrogenov. Zelo majhen delež rakov dojk (do 5 %) pripisujemo dednim mutacijam genov *BRCA1* in *BRCA2*.

Rak dojk v svetu in v Sloveniji

Rak dojk je (izvzemši nemelanomski kožni rak) drugi najpogostejši rak pri obeh spolih skupaj in daleč najpogostejši rak pri ženskah tako v razvitem kot nerazvitem svetu. Moški rak dojk spada med redke bolezni. Incidenca je pri moških približno stokrat manjša v primerjavi z ženskami in tako s populacijskega nivoja zanemarljiva, zato se bomo v tem prispevku osredotočili le na raka dojk pri ženskah.

Po ocenah je leta 2018 za rakom dojk na svetu zbolelo več kot dva milijona žensk, kar je četrтина vseh zbolelih za rakom. Razlike med regijami so relativno majhne, do štirikratne. Najvišje so incidence v Avstraliji, Severni Ameriki in Zahodni Evropi. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (star evropski standard) za leto 2018 je bila v Evropi 113,6 zbolelih na 100.000 prebivalc. Slovenija je z vrednostjo 93,4/100.000 nekaj pod evropskim povprečjem, najvišja pa je bila incidenca v Belgiji (154,7/100.000). Rak dojk je prvi vzrok smrti zaradi raka pri ženskah v nerazvitem svetu, v razvitem svetu je za pljučnim rakom na drugem mestu. Letno na svetu zaradi raka dojk um-

re 522.000 žensk. Največje starostno standardizirane umrljivostne stopnje so zabeležene v Srednji Afriki, Južni Ameriki in Mikroneziji. Razlike v umrljivosti med razvitim in nerazvitim svetom so, predvsem na račun precej boljšega preživetja v razvitem svetu, manjše kot pri incidenci. Ocenjena povprečna starostno standardizirana umrljivostna stopnja (star evropski standard) za leto 2018 je bila v Evropi 21,4 umrlih na 100.000 prebivalc. Slovenija je z vrednostjo 20,1/100.000 nekaj pod evropskim povprečjem, najvišja je bila umrljivost na Hrvaškem (27,3/100.000), najnižja pa v Španiji (15,4/100.000).

Slovenske podatke povzemamo iz publikacij Registra raka Republike Slovenije in njegovega portala Slora. V obdobju 2012–2016 je v Sloveniji povprečno letno za rakom dojk zbolelo 1.334 žensk (128,3/100.000), umrlo pa jih je 400 (38,4/100.000). V zadnjih letih incidenca raka dojk raste za približno 1,5 % letno; groba umrljivostna stopnja se v zadnjih desetih letih ni značilno spremenila, starostno standardizirana pa se je zmanjševala za 2,5 % letno. Ob koncu leta 2016 je med nami živelo 17.316 bolnic, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka dojk; 1.352 jih je zbolelo v zadnjem letu, 4.570 pa v zadnjih petih letih. Najmlajše bolnice zbolijo v tretjem desetletju življenja. Število bolnic se s starostjo veča, najbolj pa so ogrožene ženske v starosti 60–70 let. Pri raku dojk se krivulja logaritmiranih starostno specifičnih incidenčnih stopenj tipično razlikuje od te krivulje pri ostalih pogostih rakih ali vseh rakih skupaj: pri večini rakov opažamo log-linearni trend incidence in starosti, pri raku dojk pa se pri starosti približno 50 let rast krivulje ustavi, pri najvišjih starostih pa se lahko celo zasuka navzdol; v angleški terminologiji jo poimenujejo kot Clemensova kljuka. V Sloveniji smo nekaj več kot polovico bolnic, zbolelih med leti 2012 in 2016, diagnosticirali z omejeno boleznijo, približno tretjina bolnic je imela ob ugotovitvi bolezni v razširjenem stadiju, 7 % pa v razsejanem. Stadij ni bil določen v manj kot 1 % primerov. Delež bolnic, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje, zagotovo v največji meri prav zaradi uvedbe presejalnega programa DORA, ki je nekaterim ženskam v Sloveniji na voljo od leta 2008, vsem pa od leta 2018.

Rak dojk spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Conocord-3 so ugotovili, da se petletno preživetje bolnic v nekaterih evropskih državah (Islandija, Švedska, Finska ...) že približuje 90 %. Slovenija se na tej lestvici zbolelih med leti 2010 in 2014 uvršča malo pod polovico vseh evropskih držav. Preživetje bolnic z rakom dojk se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma veča. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnic, zbolelih v letih 2006–2011, je bilo 84,7-%, tistih zbolelih pet let kasneje (2012–2016) pa 87,7-%. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno relativno preživetje

bolnic z omejenim stadijem že več kot 95-odstotno, tistih z razsejano boleznijo pa komaj 20-odstotno. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo mlajše od 50 let za 10 % večje relativno preživetje kot stare 75 let in več.

Nevarnostni dejavniki raka dojk

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk poleg spola in starosti uvrščamo še poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, izpostavljenost nekaterim fizikalnim in kemijskim dejavnikom iz okolja ter vse dejavnike, ki večajo raven telesnih estrogenov. Zelo majhen delež rakov dojk (do 5 %) pripisujemo dednim mutacijam genov *BRCA1* in *BRCA2*. Danes je prepoznanih še veliko srednje in nizko prebojnih genov, vendar njihova vloga pri nastanku raka dojk še ni dokončno razjasnjena. Posledice izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju in kemikalijam iz okolja (organskim klorovim spojinam, nekaterim insekticidom, polikloriranim bifenilom ...) so odvisne predvsem od starosti v času izpostavljenosti: največjo ogroženost so ugotovili pri tistih, ki so bile izpostavljene v času menarhe.

Reproduktivni dejavniki tveganja raka dojk so številni, vendar imajo le redki relativno tveganje večje od dve. Med klasične reproduktivne dejavnike tveganja raka dojk, pri katerih je povišana raven endogenih estrogenov, spadajo: zgodnja menarha, pozna menopavza, nerodnost, pozen prvi porod, majhno število otrok ter kratek kumulativni čas dojenja. Z rakom dojk so bolj ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo pred 11. letom, izgubile pa so jo starejše, po 50. letu, ter tiste, ki so prvič rodile po 30. letu. Posredno zvišujejo raven estrogenov še debelost pri pomenopavznih ženskah ter prekomerno uživanje alkohola. Telesna dejavnost in debelost v premenopavzi naj bi tveganje raka dojk zmanjševali. Zmerno večata nevarnost raka dojk tudi oralna hormonska kontracepcija in hormonsko nadomestno zdravljenje. Največje tveganje imajo uporabnice kombiniranega estrogensko-progesteronskega hormonskega nadomestnega zdravljenja, tveganje pri oralni kontracepciji pa ni odvisno od časa jemanja in vrste preparata.

Reference

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, International Agency for Research on Cancer <https://gco.iarc.fr/today>.
2. ECIS - European Cancer Information System <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.

3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017;51(1):47-55.
4. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. *Cancer Epidemiology and Prevention* 4th edition. Oxford University Press, New York 2018, pp. 861-888.
5. Adami HO, Hunter DJ, Lagiou P, Mucci L. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, New York 2018, pp. 381-420.

Državni presejalni program za raka dojk DORA

Mag. Maksimilijan Kadivec, dr. med.

Katja Jarm, dr. med.

doc. dr. Mateja Krajc, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Program DORA

Povzetek

Državni program DORA (DOjka in RAK) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojk s presejalno mamografijo za ženske v starosti 50 do 69 let. Za organizirano presejanje je značilno aktivno vabljenje žensk, digitalna mamografija, informacijska podpora presejalnih postopkov, predpisana merila kakovosti po evropskih smernicah, dvojno odčitavanje mamogramov, multidisciplinarni sestanki, usmerjeno izobraženo osebje, obveščanje o izvidih v najkrajšem možnem času, poudarek na prijaznem odnosu do žensk. Program DORA je z izvajanjem začel v manjšem obsegu na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) leta 2008 in se je od takrat postopno širil. Slikanje žensk v programu DORA se od aprila 2018 izvaja na področju celotne Slovenije na skupno 21 digitalnih mamografih, to pomeni v vseh območnih enotah ZZZS. Od začetka vabljenja v program DORA aprila 2008 do decembra 2018 je bilo na slikanje povabljenih 374.749 žensk, nekatere večkrat za več presejalnih krogov, povprečna udeležba žensk je bila 73-odstotna, odkritih je bilo 2.415 rakov dojk. Program DORA deluje po Evropskih smernicah kakovosti, ki so predpisane v Standardih in postopkih delovanja programa DORA, ki so del Programskih smernic presejalnega programa.

Uvod

V Sloveniji in tudi drugod v Evropi je rak dojk najpogostejši rak pri ženskah. Vsako leto v Sloveniji za rakom dojk zbolijo več kot 1.200 žensk, med njimi ima samo polovica ob diagnozi bolezni v omejenem stadiju. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se večja – leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih 36 % primerov, leta 2012 pa 51 %.

Mednarodna agencija za raziskave raka (IARC) je leta 2002 potrdila, da je dovolj dokazov za to, da presejalni programi lahko zmanjšajo umrljivost za rakom

dojk v ciljni populaciji žensk v starosti 50 do 69 let za 25 %. Zato je leta 2003 Svet Evropske unije priporočil državam članicam vzpostavitev presejalnih programov za raka, in sicer za raka dojk, materničnega vratu ter danke in debelega črevesa.

Priprave na vzpostavitev presejanja za raka dojk v Sloveniji so potekale od leta 2003. Leta 2007 je organizacijo državnega programa DORA potrdil Zdravstveni svet, in sicer centralizirano obliko programa z dvema presejalno-diagnostičnima centroma in mobilnimi presejalnimi enotami, ki bi krožile po državi. Upravljalavec in izvajalec programa je Onkološki inštitut Ljubljana. Prve ženske iz Osrednjeslovenske regije so bile v presejalnem programu DORA slikane aprila 2008.

Kasneje je bil koncept izvajanja programa DORA zaradi zaostrenih finančnih razmer v državi in racionalnega načrtovanja javnih sredstev spremenjen in pripravljen je bil nov dokument z opredeljenimi standardi, dejavnostmi in organiziranostjo programa – Strateški načrt programa DORA 2015–2020. Širitev programa DORA na območje celotne Slovenije oziroma na vse območne enote ZZZS je v skladu s tem načrtom potekala do aprila 2018, ko so bili v program vključeni presejalni centri po državi. Danes presejalni centri programa DORA delujejo v skupno 13 javnih zdravstvenih ustanovah. Dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje žensk za področje osrednje in zahodne Slovenije izvaja presejalno-diagnostični center na OI, od decembra 2018 pa presejalno-diagnostični center za vzhodno Slovenijo deluje na Univerzitetnem kliničnem centru Maribor.

Presejalni program za raka dojk DORA

Organiziranost programa DORA

Program DORA je državni organizirani presejalni program za raka dojk, ki ga organizira Onkološki inštitut Ljubljana (OI) v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in ZZZS. Program omogoča ženskam med 50. in 69. letom vsaki dve leti pregled z mamografijo z vnaprejšnjim vabljenjem, kjer gre za slikanje dojk z rentgenskimi žarki. Presejanje je pregledovanje navidezno zdravih ljudi s čimbolj preprosto preiskavo, da bi med njimi odkrili tiste, ki imajo morda zgodnjo obliko bolezni, in da bi jih začeli čimprej zdraviti. Presejalna dejavnost v programu DORA pomeni, da s preprosto in učinkovito metodo – mamografijo – redno preiskujemo zdrave ženske v določenem starostnem obdobju, da bi med njimi odkrili tiste, ki imajo klinično netipne in subjektivno nezaznavne tumorje dojk, katerih zdravljenje je manj invazivno in bistveno uspešnejše.

Dolgoročni cilj presejanja je zmanjšati umrljivost za rakom dojke v ciljni populaciji žensk za 25 do 30 %.

Program DORA poteka v vseh območnih enotah OE ZZS: Ljubljana, Kranj, Nova Gorica, Koper, Novo mesto, Krško, Celje, Ravne na Koroškem, Maribor in Murska Sobota. Presejalno slikanje poteka na 21 mamografskih aparatih, od katerih se večina nahaja v stacionarnih presejalnih centrih, trije pa v mobilnih enotah.

Potek presejanja v programu DORA

V program DORA vabimo ženske v starosti 50–69 let s stalnim ali začasnim prebivališčem v omenjenih OE ZZS. Vabljenje žensk poteka aktivno, vsaka ženska dobi na dom osebno vabilo, v katerem so že določeni kraj, datum in ura presejalne mamografije. Ženski, ki se ne odzove na vabilo, čez en mesec ponovno pošljemo vabilo. Ženske imajo prek kontaktov programa DORA tudi možnost prenaročanja ali samonaročanja. V presejalnem centru žensko sprejme zdravstveni administrator, diplomirani radiološki inženir (DRI) pa opravi presejalno mamografijo in slike takoj po preiskavi pošlje po internetni povezavi v centralni računalniški arhiv DORA. Vsako mamografsko sliko neodvisno odčitata dva radiologa. Kadar oba ocenita, da v dojkah ni nejasnih sprememb, ženska prejme domov obvestilo o normalnem izvidu. V program je ponovno povabljena čez dve leti. Ob neskladju izvidov dveh radiologov slike pregleda še tretji, odgovorni radiolog, kar imenujemo konsenz. O rezultatu mamografije je ženska obveščena v petih delovnih dneh. Če je na mamogramu vidna nejasna sprememba, ženska opravi dodatne preiskave pri radiologu: neinvazivne preiskave (povečava s kompresijo, dodatne projekcije, tomosinteza dojke ali ultrazvočni pregled ali magnetnoresonančno slikanje) in/ali invazivne preiskave (debeloigelna biopsija). O izvidih dodatnih preiskav, morebitni operaciji in rezultatih kirurškega zdravljenja odloča na timskih sestankih multidisciplinarna skupina, ki jo sestavljajo: radiolog, patolog, kirurg, radiološki inženir, medicinska sestra. Ženska, ki je bila slikana v presejalnem programu DORA, najkasneje v dveh tednih po mamografiji pozna svojo (morebitno) diagnozo in načrt zdravljenja raka. Operirana mora biti v najkrajšem času po diagnozi, to je v treh tednih.

Program DORA je informacijsko podprt s posebej zanj izdelanim uporabniškim programom (aplikacijo) DORA, ki omogoča spremljanje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje podatkov v programu.

Komunikacija s preiskovanimi ženskami

V programu DORA smo posebej pozorni na odnos osebja do žensk, da bi zagotovili njihovo udeležbo (vsaj 70 %), ki je pogoj za učinkovitost presejanja na ravni populacije. V kateremkoli koraku poteka slikanja lahko ženska doživi neprijetno izkušnjo, ki jo odvrne od ponovne udeležbe v naslednjem presejalnem krogu. Zdrave ženske imajo drugačna pričakovanja glede zdravstvenih storitev kot bolnice in nižji prag strpnosti za neučinkovitost zdravstvenega sistema. Prijazen in spoštljiv stik z žensko se pričakuje od vseh zaposlenih v programu DORA. V presejalnem procesu ženske obravnavamo ločeno od simptomatskih in bolnih, vsi postopki pa morajo potekati čim hitreje, da se zmanjša nelagodje pregledovanih.

Zagotavljanje kakovosti v programu DORA

Strokovne standarde programa DORA opredeljujejo stroge Evropske smernice kakovosti. Vsi vključeni centri so in bodo dolžni na enoten način izvajati program z upoštevanjem vseh strokovnih zahtev programa DORA. Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh: spremljamo kakovost dela radioloških inženirjev in radiologov, kakovost mamografov in učinkovitost programa.

S sprotnim izobraževanjem in rednim nadzorovanjem kakovosti dela DRI je mogoče zagotoviti ustrezno kakovost mamografskih slik, s tem pa omogočiti pogoje za optimalno odčitavanje mamogramov in boljšo obravnavo žensk. Meritve kakovosti mamografskih aparatov potekajo dnevno, nadzoruje jih pooblaščen izvedenec medicinske fizike na Zavodu za varstvo pri delu. Kakovost dela radiologov odčitovalcev redno ocenjuje nadzorni radiolog; meri delež spregledanih rakov in delež žensk, ki jih je radiolog predlagal za nadaljnjo obravnavo. S kazalniki kakovosti merimo kakovost izvajanja presejalnega programa in njegovo učinkovitost. Kazalniki kakovosti so objektivne vrednosti, izračunane na podlagi zbranih podatkov v presejalnem programu. Vrste in zelene vrednosti kazalnikov predpisujejo evropske smernice.

Rezultati v programu DORA

Od aprila 2018 je bilo z izvajanjem slikanja na 21 digitalnih mamografih po Sloveniji v program aktivno vabljenih 100 % ustreznih žensk med 50. in 69. letom. V letu 2018 je bilo v okviru programa DORA izvedenih 90.171 presejalnih

mamografij, pri 544 ženskah je bil odkrit rak dojke. Udeležba žensk v programu DORA v letu 2018 je bila 74,4-%.

Od začetka izvajanja programa aprila 2008 do konca leta 2018 je bilo v programu DORA slikanih skupno 374.749 žensk, nekatere že v več presejalnih krogih. Skupno je bilo v tem obdobju odkritih 2.415 rakov. Povprečna udeležba žensk v programu DORA v tem obdobju je bila 74-%.

Posebnost programa DORA je konsenz, kjer pregledajo mamografske slike vsake desete slikane ženske, kar poteka brez njihove navzočnosti. Na ta način se delež žensk, ki morajo ponovno priti v presejalno-diagnostični center na dodatne diagnostične preiskave, več kot dvakrat zmanjša (na 4 %) in s tem tudi nepotrebna zaskrbljenost žensk.

Pri približno 95 % slikanih žensk je izvid normalen, le pri približno vsaki dvajseti ženski mamografija prikaže nejasno spremembo. Te ženske so nato že v nekaj dneh povabljene na OI ali UKC Maribor, kjer pri večini že isti dan opravijo vse potrebne dodatne preiskave. Le pri enem odstotku vseh slikanih je potreben invazivni postopek, igelna biopsija spremembe v dojki. Pri več kot 80 % žensk se pri nadaljnji obravnavi izkaže, da nimajo raka, ampak le nenevarne spremembe. Pri približno pol odstotka slikanih odkrijemo raka dojke.

Vrednosti kazalnikov kakovosti v programu DORA so večinoma skladni s priporočili evropskih smernic; udeležba žensk v presejanju je nad 70-%, na nadaljnje preiskave povabimo manj kot 5 % slikanih žensk, v povprečju odkrivamo 8 rakov na 1.000 slikanih žensk v prvem presejalnem krogu in 3,6 rakov na 1.000 slikanih žensk v nadaljnjih presejalnih krogih. Delež majhnih rakov (manjših od 1 cm), odkritih v presejanju, je več kot 30-%. Več kot dve tretjini rakov odkrivamo v stadiju I. Ženske so dovolj hitro obveščene o rezultatih testa in nadaljnjih preiskav, predolgo pa čakajo na operativni poseg.

Zaključek

Glavni cilj presejanja za raka dojke je zmanjšanje umrljivosti za rakom dojke v ciljni populaciji (ženske, stare 50–69 let) za 25 %. Ta cilj je dolgoročen, pričakujemo, da ga bomo zaznali 10 let po vzpostavitvi programa DORA po celi Sloveniji ob visokokakovostnih zdravstvenih storitvah. Trenutni kratkoročni kazalniki kakovosti že napovedujejo uspešnost programa, saj je udeležba žensk več

kot 70-%, kar je pogoj za doseg cilja presejanja. Poleg tega odkrivamo dovolj rakov v začetnem stadiju in dovolj majhne rake, kot predpisujejo evropske smernice. V prihodnjih letih si bomo prizadevali za uspešno izvajanje programa na skupno 13 lokacijah ter visoko udeležbo žensk, saj je v program vsaki dve leti vabljenih skupno skoraj četrt milijona Slovencek.

Literatura

1. Zadnik V, Primic-Žakelj M. SLORA. Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Doseženo 16. 2. 2016 s spletne strani <http://www.slora.si>.
2. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179-81.
3. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34-38.
4. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana, 2015.
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg, 2006.
6. Jarm K, Krajc M, Šval C. Statistično poročilo programa DORA za leto 2015. Onkološki inštitut Ljubljana, 2016.
7. Kadivec M. et al: Letno poročilo o Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA za leto 2018 in plan za leto 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2019.

Indikacije za slikovne preiskave pri raku dojk

Mag. Kristijana Hertl, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radiologijo

Povzetek

Glede na veliko število obolelih za rakom dojk (RD) je bilo v zadnjih desetletjih namenjenega veliko truda razvoju različnih diagnostičnih metod, ki bi omogočile zgodnje prepoznavanje malignih tumorjev v dojkah. Kljub številnim novim preiskavam mamografija še vedno ostaja najpomembnejša diagnostična metoda za zgodnje odkrivanje RD. Vse ostale slikovne diagnostične preiskave (neinvazivne in invazivne) služijo zgolj kot dopolnilo za natančnejšo opredelitev mamografsko vidnih sprememb. Izjema so le ženske, mlajše od 35 let, pri katerih se kot prvo diagnostično metodo uporablja UZ. Vsaka preiskava ima prednosti in slabosti, od katerih so odvisne tudi njene indikacije.

Mamografija je že vrsto let »zlato standard« za zgodnje odkrivanje RD. Poleg mamografije za odkrivanje sprememb v dojkah radiolog uporablja še druge **neinvazivne** preiskave, kot so: ultrazvok (UZ), magnetna resonanca (MR), tomosinteza, kontrastna mamografija, in **invazivne** preiskave, kot so: tankoi-gelna (citološka) punkcija, debeloigelna (histološka) punkcija ali vakuumska debeloigelna punkcija (VDIB) pod kontrolo rentgena (stereotaktična), pod kontrolo UZ ali MR. Radiologi na OI opravljajo tudi predoperativno lokalizacijo (označitev) netipnega tumorja kirurgu, z izotopom ali žico, o čemer je več napisanega v članku Diagnostični algoritmi.

Neinvazivne diagnostične preiskave

1. Mamografija

Mamografija je rentgenska preiskava za prikaz mehkih tkiv dojke. Dojko vedno slikamo v dveh standardnih projekcijah – CC projekciji (craniocaudalni ali “od zgoraj navzdol”) in MLO projekciji (mediolateral oblique ali polstranski). Pred slikanjem dojko vpnemo med dve plastificirani plošči in stisnemo (kom-

primiramo). Močna kompresija ob slikanju je potrebna, da se tkivo enakomerno razpre in postanejo bolezenske spremembe bolj prepoznavne, obenem pa se dojka stanjša in je za slikanje potrebnih manj rentgenskih žarkov.

Kompresija dojk ob slikanju ne traja dolgo (približno pol minute) in je redko boleča. Jakost stiska je primerljiva s stiskom nadlahti pri merjenju krvnega tlaka.

Količina sevanja je pri uporabi modernih digitalnih aparatov majhna. Lahko jo primerjamo s količino sevanja, ki jo dobimo v 3 mesecih zaradi sevanja naravnega ozadja okrog nas. Prednosti rednega slikanja dojk so bistveno večje od tveganja, saj zgodnje odkritje raka bistveno vpliva na uspešnost zdravljenja. Študije kažejo, da redne mamografije vsaki dve leti po 50. letu zmanjšajo umrljivost za RD za več kot 30 %. Najprimernejši čas za mamografijo je prva polovica menstrualnega ciklusa, najbolje med 7. in 14. dnevom. V drugi polovici ciklusa je dojka gostejša in bolj boleča, kar vpliva na mamografsko preglednost in zmožnost dobre kompresije ob slikanju.

Mamografijo uporabljamo kot prvo diagnostično preiskavo pri ženskah, ki so si zatipale spremembo v dojkah (simptomatske ženske) in so starejše od 35 let, ter pri preventivnem pregledu asimptomatskih žensk, starejših od 40 let. Pri mlajših od 35 let je prva diagnostična metoda ultrazvok, saj je mamografija zaradi večje količine žleznega tkiva pri mlajših slabše pregledna in zaradi večje občutljivosti na rentgenske žarke bolj škodljiva.

Senzitivnost (občutljivost) mamografije je v povprečju 90-%. 10 % rakov ni vidnih na mamografiji. To velja predvsem za dojke mladih žensk z veliko žleznega tkiva in gosto, mamografsko nepregledno strukturo, ki lahko tumor prekrrije. Slabša občutljivost mamografije je tudi pri nekaterih rakih, predvsem invazivnem lobularnem karcinomu, ki pogosto raste difuzno infiltrativno in ga je težje prepoznati. Pomembno vlogo pri senzitivnosti mamografije imajo tudi kakovost rentgenskega posnetka in izkušnost radiologa odčitovalca.

Negativen izvid mamografije pri ženski s sumljivo tipno spremembo in z gosto, mamografsko nepregledno strukturo dojk ne izključuje bolezenskih sprememb in so potrebne nadaljnje diagnostične preiskave, kot so UZ in prosta punkcija.

Prednosti mamografije v primerjavi z ostalimi diagnostičnimi metodami so: visoka senzitivnost; ugodna cena preiskave; ponovljivost in primerljivost;

shranljivost; dober prikaz mikrokalcinacij, ki so lahko prvi znak raka (okrog 50 % vseh RD vsebuje mikrokalcinacije: 30–40 % invazivnih in 90 % duktalnega karcinoma *in situ* (DCIS)).

V zadnjem času se v svetu, kot tudi pri nas, uveljavlja digitalna mamografija. V grobem gre za enako tehniko slikanja kot pri analogni mamografiji, le da se namesto klasičnega filma in kasete uporablja digitalni detektor slike. Slika se odčitava z računalniškega ekrana z visoko ločljivostjo. Prednosti digitalne mamografije so predvsem v možnosti naknadne obdelave slike (postprocessing), lažjega shranjevanja in pošiljanja slik na daljavo.

Pri odčitavanju radiologi za opis normalnih in bolezenskih sprememb v dojkah uporabljamo klasifikacijo **BI-RADS** (Breast Imaging Reporting And Data Sistem). Gre za ameriško klasifikacijo, ki je bila razvita z namenom, da se standardizira radiološki izvid (mamografski, UZ, MR) in poenoti terminologija. Na koncu vsakega izvida so priporočila za nadaljnje postopanje, kot so: BIRADS 0 – potrebne so še dodatne neinvazivne preiskave, kot je UZ, MR ali tomosinteza; BIRADS 1 – normalen izvid, za redne kontrolne preglede; BIRADS 2 – benigni tumor, za redne kontrole; BIRADS 3 – najverjetneje benigne spremembe, za predčasen kontrolni pregled čez 6–12 mesecev; BIRADS 4a ali 4b ali 4c – sumljive spremembe, potrebna je punkcija; BIRADS 5 – zelo sumljive spremembe, potrebna je punkcija; BIRADS 6 – že potrjen malignom.

2. Ultrazvok (UZ)

Za preiskavo dojk se uporabljajo kakovostni UZ-aparati z linearno sondo frekvence najmanj 7,5 Mhz (v zadnjem času že 15–18 Mhz) in širino vidnega polja vsaj 4 cm. UZ se običajno (razen pri mlajših od 35 let) uporablja le kot dopolnilo k mamografiji. Nekateri malignomi so ultrazvočno težje prepoznavni – zaradi difuzne rasti (lobularni karcinom), neznačilnega videza, velikosti ali lege za bradavico, kjer je področje slabše pregledno. Večkrat je potrebna tudi ultrazvočno vodena punkcija. UZ ni primerna metoda za oceno mikrokalcinacij, ki so največkrat vidne le z mamografijo in so lahko prvi znak preinvazivnega malignega tumorja v dojkah.

Negativen rezultat UZ-preiskave ob sumljivem mamografskem izvidu nikakor ne izključi bolezenskega procesa v dojkah, saj večinoma UZ prikaže le invazivni del tumorja, ne pa tudi preinvazivnega, karcinoma *in situ* (DCIS).

V primerjavi z mamografijo so prednosti UZ-preiskave predvsem: večja senzitivnost pri dojkah z gosto žlezno strukturo, odsotnost škodljivih rentgenskih žarkov, sposobnost dobrega razlikovanja med tekočinskimi in solidnimi spremembami.

Slabosti UZ-preiskave so: senzitivnost preiskave je odvisna od izkušenosti preiskovalca; senzitivnost preiskave je odvisna od strukture dojk (nižja senzitivnost pri maščobnih dojkah); preiskava je zamudnejša; v primerjavi z mamografijo zelo slabo prikaže mikrokalcinacije, zato UZ-preiskava za presejanje populacije za RD ni primerna.

UZ-preiskava se priporoča pri: tipnih spremembah pri ženskah, mlajših od 35 let; tipnih spremembah in mamografsko nepregledni strukturi v vsaki starosti; netipnih spremembah – za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti; predoperativnem pregledu pazduhe na strani ugotovljenega raka; UZ-vodeni tanko- ali debeloigelni biopsiji.

3. Magnetna resonanca (MR)

Magnetna resonanca je naprava v obliki valja, v katerem se ustvari magnetno polje z močjo 1,5–3 T (Tesla). Ženska leži v MR na trebuhu in ima dojki nameščeni v posebni odprtini oz. tuljavi. Preiskava ni boleča in ne uporablja rentgenskih žarkov. Dojki sta v tuljavi le rahlo stisnjeni. Slika se z različnimi sekvencami, pred intravensko aplikacijo kontrasta in po njej. Najprimernejši čas za preiskavo je 2. teden menstrualnega ciklusa. Pregled dojke z MR ni priporočljiv 6 mesecev po operaciji dojke in 12 mesecev po operaciji in obsevanju hkrati, saj je lahko izvid zaradi fiziološkega celjenja rane pogosto napačno pozitiven. Kontraindikacije za MR dojk so enake kot pri drugih MR-preiskavah (vstavljeni tkivni razširjevalci pred zamenjavo s silikonskim vsadkom pri rekonstrukciji dojke, MR-nekompatibilni kovinski vsadki ali elektronske naprave v telesu, ki se jih ne da odstraniti, ledvična odpoved). Pred MR-preiskavo mora bolnica pridobiti pisno potrdilo o ustreznosti materiala za slikanje z MR. Preiskava za nosečnice zaradi uporabe kontrasta ni priporočljiva. Preiskava z MR je dinamična, saj po intravenski uporabi kontrastnega sredstva prikaže kopičenje v tkivih, na podlagi katerega je mogoče sklepati o vrsti bolezenske spremembe. MR je zelo senzibilna diagnostična metoda za odkrivanje malignih sprememb v dojkah (preko 90-%), vendar slabše specifična (81- do 91-%), kar pomeni, da je včasih po videzu težko ločiti maligne od benignih sprememb. Preiskava je najbolj zanesljiva pri odkrivanju invazivnih duktalnih

karcinomov, nekoliko manj pa pri lobularnih invazivnih karcinomov in DCIS. Preiskavo se uporablja kot dopolnilo k mamografiji. Slabosti MR-preiskave so predvsem visoka cena, trajanje (skupaj približno 30 minut), neprijetni občutki pri ljudeh s klavstrofobijo, intravenska uporaba kontrasta ter slabši prikaz mikrokalcinacij. Prednosti MR-preiskave so: višja senzitivnost v primerjavi z mamografijo; ni škodljivega rentgenskega sevanja; zanesljivost ni odvisna od gostote žleznega tkiva kot pri mamografiji.

Uporabljamo jo predvsem takrat, ko ostale diagnostične metode ne dajo zadovoljivih rezultatov (na primer pri iskanju izvora metastaz neznanega izvora v pazduhi; za iskanje dodatnih žarišč raka v dojki z nepregledno sestavo; pri dojkah s sumom na poškodbo silikonske proteze; za redno spremljanje žensk z dokazano gensko mutacijo gena *BRCA*, ki močno zviša verjetnost raka dojk; za zgodnje ugotavljanje učinka kemoterapije).

4. Tomosinteza

Tomosinteza predstavlja nadgradnjo mamografije. Navzven gre za popolnoma enak aparat kot je mamograf, na enak način pred slikanjem stisnemo dojki in slikamo v 2 projekcijah. Razlika je le v številu posnetkov. Pri mamografiji vsako dojko slikamo le enkrat, pri tomosintezi pa aparat naredi več nizkodoznih posnetkov dojke pod različnimi koti. Rentgenska cev se premika po obodu nad stisnjeno dojko in naredi 9–25 posnetkov v nekaj sekundah (4–27 s). Iz napravljenih posnetkov se rekonstruira 1 mm debele plasti dojke, skozi katere se na ekranu pri odčitavanju enostavno premikamo z računalniško miško. Tumor tako lahko prikažemo bolj jasno, brez prekrivanja z okolnim žleznim tkivom. Tomosinteza se je v začetku uporabljala v kombinaciji s klasično mamografijo – torej klasična mamografija + tomosinteza. Vendar pa je to pomenilo dvojno dozo rentgenskih žarkov. V zadnjem času je klasično mamografijo nadomestila sintetična mamografija, umetno narejena iz podatkov, pridobljenih iz tomosinteze, kar je znižalo dozo potrebnih rentgenskih žarkov na polovico. Študije kažejo, da dodatna uporaba tomosinteze lahko poveča število odkritih rakov dojk.

Kontrastna mamografija (KM)

KM je dopolnilna diagnostična metoda, ki je po načinu izvedbe podobna klasični mamografiji, po načinu obarvanja patoloških struktur pa je podobna MR. Pri MR kot tudi kontrastni mamografiji uporabljamo intravenski kontrast.

Mamografija (in tudi tomosinteza) slabo prepoznata tumorje nežarkaste oblike, ki so obdani z žleznim tkivom podobne gostote (v gosti dojki). Če želimo povečati kontrastnost med tumorjem in okolnim tkivom, je potrebna aplikacija kontrasta, ki tumor obarva in ga naredi prepoznavnega. Novo nastalo žilje v tumorju, zaradi povečane permeabilnosti, omogoča prehajanje kontrasta iz žilja v tumor, ki se posledično obarva.

Pri KM uporabljamo modificiran digitalni mamografski aparat, s katerim, po predhodni intravenski aplikaciji jodnega kontrasta, naredimo dve zaporedni ekspoziciji z rentgenskimi žarki različnih energij. Dojko najprej slikamo z nizkoenergijskimi rentgenskimi žarki. Dobimo sliko žleznih struktur, podobno kot pri klasični mamografiji. Sledi slikanje z visoko energijo ter nato subtrakcija prve od druge slike. Ostane le prikaz na novo obarvanih struktur. Po kontrastu dojko slikamo, kot pri klasični mamografiji, v 2 projekcijah. Za slikanje obeh dojk v dveh projekcijah imamo na razpolago 6 minut, dokler koncentracija kontrasta v krvi ne pade pod sprejemljiv nivo. Doza rentgenskih žarkov je nekoliko višja kot pri klasični mamografiji, vendar še vedno v mejah dovoljenega.

Ker gre za novo preiskavo, so natančnejše indikacije in tudi omejitve še v fazi raziskav. Glede na dosedanje izkušnje so indikacije podobne kot za MR-preiskavo dojk (natančnejša opredelitev števila jeder, izključitev jeder v drugi dojki, diagnostični problem, metastaza v pazdušnih bezgavkah, ocena uspešnosti zdravljenja itd.). Kontrastna mamografija se uporablja kot alternativa MR dojk, kadar le-ta zaradi kontraindikacij ni izvedljiva (klavstrofobija, kovinski tujki v telesu, prekomerna debelost ...).

Do sedaj opravljene študije ugotavljajo visoko senzitivnost preiskave – do 98%, vendar nižjo specifičnost – od 58% do 81%. Potrebno bo še več študij za natančnejšo opredelitev senzitivnosti in specifičnosti.

Za kontrast se pri preiskavi uporablja jodno kontrastno intravensko sredstvo, enako kot za CT-preiskavo. Kontraindikacije (alergije, zmanjšana ledvična funkcija) in stranski učinki kontrasta so enaki kot pri CT-kontrastu.

Invazivne diagnostične metode

Vse večja uporaba mamografije in UZ je pripeljala do odkrivanja netipnih sprememb v dojkah, ki zahtevajo natančnejšo opredelitev. Igelna punkcija

(biopsija) je v primerjavi s kirurško diagnostično operacijo manj invazivna, kratkotrajnejša, ne potrebuje splošne anestezije in sprejema v bolnišnico in je bistveno cenejša.

UZ-vodena igelna punkcija

Pod kontrolo UZ punktiramo vse lezije, ki so ultrazvočno prepoznavne. Punktiramo lahko s pomočjo vodila ali prostoročno (»free hand«). Pri punkciji z vodilom igla vstopa v tkivo po punkcijski liniji, ki je narisana na monitorju, tako da lahko pot igle že vnaprej predvidimo. Pri prostoročni punkciji uvajamo iglo brez vodila, kar zahteva več spretnosti in izkušenj. S tanko iglo (citološko) pogosto ne dobimo dovolj materiala za diagnozo, zato se danes pri UZ vse več uporablja debeloigelna (histološka) punkcija.

Prednosti punkcije pod kontrolo UZ: omogoča pristop do lezije po najkrajši poti; ves čas »v živo« spremljamo pomikanje igle in njeno lego v tumorju; možen je odvzem tkiva iz različnih delov lezije; poseg je kratkotrajnejši in cenejši; ni škodljivega rentgenskega sevanja; omogoča punkcijo tudi majhnih dojk in težje dostopnih predelov.

Pri histološki UZ-vodeni punkciji je nekaj dni pred preiskavo treba prekiniti z antikoagulantnim zdravljenjem po navodilu lečččega zdravnika. Uporabljamo 2,1 mm (14G) debelo punkcijsko iglo, pritrjeno n pištolo Bard Magnum. Mesto vboda na koži lokalno anesteziramo. Do tumorja uvedemo vodilno iglo, s katero nato izvedemo biopsijo. Po punkciji punktirano mesto vsaj 10 minut komprimiramo. Zapleti med posegom in po njem so redki. Na mesto punkcije lahko vstavimo marker, ki je viden tudi na mamografiji.

Stereotaktična (rentgensko) vodena igelna punkcija

Pri stereotaktični punkciji ženska leži na trebuhu na posebej oblikovani, visoko dvignjeni mizi. Punktirana dojka je nameščena v posebno odprtino v mizi in pod nivojem mize stisnjena podobno kot pri mamografiji. Najpogostejša indikacija za to vrsto biopsije so mikrokalcinacije, ki običajno z UZ niso vidne. Za stereotaktično punkcijo uporabljamo vakuumsko debelo iglo (VDIB) premera skoraj 4 mm (9G). Za razliko od klasične histološke punkcije igle ni treba vsakič izvleči in ponovno namestiti v dojko, temveč jo le rotiramo okrog osi v globini. Iglaz rezilom s pomočjo vakuma izreže in sproti izsesava vzorce za analizo.

Tako zadošča en sam manjši rez kože. Po posegu lahko na mesto biopsije namestimo označevalec, da spremembo ob kontrolnem pregledu ali operaciji lažje najdemo. Pri punkciji mikrokalcinacij stebričke tkiva po punkciji slikamo. Pri kaz kalcinacij v stebričkih je dokaz pravilnega odvzema tkiva. Mesto vstopa igle lokalno anesteziramo. Poseg traja približno 20 minut. Prednosti VDIB so: več večjih vzorcev tkiva z enim samim vbodom kože; vzorci tkiva so kakovostnejši zaradi vakuumskega izsesavanja krvi; igla doseže tudi zelo majhne (<5 mm), težje dostopne tumorje (bližina prsnega koša, pazduhe, v bližini kože, majhne dojke). Po punkciji mesto komprimiramo, da se izognemo morebitnemu hematomu. Resnejših komplikacij še nismo imeli. V literaturi omenjene komplikacije so: krvavitev, hematom, vazovagalna reakcija, vnetje in slabost.

Kadar s punkcijo dokažemo, da so spremembe benigne, se izognemo diagnostični operaciji v splošni anesteziji. Dokaz karcinoma kirurgu omogoči boljše načrtovanje obsežnosti posega, bolnici pa manjše število potrebnih operacij.

Pri spremembah, ki so vidne samo na MR, je možna tudi **MR-vodena punkcija z vakuumsko debelo iglo (VDIB)** – te punkcije se pri nas opravljajo redkeje – le nekajkrat letno. Med punkcijo ženska leži na trebuhu in ima dojko stisnjeno v mediolateralni smeri. Kompresijska plošča je na zunanji strani, od koder dostopamo z iglo, perforirana. Potek same punkcije je enak kot pri stereotaktični punkciji. Pred punkcijo ženski v žilo injiciramo MR-kontrast, ki ustrezno obarva lezijo in jo naredi prepoznavno.

Reference

1. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Barter S. Diagnostic breast imaging. Third edition. 2014 Thieme Georg Verlag.
2. Mann RM, Balleyguier C, Baltazer PA et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. Eur Radiol (2015) 25:3669-3678.
3. Sardanelli F, Fallenberg EM, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, Forrai G. Mammography: An update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging (2017); 8(1):11-18.
4. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by European society of breast imaging. Insights into imaging (2018) 9:449-461.

Diagnostični postopki pri raku dojk

Dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radiologijo

Povzetek

Spremembe, vidne na mamografiji, v grobem delimo na solidne spremembe (tumorske formacije) in na mikrokalcinacije. Solidne spremembe običajno opredelimo z ultrazvočno preiskavo in se na podlagi njihovega videza odločimo za dodatne invazivne preiskave. Kadar na mamografiji vidimo mikrokalcinacije, se na podlagi njihovega videza odločimo za dodatne invazivne diagnostične preiskave. Opisani so algoritmi diagnostičnih preiskav.

Mamografija je osnovna diagnostična preiskava pri simptomatskih ženskah, starejših od 35 let, ter pri asimptomatskih ženskah, starejših od 40 let. Pri ženskah, mlajših od 35 let, mamografijo opravimo le, kadar je verjetnost raka dojk visoka.

Pri simptomatskih ženskah pod 35 let, pri asimptomatskih ženskah, mlajših od 40 let, pri katerih opravljamo preventivne diagnostične preiskave, je prva diagnostična metoda ultrazvočna (UZ) preiskava dojk. Z UZ-preiskavo pregledamo tudi dele dojke, ki vsebujejo veliko žleznega tkiva in so posledično mamografsko gosti in slabo pregledni.

Mamografsko vidne spremembe v grobem delimo na solidne spremembe in mikrokalcinacije (MK).

Diagnostični postopki pri mamografsko vidnih solidnih spremembah

Najprej je treba opredeliti, ali je na mamografski sliki vidno zgolj prekrivanje sosednjih struktur ali resnična bolezenska sprememba, zato najprej opravimo tomosintezo, manj pogosto ciljno kompresijo. Pri ciljni kompresiji s posebnim nastavkom močnejše stisnemo predel dojke, v katerem je bila sprememba vidna na mamografiji. Ostaja možnost, da se majhni tumorji skoraj v celoti razprejo in jih zaradi njihove majhne gostote spregledamo. Zato na Onkolo-

škem inštitutu od leta 2014 uporabljamo tomosintezo. Pri tej metodi ni prekrivanja sosednjih struktur in lahko bolj natančno opredelimo, ali so v dojki resnično prisotne bolezenske spremembe, ki potrebujejo nadaljnjo diagnostično obravnavo. Bolj zanesljivo opredelimo omejenost in robove vidnih sprememb. S tomosintezo tudi bolj zanesljivo potrdimo oz. izključimo prisotnost strukturnih motenj v dojki.

Kadar so spremembe vidne v samo eni projekciji ali so na mamografiji le delno vidne, lahko opravimo še dodatne projekcije: XCC (extended CC view) za prikaz lateralnega področja dojke ali t. i. »cleavage« projekcijo za prikaz medialnega dela dojk.

Nato sledi UZ-preiskava dojke. Glede na mamografsko ocenjeno lego vidne spremembe si UZ prikažemo področje dojke, v katerem se sprememba nahaja. Z UZ- preiskavo lahko natančno ocenimo, ali mamografsko vidna tumorska formacija predstavlja le enostavno cisto, fibroadenom ali pa druge spremembe, ki jih je treba nadalje opredeliti. Spremembe, ki imajo tipično benigen videz, ocenimo s kategorijo BI-RADS 2 in preiskovanki priporočimo le redne kontrolne preglede. Če spremembo ocenimo s kategorijo BI-RADS 4 ali 5, za dokončno opredelitev vidnih sprememb opravimo igelno biopsijo. Igelne biopsije so v primerjavi s kirurško diagnostično operacijo manj invazivne, kratkotrajne, ne zahtevajo splošne anestezije in sprejema v bolnišnico in so bistveno cenejše. Po kirurškem posegu v dojki pogosto nastanejo brazgotine, ki motijo interpretacijo kasnejših mamografij. Ločimo med tankoigelnimi aspiracijskimi biopsijami (TIAB) in debeloigelnimi biopsijami (DIB), ki jih lahko izvajamo pod nadzorom rentgena (rtg), UZ ali magnetne resonance (MR). Običajno izberemo tisti način vodenja biopsije, s katerim je sprememba najbolj vidna.

Pri netipnih spremembah na OI pogosteje kot TIAB izvajamo DIB, s katero odvezamo dva do tri stebričke tkiva velikosti 15–22 mm in tako dobimo bolj zanesljiv vzorec. DIB izvedemo v lokalni anesteziji. Kadar je sprememba sumljivega videza in majhna, na mesto punkcije vstavimo droben kovinski (titanijev) označevalec, s katerim označimo mesto punkcije. Na tak način lažje predoperativno lokaliziramo spremembo, kadar je potrebna operacija.

Mamografski in UZ-izvid je vedno treba primerjati s patohistološkim izvidom. Če so izvidi neskladni, je treba oceniti, ali je treba punkcijo ponoviti.

Diagnostični postopki pri mamografsko vidnih mikrokalcinacijah

Pri mamografsko vidnih mikrokalcinacijah (MK) najprej opravimo ciljano povečavo le-teh. Ciljano povečavo opravimo v dveh projekcijah: v kranio-kavdalni (CC) projekciji in v čisti stranski (ML). Na ciljani povečavi bolj natančno ocenimo videz samih MK in njihov obseg; na ciljani povečavi namreč pogosto vidimo, da je obseg MK večji, kot je bilo prvotno videti na osnovni mamografiji. Na stranski projekciji lahko opredelimo, ali MK predstavljajo t. i. tea-cup mikrokalcinacije, ki so benigne in ne potrebujejo nadaljnje diagnostične obravnave. Glede na videz MK ocenimo, ali je potrebna diagnostična biopsija. Pri MK, ki imajo tipično benignen videz (BI-RADS 2), dodatne diagnostične preiskave niso potrebne.

Za opredelitev ostalih MK uporabljamo VDIB (debeloigelna biopsija s pomočjo vakuuma). Preiskavo opravimo v lokalni anesteziji na posebni ležeči mizi pod nadzorom rentgena. Odvzeti vzorci tkiva dojke so večji in številčnejši kot pri običajni debeloigelni biopsiji (običajno odvzamemo 10–12 stebričkov tkiva), kar poveča zanesljivost histološke diagnoze. Odvzete stebričke slikamo, v slikanih stebričkih morajo biti MK prisotne. Tako potrdimo, da so bili vzorci odvzeti s pravega mesta. Na mesto punkcije vstavimo droben titanijev označevalec. Tako lahko v primeru, ko je potreben nadaljnji kirurški poseg in so vse MK odstranjene, ponovno najdemo mesto predhodne biopsije. VDIB uporabljamo tudi, kadar izvajamo biopsijo pod nadzorom MR.

Tudi če so MK prisotne, moramo po prejemu patohistološkega izvida primerjati rezultate opravljenih preiskav z mamografsko sliko. Na OI rezultate VDIB pregledamo skupaj s kirurgi in patologi na konziliju.

Kadar vidnih sprememb v dojkah z nobeno od zgoraj opisanih metod zanesljivo ne moremo opredeliti, opravimo slikanje dojk z MR – t. i. magnetnoresonančna mamografija (MRM). Negativna MRM ima visoko negativno napovedno vrednost. Če na MRM opazimo vidno kopičenje kontrastnega sredstva na način, ki je sumljiv za maligne spremembe, običajno ponovno opravimo usmerjen UZ-pregled, t. i. »second-look UZ«. Pod UZ-nadzorom opravimo tudi DIB UZ-vidnih sumljivih sprememb. Če z UZ-preiskavo ne najdemo bolezenskih sprememb, ki ustrezajo spremembam, vidnim na preiskavi z MR, lahko pod nadzorom MR naredimo VDIB. Tudi pri tej preiskavi na mesto punkcije vstavimo titanijev označevalec. Ta nam kasneje omogoča usmerjen nadzor mesta punkcije oziroma olajša predoperativno lokalizacijo, če je potrebna operacija.

V zadnjih letih se uveljavlja tudi t. i. kontrastna mamografija. Pred preiskavo intravensko vbrizgamo jodno kontrastno sredstvo (KS). Nato opravimo mamografsko slikanje z dvema različnima energijama. Slikanje z nizko energijo je primerljivo s klasično mamografijo, pri slikanju z visoko energijo je v ospredju prikaz kopičenja kontrasta. Sliki se nato tehnično obdelata (t. i. subtrakcija). Metoda prikaže kopičenje KS v patoloških lezijah in je primerljiva s preiskavo z magnetno resonančno mamografijo (MRM).

Preiskava nam pomaga opredeliti vidne lezije.

Diagnostični algoritmi pri potrjeni maligni bolezni

Pri tipnih ali netipnih potrjenih malignih spremembah v dojki je treba zaradi načrtovanja zdravljenja zamejiti obseg bolezni.

Kadar je dojka mamografsko dobro pregledna, zadostuje že ponoven pregled mamografskih slik. Predvsem kadar je maligna bolezen vidna kot MK, moramo ponovno oceniti, ali so morda še kje drugje v dojki (zlasti v poteku lobusa) tudi druge, po obliki enake MK.

Pri mamografsko gostih, žleznih strukturah dojk je treba dodatna maligna jedra izključiti z UZ-preiskavo. UZ- ali mamografsko vidne spremembe je treba tudi citološko potrditi, MK pa histološko. Kadar je v dojki sumljivih več dodatnih jeder, lahko obseg bolezni ocenimo tudi z MRM.

Pri vseh bolnicah, pri katerih smo ugotovili invazivni lobularni karcinom, moramo predoperativno opraviti še MRM. Študije so pokazale, da tako mamografija kot tudi UZ-preiskava pri lobularni obliki raka dojk podcenjujeta obseg bolezni. Šele z MRM lahko zanesljivo ocenimo obseg bolezni in kar v 30 % spremenimo obseg operacije.

Ko je potrjena invazivna oblika raka, istostranske pazdušne bezgavke pa klinično niso tipne, opravimo UZ-preiskavo pazduhe. Ocenimo videz bezgavk v pazduhi in pri sumljivih oz. bolezensko spremenjenih bezgavkah opravimo tudi TIAB. Za načrtovanje nadaljnega zdravljenja je treba oceniti tudi število prizadetih bezgavk.

Pri bolnicah z netipno obliko raka je treba pred operacijo maligno lezijo lokalizirati z izotopom (po metodi ROLL – radioguided occult lesion localisation)

ali z žico. Kadar je treba odstraniti tudi varovalno bezgavko, lokaliziramo po metodi SNOLL (sentinel node and occult lesion localisation). Lokalizacijo lahko izvedemo pod nadzorom UZ ali rtg. Običajno izberemo način, s katerim je bila lezija punktirana.

Kadar izvajamo lokalizacijo pod nadzorom rtg, pred lokalizacijo najprej ponovimo mamografijo v dveh projekcijah. Preverimo lego kovinskega označevalca. Če se je klip premaknil, lokaliziramo preostanek tumorja ali MK. Če je lega klipa primerna, lokaliziramo klip. Po vnosu radioizotopa vbrizgamo še manjšo količino kontrastnega sredstva. Nato ponovimo mamografijo in preverimo, ali kontrastno sredstvo leži na mestu klipa oz. preostanka MK. Po kirurški odstranitvi tumorja oz. MK slikamo še preparat in preverimo, ali je odstranjena lezija prisotna v preparatu in primerno oddaljena od robov preparata.

Tudi kadar tumor lokaliziramo pod nadzorom UZ, na mesto lokalizacije vbrizgamo kontrastno sredstvo in opravimo kontrolno mamografijo. Kadar v odstranjenem preparatu na rtg-slikanju tumorja zanesljivo ne vidimo, lahko tumor poiščemo tudi z UZ-preiskavo.

Literatura

1. Žgajnar J. et al.; Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk, Onkološki inštitut, 2018
2. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Barter S. Diagnostic breast imaging. Third edition. 2014 Thieme Georg Verlag.
3. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston, VA, American College of Radiology; 2013

Citopatološka diagnostika patoloških sprememb v dojki

Izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za citopatologijo

Povzetek

Citopatološka preiskava je ekonomična, hitra in zanesljiva diagnostična metoda za opredelitev bolezenskih sprememb v dojki. Vzorce za preiskavo pridobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI), skarifikatom ali brisom. Diagnozo večinoma postavimo s pregledom vzorcev s svetlobnim mikroskopom. V zapletenih primerih in za določitev napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja, uporabljamo tudi dodatne metode, predvsem imunocitokemične reakcije za določitev statusa hormonskih receptorjev in fluorescentno hibridizacijo *in situ* (FISH) za določitev pomnožitve onkogenega HER2.

Uvod

Citopatološko preiskavo dojke uporabljamo za opredelitev neneoplastičnih in neoplastičnih procesov. Klinično se običajno kažejo kot zatrdline v dojki. Večina zatrdlin nastane zaradi cist in drugih fibrocističnih sprememb, vnetij ter benignih neoplazem, kot sta fibroadenom in papilom. Le manjši del zatrdlin nastane zaradi malignih neoplazem, ki so večinoma epitelijskega izvora (žlezni rak dojke). Z neoplazmami, ki vzniknejo iz maščobnega, vezivnega in žilnega tkiva dojke, se redko srečamo (lipom, filodni tumor, fibromiksosarkom, liposarkom, angiosarkom ...). Zatrdline v dojki lahko nastanejo tudi zaradi zasevkov različnih karcinomov, melanoma, levkemij in primarnih ali sekundarnih limfomov (1).

Bolezenske spremembe v dojki glede na klinično sliko razdelimo na tipne in netipne spremembe. Spremljajo jih lahko tudi drugi klinični znaki, kot so bolečina, izcedek iz prsne bradavice, pordelost kože, pomarančna koža, uvlečenost kože nad tumorjem ali uvlečena prsna bradavica. Večina tipnih sprememb je benignih in zdravljenje ni potrebno. Po ocenah je le 10 % tipnih sprememb malignih, ostalo pa so fibrocistične spremembe in benigne neoplazme ali pa celo normalno tkivo dojke. Zato za diagnostiko tipnih sprememb potrebujemo ekonomično, hitro in

zanesljivo diagnostično metodo, ki je neobremenjujoča in prijazna do bolnikov, kar aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) nedvomno je. Kljub nekaterim omejitvam in razvoju sodobnih slikovnih in bioptičnih tehnik je ABTI še vedno varna in zanesljiva diagnostična metoda, če jo uporabljamo v okviru trojnega diagnostičnega pristopa, ki temelji na rezultatih kliničnega pregleda, slikovne diagnostike in mikroskopske analize citološkega vzorca (2).

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

ABTI je poseg, kjer s tanko iglo premera 0,7 mm (22 G), ki je vpeta v 10-ml brizgo, posesamo (aspiriramo) celice iz bolezenskih sprememb v dojki. Iz tako dobljenega vzorca naredimo razmaze na objektna stekla za pregled vzorca s svetlobnim mikroskopom. Iz ostanka vzorca lahko po potrebi naredimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularnogenetske preiskave. Ostanek vzorca lahko pošljemo tudi na dodatne mikrobiološke preiskave. ABTI uporabljamo predvsem za opredelitev tipnih sprememb. Za netipne spremembe največ uporabljamo ABTI, ki jo napravimo pod kontrolo ultrazvoka (UZ). Zdravstvenih zapletov po opravljeni ABTI praviloma ni ali pa so blagi in prehodni (krvavitev v podkožje, izjemoma vnetje). Resni zapleti so redki (huda bolečina, poškodba zaradi padca ob kolapsu, pnevmotoraks). Poseg je praviloma neboleč, podobno kot odvzem venske krvi, zato anestezija ni potrebna. Izvajamo ga ambulantno. Večinoma diagnozo postavimo v 24 urah, po potrebi pa tudi prej. Z ABTI hitro in zanesljivo opredelimo večino tipnih bolezenskih sprememb v dojki (1, 3).

Po podatkih v literaturi sta občutljivost in specifičnost ABTI in debeloigelnih biopsij (DIB) za diagnostiko raka dojk iz tipnih sprememb primerljivi, za netipne spremembe pa so rezultati DIB precej boljši od ABTI. Zato se v svetu in tudi pri nas za diagnostiko tipnih sprememb uporablja ABTI, za diagnostiko netipnih sprememb pa DIB (3–5).

Vzorcev vseh bolezenskih sprememb v dojki ne moremo pridobiti z ABTI. Zato za kožne spremembe uporabljamo tehniko skarifikata in za izcedke bris. Skarifikat je poseg, kjer z iglo postrgamo celice s površine spremembe na koži dojke. Poseg največ uporabljamo za opredelitev erozij, razjed in ekcematoidnih sprememb na prsni bradavici, ki nastanejo zaradi Pagetove bolezni, adenoma prsne bradavice ali vnetnih sprememb. Z mikroskopskim pregledom vzorca skarifikata zanesljivo diagnosticiramo neoplastične spremembe, vendar razlikovanje med Pagetovo boleznijo in adenomom prsne bradavice zaradi podob-

nosti v mikroskopski, morfološki sliki ni vedno možna (1). Bris je poseg, kjer na objektno steklo ujamemo kapljico izcedka, ki se na prsni bradavici pojavi spontano ali zaradi masaže dojke in stiskanja prsne bradavice. Iz kapljice, ki smo jo ujeli na objektno steklo, naredimo tanek enoslojni razmaz za pregled s svetlobnim mikroskopom. Odvzem brisa z vahirano palčko ni indiciran, ker se celice med nanašanjem na steklo izgubijo. Diagnostična vrednost pregleda izcedka je majhna, ker izcedek najpogosteje nastane zaradi fizioloških sprememb, kot so menstruacija, nosečnost ali dojenje. Zelo poredko je znak bolezenskih sprememb. Najpogosteje nastane zaradi intraduktalnih papilomov in fibrocističnih sprememb. Izcedek ima le 10 % bolnic z rakom dojke (6).

Zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojke in domet preiskave

Občutljivost in specifičnost citopatološke preiskave za odkrivanje raka dojke iz tipnih sprememb je 77- do 97-% oziroma 92- do 99-% (4–5). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) imamo s citopatološko preiskavo raka dojke dolgoletne izkušnje. Z vsakodnevnimi posveti, diskusijo o sumljivih in pozitivnih primerih na večglavem diskusijskem mikroskopu in korelacijo rezultatov s histološko preiskavo zagotavljamo visoko zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojke (pozitivna napovedna vrednost je več kot 99-%). Občutljivost in specifičnost citopatološke preiskave sta odvisni predvsem od izkušenosti zdravnika, ki ABTI opravi, in izkušenosti patologa, ki pregleda vzorce. Rezultati so najboljši, če vzorce za citopatološko preiskavo odvzame in interpretira patolog, ki je specializiran za delo na področju citopatologije dojke. Prednost takega načina dela je, da patolog po opravljeni ABTI ob bolniku s svetlobnim mikroskopom preveri ustreznost vzorca za citopatološko preiskavo (ROSE angl. rapid on site evaluation), po potrebi ABTI ponovi, odvzame material za dodatne preiskave ali za določitev napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja (2). Tak način dela zmanjša delež nedиагностиčnih vzorcev in omogoča optimalno pripravo vzorcev za pregled s svetlobnim mikroskopom in dodatne imunofenotipske in molekularne preiskave.

S citopatološko preiskavo zanesljivo opredelimo večino tipnih sprememb, ki nastanejo zaradi vnetij, maščobne nekroze, duktalnih ektazij, fibrocističnih sprememb, benignih neoplazem (fibroadenom, papilom, mioepiteliom, lipom) ter primarnih in sekundarnih malignih neoplazem (Tabela 1). Za neoplazme lahko večinoma določimo izvor (epitelijske, mehkotkivne in hematolimfoidne neoplazme) in biološki potencial (benigno, maligno). Glavna

omejitev preiskave je, da razlikovanje med *in situ* in invazivnim rakom ter različnimi histološkimi tipi rakov ni možno. Prav tako za večino benignih lezij specifična diagnoza ni možna (1). Čeprav je ABTI diagnostična metoda, ima pri izpraznitvenih punkcijah enostavnih in vnetnih cist tudi terapevtski pomen, ker bolečina, napetost in neprijeten občutek izginejo.

Interpretacija citopatoloških vzorcev

Za opredelitev bolezenskih procesov v dojki običajno zadostuje mikroskopski pregled celičnih vzorcev, ki so pobarvani po Giemsi in Papanicolaou. Pri sumu na zasevke karcinomov iz drugih organov, hematolimfoidne neoplazme, melanom ali sarkom pa so za zanesljivo diagnozo potrebne dodatne metode. Največ uporabljamo imunocitokemične reakcije za opredelitev izvora maligne neoplazme in imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom v diagnostiki limfomov in levkemij. Z dodatnimi metodami določimo tudi napovedne dejavnike, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja. Estrogenske in progesteronske receptorje določimo z imunocitokemičnimi reakcijami, pomnožitev onkogene HER2 pa z metodo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). Vzorci, ki jih pridobimo z ABTI, so primerni tudi za druge molekularnogenetske preiskave, med drugim tudi multigenetsko testiranje, ki se v zadnjem času hitro razvija in prihaja v redno diagnostiko.

Citopatološke ocene in izvid

V svetu in tudi pri nas se za poročanje o rezultatih citopatološke preiskave dojke uporablja standardiziran sistem, kjer opisne ocene razdelimo v kategorije od C1 do C5 (1, 3, 7). Kategorija C1 pomeni neuporabno – material ni diagnostičen, kategorija C2 negativno, kategorija C3 negativno z atipijo epitela, kategorija C4 sumljivo – najverjetneje maligno in kategorija C5 maligno (tabela 1). Vzorec je neuporaben (C1), če vsebuje manj kot 6 skupin dobro ohranjenih duktalnih celic (1, 3). Slabo tipne spremembe, ki jih z ABTI ne zadenemo, hemoragični, nekrotični ali cistično degenerirani tumorji, tumorji z obilno vezivno stromo in maloštevilnimi neoplastičnimi celicami so najpogostejši razlogi za neuporabne vzorce. Po podatkih v literaturi se v diagnostični kategoriji (C1) skriva do 27 % malignih neoplazem (4), zato je v teh primerih nujna ponovna ABTI (3, 4). Negativno (C2) uporabljamo za benigne procese in tumorje (tabela1). Če je le mogoče, postavimo specifično diagnozo. Negativno z atipijo epitela (C3) je diagnostična kategorija, ki jo uporabljamo takrat, ko v citoloških vzorcih najdemo blago

celično in jedrno atipijo, ki je verjetno neneoplastična ali pa gre za papilarno proliferacijo duktalnih celic ali papilom. V teh primerih so potrebne nadaljnje diagnostične preiskave (mamografija, UZ), morebitna ponovna ABTI, DIB ali kirurška biopsija (3). Diagnostično kategorijo suspektno – najverjetneje maligno (C4) uporabljamo, ko so v vzorcu maloštevilne, najverjetneje maligne celice. Ker obstaja velika verjetnost, da smo tumor pri ABTI slabo zadeli, je indicirana ponovna ABTI. Kategorijo suspektno uporabljamo tudi, ko so v vzorcu številne skupine celic, ki imajo znake malignosti slabo izražene, ali pri papilarnih neoplazmah, ker v citopatologiji ne obstajajo jasni kriteriji za razlikovanje papiloma od dobro diferenciranega papilarnega karcinoma. V teh primerih ponovna ABTI ni indicirana, ker dokončna diagnoza iz citološkega vzorca ni možna. Treba je napraviti DIB ali kirurško biopsijo (3). Diagnostična kategorija maligno (C5) je rezervirana le za primere, kjer so izpolnjeni vsi diagnostični kriteriji za postavitev diagnoze raka dojke ali druge maligne neoplazme. Diagnoza je zanesljiva, indicirana je obravnava in zdravljenje v skladu s smernicami (3).

Tabela 1. Razvrstitev opisnih citopatoloških ocen v kategorije C1–C5.

Kategorije	Citopatološke ocene
C1 – neuporabno – material ni diagnostičen	manj kot 6 skupin dobro ohranjenih duktalnih celic
C2 – negativno	vnetje, absces, duktalna ektazija, maščobna nekroza, cista, fibrocistične spremembe, fibroadenom, hamartom, mioepiteliom, lipom
C3 – negativno z atipijo epitela	celična in jedrna atipija, papilarna proliferacija, papilom
C4 – suspektno – najverjetneje maligno	papilarne neoplazme, sumljive celice za karcinom, filoidni tumor, limfom, levkemija, sarkom, melanom ...
C5 – maligno	karcinom, limfom, sarkom, melanom ...

Napovedni dejavniki

Z ABTI pridobimo svež, nefiksiran vzorec, ki je primeren za vse vrste imunofenotipskih in molekularnih preiskav, ki se uporabljajo tudi v histologiji. Na Oddelku za citopatologijo OI imamo z določanjem estrogenskih in progesteronskih receptorjev na citoloških vzorcih dolgoletne izkušnje. Rezultati na citoloških vzorcih so povsem skladni z rezultati na histoloških vzorcih. Pripnavljamo tudi vzorce za določitev pomnožitve onkogenega HER2 z metodo FISH,

ki jo naredijo na Oddelku za patologijo OI. V primarni diagnostiki raka dojke se hormonski receptorji in status onkogenega HER2 določajo na bioptičnih vzorcih tumorja dojke s histološko preiskavo. Na citoloških vzorcih jih naredimo le izjemoma, kadar tkiva za histološko preiskavo ni možno pridobiti ali če se pri starejših, oslabeledih bolnicah odločimo le za hormonsko zdravljenje (3). Pri ponovitvi raka dojke je hormonske receptorje in status onkogenega HER2 treba ponovno določiti, ker je izražanje hormonskih receptorjev lahko drugačno kot v primarnem tumorju. Tudi status onkogenega HER2 je ob ponovitvi bolezni lahko drugačen kot v primarnem tumorju (8). Določamo jih na citoloških vzorcih, ker je odvzem vzorca z ABTI v primerjavi z DIB in kirurško biopsijo manj invaziven poseg, ki bolnika manj obremeni, resni zapleti posega pa so izjemno redki.

Druge indikacije za citopatološko preiskavo pri bolnicah z rakom dojke

Citopatološko preiskavo ne uporabljamo le v primarni diagnostiki tipnih sprememb v dojki, ampak tudi za oceno razširjenosti raka dojke, napoved uspešnosti zdravljenja in potrditev ponovitve maligne bolezni. Ocena razširjenosti raka dojke je odločilna za načrtovanje specifičnega onkološkega zdravljenja. Zasevke raka v pazdušne bezgavke lahko diagnosticiramo s prostoročno ali UZ-vodeno ABTI pred operacijo ali s pregledom odtisa prve drenažne bezgavke med operacijo. Ob pozitivnem izvidu bo kirurg med operacijo raka dojke odstranil tudi pazdušne bezgavke (5). Ob sumu na progres bolezni med zdravljenjem lahko z ABTI preverimo, ali se je tumor povečal zaradi tumorske rasti, nekroze, vnetja ali krvavitve. Pri sumu na ponovitev raka dojke s citopatološko preiskavo potrdimo ali ovržemo klinični sum na ponovitev bolezni in določimo napovedne dejavnike (3).

Napotitev na citopatološko preiskavo

Bolnice s tipnimi spremembami v dojki napotimo na ABTI v najbližjo citološko ambulanto, kjer bo izkušen citopatolog odvzel vzorec za citopatološko preiskavo. Takoj po posegu bo preveril ustreznost vzorca za citopatološko preiskavo, poseg po potrebi ponovil in odvzel material za dodatne imunofenotipske in molekularne preiskave. V Sloveniji največ ABTI tipnih sprememb v dojki naredimo v citološki ambulanti na OI. Za punkcijo se je treba naročiti po telefonu (01 5879 080) vsak delovni dan med 10.00 in 12.00. Čakalna doba na poseg je do 3 delovne dni, izjemoma kašen dan več. Zato je treba bolnici izdati napotnico s stopnjo nujnosti zelo hitro. V ambulanti za citološke punkcije

UZ-vodenih punkcij ne opravljamo, zato je pri napotitvi bolnic treba paziti, da je napotitev pravilna. UZ-vodene punkcije izvajajo na zato usposobljenih oddelkih za radiologijo. Bolnice se morajo za UZ-vodeno punkcijo naročiti na Oddelku za radiologijo.

Literatura

1. Tse G, Hoon Tan P, Schmitt F. Fine Needle aspiration of the breast. Atlas of cyto-histologic correlation. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013.
2. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, Hagmar B, Herbert A, Kapila K, Kardun-Skelin I, Kloboves-Prevodnik V, Kirshnamurthy S, Koutselini HMAjak B, Onal B, Pohar-Marinsek Z, Shabalova I, Smith J, Tani E, Vielh P, Wiener H, Schenk U, Schmitt F. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopathology* 2008; 19(5): 271-8.
3. Perhavec A, Gazić B, Vidergar B, Matos E, Žgajnar J, Hertl K, Hočevar M, Krajc M, Bešič N, Borštnar S, Paulin Košir S, Marinko T, Klopčič U. Smerne diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2017 (<http://www.onko-i.si>).
4. Yu JH, Wei W, Liu JL. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy of breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12:41.
5. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *The breast* 2017; 31: 157-166.
6. Us-Krašovec M, Pogačnik A. Kaj je patološki izcedek iz dojke? Kaj naj s tem simptomom storimo? *Onkologija* 1997; 1 (1); 25-26.
7. Field AS, Raymond WA, Rickard M, Arnold L, Brachtel EF, Chaiwun B, Chen L, Di Bonito L, Kurtycz DFI, Lee AHS, Lim E, Ljung BM, Michelow P, Osamura RY, Pinamonti M, Sauer T, Segara D, Tse G, Vielh P, Chong PY, Schmitt F. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Breast Cytopathology. *Acta Cytol* 2019; 63(4): 257-73.
8. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, D'Argento E, Cassano A, Schinzari G, Barone C. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. *Clin Breast Cancer* 2015; 15 (5): 307-12.

Histološka diagnostika raka dojk

Dr. Barbara Gazić, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo

Povzetek

Diagnozo raka dojk postavi patolog na osnovi mikroskopskega pregleda vzorca tkiva. Neinvazivni rak ali karcinom *in situ* je z bazalno membrano omejen na lobularno enoto ali duktus in ne zaseva. Invazivni rak se prek bazalne membrane širi v stromo, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. WHO-klasifikacija tumorjev dojke deli invazivne rake v invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti, ki ga v praksi še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojk) in dvajset specialnih tipov, med katerimi je najpogostejši invazivni lobularni karcinom (10–15 % vseh karcinomov dojk). Pri načrtovanju zdravljenja raka dojk se odločamo na podlagi klasičnih napovednih dejavnikov, ki jih s histološkim pregledom tkiva določa patolog in jih poda v standardiziranem histološkem izvidu. Poleg histološkega tipa patolog določi histološki gradus, velikost tumorja, prizadetost pazdušnih bezgavk, prisotnost invazije v limfne in/ali krvne žile, status estrogenskih in progesteronskih receptorjev, proliferacijski indeks in status HER2. Na podlagi velikosti tumorja in prizadetosti pazdušnih bezgavk ter ustreznih preiskav za zamejitev bolezni določimo stadij TNM, ki je pomemben za odločitev o načinu zdravljenja posamezne bolnice in omogoča, da v kliničnih študijah med seboj primerjamo podobne skupine bolnic z rakom dojk.

Histološka klasifikacija tumorjev dojk

Maligne tumorje dojk v grobem razdelimo v dve glavni skupini: karcinome in sarkome.

Karcinomi oz. 'raki' so maligni tumorji, ki vzniknejo iz epitelijske komponente tkiva dojke. Epitelijsko komponento tvorijo celice, ki obdajajo lobule in dukture žleznega parenhima. Karcinomi predstavljajo daleč največjo skupino izmed vseh malignih tumorjev dojk. Sarkomi so redki maligni tumorji dojk, ki vzniknejo iz stromalne komponente (vezivnega tkiva) parenhima dojke. Stromalno komponento tvorijo miofibroblasti, maščevje, živci in krvne žile. Sar-

komi predstavljajo manj kot 1 % primarnih malignih tumorjev dojk. Posebna oblika tumorjev dojk so filodni tumorji, ki so fibroepitelijski tumorji z benigno, mejno maligno ali maligno mezenhimsko in benigno epitelijsko komponento.

Rak dojk je ime za heterogeno skupino epitelijskih tumorjev, ki se med seboj razlikujejo po morfologiji, imunohistokemičnih in molekularnih lastnostih, klinični sliki, odzivu na zdravljenje in prognozi. Razlikovati moramo neinvazivni in invazivni rak dojk.

Neinvazivni rak ali karcinom *in situ* je predinvazivni karcinom, ki je omejen z intaktno bazalno membrano. Tumorske celice proliferirajo znotraj predeksistentnih lobulov oz. duktusov. Karcinom *in situ* ni pravi rak, ker ne prebija bazalne membrane in zato ne zaseva. Glede na mesto vznika in tip tumorskih celic razlikujemo duktalni karcinom *in situ* (DCIS) in lobularni karcinom *in situ* (LCIS). Tudi karcinom *in situ* je heterogena bolezen, ki se loči po morfologiji, molekularnih lastnostih, stopnji malignosti, odzivu na hormonsko zdravljenje in verjetnosti za prehod v invazivni karcinom. Ker pa neinvazivni karcinomi ne zasevajo, jih zdravimo kirurško in z obsevanjem.

Invazivni rak se širi zunaj lobulov in duktusov prek bazalne membrane in infiltrira stromo v okolici, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. WHO-klasifikacija tumorjev dojk deli invazivne rake v invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti, ki ga v praksi še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojk), in dvajset specialnih tipov, med katerimi je najpogostejši invazivni lobularni karcinom (10–15 % vseh karcinomov dojk). Invazivni duktalni karcinom in invazivni lobularni karcinom se po svoji morfologiji večinoma precej razlikujeta. Lobularni karcinom raste običajno izrazito disociativno in multifokalno, od duktalnega karcinoma pa se razlikuje tudi po svojih imunohistokemičnih in molekularnih lastnostih. Drugi specialni tipi, kot so mucinozni karcinom, tubularni karcinom, karcinom z medularnimi značilnostmi in metaplastični karcinom, imajo značilno histološko sliko in prognozo, različno pa je tudi njihovo zdravljenje.

Rak dojk pri moških in otrocih/adolescentih

Rak dojk se lahko pojavi tudi pri moških in otrocih. Delež raka dojk pri moških je manj kot 1 % vseh rakov dojk, rak pa je lahko invaziven ali *in situ*. Histološka

slika raka dojk pri moških je identična histološki sliki raka pri ženskah, večinoma pa gre za invazivni duktalni karcinom. Vendar pa večino tumorskih sprememb v dojki pri moškem povzroča ginekomastija in ne rak. Ginekomastija se lahko pojavi v eni dojki (unilateralna) ali obeh dojkah (bilateralna). Raki dojk pri otrocih/adolescentih so redki. Lahko so benigni, kot na primer juvenilni fibroadenom, ali pa maligni, najpogostejši je sekretorni karcinom. Pri otrocih moramo zato vedno misliti tudi na možnost sekundarnega tumorja, kot sta limfom ali rabdomiosarkom. Zasevki v dojki so pri otrocih precej pogostejši od primarnih tumorjev.

Histološka diagnostika raka dojk

Zdravljenje raka dojk je multidisciplinarni izziv in naloga patologa je, da na podlagi histološke slike postavi pravilno diagnozo. Za opredelitev sprememb v dojki patolog dobi v preiskavo debeloigelno biopsijo (stebričast vzorec spremembe v dojki) ali ekscizijo (kirurško odstranjen manjši del dojke s spremembo). Na podlagi tkivnega vzorca igelne biopsije patolog opredeli spremembe oz. določi tip tumorja, spremembe pa na osnovi klasifikacije 'B' uvrsti tudi v ustrezno kategorijo 'B'. Klasifikacija 'B' vključuje kategorije od 1 do 5 in deli lezije v dojki na benigne (B1 ali B2), na lezije nejasnega malignega potenciala (B3), lezije, ki so sumljive za karcinom (B4), in maligne lezije (B5). Predoperativna diagnostika s pomočjo debele igle omogoča tudi načrtovanje systemskega zdravljenja raka dojk še pred kirurškim posegom in lahko vpliva na načrt kirurškega posega. Kadar so spremembe zelo globoko v dojki, blizu stene prsnega koša, jih pogosto ne moremo doseči z debelo iglo. V takšnih primerih je kirurška ekscizija edini način, s katerim lahko dobimo ustrezen tkivni vzorec za histološko diagnozo.

Napovedni dejavniki raka dojk

Sodobno zdravljenje številnih malignih tumorjev, ne le raka dojk, temelji na visoko specifičnih protokolih zdravljenja. Zdravljenje je individualno in zahteva zelo natančno opredelitev tumorja. Napovedni dejavniki poteka bolezni bolnic z rakom dojk so tiste lastnosti primarnega tumorja, na podlagi katerih lahko predvidimo naravni potek bolezni brez zdravljenja. Od napovednih dejavnikov, ki napovedujejo potek bolezni (prognostični dejavniki), ločimo napovedne dejavnike, ki so povezani z odgovorom na določeno systemsko zdravljenje (prediktivni dejavniki).

Klinično uporaben napovedni dejavnik je tista lastnost tumorja, ki jo lahko rutinsko in ponovljivo objektivno določamo oz. merimo in je dokazano povezana z dobrim ali slabim potekom bolezni. Napovedni dejavniki pomagajo pri izbiri ustreznega individualnega zdravljenja in razložijo razlike v učinkovitosti enakega zdravljenja različnih tumorjev.

Pri načrtovanju zdravljenja raka dojke se odločamo na podlagi klasičnih napovednih dejavnikov, ki jih s histološkim pregledom tkiva določa oz. meri patolog in jih poda v standardiziranem histološkem izvidu. Klasični napovedni dejavniki so histološki tip tumorja, stopnja diferenciacije tumorja oz. histološki gradus, velikost tumorja, prizadetost pazdušnih bezgavk ter status hormonskih receptorjev (estrogenskih in progesteronskih) in onkogeno oz. onkoproteina HER2. Standardiziran histološki izvid vsebuje tudi informacijo o proliferacijski aktivnosti tumorja, proliferacijski indeks MIB-1, ki pa ni klasični napovedni dejavnik, ker ne poznamo dovolj objektivne metode za njegovo ponovljivo določanje. Na podlagi velikosti tumorja, prizadetosti pazdušnih bezgavk in prisotnosti oddaljenih zasevkov lahko določimo stadij bolezni.

Histološki gradus

S histološkim gradusom opredelimo stopnjo malignosti tumorja. Tumorji 'nizkega gradusa' so bolje diferencirani in v splošnem manj agresivni od tumorjev 'visokega gradusa', ki so slabo diferencirani in imajo agresivnejši potek. Gradus določamo vsem invazivnim karcinomom dojke, tudi na vzorcih debeloigelnih biopsij, kadar je v vzorcu dovolj tumorskega tkiva. Gradus je pomemben napovedni dejavnik, ki močno korelira s preživetjem bolnic z rakom dojke in napoveduje tudi odgovor na sistemsko zdravljenje, zato je ključnega pomena pri načrtovanju zdravljenja.

Poznamo več različnih sistemov razvrščanja. Eden izmed njih je Elston-Ellisova modifikacija določanja stopnje diferenciacije po Bloom-Richardson-Elstonu (t. i. Nottingham Histologic Score system), pri katerem patolog oceni delež žleznih formacij, jedrne značilnosti oz. jedrni 'pleomorfizem' in število mitoz.

Vsako izmed naštetih lastnosti patolog oceni s točkami 1–3, točke sešteje in na podlagi vsote točk uvrsti tumor v eno izmed treh kategorij: gradus 1 (3–5 točk, dobro diferenciran), gradus 2 (6–7 točk, zmerno diferenciran) ali gradus 3 (8–9 točk, slabo diferenciran).

Stadij

Tumorski stadij

Najpogostejši sistem določanja stadija (razširjenosti) raka je klasifikacija TNM (T – velikost tumorja, N – prizadetost bezgavk, M – prisotnost oddaljenih zasevkov oz. metastaz). S kombinacijo različnih kategorij T, N in M ločimo pet stadijev (stadij 0, I, II, III in IV). Določitev stadija je pomembna za odločitev o načinu zdravljenja posamezne bolnice in omogoča, da v kliničnih študijah med seboj primerjamo podobne skupine bolnic z rakom dojk.

Razlikovati moramo med kliničnim in patološkim stadijem. Klinični stadij določimo na podlagi kliničnega pregleda in slikovnih preiskav. Patološki stadij T in N pa določimo na podlagi makroskopskega in mikroskopskega pregleda kirurškega vzorca ekscizije ali resekcije dojke in varovalne bezgavke ali disekcije pazdušnih bezgavk. T določimo na podlagi velikosti invazivnega karcinoma, ki jo izmeri patolog pri mikroskopskem pregledu tumorja oz. makroskopskem pregledu pri večjih tumorjih. Pri multiplih invazivnih tumorjih upoštevamo velikost največjega tumorja. Večkrat moramo za določitev ustrezne kategorije T korelirati rezultate makroskopske, mikroskopske in slikovne preiskave.

Za pravilno določitev kategorije N moramo vzorčiti vse bezgavke na način, ki omogoča histološko identifikacijo vseh zasevkov, večjih od 0,2 cm. Kategorijo M največkrat opredelimo na osnovi radioloških preiskav, posamezne metastaze pa potrdimo tudi s histološko preiskavo.

Vse pomembnejše postaja predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje raka dojk, ki za določitev najverjetnejšega stadija TNM pred kirurškim posegom in pred sistemskim zdravljenjem zahteva korelacijo rezultatov kliničnih, slikovnih in histoloških preiskav. Stadij po neoadjuvantnem zdravljenju določamo na tkivnih vzorcih po definitivni kirurgiji (yT, yN). Stadij pred zdravljenjem in po njem je pomemben napovedni dejavnik preživetja pri bolnicah z rakom dojk.

Invazija limfnih in krvnih žil

Invazija limfnih in/ali krvnih žil pomeni prisotnost skupkov tumorskih celic v manjših žilah parenhima dojke zunaj tumorja, največkrat na obodu tumorja. Invazija limfnih in/ali krvnih žil je povezana z večjo verjetnostjo zasevkov v

bezgavkah, hkrati pa je tudi samostojen napovedni dejavnik za ponovitev bolezni in zato vpliva na odločitev o zdravljenju. Bolnice z invazijo limfnih/krvnih žil in zasevki v bezgavkah imajo slabšo napoved poteka bolezni v primerjavi z bolnicami, pri katerih so prisotni zgolj zasevki ali samo invazija limfnih/krvnih žil. Invazije limfnih/krvnih žil ne prištevamo med klasične napovedne dejavnike, ker ni konsenza o tem, kako definirati limfovaskularno invazijo, ali je treba razlikovati med invazijo limfnih in krvnih žil ter na kakšen način in kako meriti obsežnost invazije.

Prizadetost pazdušnih bezgavk

Prizadetost pazdušnih bezgavk je najpomembnejši samostojni prognostični dejavnik za večino rakov dojke. Prisotnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah močno korelira z velikostjo tumorja. Preživetje se niža z vsako prizadeto pazdušno bezgavko. Prizadetost pazdušnih bezgavk je hkrati znak večje verjetnosti za razsoj bolezni, kirurška odstranitev bezgavk pa glede na sedanje raziskave nima večjega vpliva na preživetje.

Na preživetje vplivajo zasevki (imenujemo jih tudi makrozasevki), ki so večji od 0,2 cm v najdaljšem premeru. Večino zasevkov lahko identificiramo v bezgavkah, ki jih pravilno vzorčimo tako, da jih narežemo na 2-mm rezine, vklopimo v parafin v pravilnem zaporedju in iz vsakega bloka pregledamo po eno reprezentativno rezino HE. Če makroskopsko nesumljivih bezgavk ne pregledamo ustrezno v celoti, lahko zgrešimo do 40 % zasevkov. Za dokaz mikrozasevkov (večji od 0,2 mm in manjši od 2 mm) in izoliranih tumorskih celic so potrebne dodatne imunohistokemične preiskave, njihova prisotnost v pazdušnih bezgavkah pa ne vpliva bistveno na prognozo.

Palpacija ali katerakoli slikovna preiskava ne moreta z gotovostjo izključiti možnosti zasevka v pazdušnih bezgavkah. Večina bolnic ima ob diagnozi le posamezne bezgavke zajete z manjšimi zasevki. Tumorske celice se iz dojke drenirajo v eno ali dve bezgavki v pazduhi, le izjemoma v bezgavke druge regije. Te bezgavke imenujemo varovalne bezgavke in jih kirurg lahko identificira med operacijo s pomočjo ustreznega barvila ali kontrasta in pošlje na histološko preiskavo. Če v varovalni bezgavki ni tumorja, je velika verjetnost, da ga ni niti v drugih pazdušnih bezgavkah. Manj kot 10 % bolnic ima namreč ob negativni varovalni bezgavki zasevke v drugih, nevarovalnih pazdušnih bezgavkah. Intramamarne bezgavke so le redko varovalne bezgavke, seveda pa jih

moramo, če so v njih zasevki, prišteti k pazdušnim bezgavkam pri določanju stadija. Biopsija varovalne bezgavke je učinkovita metoda za ugotavljanje prizadetosti pazdušnih bezgavk pri bolnicah z rakom dojke. Kirurška odstranitev vseh pazdušnih bezgavk pri bolnicah brez zasevkov v varovalnih bezgavkah oz. z minimalno prizadetostjo varovalnih bezgavk (izolirane tumorske celice ali mikrozasavki) ni potrebna.

Estrogenski receptorji, progesteronski receptorji in HER2

V rutinski obravnavi bolnic z invazivnim rakom dojke imajo trije molekularni označevalci, estrogenski receptorji (ER), progesteronski receptorji (PR) in HER2, ključno vlogo in jih določamo rutinsko na vseh invazivnih karcinomih. Vsi trije so prognostični in prediktivni dejavniki. Natančno določanje statusa ER, PR in HER2 je ključnega pomena za uspešno zdravljenje bolnic z rakom dojke in naloga oddelka za patologijo je, da zagotavlja pravilne rezultate dodatnih preiskav, s katerimi molekularne označevalce določamo. V ta namen uporabljamo ustrezne kontrole, s katerimi zagotavljamo nadzor nad kakovostjo dodatnih preiskav, oddelk za patologijo pa mora biti vključen tudi v vsaj eno izmed evropskih shem za zunanjo oceno in nadzor kakovosti v patologiji (NEQAS, NORDIC ...).

ER je jedrni transkripcijski faktor, ki ga aktivira hormon estrogen in nato stimulira rast normalnega epitelija dojke. Na enak način spodbuja tudi rast tumorskih celic. ER določamo imunohistokemično. Metoda je enostavna, senzitivna in specifična. Patolog s pomočjo mikroskopskega pregleda oceni delež pozitivnih jeder tumorskih celic. Približno 80 % invazivnih karcinomov dojke izraža ER, delež pa variira od 1 % do 100 %. Status ER je močan prediktivni dejavnik odgovora na hormonsko zdravljenje in to je tudi glavni razlog, da ga določamo na vseh invazivnih karcinomih.

Tudi PR določamo imunohistokemično. ER regulirajo izražanje PR. PR aktivira hormon progesteron, PR pa nato stimulirajo tumorsko proliferacijo. PR izraža 60–70 % vseh invazivnih karcinomov dojke, delež pozitivnih jeder pa prav tako kot pri ER variira od 1 % do 100 %. Obstaja neposredna korelacija med deležem tumorskih celic, ki izražajo hormonske receptorje, in odgovorom na hormonsko zdravljenje.

Gen HER2 na kromosomu 17 kodira receptor za rastni faktor na površini normalnih epiteljskih celic dojke. Gen HER2 je pomnožen (amplificiran) v 15 %

invazivnih karcinomov dojk. Posledica amplifikacije gena je višje izražanje proteina HER2, posledica je več receptorjev za rastni faktor in hitrejša proliferacija tumorskih celic. Status HER2 določamo imunohistokemično in/ali s fluorescentno hibridizacijo *in situ* (FISH). Za določanje statusa HER2 obstajajo natančne smernice, ki jih morajo oddelki za patologijo upoštevati, da bi zagotovili kar se da natančne rezultate preiskave in uspeh zdravljenja. Povezava med statusom HER2 in izidom bolezni je precej kompleksna. HER2-pozitivni tumorji dobro odgovorijo na zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki se vežejo na HER2-protein na površini tumorske celice (npr. trastuzumab in lapatinib). Glavni namen določanja statusa HER2 je iskanje bolnic z invazivnim karcinomom dojk, ki so primerne za zdravljenje s tarčnimi zdravili. HER2-pozitivni tumorji imajo močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 3+) v več kot 10 % celic in/ali HER2-amplifikacijo, ki jo dokažemo s preiskavo FISH. Pozitivni so tudi tumorji, ki imajo srednje močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 2+) in amplifikacijo gena HER2. Tumorji, ki so imunohistokemično negativni ali imajo šibko membransko imunohistokemično reakcijo (0 ali 1+), imajo praviloma normalno število genov HER2 in so HER2-negativni.

Številni dejavniki vplivajo na določanje ER, PR in HER2. Pomemben predanalitični dejavnik je fiksacija. Tumorje moramo fiksirati takoj po odvzemu in zagotoviti ustrezen čas fiksacije, ki ne sme biti prekratek ali predolg. Analitična faza zahteva uporabo validiranih postopkov in izurjeno osebje v laboratoriju, postanalitična faza pa izkušene patologe in standardiziran izvid. Rezultati določanja statusa ER, PR in HER2 so ključni za izbor optimalnega zdravljenja bolnic z invazivnim rakom dojk.

Vsem primarnim invazivnim karcinomom moramo torej rutinsko določiti status ER, PR in HER2. Ker se status pri majhnem deležu bolnic s ponovitvijo bolezni lahko spremeni, moramo status hormonskih receptorjev in HER2 določiti tudi na recidivnem tumorju/zasevkih.

MIB-1

Proliferacijski indeks MIB-1 (tudi Ki-67) je nehistski jedrni protein, ki je prisoten v vseh fazah celičnega cikla, od G1 do M, v mirujočih celicah (G0) pa ni izražen. Dokažemo ga imunohistokemično. Ocenjujemo delež pozitivnih tumorskih celic. Nekatere študije so nedvomno dokazale, da je MIB-1 neodvisen

napovedni dejavnik slabšega preživetja bolnic z rakom dojk in negativnimi pazdušnimi bezgavkami. Ker je metoda semikvantitativna in subjektivna, saj ni jasnih protokolov za vrednotenje rezultatov, MIB-1 ni splošno sprejet napovedni dejavnik in po priporočilih ameriških patologov ni obvezni del histološkega izvida. Kljub subjektivnosti metode pa ga številni kliniki uporabljajo pri odločitvi o zdravljenju določenih invazivnih karcinomov dojk in ga zato v mnogih evropskih državah, tudi v Sloveniji, določamo rutinsko in rezultat zapišemo v histološki izvid.

Tumor-infiltrativni limfociti (TIL)

V zadnjih nekaj letih so študije dokazale, da so limfociti, ki infiltrirajo tumor (TIL), pomemben prediktivni napovedni dejavnik odgovora na neoadjuvantno kemoterapijo pri bolnikih s trojno negativnim rakom dojk (TNBC) in HER2-pozitivnim rakom dojk. Popoln patološki odgovor na neoadjuvantno kemoterapijo je tem verjetnejši, čim višji je delež TIL. Posamezne študije so prediktivni napovedni pomen TIL za odgovor na neoadjuvantno zdravljenje dokazale tudi pri hormonsko odvisnem raku. V posameznih raziskavah so ugotovili, da je višji TIL povezan tudi z daljšim preživetjem bolnic s TNBC in HER2-pozitivnim rakom dojk, nasprotno pa je bil višji TIL v skupini bolnic s hormonsko odvisnimi tumorji povezan s krajšim preživetjem. Patolog na podlagi mikroskopskega pregleda po standardizirani metodi oceni TIL: glede na delež tumorske strome, ki jo zajemajo limfociti, granulociti in makrofagi, opredeli TIL kot blag (0–10 % infiltrirane tumorske strome), zmeren (11–59 % infiltrirane tumorske strome) ali izrazit (≥ 60 % infiltrirane tumorske strome). Ocena je semikvantitativna in subjektivna, še zlasti na vzorcih debeloigelnih biopsij, kjer meja med intratumorsko stromo in okolico velikokrat ni jasna, kljub temu pa TIL odraža intenzivnost imunskega odgovora na tumor in sugerira, da aktivacija ustreznega imunskega odgovora na tumor vpliva na preživetje bolnikov z rakom dojk.

PD-1/PD-L1

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk PD-1/PD-L1 je v zadnjem desetletju botrovala zelo uspešnemu zdravljenju nekaterih tumorjev, ki so neodzivni na konvencionalno sistemsko zdravljenje, kot sta npr. maligni melanom in nedrobnocelični rak pljuč. Posamezne novejšje klinične raziskave pa so potrdile njeno učinkovitost tudi pri zdravljenju metastatskega raka dojk,

predvsem TNBC. Zaradi visokih stroškov zdravljenja z zaviralci PD-1/PD-L1 in možnih toksičnih stranskih učinkov bo treba poiskati zanesljive prediktivne dejavnike odgovora na imunoterapijo, da bomo lahko zdravili le tiste bolnike z rakom dojk, pri katerih bo takšno zdravljenje učinkovito. Zaenkrat je edini prediktivni dejavnik imunohistokemično določanje izražanja PD-L1 na tumorskih in imunskih celicah, ki ga določamo patologi z mikroskopskim pregledom tumorskega tkiva. Reakcijo ocenimo semikvantitativno in rezultat v histološkem izvidu zapišemo kot delež pozitivnih tumorskih in/ali imunoloških celic. Metoda za rak dojk zaenkrat še ni standardizirana, zato je v rutinski diagnostiki še ne uporabljamo.

Literatura

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ, eds. (2012). WHO classification of Tumors of the Breast. IARC Press: Lyon.
2. Edge SB, Byrd DR, eds (2010). AJCC cancer staging manual. 7th edition. Springer: New York.
3. Čufer T. Vpliv lastnosti primarnega raka dojk na kraj in čas razvoja pri bolnicah z rakom dojke stadijev I in II. Doktorsko delo. Ljubljana: medicinska fakulteta, 1995.
4. Elston CW, Ellis IO. Assesment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. Systemic pathology. 3rd ed. The Breast. Churchill Livingstone: Edinburgh.
5. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005: 20-26.
6. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Eswahani S, Lederer B et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018: 40-50.
7. Wein L, Luen SJ, Savas P, Salgado R and Loi S. Checkpoint blockade in the treatment of breast cancer: current status and future directions. *Br J Cancer* 2018: 4-11.

Pristop k zdravljenju raka dojk

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Zdravljenje raka dojk je multidisciplinarno, sestavljeno iz lokalnega zdravljenja (kirurgija, obsevanje) in sistemskega zdravljenja (kemoterapija, hormonsko zdravljenje, tarčna zdravila). Pristop je odvisen od podtipa raka dojk in obsega bolezni. Pri zgodnjem raku, ki je omejen na dojko, se zdravljenje največkrat prične z operacijo, ki ji praviloma sledi sistemska zdravljenje, pri večini bolnic pa tudi pooperativno obsevanje. Pri lokalno napredovali bolezni in tudi pri delu bolnic z zgodnjim rakom pa pričnemo s sistemskim zdravljenjem (navadno s kemoterapijo), ki ji sledi operacija, obsevanje in mnogokrat še druga vrsta sistemskega zdravljenja. Bolnice 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 posameznih (solitarnih) zasevkov ali stabilizacija patoloških zlomov kosti.

Uvod

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 sistemskim zdravljenjem, dobra polovica pa je obsevanih.

Zdravljenje zgodnjega raka dojk

Sinonimi za zgodnji rak dojk so še 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 (glejte poglavje *Delitev in podtipi raka dojk*). Pri HER2-pozitivnem in pri trojno negativnem raku stadijev II in III zdravljenje praviloma pričnemo s kemoterapijo in pri HER2-pozitivnem statusu tudi zdravljenje anti-HER2. Pri rakah s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR+) stadijev II in III pa je odločitev o predoperativni kemoterapiji odvisna predvsem od obsega bolezni.

Ker ima večina bolnic HR+ rake in ker bolezen v vedno večjem odstotku odkrijemo v nižjih stadijih, še vedno večina prične zdravljenje z operacijo, prvi klinični zdravnik onkolog, s katerim se srečajo, pa je kirurg. Bolnici razloži diagnozo in se odloči o vrsti operacije (glejte poglavje *Kirurško zdravljenje raka dojk*). Bolnici tudi razloži, da zdravljenje najverjetneje ne bo zaključeno z operacijo. Tudi ko raka ugotovimo samo v dojki, namreč obstaja verjetnost, da so v telesu prisotni mikrozasevki, zato lokalno zdravljenje ne zadostuje. Večina bolnic potrebuje eno ali več vrst dopolnilnega (adjuvantnega) zdravljenja z zdravili – kemoterapijo, hormonsko zdravljenje, zdravljenje z anti-HER2 zdravili (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. Bolnikova dokumentacija je po operaciji in patohistološkem pregledu odstranjenega tumorja predstavljena na multidisciplinarnem mamarnem konziliju, kjer se na podlagi značilnosti tumorja in obsega bolezni ter vrste operacije odločimo o ustreznem dopolnilnem sistemskem zdravljenju in o potrebi po pooperativnem obsevanju (glejte poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojk*).

Ko je potrebno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo in anti-HER2 zdravili, bolnico napotimo v prvo ambulanto za sistemsko zdravljenje raka dojk k internistu onkologu. Ta presodi, katera vrsta citostatikov 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 treba skrbno spremljati neželene učinke, jih lajšati in po potrebi tudi prilagoditi zdravljenje.

Bolnice s tumorjem, ki je večji od 2 cm, in/ali tipnimi pazdušnimi bezgavkami (stadij II in III) najprej obravnavamo na predoperativnem multidisciplinarnem konziliju (imenujemo ga konzilij za tipne tumorje) in bolnico napotimo na biopsijo tumorja za določitev bioloških značilnosti (glejte poglavje

Patohistološka diagnostika raka dojk). Vsaka bolnica opravi tudi mamografijo dojk, ultrazvok prizadete 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: scintigrafijo skeleta ter CT vratu, prsnega koša in trebuha. Izbor vrste predoperativnega sistemskega zdravljenja je odvisen od bioloških značilnosti tumorja, navadno je to kemoterapija z antraciklini in taksani (6–8 ciklusov), ki jo v celoti izvedemo pred operacijo. Če je v tumorju prekomerno izražen receptor HER2, že predoperativno, skupaj s taksani, pričnemo tudi s zdravljenjem z anti-HER2 zdravili (trastuzumab +/-pertuzumab), ki se nato nadaljuje po operaciji. Pri trojno negativnem raku, kjer ni bil dosežen popoln odgovor, nadaljujemo zdravljenje še s pooperativno kemoterapijo s kapecitabinom. Pri hormonsko odvisnih rakih pa zdravljenje po operaciji, ne glede na dosežen odgovor, nadaljujemo s hormonskim zdravljenjem. 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.

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 in z obsevanjem ali brez. Sistemsko 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, vdolbini-ce na koži, podobne pomarančni lupini, pogosto tudi ugreznjene bradavice, lahko pa tudi bolečina, ki sicer navadno ni simptom raka dojk. Vnetni rak je redek, predstavlja en do pet odstotkov vseh rakov dojk. Vnetne in ostale lokalno napredovale rake vedno zdravimo najprej s predoperativnim (neoadjuvantnim) zdravljenjem. Namen predoperativnega zdravljenja 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 mikrozaevke.

Pri lokalno napredovalih rakih je po operaciji praviloma vedno potrebno tudi pooperativno obsevanje.

Starejše bolnice, ki imajo počasi rastoče lokalno napredovale hormonsko odvisne tumorje, lahko zdravimo s hormonskim zdravljenjem, navadno z zaviralci aromataze. Zdravljenje traja najmanj štiri mesece oz. do najboljšega odgovora, nato 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 boleznici kljub dopolnilnemu zdravljenju. Namen zdravljenja razsejane boleznici je izboljšanje kakovosti življenja, preprečevanje ali lajšanje simptomov boleznici in podaljšanje preživetja.

Bolnice z razširjeno boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih sistemskih zdravljenj, vrsto zdravljenja izberemo glede na biološke značilnosti tumorja, lokalizacijo in obseg boleznici, čas od prvega zdravljenja do razsoja, vrsto in obseg neželenih učinkov predhodnega zdravljenja, spremljajoče boleznici, starost 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 ponovni zagon boleznici 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 (glejte poglavje *Obsevanje pri razsejanem raku dojk*). Če pride do zlomov ali utesnitve hrbtnjače, 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 dojk 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. Najdaljše srednje preživetje, skoraj pet let, imajo bolnice s HER2-pozitivnim rakom, nekoliko slabše bolnice s hormonsko odvisnimi raki, najkrajše, komaj dobro leto, pa bolnice s trojno negativnim rakom.

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 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 dojk ne poveča tveganja za ponovitev bolezni.

Rak dojk je najpogostejši rak v nosečnosti in se razvije pri eni na tri tisoč nosečnic. Prekinitev nosečnosti ne izboljša izhoda bolezni. Rak dojk 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 nepravilnosti v razvoju ploda, lahko pa povzroči prezgodnji porod ali izgubo ploda.

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 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 obvladanje raka dojk pri vsaki posamezni bolnici je potrebno usklajeno sodelovanje številnih diagnostičnih in kliničnih strok: radiologov,

citologov, patologov, specialistov nuklearne medicine, onkoloških in plastičnih kirurgov, radioterapevtov, internistov onkologov, genetikov, molekularnih biologov, reproduktivnih ginekologov, geriatrov, psihoonkologov, specialistov fizikalne medicine in rehabilitacije, specialistov klinične prehrane in drugih.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
2. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2018. http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2018.pdf.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S and Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019;30: 1194–1220.
4. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. : A Review. *JAMA* 2019;321(3):288-300.
5. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, Gelmon K, Gentilini O, Harbeck N, Margulies A, Meirou D, Pruneri G, Senkus E, Spanic T, Sutliff M, Travado L, Peccatori F, Cardoso F. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017;35:203-217.
6. Mislav AR, Cheung KL, Hamaker ME, Kunkler I, Markopoulos C, Orecchia R, Brain E, Biganzoli L. Controversial issues in the management of older adults with early breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017 Nov;8(6):397-402.

Kirurško zdravljenje raka dojk

Prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Povzetek

Zgodnjega raka dojk običajno najprej zdravimo kirurško. Namen je omogočiti lokalni nadzor bolezni, pridobiti tkivo za dokončno diagnozo, določiti lokoregionalni obseg bolezni in poizkus doseči ozdravitev. V kirurgiji raka dojk ločimo operacije dojke ter operacije področnih bezgavk. Pri tumorju v dojki želi kirurg odstraniti celoten tumor skupaj z delom zdravega tkiva – varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto korenitosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo cele dojke, kar je še zlasti pogosto pri velikih tumorjih (pomembno razmerje velikosti med tumorjem in dojko) ali ko imamo v dojki več kot en tumor. V zadnjem času se indikacije za odstranitev cele dojke ožijo. Netipne lezije dojk operiramo po predhodni slikovno vodeni lokalizaciji z žico ali izotopom. V kirurgiji področnih bezgavk uporabljamo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk ali biopsijo prve (sentinel) bezgavke. Če v sentinel bezgavki ni zasevkov ali pa so le-ti majhni oziroma jih je malo, lahko odstranitev vseh pazdušnih bezgavk opustimo. Indikacije za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk se še naprej ožijo. Po odstranitvi cele dojke je možna takojšnja ali odložena rekonstrukcija z uporabo vsadkov, lastnega tkiva ali s kombinacijami.

Uvod

Pred več kot stoletjem je Halsted postavil osnovo za začetek modernega kirurškega zdravljenja raka dojk. Bil je prepričan, da primerno kirurško zdravljenje lahko zagotovimo le z izrezom celotne dojke, ki vključuje tudi kožo dojke, vseh regionalnih bezgavk in limfatičnih poti, ki vodijo iz dojke. Njegovi rezultati so bili zelo prepričljivi, zato se je **Halstedova mastektomija** ohranila kot zlati standard pri kirurškem zdravljenju raka dojk več desetletij. Kasneje so preizkušali še obsežnejše operacije, t. i. razširjeno radikalno mastektomijo, z odstranitvijo bezgavk ob prsnici, kamor tudi vodijo limfni vodi iz dojke.

Randomizirane klinične raziskave niso dokazale boljšega preživetja bolnic, zdravljenih z obsežnejšimi operacijami, zato so jih opustili. Opuščala se je tudi

Halstedova mastektomija, zlati standard pa je postala t. i. modificirana radikalna mastektomija (MRM), pri kateri odstranimo dojko skupaj s pazdušnimi bezgavkami, ohranimo pa obe prsni mišici. Sočasno se je pojavila nova teorija o raku dojk, t. i. Fisherjeva hipoteza, ki je temeljila na biologiji bolezni in je predvidevala, da je prognoza bolezni odvisna od pojava zasevkov v oddaljenih organih ter ni odvisna od obsežnosti lokoregionalnega zdravljenja. Ta koncept je odprl pot h konservativni kirurgiji raka dojk, ko dojko lahko ohranimo. Ohranitveni operaciji obvezno sledi obsevanje dojke. Rezultati randomiziranih raziskav so potrdili varnost ohranitvene kirurgije dojk, ki je danes ena od standardnih operacij. Danes veljavni koncept, ko govorimo o raku dojk, pa je t. i. hipoteza "spectrum", ki predpostavlja, da je rak dojk krovni pojem za cel spekter različnih bolezni, ki se vklaplajo na eni strani v Halstedov koncept in na drugi v Fisherjev: velika večina pa jih je neke vmes, čemur poizkušamo vse bolj individualno prilagoditi tudi zdravljenje. Z vzpostavijo mamografskih presejalnih programov se je močno povečalo odkrivanje rakov še v predklinični fazi, ko je bolezen še netipna. To je še utrdilo razvoj minimalno invazivnega zdravljenja raka dojk ter omogočilo razvoj številnih tehnik za uspešno kirurško zdravljenje netipnih rakov.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK DANES

V kirurškem zdravljenju raka dojk danes ločimo operacije dojke in operacije področnih bezgavk.

Kirurško zdravljenje raka dojk

Pri tumorju v dojki želi kirurg v celoti odstraniti tumor skupaj z delom zdravega tkiva, tako imenovanim varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto korenitosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo cele dojke, kar je še zlasti pogosto pri velikih tumorjih (pomembno je zlasti razmerje med velikostjo tumorja in dojke) in še nekaterih drugih indikacijah, opisanih kasneje.

Ohranitveno kirurško zdravljenje dojke (*angl. breast conserving surgery*)

V sodobnem kirurškem zdravljenju raka dojk uporabljamo izraz »široki izrez tumorja v zdravo« (*angl. wide local excision*). S tem odstranimo tumor s plaščem zdravega tkiva. Širina tega plašča je predmet številnih razprav. Trenutno velja konsenz, da je pri invazivnem raku dojk varnostni plašč dovolj širok, da

le tumor ni v robu, obarvanem s tušem. Pri neinvazivnem raku dojč naj bi bil varnostni plašč praviloma najmanj 2 mm.

Kljub dejstvu, da je preživetje bolnic po ohranitveni operaciji in pooperativnem obsevanju enako v primerjavi z mastektomijo, so pri ohranitvenih operacijah ugotovili večje število ponovitev bolezni, in sicer 0,5–1 odstotek na leto. Največ ponovitev se pojavi na predelu, kjer je bil izrezan tumor. Po priporočilih EU-SOMA moramo pri ohranitvenem kirurškem zdravljenju raka dojč zagotoviti, da do lokalne ponovitve ne pride pogosteje kot pri 1–2 odstotkih bolnic na leto oziroma ne sme preseči 15 odstotkov v desetih letih. Dobri estetski rezultati v očeh bolnic pa morajo biti zagotovljeni pri vsaj 80 odstotkih bolnic v treh letih.

Kadar ob postavitvi diagnoze razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke ne omogoča ohranitvene operacije, lahko zdravljenje začnemo s t. i. **neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem**. Z njim nameravamo zmanjšati tumor in kasneje omogočiti ohranitveno operacijo.

Posebej opisujemo tehniko operacij **netipnih sprememb**, ki so postale zelo pogoste s široko uporabo presejalne mamografije. Njihovo zdravljenje je tehnično zahtevno in zahteva multidisciplinaren pristop strokovnjakov različnih področij. V rabi so številne različne tehnike lokalizacije netipnih tumorjev, od katerih se največ uporabljata lokalizacija z žico ter lokalizacija z radioaktivnim izotopom (**roll** – *angl. radioguided occult lesion localization*). V obeh primerih pod slikovno kontrolo vstavimo v center netipnega tumorja bodisi žico ali izotop. Čeprav sta obe tehniki po rezultatih primerljivi, v vse več centrih uporabljajo izotopno vodeno kirurgijo zaradi lažje in elegantnejše kirurške tehnike. Pri izotopno vodeni operaciji lahko v netipno lezijo injiciramo s ^{99m}Tc označen makroalbumin ali pa vstavimo titanijevo kapsulo, ki vsebuje bolj dolgoživi izotop; slednja tehnika je zahtevnejša in dražja. V vsakem primeru si kirurg pri odstranitvi netipne lezije pomaga z merilcem radioaktivnosti (t. i. sondo), da lahko odstrani označeni radioaktivni del dojke. Odstranjeni del dojke mora kirurg označiti s kovinskimi sponkami za radiološko intraoperativno oceno radikalnosti odstranitve tumorja.

Odstranitev cele dojke: mastektomija

Tudi danes je odstranitev cele dojke – **mastektomija** – zelo pogosto izbrana kirurška možnost, in sicer:

- kadar razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke ne zagotavlja dobrega estetskega rezultata za izvedbo ohranitvene operacije,
- če je v dojki več rakavih žarišč (multicentrične bolezni) – ni absolutna indikacija,
- vnetni rak dojk,
- če je pooperacijsko obsevanje dojke kontraindicirano (tkivno–žilne bolezni),
- v nosečnosti (če je obsevanje predvideno še pred koncem nosečnosti),
- profilaktična mastektomija za družinsko visoko ogrožene ženske za raka dojk.

Poznamo več tipov mastektomij. Pri **standardni mastektomiji** kirurg odstrani žlezno-maščobno tkivo dojke, z (ali brez) ovojnico velike prsne mišice ter večino kože s kolobarjem in bradavico. Kasneje se je z razvojem rekonstruktivnih tehnik pojavila **mastektomija z ohranitvijo kože** (*angl. skin sparing mastectomy*), pri kateri še vedno odstranimo žlezno-maščobno tkivo s kolobarjem in bradavico. V zadnjem času pri izbranih indikacijah čedalje več uporabljamo **mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice** (*angl. nipple sparing mastectomy*), pri kateri odstranimo samo žlezno-maščobno tkivo dojke ter ohranimo kožo dojke s kolobarjem in bradavico.

Rekonstrukcija dojk po odstranitvi cele dojke

V sodobnem zdravljenju raka dojk ima vsaka ženska pravico do rekonstrukcije dojk. Ta je lahko takojšnja ali odložena. Tehnično jo lahko opravimo z vsadki ali z lastnim tkivom (vezani ali prosti režnji) ter s kombinacijami omenjenih metod.

Kirurško zdravljenje področnih bezgavk

Odstranitev pazdušnih bezgavk (prva dva nivoja ali vsi trije) je bila desetletja zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojk, predvsem zaradi svojega prognostičnega pomena. S tem smo dosegli odlično kontrolo bolezni in dobili pomembne prognostične podatke o bolezni. Ker ima odstranitev pazdušnih bezgavk številne neželene posledice (omejena gibljivost rame, motena občutljivost kože v pazduhi, morebitno otekanje roke – limfedem, večja občutljivost cele roke za okužbe in kronične bolečine), jo danes opravljamo vse redkeje.

V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja se je namreč začela uveljavljati biopsija prve bezgavke (varovalne ali sentinel), ki pomeni nadaljnji velik korak k minimalno invazivnemu kirurškemu zdravljenju. Tehnika temelji na predpostavki, da prva

bezgavka, v katero teče limfa iz tumorja, dovolj natančno napoveduje navzočnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Bolnicam, ki nimajo zasevkov v sentinel bezgavki, zato lahko prihranimo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk. V zadnjem času se indikacije za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk še naprej ožijo. Že nekaj let ne odstranjujemo vseh pazdušnih bezgavk, če v sentinel bezgavki najdemo le posamezne tumorske celice ali mikrozasveke (≤ 2 mm). Izsledki raziskave ACOSOG Z-11 omogočajo opustitev odstranitve vseh pazdušnih bezgavk tudi pri bolnicah, ki imajo opravljeno ohranitveno operacijo dojke ter do dve pozitivni sentinel bezgavki (makrozasevka), da le ne prebijajo kapsule bezgavke. Biopsijo prve bezgavke opravljamo tudi po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju. Če so bili pred sistemskim zdravljenjem zasevki v bezgavkah dokazani, moramo uporabiti tako modrilo kot izotop ter odstraniti vsaj 3 bezgavke, sicer metoda ne velja za dovolj varno.

Sentinel bezgavko najdemo (identificiramo) z uporabo modrila in/ali radioaktivnega izotopa, najboljša je kombinacija obeh metod. V bližino tumorja nekaj ur pred operacijo vbrizgamo radioizotop (^{99}Tc , vezan na nanokolid), ki po limfnih vodih potuje do sentinel bezgavke in se v njej kopiči. Tik pred operacijo kirurg vbrizga še modrilo. Radioaktivne sentinel bezgavke med operacijo kirurg poišče s sondo, pozoren pa je tudi na modro obarvane bezgavke. Prva bezgavka je lahko tudi ob prsnici (notranji prsni arteriji) ali še kje drugje zunaj pazduhe.

Kirurško zdravljenje neinvazivnega raka dojke (duktalni karcinom *in situ* – DCIS)

DCIS smo nekoč zdravili zgolj kirurško, z mastektomijo, danes pa bolnice z DCIS zdravimo bodisi z mastektomijo ali ohranitveno operacijo dojke z obsevanjem. Še vedno namreč ne vemo zanesljivo, pri katerih bolnicah lahko varno opustimo obsevanje. Po definiciji DCIS ne zaseva, zato pri »čistem« DCIS kirurgija področnih bezgavk ni potrebna. Pa vendar uporabljamo biopsijo prve bezgavke, kadar odstranjujemo celo dojko, ker lahko pri obsežnem DCIS kasneje na definitivnem histološkem pregledu najdemo tudi invazivno komponento raka. Včasih se za biopsijo prve bezgavke odločimo tudi pri ohranitvi dojke, če je DCIS visoke malignostne stopnje in meri vsaj 3 cm.

Kirurško zdravljenje metastatskega raka dojke

Kirurško zdravimo tudi metastatskega raka dojke. S tem lahko preprečimo lokalno neobvladljivo bolezen in izboljšamo kakovost življenja.

Zaključek

Kirurško zdravljenje raka dojk ostaja nepogrešljiva metoda zdravljenja raka dojk. Razvoj v zadnjih desetletjih je šel v smer vse manj invazivnih kirurških posegov tako v kirurgiji dojk kot področnih bezgavk. Obenem so se razvile različne tehnike za rekonstrukcijo dojk po odstranitvi cele dojke. Sodobno kirurško zdravljenje raka dojk je možno le v specializiranih ustanovah s posebej izobraženim kadrom ter uporabo zahtevne opreme.

Viri

1. Burstein HJ et al: Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Ann Oncol. 2019 Aug 2. pii: mdz235. doi: 10.1093/annonc/mdz235. [Epub ahead of print]
2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
3. Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, Senkus-Konefka E (eds.) : Breast cancer management for surgeons; A European Multidisciplinary Textbook, Springer international publishing AG, 2018
4. Žgajnar J. et al., Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk, Onkološki inštitut, 2018

Rak dojk in najboljše rekonstruktivne možnosti za sodobno žensko

Prof. dr. Uroš Ahčan, dr. med.

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino

Povzetek

Rekonstrukcija dojke po mastektomiji je postala pomemben del zdravljenja raka dojk za večino žensk. Z rekonstrukcijo želimo povrniti estetsko celovitost, integriteto telesa in izboljšati psihofizično stanje ženske ter kakovost življenja po zdravljenju raka dojk.

Rekonstrukcija dojke ne sme vplivati na onkološko zdravljenje raka s kirurgijo, radioterapijo, kemoterapijo ter drugim sistemskim zdravljenjem (biološka zdravila, hormonska zdravila), pač pa je njen namen vplivati na telesno celovitost in samopodobo, samozavest, kar vse nedvomno vpliva na boljšo kakovost življenja.

Rekonstrukcija dojke po mastektomiji je lahko **takojšnja**, primarna, ali **odložena**, sekundarna. Manjše nepravilnosti dojke, ki so posledica onkološkega kirurškega zdravljenja, lahko popravimo s tehnikami **onkoplastične kirurgije**, pri kateri preoblikujemo operirano dojko in nato prilagodimo še sosednjo zdravo dojko.

Rekonstrukcija dojke po odstranitvi celotne dojke je lahko **avtologna** – rekonstrukcija s telesu lastnim tkivom ali **s pomočjo umetnih materialov** – tkivnih razširjevalcev in silikonskih vsadkov. Med sodobne tehnike manjših dodatnih korekcij pa sodijo liposukcija in lipofiling ter tudi rekonstrukcija bradavice in tetovaža kolobarja.

Na odločitev o rekonstrukciji dojke vpliva več dejavnikov, zlasti stadij bolezni (dodatno obsevanje, kemoterapija ipd.), telesne značilnosti bolnice (BMI, kakovost tkiv, količina tkiva, predhodno kirurško zdravljenje in brazgotine, velikost in oblika dojk in prsnega koša ...), dodatne bolezni in razvade (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kajenje) in nenazadnje kot najbolj pomembno želje bolnice.

Po **onkološko-rekonstruktivnem konziliju**, kjer bolnici predstavimo vse možnosti onkološkega zdravljenja ter rekonstrukcije, prednosti in slabosti posameznih tehnik, se nazadnje bolnica sama odloči o zanjo najbolj primernem načinu zdravljenja raka dojke in rekonstrukciji.

Najbolj smo omejeni pri izbiri pri zelo suhih ali zelo debelih bolnicah, ki imajo predhodne operativne posege ali dodatne bolezni, ki so kadike oziroma pri zelo starih bolnicah. Vsekakor pa na izbiro rekonstrukcijskih možnosti bolj kot kronološka starost vpliva psihofizično stanje, telesne danosti, zdravstveno stanje in želje bolnic.

Sodoben pristop je vedno **multidisciplinaren** in personaliziran, kjer tim zdravnikov za vsako bolnico posebej izbere najboljše možnosti sodobnega zdravljenja.

Avtologna rekonstrukcija oziroma rekonstrukcija s telesu lastnim tkivom

Pri tej rekonstrukciji po pogovoru z bolnico in s kliničnim pregledom ugotovimo, ali je dovolj telesu lastnega tkiva za oblikovanje nove dojke po onkološkem zdravljenju. Najpogosteje uporabimo tkivo s trebuha, ki je po lastnostih zelo podobno žlezno-maščobnemu tkivu dojke. V tem primeru odvezamo tkivo s trebuha na tankih žilah prebodnicah, ga prenesemo na prsni koš, spojimo z žiljem prsnega koša in nato oblikujemo novo dojko, ki mora biti po velikosti, obliki in poziciji podobna sosednji zdravi dojki. Končni cilj je simetrija s sosednjo zdravo dojko. Pri obojestranski rekonstrukciji pa razdelimo tkivo na trebuhu na dva enaka dela in oblikujemo dve podobni dojki.

Glavna prednost avtologne rekonstrukcije je, da je tkivo na rekonstruirani in sosednji dojki zelo podobno, ima enako temperaturo, se ob povečanju telesne teže poveča, poveša s starostjo in spremeni zaradi solarno-klimatskih učinkov, pri tem pa največkrat z eno samo operacijo lahko dosežemo končni rezultat. Prednost tega posega je tudi preoblikovanje trebušne stene, ki je zelo podobno estetski korekciji trebušne stene, ki jo imenujemo abdominoplastika. Operacija poteka v splošni anesteziji in traja približno 3–5 ur, z majhnim številom zapletov (1 do 5 %), z bolnišničnim zdravljenjem 5–7 dni in rehabilitacijo 8–12 tednov.

V UKC Ljubljana je uspešnost mikrokirurške rekonstrukcije 99,6%, kar nas uvršča v sam svetovni vrh.



Slika 1 je takojšnja rekonstrukcija z avtolognim tkivom. V zgornji vrsti je bolnica pred operacijo desne dojke, v spodnji vrsti pa bolnica po rekonstrukciji s telesu lastnim tkivom s trebuha. Ob natančnem opazovanju lahko opazite brazgotino v bikini liniji na trebuhu in tetovaže ter na novo oblikovano bradavico na desni dojki in brazgotino okoli popka.



Na sliki je bolnica z odloženo rekonstrukcijo s telesu lastnim tkivom s trebuha, po predhodni totalni mastektomiji. Vidne so brazgotine okoli dojke, na trebuhu in okoli popka ter končni rezultat z več strani.

Možna je tudi kombinirana rekonstrukcija s telesu lastnim tkivom in vsadkom, najpogosteje uporabimo veliko hrbtno mišico in vsadek.

Pri avtolognih rekonstrukcijah obstajajo številne tehnike odvzema tkiva, tudi z drugih telesnih regij, kot na primer notranja stran stegna, glutealno, velika hrbtne mišice s kožnim otokom. V posameznih primerih pa tudi druge, bolj redko uporabljene.

Rekonstrukcija s tkivnimi razširjevalci in silikonskimi vsadki

Novo dojko lahko napravimo tudi s tujim materialom, s tkivnimi razširjevalci, s katerimi raztegnemo kožo prsnega koša, in s silikonskimi vsadki, enakimi, kot se uporabljajo v estetski kirurgiji povečave dojk. Tovrstno rekonstrukcijo lahko opravimo v eni stopnji ali pogosteje v dveh stopnjah (single-stage oziroma two-stage). Za rekonstrukcijo z vsadki se odločimo, če bolnica nima dovolj lastnega tkiva, ima predhodne kirurške posege na mestih, kjer odvzamemo tkivo, spremljajoče bolezni oziroma druge kontraindikacije. Najpogosteje to tehniko uporabimo pri obojestranski rekonstrukciji, pri mlajših, suhih ženskah, zlasti nosilkah mutacij genov *BRCA1* in *BRCA2*. Glavna prednost tovrstne rekonstrukcije je, da ni odvezemnih mest in posledičnih operacij na trebuhu ali hrbtu. Operacija je navadno krajša, s krajšo rehabilitacijo. Glavna slabost tovrstne rekonstrukcije je uporaba tujih materialov in zapleti, povezani z vsadki, zlasti vnetje, tkivna ovojnica, ruptura vsadka, spremenjen položaj, pri dvostopenjski operaciji pa sta potrebna tudi vsaj dva kirurška posega do končnega rezultata in nato dodatno še rekonstrukcija bradavice in tetovaža kolobarja.

Pogostejša je **dvostopenjska rekonstrukcija**, pri kateri najprej vstavimo tkivni razširjevalec, prazno silikonsko vrečko pod veliko prsno mišico, po predhodni odstranitvi žlezno-maščobnega tkiva dojke ter kolobarja in bradavice. Nato sledijo ambulantni pregledi, navadno 1x mesečno, ter polnjenje tkivnega razširjevalca s fiziološko raztopino. Polnimo glede na željo in toleranco bolnice s 40 do 100 ml fiziološke raztopine, nato pa v drugi fazi, navadno 6 mesecev od prvega posega, tkivni razširjevalec odstranimo in zamenjamo za mehkejšo, anatomsko oblikovano silikonsko protezo ali vsadkom, enakim, kot ga uporabljamo pri estetski kirurgiji.

Optimalen rezultat lahko dosežemo pri bolnicah, ki kasneje niso izpostavljene obsevanju. Če bolnica nadaljuje zdravljenje z obsevanjem, je estetski rezultat precej slabši zaradi spremenjene kože, tkivne ovojnice okoli vsadka, ki je lahko debela in čvrsta in povzroči tudi premik vsadka na prsnem košu. Zato bolnicam s predvidenim obsevanjem ne svetujemo tovrstne rekonstrukcije.

Pri dvostopenjski rekonstrukciji v prvi operaciji vstavitve tkivnega razširjevalca pod prsno mišico zgolj nadaljujemo kirurški poseg kirurga onkologa. Po odstranitvi dojke, ki jo opravi kirurg onkolog, poseg podaljšamo za približno 30 do 45 minut. Napravimo žep pod veliko prsno mišico, vstavimo delno napolnjen tkiv-

ni razširjevalec in nato čez zašijemo veliko prsno mišico ter mišico seratus anterior, vstavimo drenažni cevki ter nato zašijemo podkožje in kožo. Bolnica je v bolnišnici približno 2–4 dni, nato odstranimo drenažne cevke in bolnico spremljamo ambulantno. V drugi operaciji, navadno 6 mesecev po prvi, skozi predhodno brazgotino odstranimo tkivni razširjevalec, ponovno oblikujemo žep, po predhodnem preoblikovanju kapsule, in vstavimo izbrani, anatomsko oblikovani silikonski vsadek. Bolnica je v bolnišnici približno 2–5 dni, prav tako ima drenažne cevke, ki jih odstranimo glede na količino nabrane tekočine, navadno v nekaj dneh po operaciji. Kasneje sledi še rekonstrukcija bradavice in tetovaža.



Slika prikazuje rekonstrukcijo v dveh stopnjah. V zgornji vrsti je bolnica pred začetkom zdravljenja, v drugi vrsti pa po obojestranski dvostopenjski rekonstrukciji s tkivnim razširjevalcem in anatomsko oblikovanim silikonskim vsadkom.

Enostopenjska rekonstrukcija

Je primerna za mlajše zdrave ženske z manjšimi dojkami, ki so nosilke mutacij genov *BRCA1/2*, oziroma pri ženskah, kjer se lahko ohrani celotna koža s kolo-

barjem in bradavico. V tem primeru nadomestimo z anatomsko oblikovanim silikonskim vsadkom zgolj žlezno-maščobno tkivo dojke, ki ga odstrani kirurg onkolog. Prednost tovrstne operacije je, da lahko dosežemo dober estetski rezultat že po eni sami operaciji.

Glavni zaplet predstavlja delno ali popolno odmrtje kolobarja in bradavice. Pri odstranitvi žlezno-maščobnega tkiva se namreč bistveno poslabša prekrvavitev kože dojke, najslabše ostaneta prekrvljena ravno bradavica in kolobar. Od drugih zapletov omenimo tekočinsko kolekcijo, vnetje, delno odmrtje kože dojke. Pri mlajših bolnicah se je treba zavedati, da bo kasneje najverjetneje potreben še dodaten kirurški poseg menjave vsadkov, desetletje ali več po prvi operaciji.

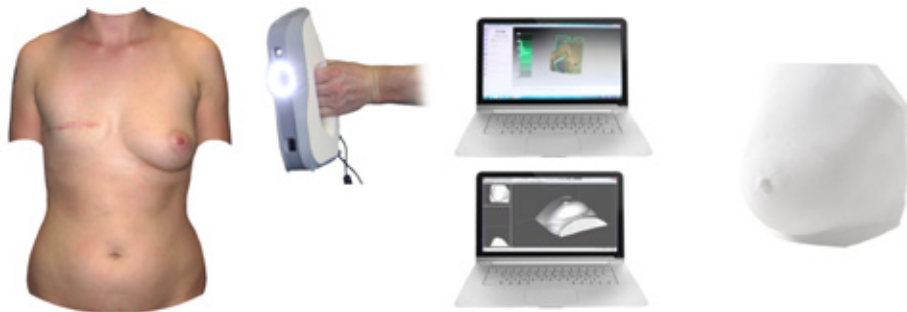


Slika prikazuje enostopenjsko rekonstrukcijo z natančno izbranimi silikonskimi vsadki. V zgornji vrsti je zdrava nosilka mutacij gena *BRCA1*, v drugi vrsti pa končni rezultat po enostopenjski rekonstrukciji z anatomsko oblikovanim silikonskim vsadkom. Rez je skrit v gubi pod dojko.

Novosti na področju rekonstrukcij dojke

Že vrsto let uporabljamo tudi načrtovanje in modeliranje 3D, zlasti pri bolnicah po predhodni odstranitvi ene dojke, s primerno oblikovano drugo dojko. V tem primeru lahko opravimo 3D-sken oziroma posnetek obstoječe dojke. Nato jo prezrcalimo prek vertikalne osi in na koncu s pomočjo računalniškega načrtovanja natisnemo sosednjo dojko, ki je enake oblike in velikosti kot zdrava dojka. Na osnovi 3D-tiska naredimo kalup, ki ga lahko steriliziramo in uporabimo pri meritvah pred operativnim posegom, zlasti pravilno pozicionirane dojke, ter nato v operacijski dvorani, kjer v steriliziran kalup položimo tkivo s trebuha ter ga oblikujemo v natančno kopijo sosednje dojke. Nato enako kot pri primarni rekonstrukciji napravimo mikrokirurški šiv dajalskega in sprejemnega žilja ter oblikovano dojko natančno pozicioniramo po predhodnih meritvah v stoječem položaju.

Omenjena tehnika nam omogoča hitrejše in bolj natančno oblikovanje ter bolj standardiziran končni rezultat, ne glede na izkušnje kirurgov.



Slika prikazuje primerno bolnico za 3D-modeliranje in 3D-kamero, s katero opravimo posnetek, nato prek računalniškega programa izdelamo kopijo sosednje zdrave dojke in jo natisnemo ter pridobimo kalup.



Slika 6 prikazuje v zgornji vrsti bolnice po predhodnih mastektomijah, v spodnji vrsti pa rezultate rekonstrukcij s tehniko tehnologije in modeliranja 3D.

Zapleti

Pri vseh rekonstrukcijah so možni zapleti, ki pa so pri izkušenih kirurghih in uigranih timih redki. Pri avtologni rekonstrukciji je število revizij pod 5 %, število odmrtja režnja pa pod 1 %. V takih redkih primerih je treba tkivo odstraniti in nato izbrati drugo možnost rekonstrukcije, ki pa ne omogoča idealnega rezultata.

Ob mikrokirurških zapletih, ki se kažejo z zamašitvijo arterije ali vene, je potrebno takojšnje ukrepanje, kar nam omogoča dobro organizirana dežurna služba, prisotnost kirurga 24 ur na dan ter dosegljivost kirurga na klic. Pri reviziji oziroma ponovnem kirurškem posegu pregledamo žilje in največkrat ponovimo anastomoze ter odstranimo trombo. Uspešnost revizij je preko 80%. Pri rekonstrukcijah s tkivnimi razširjevalci in vsadki je glavni zaplet vnetje, ki se lahko pojavi tudi kasneje, tkivna ovojnica okoli vsadka, ki lahko vodi do spremembe oblike, ter spremembe, ki spremenijo videz in strukturo dojke. Pogostejši zapleti so pri obsevanju dojke po rekonstrukciji z vsadkom, ki zahtevajo pogostejše revizije ter korekcije in dodatne kirurške posege. Drugi zapleti so manj pogosti, vendar jih je pred končno odločitvijo treba bolnicam natančno predstaviti.

Opomba: v prispevku smo prikazali bolnice z optimalnim rezultatom, tako pri rekonstrukciji s telesu lastnim tkivom kot rekonstrukciji z vsadkom. Končni rezultat je odvisen tako od telesnih danosti, lastnosti tkiva, dodatnega onkološkega zdravljenja, dodatnih predhodnih operacij in bolezni, zato se mora vsaka bolnica na onkološko-rekonstruktivnem konziliju pogovoriti z lečečim kirurgom o pričakovanih in možnih končnih rezultatih.

Za več informacij lahko pogledate knjigo *Ko se življenje obrne na glavo*.

Literatura

1. Ahčan U and co. Breast Cancer and the Best Reconstructive Options. 1st edition Ljubljana, Schwarz print; 2015
2. Porčnik A, Ahčan U. Immediate two-stage tissue expander vs single-stage direct-to-implant breast reconstruction: two case reports of identical twins with BRCA 2 mutation. *Zdrav Vest* 2015; 84: 771–79.
3. Florijančič U, Majdič E, Hočvar M, Ahčan U. Sodobno kirurško zdravljenje raka dojke: metode rekonstrukcije po ohranitveni kirurgiji in po mastektomiji. *Zdrav Vest* 2011; 80: 127–36.
4. Ahčan U, Bračun D, Zivec K, Pavlic R, Butala P. The use of 3D laser imaging and a new breast replica cast as a method to optimize autologous breast reconstruction after mastectomy. *Breast* 2012; 21(2):183–9.

Dopolnilno obsevanje raka dojk – namen, indikacije in najpogosteje uporabljene tehnike

Doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo

Povzetek

Namen dopolnilnega obsevanja bolnic z rakom dojk je preprečiti lokalno ponovitev bolezni. Bolezen lahko namreč ponovno vznikne iz tumorskih celic, ki so ostale po operaciji v dojki, zato jih želimo z obsevanjem uničiti.

O indikaciji za obsevanje in načinu obsevanja se odločamo glede na razširjenost bolezni, histološke lastnosti tumorja in odstranjenih bezgavk, starost bolnice in pridružene bolezni. Po ohranitveni operaciji obsevamo večinoma vse bolnice, po odstranitvi dojke pa tiste, ki imajo večji tumor in/ali s tumorjem prerasčene področne bezgavke.

Obsevanje najpogosteje traja tri do šest tednov, odvisno od predpisanega režima obsevanja, ki ga na podlagi kliničnih priporočil določi radioterapevt. Za obsevanje uporabljamo moderne obsevalne naprave in vrhunsko računalniško tehnologijo, kar nam omogoča, da lahko izjemno natančno omejimo področje visoke doze, potrebne za uničenje tumorskih celic, hkrati pa dobro zavarujemo okolna zdrava tkiva pred sevanjem.

Uvod

Zdravljenje z obsevanjem ali radioterapija je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojk. Za zdravljenje uporabljamo visokoenergijske žarke. Radioterapija deluje samo na področju, ki ga obsevamo. Glede na namen zdravljenja ločimo radikalno oziroma dopolnilno (pooperativno) radioterapijo in paliativno (simptomatsko) radioterapijo. Glavni cilj dopolnilnega zdravljenja z obsevanjem je uničenje rakavih celic v obsevanem področju ob čim manjši poškodbi zdravih tkiv, ki so v neposredni bližini tumorskih celic.

Z obsevanjem želimo uničiti morebitne tumorske celice, ki so po operaciji ostale v operirani dojki ali prsni steni oziroma v bezgavčnih ložah ob oboleni dojki. Da bi preprečili hujše poškodbe zdravih tkiv, je treba celotni predpisani odmerek sevanja razdeliti v več manjših dnevnih odmerkov sevanja. Zdrave celice si namreč med dvema obsevanjema opomorejo oziroma morebitne majhne poškodbe popravijo. V rakavih celicah je sposobnost popravljanja poškodb zmanjšana, poškodbe se v njih kopičijo in vodijo v njihovo uničenje. Pomembno je, da zdravljenje z obsevanjem poteka brez prekinitev, saj je sicer verjetnost, da bodo tudi rakave celice uspele popraviti nastale poškodbe, večja.

Indikacije za dopolnilno obsevanje neinvazivnega raka dojk

Zaradi presejanja zdrave populacije žensk med 50. in 69. letom se je v zadnjih letih število novoodkritih neinvazivnih rakov dojk povečalo. Večinoma jih zdravimo z ohranitveno operacijo dojk, ki ji sledi pooperativno obsevanje. Če je bila dojka zaradi tumorja odstranjena v celoti ter je kirurški rob dovolj širok, dodatno obsevanje ni potrebno.

Raziskave so pokazale, da pri neinvazivnem raku dojk z dopolnilnim obsevanjem operirane dojke zmanjšamo možnost ponovitve bolezni v dojki za približno polovico, vendar z radioterapijo ne izboljšamo preživetja. Če se rak v zdravljeni dojki po zaključenem primarnem zdravljenju ponovi, gre pri približno polovici bolnic ponovno za neinvazivnega raka dojk, pri polovici bolnic pa za invazivnega raka dojk.

Indikacije za dopolnilno obsevanje invazivnega raka dojk

Tako kot pri bolnicah z neinvazivnim rakom je tudi pri bolnicah z invazivnim rakom dojk odločitev za dopolnilno obsevanje odvisna od vrste operacije, pri tem pa upoštevamo še histološke lastnosti tumorja in odstranjenih področnih bezgavk. Za pooperativno obsevanje se odločimo večinoma pri vseh bolnicah, ki so bile zdravljene z ohranitveno operacijo dojke. Izjema so bolnice, starejše od 70 let, z majhnim, hormonsko odvisnim tumorjem, ki je bil odstranjen z dovolj širokim varnostnim robom, in neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami, ki prejmejo dopolnilno hormonsko zdravljenje. Glede na rezultate raziskav lahko pri tej skupini bolnic obsevanje opustimo.

Bolnicam, ki so bile zdravljene z odstranitvijo cele dojke, vedno priporočamo dopolnilno obsevanje, če je odstranjen tumor meril več kot 5 cm oziroma če so bile

v pazduhi nad operirano dojko prisotne več kot tri prizadete bezgavke. Pri bolnicah, ki so imele v pazduhi eno do tri prizadete bezgavke oziroma če je tumor v premeru meril manj kot 5 cm, se o dopolnilnem obsevanju odločamo individualno, glede na starost bolnice, histološke lastnosti tumorja in pridružene bolezni.

Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s predoperativno kemoterapijo, se o pooperativnem obsevanju odločamo glede na obseg bolezni pred pričetkom onkološkega zdravljenja.

Ne glede na vrsto operacije pri invazivnem raku dojk z dopolnilnim obsevanjem zmanjšamo možnost ponovitve bolezni na obsevanem področju za približno dve tretjini, izboljšamo pa tudi preživetje bolnic. Metaanaliza je pokazala, da če s pooperativnim obsevanjem preprečimo štiri lokalne ponovitve bolezni v prvih petih letih, v 15 letih po diagnozi raka dojk preprečimo eno smrt zaradi raka dojk.

Izvedba dopolnilnega obsevanja pri bolnicah z rakom dojk

Sodobno radioterapijo izvajamo z modernimi obsevalnimi aparati in vrhunsko računalniško tehnologijo. V primerjavi s tehnikami obsevanja, ki so predstavljale standard še desetletje nazaj, je danes zaradi sodobne tehnologije obsevanje izjemno skrbno in natančno načrtovano ter nato nadzorovano in vodeno. Za dopolnilno radioterapijo večinoma uporabljamo tako imenovano tridimenzionalno konformno tehniko obsevanja, včasih pa tudi druge moderne tehnike. Pred začetkom obsevanja ima vsaka bolnica najprej ustrezno pripravo, ki se začne na CT-simulatorju (računalniški tomograf). S pomočjo te naprave naredimo posnetke tistega predela telesa, kjer je kasneje predvideno obsevanje. Na podlagi posnetkov nato izdelamo obsevalni načrt, ki zelo natančno prikazuje predviden odmerek sevanja na tarčni volumen, pa tudi na zdrava tkiva v okolici tarče. Pri izdelavi obsevalnega načrta namreč vedno izberemo tako kombinacijo žarkovnih snopov, ki v kar največji meri zagotavlja, da bo nastalo visokodozno območje omejeno samo na tarčo in se bo izognilo zdravim tkivom ter organom v okolici.

Obsevanje večinoma poteka ambulantno, če bolnično splošno zdravstveno stanje tega ne dopušča, pa bolnišnično. Za zdravljenje uporabljamo različne sheme, ki predstavljajo kombinacije števila frakcij sevanja in dnevnih odmerkov sevanja. Shemo določimo na podlagi vrste operacije, histološkega izvida,

obsega bolezni pred pričetkom onkološkega zdravljenja, bolničine starosti in pridruženih boleznih. Pogosto se odločamo za obsevanje v 15 ali 16 odmerkih po 2,67 Gy dnevno. Pri nekaterih bolnicah uporabimo daljšo shemo z nižjim dnevnim odmerkom (25 x 2 Gy), uporabljamo pa tudi druge sheme.

Večinoma bolnice obsevamo v legi na hrbtu, z rokami dvignjenimi nad glavo. Pri velikih dojkah se včasih odločimo za obsevanje dojk v legi na trebuhu. Večinoma obsevamo celo operirano dojko, pri nizkorizičnih bolnicah pa se lahko odločimo tudi za delno obsevanje dojke (manj kot 50 % dojke). Predvsem pri obsevanju levih dojk se pogosto odločimo za tehniko obsevanja v globokem zadržanem vdihu. Pri tej tehniki izkoriščamo to, da je srce v globokem zadržanem vdihu maksimalno odmaknjeno od tarče, ki jo je treba obsevati, in ga lahko še bolje zaščitimo pred sevanjem.

Dodatni odmerek sevanja na ležišče tumorja (»boost«)

Pri mlajših bolnicah ter pri bolnicah s tumorjem, ki je bil pri operaciji odstranjen tesno v zdravo tkivo, je področje ležišča tumorja treba obsevati z nekoliko višjim skupnim odmerkom kot preostalo tkivo operirane dojke. Dodatni odmerek sevanja lahko na ležišče tumorja dodamo že med samim obsevanjem dojke, kar imenujemo sočasni integrirani »boost« (SIB), ali pa ga dodamo po zaključenem obsevanju cele dojke, kar večinoma pomeni od pet do osem dodatnih obsevanj po 2 Gy dnevno. Z dodatnim obsevanjem ležišča tumorja zmanjšamo možnost lokalne ponovitve tumorja.

Neželene učinki zdravljenja z obsevanjem

Spremembe zaradi obsevanja se pojavijo samo v področju, ki ga obsevamo. Ločimo akutne in pozne neželene učinke zdravljenja.

Najpogostejši akutni neželeni učinek je radiodermatitis. Koža postane v drugem ali tretjem tednu obsevanja pordela, suha, lahko se drobno lušči ter temneje obarva. Radiodermatitis je na koncu obsevanja lahko komaj opazen ali pa nekoliko bolj izrazit, vendar zelo redko pride do vlažnega luščenja kože. Reakcija kože na obsevanje je odvisna od značilnosti posameznika, bolj izražena je pri močnejših in pri tistih, ki se prekomerno potijo, nanjo pa vpliva tudi prejeta sistemska zdravljenje. Spremembe na koži se lahko v prvem tednu po končanem obsevanju še nekoliko poslabšajo, nato pa postopno izzvenijo.

Po obsevanju lahko koža ostane še več mesecev nekoliko toplejša, dojka je lahko še več mesecev nabrekla in občutljiva, kasneje pa lahko postane nekoliko manjša in čvrstejša kot nezdravljena dojka. Te spremembe se pojavijo le pri manjšem deležu bolnic in so v veliki meri odvisne od obsežnosti operativnega posega, pridruženega zdravljenja s kemoterapijo ter od individualnih lastnosti bolnice.

Izjemoma se lahko štiri do dvanajst tednov po zaključenem obsevanju pojavi dražič suh kašelj, ki je lahko simptom radiacijskega pnevmonitisa. Radiacijski pnevmonitis potrdimo z rentgenskim slikanjem pljuč, zdravimo pa s kortikosteroidi.

Zaključek

Dopolnilno obsevanje je eden temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojke, ki pomembno zmanjša možnost lokalne ponovitve bolezni, pri invazivnem raku dojke pa vpliva tudi na preživetje. Sodobna radioterapija je zaradi napredne računalniške tehnologije in modernih obsevalnih naprav izjemno natančna in varna.

Literatura

1. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2018.pdf (13. 7. 2019).
2. Marinko T. s sod. Zdravljenje raka dojke z obsevanjem. Onkološki inštitut Ljubljana; 2011. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Zdravljenje_raka_dojk_z_obsevanjem.pdf (13.7.2019).
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines): Breast cancer, version 2.2019. Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (13.7.2019).
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9935): 2127–2135.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707–1716.

Delitev in podtipi raka dojk

Domen Ribnikar, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Povzetek

Rak dojk predstavlja širok spekter različnih bolezní oziroma podtipov z različnimi biološkimi značilnostmi, ki vodijo v različni klinični izid bolezní in se različno odzivajo na sistemsko zdravljenje. Klasični klinično-patološki parametri imajo svoje omejitve pri načrtovanju optimalnega sistema zdravljenja. Tumorji s podobnimi klinično-patološkimi značilnostmi se obnašajo različno. Z odkritjem genskih podpisov tumorjev dojk smo natančneje spoznali biologijo posameznih tumorjev, ki nam poleg natančneje prognoze bolezní lahko do neke mere napove tudi odgovor na specifično sistemsko zdravljenje. V tem prispevku opisujemo dosedanje znanje molekularne biologije raka dojk s poudarkom na novejših prognostičnih in prediktivnih parametrih.

Uvod

Rak dojk predstavlja kompleksen spekter različnih bolezní oziroma podtipov z različnim kliničnim potekom in različnim odgovorom na sistemsko zdravljenje. Tradicionalni parametri, na podlagi katerih se je odločalo o specifičnem sistemskem zdravljenju, kot so velikost tumorja, status aksilarnih bezgavk, histološki gradus, prisotnost estrogenskih (ER) in progesteronskih (PR) receptorjev, status HER2 (receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2), imajo svoje omejitve pri načrtovanju optimalnega sistema zdravljenja. Tumorji s podobno histološko sliko in kliničnimi dejavniki se lahko obnašajo povsem različno, kar pomeni, da s klasičnimi klinično-patološkimi dejavniki ne odkrijemo zapletenih genetskih alteracij in molekularne biologije posameznega tumorja. Raziskave na področju molekularne biologije tumorjev so v zadnjem desetletju doprinesle bistveno boljši vpogled v biologijo posameznega tumorja. T. i. gensko profiliranje tumorjev je razkrilo več podskupin raka dojk, vsaka s svojo prognozo in odgovorom na specifično protitumorsko zdravljenje.

Z organiziranim populacijskim presejanjem za raka dojk smo dosegli, da odkrivamo manjše lezije kot v preteklosti in še posebej pri tumorjih nizkega stadija

je pomembno, da bolnic ne zdravimo prekomerno, saj bi jim le škodilo oziroma povzročilo pomembno toksičnost, ne bi pa doprineslo pomembne dobrobiti.

Odkritje različnih podtipov raka dojck z genskim profiliranjem tumorjev

Perou in kolegi so pri 42 bolnicah z lokalno napredovalim rakom dojck analizirali izražanje genov v njihovih tumorjih z metodo mikročipov. Izbrali so 496 genov, ki so se med seboj zelo razlikovali v izražanju med različnimi tumorji, hkrati pa minimalno razlikovali med seboj pri posamezni bolnici. Te gene so poimenovali intrinzična genska podskupina. Z dodatnimi analizami so ugotovili, da v splošnem obstajata dve glavni skupini tumorjev, ki jih klinično lahko uvrstimo kot ER-pozitivne (se pravi tiste, ki izražajo estrogenske receptorje) in ER-negativne (tiste, ki estrogenskih receptorjev ne izražajo). Za ER-pozitivne so naknadno ugotovili, da vzniknejo v luminalnih celicah dojke, zato so jih poimenovali luminalna skupina. Nasprotno so za ER-negativne ugotovili, da jih je mogoče nadalje razdeliti na bazalni tip, HER2-pozitivni tip in normalni tip. Bazalni tip je izražal bazalne citokeratine, značilnost bazalnih epitelijskih celic, HER2-pozitivni visoke vrednosti onkogenega HER2 in nizke vrednosti z ER povezanimi geni.

Sledile so dodatne analize, ki so dokazale, da znotraj luminalnega podtipa obstajata vsaj dva podtipa, in sicer luminalni A in luminalni B podtip, dodatno pa s pomočjo kliničnih raziskav tudi, da je prognoza bazalnega in HER2-pozitivnega tipa bistveno slabša kot prognoza luminalnih podtipov.

Opis posameznih podtipov raka dojck

Luminalni A podtip

Luminalni A podtip je najpogostejši tip raka dojck in predstavlja okoli 50 % vseh rakov dojck. Navadno so to tumorji nizkega histološkega gradusa, nizkega mitotskega potenciala in vključujejo specialne histološke tipe raka dojck (invazivni kribriformni, invazivni lobularni karcinom klasičnega tipa, tubularni karcinom). V primerjavi z luminalnim B podtipom raka dojck imajo ti tumorji višjo izraženo ER in z ER povezanih genov, hkrati pa nizko izražene gene za proliferacijo tumorskih celic. Poleg ER izražajo tudi FOXA1, BCL2, GATA3 in XBP1; slednji so vsi t. i. luminalni označevalci, se pravi izražajo jih luminalne epitelijske celice v zdravi dojki in tumorske celice luminalnega A tipa raka dojck. Imunohistokemično so luminalni A tipi raka dojck definirani kot tumorji, ki

imajo visoko izražene ER in/ali PR, negativen HER-status in nizek indeks Ki67. Bolnice z luminalnim A podtipom raka dojk imajo v primerjavi z drugimi podtipi raka dojk v splošnem dobro prognozo, je pa prognoza odvisna tudi od razširjenosti bolezni ob začetku zdravljenja in ne samo od intrinzičnega podtipa bolezni. Oddaljeni zasevki pri tem tipu raka dojk se običajno pojavijo v okostju in mehkih tkivih, osnovno sistemsko zdravljenje pa je endokrino zdravljenje.

Luminalni B podtip

Luminalni B podtip predstavlja 15–20 % vseh rakov dojk. Tumorji so navadno visokega histološkega gradusa z visoko izraženimi geni za proliferacijo, splošna prognoza je slabša v primerjavi z luminalnim A tipom. Poleg visoko izraženih genov za proliferacijo imajo ti tumorji tudi povišano izražanje genov za rastne dejavnike. Stopnja izraženosti genov za ER, PR in proliferacijo je v resnici t. i. kontinuum, kar pomeni, da je treba pri načrtovanju prognoze in zdravljenja upoštevati vse značilnosti bolezni in ne upoštevati samo odstotke ER, PR in Ki67 v primarnem tumorju. Glede na mednarodna priporočila iz St. Gallna iz leta 2013 je meja za Ki67 proliferacijski marker med luminalnim A in luminalnim B podtipom 14 %. Zavedati se moramo omejitev pri določanju statusa Ki67, kot so na primer nizka intra- in interlaboratorijska ponovljivost, empirična uporaba protiteles za določanje statusa Ki67 in različne metode štetja celic, ki so pozitivna na antigen Ki67, poleg tega pa moramo upoštevati še intratumorsko heterogenost. Imunohistokemično so ti tumorji ER-pozitivni, HER-negativni z visokim Ki67 ali pa ER in HER2-pozitivni. Celotno preživetje bolnikov s temi tumorji je pomembno slabše v primerjavi s preživetjem bolnikov z luminalnimi A tumorji, kljub temu pa ti tumorji bolje odgovorijo na predoperativno citostatsko zdravljenje v primerjavi z luminalnimi A tipi in s tem dosegajo višje odstotke kompletnih remisij, kar pri biološko bolj agresivnih rakah dojk korelira z ugodnejšo dolgoročno prognozo. Trenutno potekajo raziskave z namenom iskanja novih tarč pri luminalnem B podtipu raka dojk, kot so FGFR1 (receptor za fibroblastni rastni dejavnik 1), saj predklinične raziskave kažejo, da je luminalni B tip raka dojk bolezen z visoko izraženimi različnimi signalnimi potmi, ki se prepletajo z ER in HER2-signalno potjo.

HER-2 pozitivni podtip

HER2-pozitivni podtip predstavlja okoli 15–20 % vseh rakov dojk. Prekomerna izraženost receptorja HER2 v tumorskih celicah je povezana z bolj agresiv-

no biologijo raka dojč in slabšim kliničnim potekom. Ti tumorji imajo visoko izražen gen HER2 in ostale gene, ki so del HER2- signalne poti. Morfološko so ti raki večinoma slabo diferencirani, imajo visok mitotski potencial in več kot 40 % jih ima mutacijo gena *p53*. Približno polovica teh rakov izraža ER in/ali PR. Imunohistokemični profil ER-negativnega HER2-pozitivnega raka dojč ni vedno v korelaciji z intrinzičnim podtipom, ki ga dobimo z molekularnimi preiskavami, saj ima le 70 % t. i. HER2- »enriched« rakov dojč prekomerno izražen tudi protein HER2, kar dokažemo z imunohistokemijo. Nasprotno, vsi raki s prekomerno izraženostjo receptorja HER2 niso HER2-»enriched« po molekularni klasifikaciji. Ti raki so imeli v obdobju, ko ni bilo na voljo tarčnih anti-HER2 zdravil (npr. trastuzumaba), v splošnem slabo prognozo, danes pa dosegajo zelo podobno preživetje kot HER2-negativni raki. Zelo dobro odgovorijo na citostatsko zdravljenje z antraciklini, so pa relativno rezistentni na monoendokrino zdravljenje. Ti tumorji imajo tendenco zasevanja v centralni živčni sistem in visceralne organe.

Bazalni podtip

Bazalni podtip predstavlja približno 15 % vseh rakov dojč. Ti tumorji so morfološko navadno visokega histološkega gradusa, imajo visok mitotski potencial, centralno nekrozo oziroma fibrotična žarišča, nekateri imajo limfocitno infiltracijo. V glavnem gre histološko za invazivni duktalni karcinom s solidnim načinom rasti, agresivnim kliničnim potekom s tendenco zasevanja v centralni živčni sistem in pljuča. Tipično izražajo bazalne mioepitelijske označevalce, kot so CK 5, CK 14, CK 17 in laminin, ne izražajo pa ER, PR in HER2, zaradi česar je večina teh rakov t. i. trojno negativnih. Imajo pogoste mutacije v genu *p53*, zaradi česar so genomsko nestabilni in imajo pogosto inaktivacijo gena *Rb* (retinoblastomskega) oziroma Rb-signalne poti. Izraz »trojno negativen« izhaja iz imunohistokemičnega določanja ER, PR in HER2-receptorja, medtem ko je bazalni podtip dejanski odraz molekularne biologije posameznega tumorja. Raziskave z mikročipi in imunohistokemične raziskave so pokazale, da je približno tri četrtine rakov dojč, ki so povezani z genom *BRCA1*, bazalnega podtipa. Trojno negativni raki z mutacijo gena *BRCA1* imajo navadno visok indeks Ki67, imajo navadno mutacijo gena *p53*, izražajo tudi druge rastne dejavnike, kot so EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) in kadherin P. Prognoza bolnic z bazalnim podtipom raka dojč in tistih, povezanih z genom *BRCA1*, je podobna. Ta tip bolezni kaže tendenco zgodnjega oddaljenega progressa. Raki, ki so povezani z genom *BRCA1*, navadno dobro odgovorijo na zavi-

ralce PARP (poly-ADP-ribose polymerase enzyme) in derivate platine. Trenutno po svetu potekajo številne raziskave na področju bazalnega podtipa raka dojke s številnimi novimi agensi, kot so imunoterapija (ki se sicer že uporablja pri zdravljenju razsejane bolezni v prvi liniji), zaviralci EGFR, kombinacije imunoterapije in kemoterapije ter drugih tarčnih zdravil.

Zaključek

Integracija molekularnih raziskav v klinične raziskave je eden največjih korakov pri raziskavah na področju raka dojke v zadnjem desetletju. Napredki molekularne biologije raka dojke so omogočili natančnejšo klasifikacijo te heterogene bolezni. Kombinacija klasičnih klinično-patoloških značilnosti bolezni pri posamezni bolnici ter molekularne biologije posameznega tumorja je ključna za čimbolj natančno določitev poteka bolezni (prognoze) ter določitev optimalnega sistemskega zdravljenja. Boljše razumevanje signalnih poti, ki so vključene v karcinogenezo posameznih tipov raka dojke, pomaga vsakodnevno pri načrtovanju kliničnih raziskav. V bodoče bo s pomočjo izsledkov današnjih raziskav moč še bolj individualno načrtovati sistemsko zdravljenje posamezni bolnici z rakom dojke in ji s tem izboljšati celotno preživetje, hkrati pa čimbolj zmanjšati toksičnost zdravljenja, ki ga nekatere dandanes prejemajo na podlagi empiričnih neselekcij raziskav iz preteklosti.

Reference

1. Eroles P, Bosch A, Perez-Fidalgo JA et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signalling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38: 698-707.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000; 406: 747-752.
3. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 10393-10398.
4. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2011; 5: 5-23.
5. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 2302-2310.

Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Povzetek

Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojk se izvaja kot neoadjuvantno (preoperativno) sistemsko zdravljenje ali kot dopolnilno (pooperativno) sistemsko zdravljenje. Cilj neoadjuvantnega zdravljenja je zmanjšanje obsega bolezni, po možnosti tudi popolna remisija bolezni (pričakovana pri tretjini bolnic s trojno negativnim rakom dojk in skoraj polovici s HER2-pozitivnim), in s tem zmanjšanje obsega operacije dojke in pazdušnih bezgavk ter tudi preprečevanje oddaljenih zasevkov. Adjuvantno sistemsko zdravljenje je namenjeno preprečevanju ponovitve raka pri bolnicah po že opravljeni operaciji. Glede na podtip raka se odločimo o najprimernejšem sistemskem zdravljenju: s kemoterapijo, hormonskim zdravljenjem in/ali anti-HER2 zdravljenjem. Poleg podtipa raka na odločitve o zdravljenju vpliva še stadij bolezni in splošno stanje bolnice.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Zdravljenje je multimodalno (kirurško, sistemsko in obsevalno). Vrstni red zdravljenja (pričetek zdravljenja s sistemskim ali kirurškim zdravljenjem) je odvisen od značilnosti raka, pridobljenih z debeloigelnno biopsijo, in razširjenosti raka.

Neoadjuvantno in adjuvantno sistemsko zdravljenje

Neoadjuvantno zdravljenje ima dva cilja: prvi je manj obsežno kirurško zdravljenje (pri večjih tumorjih dojke in/ali prisotnosti zasevkov v pazdušnih bezgavkah), drugi pa je enak kot pri adjuvantnem sistemskem zdravljenju: preprečevanje sistemske ponovitve raka.

Klinični podtipi raka dojk

Tabela 1. Štirje glavni podtipi raka dojk in možno sistemsko zdravljenje

Podtip raka dojk	Značilnosti	Možna terapija
Trojno negativen	ER-, PR-, HER2-	KT
HR- in HER2+	HER2+, ER-, PR-	KT, anti-HER2 th
HR+ in HER2+	HER2+, ER+/PR+	KT, anti-HER2 th, HZ
HR+ in HER2- – podoben luminalnemu A podtipu – podoben luminalnemu B podtipu – vmesni podtip	visoki ER/PR, nizek MIB-1 ali G1 nizki ER/PR, visok MIB-1, G3 ostali ER/PR +, HER2	HT KT+HT Vedno HZ, KT glede na genski podpis ali druge dejavnike

HR: hormonski receptorji; ER: estrogenski receptorji; PR: progesteronski receptorji; HER2: receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); MIB-1: označevalec celične proliferacije; HZ: hormonsko zdravljenje; KT: kemoterapija; anti-HER2 th: monoklonska protitelesa, usmerjena proti receptorju HER2

Izbira bolnikov za neoadjuvantno sistemsko zdravljenje

Pred odločitvijo o načinu zdravljenja je treba določiti razširjenosti bolezni: CT vratu, prsnega koša in trebuha, scintigrafija okostja, MR dojk, UZ-vodena debeloigelna biopsija tumorja v dojki in vstavev klipa v center tumorja ter UZ pazduh s citološko potrditvijo pazdušnih bezgavk. Rak dojk pričnemo zdraviti z neoadjuvantno kemoterapijo pri bolnicah s trojno negativnim, HER2-pozitivnim rakom in rakom z značilnostmi luminalnega B podtipa, pri velikostih tumorja nad 2 cm in/ali zasevkih v pazdušnih bezgavkah ter pri nerazsejanem vnetnem raku dojk ne glede na podtip raka. Kemoterapevtske sheme vsebujejo 6–8 ciklov terapije (3- do 4-krat antraciklini, 3- do 4-krat taksani, redko druge sheme). Pri HER2-pozitivnih rakih ob taksanih pričnemo z anti-HER2 zdravlili (trastuzumab, pri visokorizičnih trastuzumab + pertuzumab). Cilj neoadjuvantnega zdravljenja je zmanjšanje anatomskega obsega bolezni (*angl. down-staging*), po možnosti tudi popolna remisija bolezni (pričakovana pri četrtini bolnic z rakom dojk, podobnim luminalnemu B podtipu, pri tretjini bolnic s

trojno negativnim podtipom in pri polovici s HER2-pozitivnim podtipom) in s tem zmanjšanje obsega operacije dojke in pazdušnih bezgavk ter tudi preprečevanje oddaljenih zasevkov. Prednost neoadjuvantnega zdravljenja je zgodnja ocena učinkovitosti zdravljenja ('in vivo') in ob neodzivnosti tumorja možnost prilagoditve (zamenjave) sistemskega zdravljenja ali takojšnje kirurško zdravljenje, medtem ko pri adjuvantnem zdravljenju uporabljamo standardne sheme, trenutno še brez možnosti ocenjevanja učinkovitosti zdravljenja (v bodočnosti bo to morda možno s pomočjo spremljanja cirkulirajočih tumorskih celic ali cirkulirajoče tumorske DNA). Popolna remisija boleznin je neodvisen prognostični dejavnik za čas do napredovanja boleznin in preživetje pri trojno negativnem in HER2-pozitivnem podtipu raka dojke. Pri nepopolni remisiji nam ostanek tumorja (angl. *residual cancer burden*) napove večje tveganje ponovitve boleznin in potrebo po še dodatnem dopolnilnem sistemskega zdravljenju. Pri trojno negativnem raku se na podlagi ostanka odločamo tudi o dopolnilni kemoterapiji s kapecitabinom, pri HER2-pozitivnih rakih pa o zdravljenju s T-DM1 namesto samo z anti-HER2 zdravljenjem. Redko, ko neoadjuvantno zdravljenje ni učinkovito, lahko tumor postane inoperabilen ali pride vmes do sistemskega razsoja, zato je treba spremljati odziv tumorja med neoadjuvantnim zdravljenjem.

Pri hormonsko odvisnih rakih dojke je možno uporabiti neoadjuvantno hormonsko zdravljenje. Pri nas se zanj odločamo predvsem pri starejših bolnicah z lokalno napredovalimi tumorji oz. pri bolnicah, ki imajo veliko tveganje perioperativnih zapletov.

Odločitev o adjuvantnem zdravljenju temelji na oceni tveganja ponovitve raka

Kadar je prvo zdravljenje kirurško, se za dopolnilno sistemskega zdravljenje odločamo na podlagi patohistološkega izvida (podtipa raka). Pri odločitvi o dopolnilnem zdravljenju so pomembni še: starost, pridružene bolezni in pričakovanja bolnice. Dejavniki, ki jih upoštevamo pri oceni tveganja za ponovitev boleznin, so podani v Tabeli 2.

Tabela 2. Dejavniki tveganja za ponovitev raka dojk

Dejavniki		Pomen
Stadij raka	Velikost tumorja (stadij T) Zasevki v pazdušnih bezgavkah (stadij N)	Prognoza bolezni!
Biološke značilnosti raka	Gradus MIB-1 (Ki-67) – delež rakavih celic v delitvi Estrogenski receptorji Progesteronski receptorji Status HER-2 Limfovaskularna invazija	Podtipi raka! Prognoza bolezni + tarče za zdravljenje!
Značilnosti bolnice	Starost, menopavzni status Splošna kondicija (angl. <i>performans status</i>) Spremljajoče bolezni (srčna funkcija, osteoporoz, depresija ...) Pričakovanja bolnice	Ocena sposobnosti za sistemsko zdravljenje! Individualna odločitev bolnice po pogovoru z onkologom (privolitev)!

HER2: receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2 (*ang. human epidermal growth factor receptor 2*)

Izbira dopolnilnega sistemskega zdravljenja

Med **dopolnilno sistemsko zdravljenje** prištevamo kemoterapijo (KT), hormonsko zdravljenje (HZ), anti-HER2 zdravljenje (tarčno zdravljenje, usmerjeno proti receptorju HER2) ter antiresorpcijsko zdravljenje za kosti. O učinkovitosti dopolnilnega sistemskega zdravljenja sklepamo iz rezultatov velikih randomiziranih raziskav in metaanaliz, narejenih iz teh raziskav (podatki na več kot 10.000 bolnicah).

Dopolnilna kemoterapija zmanjša relativno tveganje za ponovitev raka za tretjino. Učinkovita je predvsem pri tumorjih, ki imajo visok gradus in/ali visok delež celic v delitvi (visok MIB-1). Hrbtenica zdravljenja (kot pri neoadjuvantni KT) so antraciklini in taksani, redko druge sheme CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil), kombinacija docetaksela in karboplatina. Antraciklini (sheme AC, EC, FEC, CEF) lahko povzročijo okvaro srca in imajo določen kumulativni odmerek. Za tovrstno zdravljenje so primerne le bolnice z ohranjeno srčno funkcijo (potreben je UZ srca ali izotopna ventrikulografija). Taksani (docetaksel, paklitaksel, shema docetaksel v kombinaciji s ciklofosfamidom ali karboplatinom) lahko povzročijo sklepno-mišične bolečine in

periferno polinevropatijo. Tako antraciklini kot taksani povzročajo popolno alopecijo, medtem ko pri shemi CMF ne pride do popolne alopecije. Trajanje dopolnile KT je različno: 4-6-8 ciklusov, odvisno od stadija bolezni, podtipa raka, pridruženih bolezni in želje bolnice. Cikli KT se ponovijo na 3 tedne (sheme FEC 100, docetaksel 100 ...) ali 4 tedne (CMF), razen pri dozno intenzivnih shemah, kjer se ponovijo na 2 tedna (AC-paklitaksel) in je zato za njihovo izvedbo potrebna primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za granulocite.

KT je nujen del zdravljenja pri trojno negativnih in HER2-pozitivnih rakah dojek (Tabela 1). Pri trojno negativnih rakah dojek je KT edino učinkovito zdravljenje, ki je trenutno na razpolago. Pri HER2-pozitivnih rakah KT kombiniramo s tarčnimi anti-HER2 zdravili. Antraciklinov ne uporabljamo sočasno s trastuzumabom in pertuzumabom zaradi sinergističnih nevarnih učinkov na srce (srčno popuščanje). Pri hormonsko pozitivnih luminalnih B rakah tudi pri nizkem stadiju bolnicam predlagamo KT, nato pa sledi dopolnilno HZ. Pri luminalnih A rakah predlagamo večinoma samo zdravljenje s HZ, razen pri bolnicah z rakom visokega stadija z veliko pozitivnih pazdušnih bezgavk.

Pri odločitvi, ali bolnice s HR+ in HER2- raki potrebujejo zdravljenje z dopolnilno KT, si lahko pomagamo z genskimi podpisi (MammaPrint, Oncotype Dx, Prosigna). Iz prospektivne raziskave MINDACT (uporabljen je bil genski podpis MammaPrint) je znano, da pri bolnicah z majhnim kliničnim tveganjem ponovitve bolezni (specifično 10-letno preživetje >88%, vir: Adjuvant online) ni smiselno testirati, kakšno je njihovo genomsko tveganje relapsa, saj je izid bolezni pri klinično nizkem tveganju/genomsko visokem tveganju enak (visoko preživetje), ne glede na to, ali prejmejo KT in ne. Genski podpis Oncotype Dx (temelječ na izsledkih raziskave TAILORx) identificira bolnice z zelo majhnim tveganjem za ponovitev (*ang. recurrence score*<16), ki imajo odlično prognozo le z dopolnilnim hormonskim zdravljenjem in kemoterapijo ne doprinese k preživetju, povzroča pa neželene učinke.

Dopolnilno hormonsko zdravljenje je učinkovito samo pri tumorjih, ki imajo izražene hormonske receptorje (estrogenske in/ali progesteronske) v vsaj 1 % tumorskih celic; tveganje za ponovitev zmanjša za skoraj polovico. Čim večji odstotek celic močno izraža hormonske receptorje, večja je dobrobit hormonskega zdravljenja. Hormonsko zdravljenje se razlikuje glede na to, ali je ženska v rodni dobi, ko se proizvaja estrogen v jajčnikih (predmenopavzna), ali zunaj rodne dobe (v menopavzi), ko je edini vir estrogena v maščevju in

nastane iz androgenov s pomočjo encima aromataze. Pri predmenopavznih ženskah uporabljamo v dopolnilnem HZ tamoksifen, goserelin + tamoksifen ali goserelin + zaviralec aromataze (ZA). Popolno blokado jajčnikov (goserelin in tamoksifen) uporabljamo pri mladih ženskah (pod 40 let) ali pri zelo visokem tveganju ponovitve bolezni (tu lahko uporabimo tudi kombinacijo gosere-lin+ZA). Goserelin reverzibilno zavre funkcijo jajčnikov, pri perimenopavznih bolnicah se lahko odločimo za kirurško odstranitev jajčnikov. Pri ZA so na voljo tri učinkovine s podobno učinkovitostjo in neželenimi učinki: anastrozol, letrozol in ekzemestan. Pomenopavzne ženske lahko zdravimo s tamoksife-nom ali ZA. Pri bolnicah z višjim stadijem bolezni (npr. višji stadij bezgavk) so ZA nekoliko bolj učinkoviti kot tamoksifen. Pri bolnicah brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah je trajanje HZ 5 let (tamoksifen ali ZA ali sekvenčno oba po 2–3 leti). Pri bolnicah z zasevki v pazdušnih bezgavkah je priporočljivo tra-janje HZ vsaj 7 let (samo ZA), 7–8 let (2–3 leta tamoksifen, nato 5 let zaviralec aromataze) ali 10 let (5 let tamoksifen, nato 5 let ZA ali 10 let samo tamoksifen, npr. predmenopavzne bolnice). O trajanju dopolnilnega HZ se lahko odločimo tudi s pomočjo nekaterih genskih podpisov ali izračuna tveganja ponovitve na podlagi patohistoloških značilnosti raka.

Pri bolnicah s HER2+ rakom **dopolnilno anti-HER2 zdravljenje** s trastuzumabom zmanjša tveganje za ponovitev raka za 40 % in za smrt za tretjino.

Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom uporabljamo pri bolnicah s HER2+ tumorji, ki so večji od 5 mm. Trajanje zdravljenja je 1 leto. Bolnica vsake 3 tedne prejme aplikacijo trastuzumaba. Pri HER2+ tumorjih z neugodnimi progno-stičnimi dejavniki (zasevki v pazdušnih bezgavkah in hormonsko negativni raki) dvojno anti-HER2 zdravljenje (trastuzumab in pertuzumab) podaljša čas do napredovanja bolezni. Zaradi možne kardiotoksičnosti vsake 3–4 mesece spremljamo srčno funkcijo. Povzetek stranskih učinkov je v Tabeli 3. Priča-kujemo še umestitev dveh anti-HER2 zdravil v dopolnilno zdravljenje HER2+ rakov: neratiniba in T-DM1.

Dopolnilna antiresorpcijska zdravila za kosti

Dopolnilno antiresorpcijsko zdravljenje zmanjša tveganje za skeletne pono-vitve in za 3,3 % zmanjša 10-letno umrljivost pri pomenopavznih bolnicah z rakom dojk. Razgovor o uvedbi dopolnilnega zdravljenja z bifosfonati pripo-ročamo pri pomenopavznih ženskah (enako velja za premednopavzne, ki so

na ovarijski supresiji). Režim zdravljenja je ali zolendronska kislina intraven-sko na 6 mesecev 5 let ali klodronat peroralno 3 leta. Zaradi tveganje nastanka osteonekroze čeljusti je treba pred uvedbo tega zdravljenja opraviti pregled ustne votline glede stanja zobovja.

Tabela 3. Najpogostejši neželeni učinki sistemskega zdravljenja s kemoterapijo, hor-monskim zdravljenjem in anti-HER2 zdravljenjem.

KEMOTERAPIJA	HORMONSKO ZDRAVLJENJE	ANTI-HER2 ZDRAVLJENJE
AKUTNI NEŽELENI UČINKI		
<ul style="list-style-type: none"> - slabost, bruhanje - vnetje ustne sluznice - večja dovzetnost za okužbe - febrilna nevtropenija - alopecija - periferna polinevropatija (taksani) - amenoreja 	<p>Tamoksifen: vročinski oblivi, prekomerna telesna teža, nereden menzes ali amenoreja, globoka venska tromboza (4 %), hiperplazija endometrija, katarakta in motnje vida</p> <p>Goserelin: simptomi prezgodnje menopavze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amenoreja, suha vaginalna sluznica - vročinski oblivi in potenje - emocionalna nestabilnost (razdražljivost, jok) - kognitivne motnje (motnje koncentracije, spomina) - nespečnost, kronična utrujenost <p>Zaviralci aromataze: vročinski oblivi, mišično-sklepne bolečine, okorelost sklepov, zvišanje lipidov, glavobol, suhost nožnice, motnje razpoloženja, nespečnost</p>	<p>Infuzijska reakcija (vročina, mrzlica) – med prvo aplikacijo</p> <p>Redko artralgiije</p> <p>Reverzibilno srčno popuščanje (2–4 %)</p> <p>driska (pertuzumab)</p>
KASNE POSLEDICE		
<ul style="list-style-type: none"> - srčno popuščanje (4 %; antraciklini) - akutna levkemija (2–3 %; antraciklini, ciklofosfamid) 	<p>Tamoksifen: rak endometrija</p> <p>Goserelin: osteoporozna in srčno-žilne bolezni</p> <p>Zaviralci aromataze: osteopenija, osteoporozna, več srčno-žilnih zapletov</p>	<p>Kardiotoksičnost (2–4 %)</p>

Zaključek

Namen (neo)adjuvantnega sistemskega zdravljenja je uničiti mikrozasevke in s tem zmanjšati tveganje ponovitve bolezni, pri neoadjuvantnem pa še zmanj-

šanje obsega bolezni 'in vivo' ter spremljanje učinkovitosti zdravljenja. O vrsti sistemskega zdravljenja se odloči internist onkolog na osnovi značilnosti tumorja, obsega bolezni, starosti, zmogljivosti in spremljajočih bolezni ter tudi želje bolnice. Z razširitvijo presejalnega programa za raka dojk (DORA) že opažamo nižje stadije zgodnjega raka, ki potrebujejo tudi manj dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Viri

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-717.
2. Paganí O, Regan MM, Walley BA, et al; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(2):107-118.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. □ Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019 Aug 2. pii: mdz235. doi: 10.1093/annonc/mdz235. [Epub ahead of print]
4. Hyams DM, Schuur E, Angel Aristizabal J, Bargallo Rocha JE4 et al. Selecting postoperative adjuvant systemic therapy for early stage breast cancer: A critical assessment of commercially available gene expression assays. *J Surg Oncol.* 2017; 115(6):647-662. doi: 10.1002/jso.24561. Epub 2017 Feb 17.
5. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017; 35(24):2838-2847. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0472. Epub 2017 Jul 10.

Sistemsko zdravljenje razsejanega raka dojk

Doc. dr. Erika Matos, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

Povzetek

Razsejani rak dojk je neozdravljiva bolezen. Kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja ima še vedno slabo prognozo. Preživetje bolnic z razsejanim rakom dojk se je v zadnjih letih le malo izboljšalo. Ob ustreznem zdravljenju pa nekatere bolnice dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni in imajo dobro kakovost življenja. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2-pozitivnim rakom dojk. Izid zdravljenja večine bolnic z razsejanim, trojno negativnim rakom dojk je še vedno zelo slab. Iščejo se novi načini zdravljenja, raziskave so usmerjene predvsem v posamezni bolnici oziroma značilnostim njenega tumorja usmerjeno zdravljenje. Zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, predstavlja za bolnice in njihove svojce težko psihično breme in stigma.

Uvod

V nasprotju z zgodnjim rakom dojk (RD) je razsejani RD neozdravljiva bolezen. Srednje preživetje bolnic z razsejanim RD je kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja manj kot tri leta in se je v zadnjem desetletju le malo podaljšalo. Le približno ena četrtnina bolnic je živih pet let po postavitvi diagnoze, približno 5 % pa jih ima možnost dolgotrajnega preživetja. Bolnice, ki imajo že ob postavitvi diagnoze prisotne zasevke, imajo v primerjavi s tistimi, pri katerih do razsoja pride kasneje, nekoliko boljše preživetje. Po nekaterih podatkih je srednje preživetje teh bolnic okrog 5 let. Odstotek bolnic s primarno razsejanim RD je nižji v bolj razvitih deželah in višji v deželah v razvoju. V Sloveniji je po podatkih Registra raka Republike Slovenije v zadnjih desetih letih število stabilno, okrog 90 bolnic letno, kar predstavlja okrog 7 % vseh bolnic z novo odkritim invazivnim RD.

Bolnice z razsejanim RD imajo najboljši izid zdravljenja, če so obravnavane v ustanovi, kjer je možna multidisciplinarna obravnava. Glavni namen zdravljenja je upočasniti napredovanje bolezni, podaljšati čas do njenega napredovanja, zmanjšati simptome bolezni in izboljšati kakovost življenja. Zelo malo je zdravil, ki so dokazala izboljšanje preživetja bolnic z razsejanim RD. Zato se zdi toliko bolj pomembno, da z izbranim zdravljenjem bolnicam omogočimo čim boljše kakovost življenja. Ocena kakovosti življenja je zato eden od pomembnih ciljev vseh vidnejših kliničnih raziskav.

Zelo pomembna je odkrita komunikacija med zdravnikom in bolnico ter njenimi svojci. Bolnico je treba seznaniti z dejstvom, da je bolezen neozdravljiva. Ti pogovori so pogosto za bolnico, svojce in tudi za zdravnika psihično naporni. Mnogi zdravniki in zdravstveni delavci se zato temu izogibajo z izgovorom, da takšna dejstva za bolnico predstavlja preveliko psihično breme, kar je velika napaka.

Priporočila za zdravljenje razsejanega RD

Bolnice z razsejanim RD potrebujejo od vsega začetka multidisciplinarno obravnavo, ki mora biti v skladu s smernicami in mora hkrati upoštevati tudi želje bolnice. Razsejan RD je heterogena skupina bolezni, ki imajo različen potek, prognozo in različne načine zdravljenja. Zdravljenje je praviloma bolj učinkovito, če je usmerjeno, to je, če deluje na določeno tarčo v/na tumorski celici. Glede na prisotnost tarče priporočila za zdravljenje lahko razdelimo v štiri skupine: zdravljenje luminalnega RD, zdravljenje trojno negativnega RD (TNRD), zdravljenje HER2-pozitivnega RD in zdravljenje BRCA-pozitivnega RD.

Zdravljenje luminalnega RD (pozitivni hormonski receptorji in negativen HER2)

Hormonsko zdravljenje (HZ) je najpomembnejša oblika zdravljenja razsejanega, hormonsko odvisnega RD. To velja tudi za bolnice z zasevki v visceralnih organih. Izjema so bolnice v »visceralni krizi«, to so bolnice z velikim bremenom bolezni v visceralnih organih, pri katerih je potreben hiter odgovor na zdravljenje. Za te bolnice ima prednost KT in po doseženem zmanjšanju obsega bolezni nadaljevanje zdravljenja s HZ. Hormonsko zdravljenje se nekoliko razlikuje glede na to, ali je bolnica predmenopavzna ali pomenopavzna.

V večino raziskav, v katerih so preučevali učinkovitost različnih oblik HZ pri bolnicah z razsejanim RD, so vključevali le pomenopavzne bolnice. Zato za

vse predmenopavzne bolnice svetujemo popolno zavoro delovanja jajčnikov in s tem vzpostavitev pomenopavznega statusa. Hormonsko aktivnost jajčnikov lahko zavremo z agonisti LH-RH (z zdravili povzročena menopavza ali supresija jajčnikov), ki jih mora za doseg zadostne zavore aktivnosti bolnica prejemati enkrat mesečno. V vsakodnevni klinični praksi večinoma postopamo tako, da bolnica prične z agonisti LH-RH, sočasno pa začnemo z dogovorom o kirurški odstranitvi jajčnikov. Zelo pomembno je, da dosežemo pomenopavzno stanje. Če bi ženski, ki ima še funkcionalno aktivne jajčnike, predpisali zaviralec aromataze v monoterapiji, bi s tem izzvali povečano tvorbo gonadotropinov, posledično povečano tvorbo estrogenov in s tem dosegli ravno obratno od namena HZ. Zato je za predmenopavzne bolnice zdravljenje z zaviralci aromataze v monoterapiji ne le neučinkovito, ampak celo škodljivo. Ostala priporočila glede zdravljenja predmenopavznih bolnic z razsejanim luminalnim RD sledijo priporočilom zdravljenja pomenopavznih bolnic.

Za zdravljenje prvega razsoja ali primarno razsejane bolezní so priporočene različne možnosti HZ: tamoksifen, zaviralci aromataze 3. generacije (nesteroidni: anastrozol, letrozol in steroidni: eksemestan) ali fulvestrant. Izbira je odvisna od tega, katero zdravilo je bilo predpisano v okviru dopolnilnega zdravljenja in kakšen je bil interval od uvedbe oziroma zaključka dopolnilnega zdravljenja do razsoja ter od spremljajočih bolezní. Predklinične raziskave so pokazale, da je v tumorskih celicah luminalnega RD pogosto prekomerno aktivna signalna pot, v katero so vključene od ciklina odvisne kinaze 4 in 6 (CDK4/6). To so enicimi, ki imajo pomembno vlogo pri nadzoru celičnega cikla. Po vezavi s ciklinom D sledi fosforilacija retinoblastomskega proteina, kar povzroči njegovo inaktivacijo in s tem je sproščen prehod celice iz mirujoče faze G1 v fazo S, to je faza podvajanja DNK. Raziskave so pokazale, da je dodatek zaviralca CDK4/6 k zaviralcu aromataze za zdravljenje prvega razsoja ali primarno razsejanega RD pomembno podaljšal čas do napredovanja bolezní (PFS). Rezultati raziskav vseh treh ciklibov (palbociklib, ribociklib in abemaciclib), kot jih tudi na kratko poimenujemo, so bili zelo enotni. Dodatek cikliba k zaviralcu aromataze je PFS statistično pomembno podaljšal, za okrog 10 mesecev, ne glede na uporabljeni ciklib. V kombinaciji s fulvestrantom so bili ciklibi preučevani v drugi liniji zdravljenja razsejane bolezní, po napredovanju bolezní ob zdravljenju z zaviralcem aromataze. Dodatek cikliba je PFS podaljšal za 6 do 7 mesecev, kakovost življenja pa je bila primerljiva s kakovostjo, ki so jo imele bolnice, zdravljene samo s HZ. Ena izmed raziskav s ciklibi v prvem redu zdravljenja je pokazala tudi podaljšanje preživetje v

primerjavi s HZ samim, na rezultate ostalih še čakamo. Glede na te ugotovitve v vsakodnevni klinični praksi danes mnogim bolnicam predpišemo enega od ciklibov v kombinaciji z zaviralcem aromataze, če gre za prvi red zdravljenje razsejane bolezni, ali v kombinaciji s fulvestrantom, če gre za bolnico, pri kateri je bolezen že napredovala ob zdravljenju z zaviralcem aromataze in cikliba predhodno še ni prejela. Ali res vse bolnice z razsejanim hormonsko odvisnim RD potrebujejo dodatek cikliba in če ne, katere bolnice ga potrebujejo, na to vprašanje ne znamo odgovoriti, saj napovednih dejavnikov odgovora na zdravljenje s ciklibi ne poznamo. Pri predpisovanju smo nekoliko zadržani pri starejših bolnicah zaradi neželenih učinkov. Ti se med posamezni ciklibi nekoliko razlikujejo, glavni pa so nevtropenija, porast jetrnih encimov in driska (abemaciclib). Nadaljevanje zdravljenja s ciklibom po progresu se ne priporoča, saj za enkrat še ni podatkov, ki bi potrjevali učinkovitost.

Optimalen vrstni red zdravljenja za naslednje linije ostaja nedorečen. Velika težava hormonsko odvisnih RD je rezistenca na HZ. Ta je lahko primarna ali pa izhodiščno hormonsko odvisni RD postanejo kasneje hormonsko neodvisni (sekundarna rezistenca). Možna razlaga za ta pojav je aktivacija vzporednih signalnih poti, ki so neodvisne od aktivnosti estrogenskih receptorjev (ER). Ugotovili so, da je v celicah RD pogosto prekomerno aktivna signalna pot, v katero je vključena fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K). Najpogostejši razlog za prekomerno aktivnost je mutacija v genu *PIK3CA*, ki nosi zapis za podenoto α . Prisotna naj bi bila pri približno 30 % bolnic s hormonsko odvisnim RD. Zato se je zdela zavora te signalne poti mamljiva terapevtska tarča. Rezultati nedavno objavljenih raziskav s selektivnim zaviralcem *PIK3CA*, alpelisibom v kombinaciji s fulvestrantom, so pokazali daljši PFS bolnic, ki so prejemale kombinirano zdravljenje, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale samo fulvestrant. Med neželenimi učinki je bila najpogostejša hiperglikemija in driska. Podatkov o vplivu dodatka apelisiba na podaljšanje OS še ni. Glede na te izsledke je verjetno zdravljenje izbora po napredovanju bolezni ob zdravljenju s kombinacijo zaviralca aromataze s ciklibom kombinacija fulvestranta in alpelisiba, če je v tumorju ali metastazi prisotna mutacija v genu *PIK3CA*. Zdravilo še ni na voljo v vsakodnevni klinični praksi, v kratkem pričakujemo možnost dostopa do zdravila v okviru sočutne uporabe. Druga že znana z rezistenco na HZ povezana signalna poti naj bi potekala preko mTOR. V takšnih celicah naj bi zaviralci mTOR obnovili občutljivost tumorskih celic za HZ. Kombinirano zdravljenje z everolimusom in zaviralcem aromataze (eksemestanom) je ena od možnih oblik zdravljenja bolnic s hormonsko odvisnim razsejanim RD po napredovanju bolezni ob nesteroid-

idnem zaviralcu aromataze. Ta kombinacija se prav tako omenja kot možna po napredovanju bolezni po zdravljenju s ciklibi. Vendar strokovnjaki opozarjajo na previdnost, saj je kombinacija pomembno bolj toksična, zlasti za starejše, poleg tega dodatek everolimusa prinese le izboljšanje PFS, ne tudi izboljšanja OS.

Zlasti za kasnejše linije zdravljenja, ko je pogosto splošno stanje zmogljivosti bolnic slabše, je smiselno zdravljenje z megestrol acetatom. Bolnice ga večinoma dobro prenašajo, povrne jim apetit in s tem posredno tudi boljše počutje. Praviloma je vsaka naslednja linija zdravljenja učinkovita krajši čas. Velja pravilo, da je hormonsko odvisne RD smiselno čim dalj časa zdraviti s HZ, bodisi samostojno ali v kombinaciji z zgoraj omenjenimi tarčnimi zdravili.

Izhodiščno hormonsko odvisne tumorske celice postopoma postajajo vse manj občutljive na HZ. Ko izčrpamo vse možnosti HZ, te bolnice zdravimo enako kot bolnice s TNRD, to je s kemoterapijo (KT), čeprav je odziv pogosto slab.

Zdravljenje TNRD

Edina standardna možnost zdravljenja bolnic z razsejanim TNRD je zaenkrat zdravljenje s KT. Za prvo linijo je priporočeno zdravljenje z antraciklini. Če je bolnica antracikline že dobila v okviru dopolnilnega zdravljenja, so za naslednji red priporočeni taksani in ob nadaljnjih napredovanjih zaporedno eden od naštetih citostatikov: kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, eribulin, liposomalni doksorubicin, kombinacija CMF in drugi. Optimalen vrstni red ni poznan in je odvisen od številnih dejavnikov, ki jih je treba upoštevati pri izbiri: stanje zmogljivosti bolnice, spremljajoče bolezni, odziv in prenašanje predhodnega zdravljenja, obseg maligne bolezni, značilnost maligne bolezni (prisotnost mutacije v genu *BRCA1/2*), dostopnost do zdravljenja v okviru kliničnih raziskav, dostopnost do zdravljenja glede na oddaljenost od bivališča ter želja bolnice (terapija per os, alopecija ...). Navedeni dejavniki so dinamični, zato je tudi izbira optimalnega zdravljenja dinamičen proces. Zdravljenje praviloma poteka do napredovanja bolezni oziroma do pojava neželenih učinkov, ki omejujejo nadaljnje zdravljenje.

Ko govorimo o TNRD, je treba poudariti, da je to heterogena skupina bolezni. Pri odločitvi o zdravljenju je glede na današnje poznavanje te podvrste RD pomembno, ali gre za bolezen, ki je povezana z mutacijo gena *BRCA*. Nekaj raziskav je pokazalo, da so ti raki morda bolj občutljivi na zdravljenje s KT na osnovi platine (npr. karboplatin, cisplatin).

Prva novost, ki se obeta na področju zdravljenja TNRD, je atezolizumab v kombinaciji z nab-paklitakselom za prvo linijo zdravljenja razsejane bolezni. Gre za kombinacijo citostatika iz skupine taksanov in zaviralca imunskih nadzornih točk, to je protitelesa, usmerjenega na ligand za programirano celično smrti 1 (PD-L1). PD-L1 ima, s svojim receptorjem, proteinom programirane celične smrti 1 (PD1), pomembno vlogo pri aktivnosti imunskega sistema. V normalnih okoliščinah signalna pot PD-L1 pomaga pri vzdrževanju imunskega ravnovesja. Tumorska celica pa se lahko preko prekomernega izražanja PD-L1 izogne imunskemu odgovoru. PD-L1 je izražen pri približno 40 % TNRD. Vežava atezolizumaba na PD-L1 »odklene« imunski sistem in omogoči nemoteno citotoksično delovanje celic T, ki prepoznajo tumorske celice kot tuje in jih uničijo. Rezultati raziskave kažejo, da je kombinacija atezolizumaba z nab-paklitakselom bolnicam s pozitivnimi tumorji PD-L1 pomembno podaljšala PFS, za kar 10 mesecev je bilo daljše tudi OS. Zdravilo je v fazi pridobivanja dovoljenj za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Pričakujemo, da bo pri nas na voljo v letu 2020. Za bolnice, ki so prejele že več linij KT, in za tiste v slabšem splošnem stanju zmogljivosti je primerna metronomična KT. To je neprekinjeno zdravljenje z nizkimi odmerki KT. Največ je podatkov o učinkovitosti kombinacije metotreksata in ciklofosfamida ter kapecitabina in ciklofosfamida. Raziskave potekajo tudi za druge citostatike in njihove kombinacije.

Zdravljenje HER2-pozitivnega RD

Prihod zdravil anti-HER2 je močno spremenil naravni potek HER2-pozitivnega RD. Nekoč hitro napredujoča in agresivna bolezen je danes postala obvladljiva in mnoge bolnice z razsejanim HER2-pozitivnim RD danes živijo vrsto let, njihova kakovost življenja pa je dobra.

Trenutno standardno zdravljenje bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim RD, ki predhodno še niso bile zdravljene z zdravili anti-HER2 (primarno razsejana bolezen ali prvi razsoj bolezni brez predhodnega zdravljenja anti-HER2), je kombinacija dveh zdravil anti-HER2 (pertuzumaba in trastuzumaba) in KT na osnovi taksanov (paklitaksel, doceteksel, nab-paklitaksel).

Za bolnice s t. i. trojno pozitivnim RD (pozitivni ER in progesteronski receptorji (PR) in pozitiven HER2) je za prvi red zdravljenja razsejane bolezni primerna kombinacija zdravila anti-HER2 in KT, po zaključenem zdravljenju s KT pa je smiselno nadaljevati s kombinacijo zdravila anti-HER2 in HT. Za

izbrane bolnice (starejše in asimptomatske bolnice z majhnim bremenom bolezni) je lahko ustrezna izbira tudi samo kombinacija zdravila anti-HER2 (trastuzumab z ali brez pertuzumaba ali lapatinib) in HZ (brez predhodne KT).

V naslednji liniji sistemskega zdravljenja je priporočen trastuzumab-emtanzin (ki je kombinacija citostatika in trastuzumaba⁹; citostatik se sprosti v tumorski celici, ki prekomerno izraža HER2).

Podatkov o optimalnem zdravljenju v nadaljnjih redih je malo. Priporočeno je nadaljevanje zdravljenja z zdravili anti-HER2 v kombinaciji z različnimi citostatiki: taksani (če niso bili predpisani že predhodno), navelbinom, kapecitabinom, cisplatinom. Ena od možnosti je tudi kombinacija samo dveh zdravil anti-HER2 brez KT (trastuzumab in lapatinib), ki je pri predhodno obsežno zdravljenih bolnicah celo izboljšala OS.

Čas trajanja zdravljenja z zdravili anti-HER2 ni dorečen. Priporočeno je zdravljenje do napredovanja bolezni, nato menjava KT oz. HT in nadaljevanje z enakim ali drugim zdravilom anti-HER2. Za bolnice, pri katerih je dosežena popolna remisija bolezni in ta traja več let, nekateri menijo, da je ena od možnosti tudi prekinitve zdravljenja, vendar le ob predpogoju, da je zdravljenje anti-HER2 možno ponovno uvesti ob ponovitvi bolezni. Pred tako odločitvijo je potreben izčrpen pogovor z bolnico, ki jo je treba seznaniti s pomanjkljivimi dokazi o varnosti takšnega ukrepa.

Zdravljenje BRCA-pozitivnega RD (dokazana zarodna mutacija v genu *BRCA1* ali *BRCA2*)

Dokazana mutacija v genu *BRCA1/2* bolnicam prinaša večje tveganje za pojav novega RD ali raka jajčnikov. Glavna vloga proteina, ki ga kodirata, je popravi- lo dvo-verižnih prelomov DNK. Zarodna mutacija v genu *BRCA1/2* se pojavlja pri približno 5 % bolnic. Odstotek je višji pri mlajših bolnicah, pri bolnicah s TNRD (po nekaterih ocenah 16 %), v nižjem odstotku se pojavlja tudi pri luminalnem raku (po nekaterih ocenah pri 6 %). Sistemsko zdravljenje bolnic, nosilk mutiranega gena, se do sedaj ni razlikovalo od zdravljenja ostale populacije bolnic z RD. Raziskave, opravljene v zadnjih letih, pa so pokazale, da je za bolnice z zarodno mutacijo v genu *BRCA1/2* učinkovito zdravljenje z zaviralci PARP (angl. poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase). Z njimi zavremo dodaten popravljalni sistem, ki ga ima celica za popravi- lo prelomov. Ob že

okrnjeni zmožnosti celice z mutiranim genom *BRCA* za popravilo prelomov v njenem dednem zapisu se ti v njej kopičijo, kar vodi v propad celice. V raziskavi OlympiAD so imele bolnice, ki so prejemale olaparib, pomembno daljši čas do napredovanja bolezni, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale KT (kapecitabin, vinorelbin ali eribulin). Razlike v OS ni bilo, imele pa so bolnice, ki so prejemale olaparib, boljšo kakovost življenja. Olaparib je na Onkološkem inštitutu Ljubljana bolnicam z razsejanim RD in dokazano zarodno mutacijo v genu *BRCA1/2* na voljo v okviru sočutne uporabe. Poleg olapariba je svojo učinkovitost v kliničnih raziskavah že dokazal tudi talazoparib. Zdravilo je v postopku pridobivanja soglasij za uporabo v redni klinični praksi. Kakšna je učinkovitost zaviralcev PARP v primerjavi z derivati platine pri tej podskupini bolnic z razsejanim RD, odgovora na to vprašanje še ni.

Dodatne dileme pri bolnicah z razsejanim RD

Zasevki v možganih, centralnem živčnem sistemu (CŽS)

Zasevki v CŽS se razvijejo pri 15–30 % bolnic z razsejanim rakom dojke, pogostejše so pri trojno negativnem in HER2-pozitivnem RD. Če ima bolnica solitaren zasevek ali oligometastatsko bolezen v CŽS, je smiselno lokalno zdravljenje: klasična operativna odstranitev zasevka ali stereotaktično obsevanje, čemur sledi obsevanje cele glave. Za bolnice s HER2-pozitivnim RD velja, da se sistemsko zdravljenje ne spreminja, če napredovanja bolezni drugje, to je zunaj CŽS, nismo potrdili. Če je CŽS prvo mesto razsoja, pa je potrebna uvedba zdravil anti-HER2 ob predhodnem/sočasnem lokalnem zdravljenju. Takšen pristop je pokazal izboljšanje OS.

Uporaba bisfosfonatov ali denosumaba (»bone modifying agents«)

Pri bolnicah z obsežnimi skeletnimi zasevki je poleg specifičnega onkološkega zdravljenja svetovana uporaba zdravil, ki vplivajo na kostno premeno (bisfosfonati ali denosumab). Če ni kontraindikacij, je dodatno priporočen tudi vitamin D in kalcij. Infuzije zolendronske kisline na tri mesece se niso pokazale za slabše v primerjavi z mesečnimi. Denosumab enkrat mesečno naj bi bil nekoliko bolj učinkovit in zaradi podkožnega vnosa lažje prenosljiv. Optimalen čas trajanja zdravljenja zaenkrat ni znan, vendar daljše trajanje pomeni več zapletov (eden najtežjih je osteonekroza čeljusti).

Zaključek

Razsejani RD je neozdravljiva bolezen, vendar ob ustreznem zdravljenju nekatere bolnice lahko dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2- pozitivnim RD. Razvoj novih zdravil je usmerjen predvsem v posamezni bolnici oziroma značilnostim njegovega tumorja usmerjeno zdravljenje. Kljub številnim možnostim zdravljenja zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, za bolnice in njihove svojce predstavlja težko psihično breme in stigmo.

Priporočena literatura

1. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29:1634-1657.
2. Montagna E, Cancellato G, Dellapasqua S, Munzone E, Colleoni M. Metronomic therapy and breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:942-50.
3. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533.
4. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121.
5. Murphy CG. The Role of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20:52.
6. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940.

Obsevanje pri razsejanem raku dojk

Andreja Gojkovič Horvat, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za radioterapijo

Povzetek

Obsevanje je vrsta lokalnega zdravljenja, s katerim pri bolnicah z razsejanim rakom dojk lajšamo težave, ki jih povzroča razraščanje zasevka/ov. Pri paliativnem obsevanju predpišemo manjše število zaporednih odmerkov obsevanja z višjo dnevno dozo, prejeta skupna doza je nižja. Obsevanje učinkovito lajša bolečine zaradi zasevkov v kosteh, možganih in mehkih tkivih, zmanjša ali prepreči pojav nevroloških simptomov, ki jih povzročajo zasevki v možganih in na možganskih ovojnicah ter ob pritisku na hrbtenjačo ali živčne korenine, zaustavlja krvavitev, preprečuje nastanek tumorske razjede in preprečuje zaporo votlih organov. Neželjeni učinki te vrste zdravljenja so blagi in prehodni, omejeni na obsevano področje. Paliativno obsevanje v kratkem času omili ali odpravi težave in s tem bistveno pripomore k boljši kakovosti življenja, pri oligometastatski bolezni pa morebiti podaljša preživetje.

Uvod

Večina bolnic z razsejanim rakom dojk potrebuje ob sistemskem zdravljenju vsaj enkrat v poteku bolezni tudi lokalno zdravljenje z obsevanjem (radioterapijo). To je zdravljenje z visokoenergijskimi žarki (ionizirajoče sevanje), ki povzročijo poškodbo in s tem propad tumorskih celic.

Obsevanje z namenom lajšanja težav, ki jih povzroča razraščanje zasevka/ov, imenujemo paliativno obsevanje. V primerjavi z obsevanjem z namenom ozdravitve pri paliativnem obsevanju predpišemo manjše število zaporednih dnevni odmerkov obsevanja (frakcij) z višjo dozo, prejeta skupna doza obsevanja pa je nižja. S tem dosežemo zmanjšanje tumorske mase, protivnetno in protibolečinsko delovanje, zmanjšanje otekanja in sekrecije in posledično hitro omilitev simptomov. Pri izbranih bolnicah z oligometastatsko boleznijo lahko z obsevanjem zasevka/ov z modernimi tehnikami vplivamo na podaljšanje preživetja.

S to vrsto zdravljenja želimo izboljšati kakovost življenja bolnic in jih čim manj obremenjevati s samim zdravljenjem.

Potek paliativnega obsevanja

Običajno se indikacija za zdravljenje s paliativnim obsevanjem poda ob obravnavi na multidisciplinarnem konziliju. Pred obsevanjem se zdravnik radioterapevt po pogovoru, kliničnem pregledu in pregledu dokumentacije skupaj z bolnico dokončno odloči o izvedbi obsevanja. Število frakcij in izbira tehnike obsevanja sta odvisna od bolničinega splošnega stanja, razširjenosti bolezni, prognoze, predhodnega in v naprej predvidenega zdravljenja ter opreme obsevalnega centra. Za izvedbo obsevanja je potrebno sodelovanje bolnice in zmožnost ležanja vsaj 10–15 minut.

V paliativnem obsevanju uporabljamo različne tehnike: dvodimenzionalno obsevanje, tridimenzionalno konformno obsevanje, v zadnjih letih pa tudi moderne, visoko konformne tridimenzionalne tehnike, ki so se razvile z napredkom tehnologije (intenzitetno modulirano obsevanje, volumetrično modulirano ločno obsevanje, stereotaktično obsevanje). Z uporabo modernih tehnik je omogočena boljša pokritost tumorja s predpisano dozo, doza na zdrava tkiva v okolici pa je nižja, kar se odraža z manj neželenimi učinki oziroma omogoča obsevanje tumorja z višjo dozo.

Sledi priprava obsevalnega polja, ki jo bolnica opravi na simulatorju. Glede na izbrano tehniko obsevanja pripravo opravimo na rentgenskem diaskopskem aparatu ali na računalniškem tomografu (CT-simulator) s pomočjo imobilizacijskih pripomočkov (npr. termoplastična maska, posebne podlage za mizo aparata). V izbranih primerih zarišemo obsevalno polje na obsevalnem aparatu.

Obsevanje največkrat izvajamo na visokoenergijski obsevalni napravi – linearnem pospeševalniku, bolj površinsko ležeče zasevke pa lahko obsevamo na ortovoltni rentgenski napravi.

Pri paliativnem obsevanju najpogosteje predpišemo eno ali pet frakcij, redkeje pa deset ali več. Kadar se odločimo za obsevanje z eno frakcijo, celoten postopek obsevanja opravimo v istem dnevu.

Indikacije za paliativno obsevanje

Obsevanje učinkovito lajša bolečine zaradi zasevkov v kosteh, možganih in mehkih tkivih, zmanjša ali prepreči pojav nevroloških simptomov zaradi zasevkov v možganih in na možganskih ovojnicah ter ob pritisku na hrbtenjačo ali živčne korenine, zaustavlja krvavitev, preprečuje nastanek tumorske razjede in razrešuje oziroma preprečuje zaporo votlih organov.

Kostni zasevki

Pri razsejanem raku dojk so kostni zasevki najpogostejša indikacija za paliativno obsevanje. Lahko so osteolitični, osteoplastni ali mešani. Cilj obsevanja je zmanjšati ali odpraviti bolečine, rekalcifikacija kosti, zmanjšati tveganje za patološki zlom in preprečiti razvoj paralize.

Nezapletene boleče kostne zasevke (brez zloma, nevroloških izpadov) običajno obsevamo z enim ali največ petimi odmerki obsevanja (1x8 Gy, 5x4 Gy). Pri okoli 80 % bolnic se v obdobju 1–3 tednov po obsevanju zmanjšajo bolečine in s tem potreba po protibolečinskih zdravilih. Rekalcifikacija kosti pa je rentgensko vidna šele 4–6 mesecev po obsevanju. Obsevanje lahko ponovimo ob ponovnem pojavu bolečine v že obsevanem področju.

Kirurško zdravljenje s stabilizacijo je smiselno, kadar zaradi zasevka grozi ali nastane patološki zlom na dolgih kosteh ali ko po zlomu vretenca kostni odlomek vtiska v hrbtenjačo. Po posegu sledi obsevanje največkrat s petimi do desetimi frakcijami (5x4 Gy, 10x3 Gy).

Utesnitev hrbtenjače

Utesnitev hrbtenjače je urgentno stanje v onkologiji in zahteva takojšnje ukrepanje v 24 urah od nastopa nevroloških simptomov in znakov. Povzroča jo razraščanje kostnega zasevka v hrbtenični kanal ali zasevek v samem hrbteničnem kanalu. Namen zdravljenja je ohraniti sposobnost hoje, kontinenco za blato in vodo ter s tem boljšo kakovost življenja.

Večinoma se v razvoju utesnitve hrbtenjače pojavijo bolečine v hrbtu ter različni nevrološki simptomi in znaki (oslabelost v okončinah, mravljinčenje, inkontinenca, spastičnost, hiperrefleksija).

Pomembno je zgodaj prepoznati stanje in čimprej opraviti diagnostične preiskave – če je le mogoče, pregled nevrologa za določitev nivoja lezije, slikanje z magnetno resonanco (MR) in po opravljeni slikovni diagnostiki predstavitev kirurgu (ortoped, travmatolog, nevrokirurg) za morebitno možnost dekompresije. Takoj je treba začeti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se kirurg za poseg ne odloči, sledi nujno obsevanje s petimi ali desetimi frakcijami. Obolelo področje obsevamo tudi po opravljeni dekompresiji.

Izid zdravljenja je v največji meri odvisen od trajanja pareze, zmožnosti hoje, hitrosti napredovanja simptomov in splošnega stanja bolnice. Ob še ohranjeni zmožnosti hoje pred pričetkom obsevanja je 80-% verjetnost, da bo bolnica po zaključenem obsevanju hodila. Pri že nastali paraparezi se verjetnost zmanjša na 40 %, pri paraplegiji pa na 7 %.

Možganski zasevki in karcinoma možganskih ovojnic

Zasevki v možganovini se pojavijo pri 10–40 % bolnic z razsejanim rakom dojk, redkeje karcinoma možganskih ovojnic (pri 1–5 % bolnic).

Prizadetost osrednjega živčevja se kaže običajno z glavobolom, nevrološkimi izpadi, kognitivnimi motnjami in tudi epileptičnimi napadi. Za potrditev razsoja je treba opraviti CT- in/ali MR-slikanje.

Možganske zasevke in karcinoma možganskih ovojnic obsevamo ob dodatnem zdravljenju s kortikosteroidi, v izbranih primerih je pred obsevanjem smiselna kirurška odstranitev zasevka. Ob številnih zasevkih obsevamo celotno možganovino s petimi ali desetimi frakcijami. Kadar se na MR-posnetku pokaže solitaren zasevek, je izbira zdravljenja odvisna od velikosti in lege zasevka. Možna je kirurška odstranitev ali obsevanje z visoko natančnostjo (stereotaktično obsevanje), čemur običajno sledi obsevanje celotne možganovine. Ob omejenem številu (3–4) manjših zasevkov (do 3 cm) je v izbranih primerih prav tako možno stereotaktično obsevanje.

Ostali zasevki

Za paliativno obsevanje se prav tako odločimo, kadar zasevki v bezgavkah ali visceralnih organih povzročijo delno ali popolno zaporo votlih organov, kadar kožni ali podkožni zasevki ulcerirajo in nastane tumorska razjeda z neprijetnim vonjem ter obilno sekrecijo ali ob krvavečih zasevkih.

Oligometastatska bolezen

O oligometastatski bolezni govorimo, kadar ima bolnica omejeno število zasevkov (od enega do največ pet), običajno v enem organu (lahko do v treh) ob kontroliranem primarnem tumorju. Pri skrbno izbranih bolnicah z oligometastatsko boleznijo, na sistemskem zdravljenju, lahko z obsevanjem zasevka/ov vplivamo na podaljšanje preživetja. V teh primerih običajno izberemo eno

od modernih visoko konformnih tehnik obsevanja, ki omogočajo visoke odmerke obsevanja na tumor z ostrim padcem doze v zdravem tkivu (stereotaktična radioterapija oziroma radiokirurgija, stereotaktično obsevanje telesa).

Neželeni učinki

Neželeni učinki zaradi paliativnega obsevanja so največkrat blagi in prehodni ter omejeni na področje obsevanja. Nekaj ur po obsevanju možganovine se lahko pojavijo glavobol, slabost in tudi bruhanje. Nekaj dni po končanem obsevanju pričnejo izpadati lasje. Izguba las je pogosto delna, lahko popolna, običajno pa prehodna. Obsevanje področja vratu, prsne hrbtenice in mediastinuma povzroči prehodno vnetje sluznic žrela in/ali požiralnika. Slabost, bruhanje in driska se lahko pojavijo ob obsevanju zasevkov v trebušnem ali medeničnem predelu zaradi draženja sluznic prebavnih organov. Na obsevani koži se največkrat pojavi blaga rdečina, lahko porjavelost in drobno luščenje.

Za omilitev neželenih učinkov svetujemo splošne ukrepe – dovolj počitka, zadostno prehrano in vnos tekočin ter ob tem glede na izražene simptome predpišemo zdravila (analgetike, kortikosteroide, antiemetike).

Zaključek

Paliativno obsevalno zdravljenje v kratkem času učinkovito zmanjša ali odpravi simptome in znake, ki jih povzročajo zasevki. S tem načinom lokalnega zdravljenja bistveno pripomoremo k boljši kakovosti življenja bolnic z razsejanim rakom dojke, pri oligometastatski bolezni pa morebiti podaljšamo preživetje.

Priporočena literatura

1. Samant R, Chuen Chiang Gooi A. Radiotherapy basics for family physicians. *Can Fam Physician* 2005;51:1496–1501.
2. Feyer P, Steingraeber M. Radiotherapy of Bone Metastasis in Breast Cancer Patients – Current Approaches. *Breast care* 2012;7:108–112.
3. Sharma S, Hertan L, Jones J. Palliative Radiotherapy: Current Status and Future Directions. *Semin Oncol* 2014;41:751–763.
4. Di Lascio S, Pagani O. Oligometastatic Breast Cancer: A Shift from Palliative to Potentially Curative Treatment?. *Breast Care* 2014;9:7-14.
5. Sierko E, Hempel D, Zuzda K, Wojtukiewicz MZ. Personalized Radiation Therapy in Cancer Pain Management. *Cancer* 2019,11,390:13-23.

Dedni dejavniki, povezani z rakom dojk

Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., Ana Blatnik, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana, Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje

Povzetek

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitem svetu. V Sloveniji vsako leto zbolijo nekaj več kot tisoč dvesto žensk. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika za raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza.

Kadar ima ženska sorodnico z rakom dojk v prvem kolenu, ima dva- do trikrat večjo ogroženost za nastanek raka dojk kot ženska, ki raka dojk v družinski anamnezi nima. Ogroženost ženske je tem večja, čim mlajša je sorodnica, ki je zbolela za rakom dojk. Med bolnicami, ki navajajo pozitivno družinsko anamnezo, teh je okoli 25 %, jih ima le manjšina lastnosti visoko ogroženih družin. Mednje sodijo: nizka starost ob diagnozi, bilateralnost, pojavljanje raka v več generacijah, rak dojk pri moških. Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk zasledimo obsežno družinsko anamnezo, kjer bolnice navajajo več sorodnikov v več generacijah, ki so prav tako zboleli za rakom dojk. Raka dojk v teh družinah povežemo z dedovanjem genetske okvare. Nastanek dednega raka dojk največkrat povežemo z dedovanjem mutacij genov *BRCA1/2*. Za dednega raka dojk pa so lahko odgovorne tudi patogene različice v drugih, manj penetrantnih genih.

Pomembno je, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zavedajo večje ogroženosti za raka dojk, lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov, bolnice pa poleg preventive lažje soodločajo pri načrtovanju zdravljenja.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitih državah, tudi v Sloveniji (1). Največkrat se pojavlja sporadično. Te bolnice nimajo izrazite obremenitve z rakom dojk v družini in ne zbolevalo mlade. Pri jemanju družinske anamne-

ze o raku lahko pri okoli 25 % bolnic z novo odkritim rakom dojk izvemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolelo več posameznikov v več generacijah. Takim rakom pravimo »družinski raki dojk«. Za to obliko raka dojk običajno zbolijo bolnice v podobni starosti kot bolnice s sporadičnim rakom.

Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo. V teh družinah najdemo več sorodnic v več generacijah, ki so zbolele za rakom dojk. Velikokrat navedejo tudi podatek, da se v družini pojavlja rak jajčnikov, prostate, rak dojk pri moškem in rak trebušne slinavke. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let, zbole vajo deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo prirojeno genetsko okvaro enega izmed genov, ki so povezani z dednim rakom dojk. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nastanek dednega raka dojk tako povezujemo z dedovanjem patogene različice (največkrat genov *BRCA*). Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje genetsko okvaro, je večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk tudi razvije. Vse nosilke genetskih okvar namreč ne zbolijo za rakom dojk, jih pa zboli velika večina (do 79 % nosilk mutacij na genih *BRCA1/2* do dopolnjenega 80. leta zboli za rakom dojk). Dedovanje okvare je avtosomno dominantno, kar pomeni, da je verjetnost, da okvaro podeduje tudi potomec nosilca okvare, 50-%. Genetsko testiranje pri sorodnikih ima zato velik pomen pri načrtovanju preventivnih ukrepov z namenom preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka.

Družine, kjer se rak pojavlja pogosteje in pri katerih postavimo sum, da je prisoten dedni rak, je smiselno napotiti v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje. Genetsko dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, patolog, pediater ...), medicinska sestra, molekularni biolog in klinični psiholog. V ambulanto lahko bolnika napoti osebni zdravnik ali zdravnik specialist, ki trenutno obravnava posameznika. Na genetski test so po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo kriterijem za testiranje (po sklepu multidisciplinarnega konzilija onkološkega genetskega svetovanja in testiranja). Pri odločitvah sledimo trenutno veljavnim mednarodnim smernicam in priporočilom (2).

Na genetski posvet je smiselno napotiti (2, 3):

A. Bolnico oz. bolnika z rakom:

- bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,

- znana patogena različica v družini (mutiran gen, ki ga povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk),
- rak dojk pred 45. letom,
- trojno negativni (TN) rak dojk pred 60. letom,
- dva primarna raka dojk (vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom),
- rak jajčnikov,
- moški z rakom dojk,
- rak dojk pri bolnici s pozitivno družinsko anamnezo – vsaj ena sorodnica z rakom dojk in/ali jajčnikov v prvem ali drugem kolenu (pri dveh bolnicah z rakom dojk v družini mora biti vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom).
- rak trebušne slinavke,
- metastatski rak prostate.

B. Zdravega posameznika s pozitivno družinsko anamnezo:

- znana patogena različica v družini,
- sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 45. letom,
- sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
- sorodnica v prvem kolenu z dvema primarnima rakoma dojk (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- sorodnica v prvem kolenu z rakom jajčnikov,
- dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali rakom jajčnikov (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- tri ali več sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.

C. Osebna ali družinska anamneza vsaj treh od spodaj naštetih obolenj po isti krvni veji, sploh če se pojavljajo pri mlajših bolnikih (diagnoza postavljena pred 50. letom): sarkom, adrenokortikalni karcinom, tumor možganov, endometrijski rak, rak ščitnice, rak ledvic, difuzni rak želodca, dermatološke posebnosti (trihilemom, palmoplantarna keratoza, papilomatoza, verukozne papule) – predvsem v kombinaciji z makrocefalijo in hamartomskimi polipi prebavnega trakta.

Gena *BRCA1* in *BRCA2*

V družinah, kjer se deduje mutiran gen *BRCA1*, praviloma najdemo več članov družine, ki zbolijo za rakom dojk in/ali jajčnikov že pred 50. letom. Pri nosilcih okvarjenega gena je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojk do 80.

leta, 72-% (95 % CI, 65 % - 79 %) (pri ženski brez mutacije okoli 10-%) in za rakom jajčnikov 44-% (95 % CI, 36 % - 53 %) (pri ženski brez mutacije 1- do 2-%). Tudi pri nosilkah mutiranega gena *BRCA2* opažamo povečano zbolevanje za rakom dojk. Ogroženost za raka dojk do 80. leta je pri nosilkah patogene različice sicer nekoliko nižja kot pri *BRCA1* in znaša 69 % (95 % CI, 61 % - 77 %), prav tako je pri njih ogroženost za raka jajčnikov nekoliko nižja kot pri *BRCA1*, in sicer 17-% (95 % CI, 11 % - 25 %) (4). Patogene različice na genu *BRCA2* pa so obenem povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk in raka prostate pri moških. Zdi se tudi, da je mutacija gena *BRCA2* povezana s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka: trebušne slinavke, želodca in raka ustne votline.

Vse nosilke genskih okvar na genih *BRCA* torej ne zbolijo za rakom dojk, prav tako se bolezen pojavi pri različnih starostih, zato sklepamo, da so za razvoj raka dojk tudi pri nosilkah potrebni še dejavniki iz okolja, ki vplivajo na penetranco teh genov.

Drugi geni, povezani z višjo ogroženostjo za raka dojk in/ali jajčnikov

V nekaterih družinah, kjer se rak dojk pojavlja pogosteje, je to lahko posledica okvar v genih, povezanih z zmerno zvišano ogroženostjo za pojav te bolezni. Med tovrstne gene prištevamo npr. *CHEK2* in *ATM*, okvare gena *PALB2* pa so povezane z zmerno do visoko ogroženostjo (2). Nosilke patogenih sprememb v teh in nekaterih drugih genih so približno 2- do 3-krat bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk, pri pozitivni družinski anamnezi pa je ogroženost lahko tudi višja. Na ogroženost pomembno vplivajo dejavniki okolja, zelo verjetno pa tudi določene dodatne, trenutno še neznane ali nezadostno raziskane različice v dednem zapisu. Smernice za spremljanje nosilk genskih sprememb v genih, povezanih z zmerno ogroženostjo za pojav raka dojk, se pomembno razlikujejo od tistih, ki veljajo za nosilke mutacij genov *BRCA*. Ker je o omenjenih genih vsako leto na voljo več podatkov, pričakujemo, da se bodo navodila za spremljanje nosilcev v prihodnosti spreminjala, zato jih je treba redno posodabljeti.

Poleg že omenjenih genov so spremembe v genih, ki so značilni za različne dedne sindrome (npr. *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojk pri nosilcih. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolijo še za nekaterimi drugimi raki (npr. difuzna oblika raka želodca, različni sarkomi, rak ščitnice, maternice, jajčnikov, črevesja ...), pri njih se maligne bolezni praviloma pojavijo prej kot v splošni populaciji.

Poligensko dedovanje in vloga polimorfizmov posameznih nukleotidov

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so povezani z nizko penetranco za razvoj bolezni. Slaba petina rakov dojk naj bi bila povezana s poligenskim dedovanjem različnih polimorfizmov posameznih nukleotidov (SNP), ki so vsak zase dokazano povezani z blago povečano ogroženostjo za raka dojk, ob dedovanju več nizko penetrantnih SNP pa se lahko ogroženost za raka dojk posameznice pomembno poveča. Za posameznico ima sicer večji pomen dedovanje visoko penetrantne patogene različice zgoraj omenjenih genov (npr. *BRCA1/2*). Po drugi strani pa je na populacijskem nivoju večji delež rakov dojk povezan z dedovanjem kombinacije nizko penetrantnih SNP. Genomske asociacijske raziskave (GWAS) so do sedaj razkrile že več kot 300 SNP, ki lahko kumulativno prispevajo k pomembno večji ogroženosti žensk za raka dojk (5). Genetska testiranja zdravih žensk za različne SNP sicer rutinsko še niso na voljo, bodo pa v prihodnosti omogočila identifikacijo tistih žensk, ki so kljub negativni družinski anamnezi lahko bolj ogrožene za raka dojk.

Pomen izvida genetskega testiranja za izbiro zdravljenja raka dojk in jajčnikov

Izvidi genetskega testiranja so lahko v nekaterih primerih pomembni za načrtovanje nadaljnega zdravljenja pri bolnikih, ki so že zboleli za rakom. Raziskave kažejo, da je pri nosilkah patogenih različic *BRCA1/2* in *TP53*, ki so zbolele za rakom dojk, v sklopu primarnega kirurškega zdravljenja smiselno opraviti obojestransko odstranitev tkiva dojk, saj tovrstno zdravljenje pri njih lahko podaljša dolgoročno preživetje (2). Za nosilke patogenih različic na drugih genih imamo zaenkrat premalo dokazov o smiselnosti preventive operacije, zato je ta odločitev pri njih vezana na presojo klinika ob upoštevanju družinske anamneze.

Prav tako imajo internisti onkologi na voljo zdravila iz skupine zaviralcev PARP, ki jih lahko bolnikom predpišejo ob prisotnosti zarodne ali somatske patogene različice (odvisno od diagnoze primarnega tumorja).

Možni preventivni ukrepi pri ženskah s podedovano patogeno različico, ki visoko ogroža za raka dojk in/ali jajčnikov

Kadar pri posameznici odkrijemo patogeno različico na genu, ki je povezan z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ ali jajčnikov oz. drugih rakov,

ji to informacijo predamo na genetskem svetovanju. Na posvetu se prav tako pogovorimo o možnih preventivnih ukrepih. V okviru delovanja ambulant za spremljanje visoko ogroženih predvsem nosilkam okvar genov *BRCA1/2* priporočamo in omogočamo naslednje ukrepe. Zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide lahko odloči za morebitne spremembe, saj se lahko trenutno veljavne smernice in zdravstveno stanje bolnice spremenijo:

- mesečno samopregledovanje dojk,
- polletni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 25. letih,
- letna mamografija in letno MR-slikanje dojk (pregled dojk z magnetno resonanco od 25. leta dalje, letno mamografija od 30. leta dalje oz. glede na priporočila in mnenje radiologa glede na zadnji klinični izvid), izmenjaje na šest mesecev;
- možnost preventivne mastektomije z rekonstrukcijo ali brez (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje);
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom;
- spremljanje tumorskega označevalca CA 125;
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje);
- drugi preventivni ukrepi glede na najdeno genetsko okvaro (dogovor na multidisciplinarnem genetskem konziliju).

Ženske lahko spremljamo v okviru ambulantnih pregledov na Onkološkem inštitutu. Prav tako vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Vključena je tudi obravnava pri kliničnem psihologu.

Prednosti in omejitve genetskega testa, pravno-etični vidik

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za razvoj rakave bolezni in vedo, da so nosilci patogenih različic na genih, ki so odgovorni za pojav dednega raka dojk in jajčnikov, lahko lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrolnih in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci ogrožajoče mutacije, opustijo pogoste kontrolne preglede in preiskave ter druge preventivne ukrepe. Negativen izid testa lahko tako predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za sorodnike.

Pomembno je tudi poznavanje zdravega načina življenja in sprememba življenjskih navad z namenom zmanjšanja ogroženosti za razvoj rakavih bolezni.

Rezultati genetskega testa omogočajo natančnejšo oceno ogroženosti, kot jo omogoča samo analiza osebne ali družinske anamneze. Z opravljenimi testi pridobimo včasih tudi informacije o verjetnosti za pojav nekaterih drugih zdravstvenih težav (ne zgolj rakavih obolenj).

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Prav zato je zelo pomembna možnost obravnave testiranih posameznikov pri kliničnem psihologu ali psihiatru v sklopu multidisciplinarne obravnave.

Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo bolnika. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezane k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (20.08.2019)
2. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 3. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
3. Onkološki Inštitut Ljubljana. Informacijska zbiranka za paciente - dedni rak dojk in jajčnikov. 2017, prvi ponatis.
4. Kuchenbaecker KB1, Hopper JL2, Barnes DR3, et al. JAMA. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416.
5. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. Am J Hum Genet. 2019 Jan 3;104(1):21-34.

Rehabilitacija bolnic z rakom dojk

Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Povzetek

S kirurškim posegom, obsevanjem, hormonskim zdravljenjem, citostatiki in/ali biološkimi zdravili lahko bolniku povzročimo neželene učinke in kasne težave. Celostna rehabilitacija so aktivni postopki, s katerimi bolniku omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od diagnoze dalje. Celostna rehabilitacija mora zajemati medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo. Če težave nastanejo, jih lahko z ustrezno rehabilitacijo odpravimo ali vsaj omilimo. Učinkovita analgezija je predpogoj za izvajanje fizioterapije, ki je pomemben del preprečevanja kasnih posledic operativnega posega. Kirurško zdravljenje pogosto zmanjša gibljivost rame in povzroči bolečino, ki postane kronična, če rama ni dobro razgibana, kar lahko vodi v nastanek limfedema, depresije in zmanjšane zmožnosti za delo ali invalidnost. Glavna težava, s katero se sooči skoraj vsaka bolnica med zdravljenjem s citostatiki in po njem, je utrudljivost (angl. fatigue), ki je še vedno velik medicinski problem, ki kasneje zelo pogosto vpliva na vsakdanje življenje in delovno sposobnost. Trenutno je ustrezna celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojk zelo pereč problem, saj je ne izvajamo za vse bolnice, ki bi jo potrebovale. Pripravljamo klinične poti za sledenje bolnic z rakom dojk na primarnem in sekundarnem nivoju, da bi čimprej zaznali težave, ki pestijo bolnico, in jo čimprej napotili na ustrezno rehabilitacijo. Zelo pomemben delež rehabilitacije mora biti namenjen zdravemu življenjskemu slogu, predvsem zdravi prehrani in gibanju, in preventivnim programom glede nastanka sekundarnega raka.

Uvod

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je leta 2015 kar 1.300 žensk zbolelo zaradi raka dojk (incidenca), v Slovenji pa je živelo 16.482 oseb z diagnozo rak dojk (prevalenca). Več kot polovica je bila starejših od 65 let. Večina bolnic bi potrebovala celostno rehabilitacijo, saj bolezen in zdravljenje korenito posežeta v njihovo življenje.

Bolnice z rakom zdravimo lokoregionalno s kirurškim posegom in/ali obsevanjem, sistemsko pa s hormoni, citostatiki in/ali biološkimi zdravili. Vsak način zdravljenja lahko povzroči neželene stranske učinke in kasne težave ter posledice za bolnico. Že pred zdravljenjem in med njim izvajamo ukrepe, da bi jih čimbolj zmanjšali. Če težave nastanejo, jih lahko z ustrezno rehabilitacijo odpravimo ali vsaj omilimo. V Tabeli 1 so navedeni načini zdravljenja in neželeni učinki oziroma zapleti zdravljenja in ukrepi, ki jih izvajamo, da bi omilili ali odpravili težave bolnic.

Način zdravljenja, posledice in rehabilitacija

Kirurško zdravljenje pogosto zmanjša gibljivost rame in povzroči bolečino, ki postane kronična, če rama ni dobro razgibana, kar lahko vodi v nastanek limfedema, depresije in zmanjšane delazmožnosti oziroma v invalidsko upokožitev. Po podatkih iz literature ima 1–67 % bolnic z rakom dojk zmanjšano gibljivost v ramenu, 9–28 % zmanjšano moč mišic zgornjega uda, 9–68 % bolečine v ramenu in 3–34 % limfedem. Na podlagi teh podatkov lahko ocenimo, da je v Sloveniji bolnic, ki imajo kronične težave, zagotovo vsaj 4.000, in takih, ki imajo zmerno ali močno izražen limfedem zgornjega uda, vsaj 800.

Glavna težava, s katero se sooči skoraj vsaka bolnica med zdravljenjem s citostatiki in po njem, je utrudljivost (angl. fatigue), ki je še vedno velik medicinski problem, ki kasneje zelo pogosto vpliva na vsakdanje življenje in delovno sposobnost. Hormonsko zdravljenje z zaviralci aromataze pogosto povzroči osteoporozo in/ali kronične bolečine v sklepih in mišicah. Vsem tem težavam se lahko izognemo z ustrezno in pravočasno celostno rehabilitacijo, ki se mora začeti takoj ob postavitvi diagnoze in nadaljevati v vseh fazah zdravljenja in še po njem. Odvisno od potreb posamezne bolnice mora zajemati medicinsko, psihosocialno in poklicno rehabilitacijo, ki morajo biti ves čas med seboj koordinirane.

Tudi psihološke stiske bolnic z rakom dojk so med zdravljenjem in po njem zelo velike. Po podatkih iz literature je bila pri bolnicah z rakom dojk prevalenca duševnih motenj kar 41,6 %. Po nekaterih drugih podatkih pa kar 50 % bolnikov doživlja stisko, ki zadošča kriterijem psihiatrične motnje; od tega so več kot dve tretjini prilagoditvene motnje, sledijo depresivne motnje (10–15 %) ter deliriji (10 %). Raziskave kažejo, da 20–40 % ambulantnih bolnikov z rakom doživlja pomembno duševno stisko.

Zaradi kirurškega zdravljenja so bolnice hospitalizirane do tri dni, v primeru rekonstrukcije pa do sedem dni. Že sedaj je približno četrtnina bolnic operira-

nih v sklopu dnevne bolnišnice, v prihodnosti pa se bo ta delež zelo povečal. Že sedaj zdravljenje z obsevanjem in sistemsko zdravljenje skoraj pri vseh bolnicah izvajamo ambulantno.

Zaradi prostorskih in kadrovskih omejitev na Onkološkem inštitutu (OI) ne moremo izvajati celostne rehabilitacije. Na podlagi podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije lahko sklepamo, da je približno 600 bolnic z rakom dojk letno napotenih na rehabilitacijo v zdravilišče. Rehabilitacija bolnic se izvaja tudi na OI, v UKC Ljubljana in UKC Maribor in v zdravstvenih domovih. Podrobnejši podatki o rehabilitaciji bolnic z rakom dojk, ki poteka razpršeno in ni centralno vodena, niso na voljo. V Sloveniji moramo čim prej vzpostaviti mrežo izvajalcev, ki bo izvajala celostno rehabilitacijo čim bližje bolničinemu domu.

Bolniška odsotnost

Bolniške odsotnosti zaradi raka, predvsem zaradi raka dojk, so praviloma dolge. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje je na leto povprečno 3.500 primerov bolniških staležev zaradi diagnoze raka, od tega skoraj 1.000 primerov zaradi raka dojk. Leta 2016 je bilo 1.842 oseb na bolniškem staležu zaradi raka, od tega je bilo 484 primerov raka dojk, pri čemer je povprečno trajanje odsotnosti trajalo 145 dni, pri raku dojk pa je bila odsotnost nekoliko daljša in je povprečno trajala 174 dni.

Večina bolnic, zdravljenih samo s kirurškim posegom, je z dela odsotna dva meseca, kadar so samo operirane in obsevane, pa štiri mesece. Če je bolnica dodatno zdravljena tudi s citostatiki ali biološkimi zdravili, traja odsotnost z dela približno 9–12 mesecev. Bolnice, ki so prestale bolj agresivno zdravljenje, potrebujejo tudi bolj obsežno rehabilitacijo, saj se med zdravljenjem njihovo splošno zdravstveno stanje pogosto poslabša. Z ustrezno rehabilitacijo želimo doseči, da se zdravstveno stanje ne bi poslabšalo.

Analgezija in fizioterapija po kirurškem posegu

Po kirurški odstranitvi pazdušnih bezgavk imajo bolnice več težav kot po biopsiji varovalne bezgavke. Podobno imajo bolnice po rekonstrukciji dojk sprva več težav kot bolnice brez rekonstrukcije ali po ohranitveni operaciji. Že teden dni po operativnem posegu morajo vse bolnice pod nadzorom fizioterapevta

redno izvajati vaje za ramenski obroč. Ramenski obroč je možno dobro razgibati in zmehčati brazgotino samo, če bolnica redno jemlje analgetike v zadostnem odmerku.

Pomemben del preprečevanja kasnih posledic operativnega posega je ustrezna predoperativna, perioperativna in pooperativna analgezija in fizioterapija. Učinkovita analgezija je predpogoj za izvajanje fizioterapije. Fizioterapija je del multidisciplinarnega zdravljenja bolnice po operaciji raka dojke, ki omogoči bolnici, da se ji po operativnem posegu čimprej povrne popolna funkcija v operiranem področju, izboljšajo psihofizične sposobnosti in kakovost življenja. Kirurški poseg lahko povzroči zmanjšano gibljivost ramenskega obroča, bolečine, vlek brazgotine, preobčutljivost, mravljinčenje in slabši občutek za dotik kože v predelu pazduhe in nadlahti ter posledično spremeni držo telesa in/ali nastanek limfedema zgornje okončine. Vaje po operaciji raka dojke so pomemben del celostne rehabilitacije, saj bolnicam omogočajo ponovno vzpostaviti popolno gibanje v ramenskem sklepu, izboljšajo mišično moč, preprečujejo nastanek brazgotin in izboljšajo prekrvavljenost tkiva, s čimer dosežemo hitrejšo celjenje rane (Tabela 2).

Tako kot onkološko zdravljenje tudi celostno rehabilitacijo sedaj lahko izvajamo ambulantno in bolnic z rakom dojke v ta namen ni več treba pošiljati v termalna zdravilišča. Bolnicam svetujemo, da posebno pozornost posvetijo vzdrževanju splošne telesne kondicije, izboljšanju psihofizične sposobnosti in kakovosti življenja. Svetujemo, da se čim več gibajo v naravi. Bolnica lahko že takoj po odpustu iz bolnišnice opravlja vse aktivnosti in gospodinjska dela kot pred operativnim posegom, razen po takojšnji rekonstrukciji s tkivnim razširjevalcem. Pri umazanem delu je celo življenje potrebna uporaba zaščitnih rokavic. V pooperativnem obdobju bolnice naučimo, kako preprečiti limfedem (Tabela 3).

Limfedem zdravimo samo, če do njega pride! Prej ko začnemo z zdravljenjem, bolj je zdravljenje učinkovito. Opazili smo, da z limfatično drenažo pri bolnicah brez limfedema, ki jo povsem brez potrebe izvajajo v termalnih zdraviliščih, pogosto povzročijo limfedem, ki je za to bolnico prava katastrofa, ki ji za vedno poslabša kakovost življenja.

Po zdravljenju je predvsem pri bolnicah, ki imajo nižjo izobrazbo, še več let po končanem zdravljenju zaradi raka zelo pogosta odsotnost z dela (absen-

tizem), ki se zelo pogosto konča z invalidsko upokojitvijo. Po drugi strani pa tudi bolj izobražene bolnice po zdravljenju s hormoni ali citostatiki dosti težje opravljajo svoje delo v službi in so zelo pogosto na bolniškem dopustu ali pa se invalidsko upokojujejo.

Celostna rehabilitacija

Doslej celostne rehabilitacije v Sloveniji nismo izvajali. Le manjši delež bolnic je bil deležen fizioterapije, analgezije in psihosocialne rehabilitacije na OI, ki jo je koordiniral onkolog, in v UKC Ljubljana, kjer jo je vodil fiziater. OI ima glede na potrebe po rehabilitaciji premajhno število zaposlenih in nepopoln tim (ima le nekaj socialnih delavk, psihoonkologov, fizioterapevtov ter strokovnjakov za analgezijo, nima pa fiziatra, delovnih terapevtov in strokovnjakov za poklicno rehabilitacijo).

Trenutno je ustrezna celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojk zelo pereč problem, saj po specifičnem onkološkem zdravljenju pogosto pride do psihičnih težav, kronične bolečine, nastanka limfedema in kronične utrudljivosti, kar vodi v nespečnost, depresivnost, absentizem, ki se zelo pogosto konča z invalidsko upokojitvijo. Z ustrezno celostno rehabilitacijo, ki bo vključevala tudi psihosocialno in poklicno rehabilitacijo, bo breme posledic zdravljenja bistveno manjše, kar bo bistveno zvečalo kakovost življenja bolnic. V programu rehabilitacije bomo bolnice naučili tudi zdravega življenja, se pravi vsakodnevne fizične aktivnosti, zdrave prehrane in izogibanja škodljivih razvad, kar vpliva tudi na delež ponovitev raka dojk. Celostna rehabilitacija bistveno vpliva na kakovost življenja, lahko tudi na daljše preživetje bolnic z rakom dojk. Prav zdrav način življenja zelo vpliva na preprečevanje kasnih posledic hormonskega zdravljenja bolnic z zaviralci aromataze, saj ti povzročajo osteoporozo. Bolnice z rakom dojk imajo bolj pogosto anksioznost kot bolnice z drugimi raki, kar lahko preprečimo z ustreznim zdravljenjem oziroma rehabilitacijo.

Pilot

Predvidoma bomo v letu 2020 pričeli izvajati na OI Pilotno raziskavo o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojk 2019–2022, v okviru Državnega programa obvladovanja raka 2017–2022 (DPOR). Namen raziskave je izboljšanje kakovosti življenja bolnic z rakom dojk. Reprezentativni vzorec 300 bolnic z rakom dojk bomo na OI s pomočjo koordinatorke za celostno rehabilitacijo glede na klinično pot

za celostno rehabilitacijo usmerili v mrežo izvajalcev, ki je bila narejena na osnovi koncepta celostne rehabilitacije, pripravljenega v okviru DPOR. Bolnice bodo poleg pregleda pri onkologu ob diagnozi 6 mesecev po diagnozi in 12 mesecev po diagnozi obiskale tudi koordinatorko za celostno rehabilitacijo in pri njej izpolnile standardiziran vprašalnik o kakovosti njihovega življenja in vprašalnik za triažiranje (Tabela 4). Vprašalnik zajema naslednja področja: 1.) anksioznost, depresivnost in duševna stiska, 2.) kognitivne funkcije, 3.) utrudljivost, 4.) nespečnost, 5.) funkcionalnost, 6.) brazgotina, 7.) okvara srca, 8.) simptomi, povezani s pomanjkanjem ženskih hormonov 9.) spolnost, 10.) zdrav način življenja, 11.) prehrana, 12.) bolečina, 13.) alopecija in 14.) poklicna rehabilitacija. Koordinatorica celostne rehabilitacije bo bolnico glede na podane odgovore v dogovoru z onkologom napotila na nadaljnje obravnave v mrežo izvajalcev, ki bo v letu 2020 vzpostavljena za območno enoto ZZZS Ljubljana, tako kot jo predvideva klinična pot za celostno rehabilitacijo.

Zaključek

Čimprej moramo za vse bolnice z rakom dojk organizirati celostno rehabilitacijo, ki se bo izvajala v celi državi. Pripravljamo klinične poti za sledenje bolnic z rakom dojk na primarnem in sekundarnem nivoju, da bomo lahko čim prej zaznali težave, ki pestijo bolnico, in jo bomo čim prej napotili na ustrezno rehabilitacijo. Celostno rehabilitacijo lahko izvaja samo interdisciplinarni tim, v katerem morajo sodelovati onkologi, fizioterapevti in številni drugi strokovnjaki. Zelo pomemben delež rehabilitacije mora biti namenjen zdravemu življenjskemu slogu, predvsem zdravi prehrani in gibanju, in preventivnim programom glede nastanka sekundarnega raka. Samo po sebi umevno je, da bi se v dejavnosti na vseh nivojih celostne rehabilitacije morala aktivneje kot doslej vključevati društva bolnikov in civilne družbe.

Priporočena literatura

1. Bešič N, Borštinar S, Kovačec Hermann T, Homar V, Kos N, Kueie-Borovčič M, Marinko T, Mikl Mežnar B, Pelhan B, Škufca Smredel AC, Stražišar B, Španić T, Teržan M, Zadravec-Zaletel L, Rahne Otorepec I, Josimović T. Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojk. V: Novaković S (ur.), et al. Zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut. 2019, str. 35-77.
2. Bešič N. Onkološko zdravljenje in rehabilitacija bolnic z rakom dojke in potrebne razbremenitve pri delu https://5mkmis.com/wp-content/uploads/2018/03/BookOfAbstracts_kongresZPIZ.pdf.

3. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
4. <https://www.mdanderson.org/patients-family/life-after-cancer.html>
5. Dent SF, Gaspo R, Kissner M, Pritchard KI. Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):295-310.
6. Bešić N. Bolnice z rakom dojk in rehabilitacija - vidik onkološkega kirurga. *Rehabilitacija* 2008; 7, suppl. 2: 68-72.

Tabela 1. Način zdravljenja in neželeni učinki oziroma zapleti (modificirano po MD Anderson: <https://www.mdanderson.org/patients-family/life-after-cancer/long-term-effects.html>)

Način zdravljenja	Posledica zdravljenja	Ukrep za preprečevanje
Kirurško zdravljenje	Bolečina	zdravila, fizikalna terapija, podporne skupine, komplementarno zdravljenje
	omejena gibljivost rame	zdravila, fizikalna terapija
	odrevenelost, mravljinčenje	komplementarno zdravljenje
	limfedem	limfna drenaža, kompresivna rokavica
	spremenjena drža	fizikalna terapija, uporaba modrčka s silikonsko protezo
Kemoterapija	utrudljivost (angl. fatigue)	zdrav življenjski slog, podporno zdravljenje
	zgodnja menopavza	zdrav življenjski slog
	neploidnost	ukrepanje že pred pričetkom zdravljenja
	motnje spomina in učenja	zdrav življenjski slog
	odrevenelost, mravljinčenje	fizikalna terapija, komplementarno zdravljenje
	srčno popuščanje	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje boleznih srca in ožilja
	sekundarni rak	redni kontrolni pregledi, zdrav življenjski slog
Biolška zdravila	srčno popuščanje	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje boleznih srca in ožilja

Hormonsko zdravljenje	osteoporoza	zdrav življenjski slog, preprečevanje osteoporoze (hoja, zadosten vnos mlečnih izdelkov in vitamina D), zgodnja diagnostika in zdravljenje osteoporoze
	bolečine v sklepih	zdravila (antirevmatiki)
	trombotični zapleti	zdrav življenjski slog
	povečana telesna teža	zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	suha nožnica	lubrikanti
	zmanjšana sla po spolnosti	zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	motnje spomina	zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	depresija	antidepresivi, psihoterapija, podporne skupine, zdrav življenjski slog in primerna prehrana
	izpadanje las	zdrava prehrana
Obsevanje	limfedem	limfna drenaža, kompresivna rokavica
	odrevenelost, mravljinčenje	fizikalna terapija, komplementarno zdravljenje
	srčno popuščanje	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje boleznih srca in ožilja
	pnevmonitis	zdrav življenjski slog, zgodnja diagnostika in zdravljenje

Tabela 2. Splošna navodila za vaje za razgibavanje zgornje okončine in ramenskega obroča:

- vaje izvajajte redno, večkrat dnevno;
- med vajami bodite pozorne na simetrično držo ramen (vadite pred ogledalom);
- vaje izvajajte z obema rokama;
- vaje v začetku lahko izvajate tudi v postelji oz. sede na stolu;
- vsako vajo ponovite 5- do 10-krat oz. po vaših zmožnostih;
- posebej se posvetite gibu ali vaji, ki vam dela največ težav;
- gibi naj bodo gladki, izvajajte jih s hitrostjo, ki vam je prijetna;
- pri vsakem gibu stojte z vzravnano hrbtenico. Noge pa razmaknite v širini bokov, s stopali trdno na tleh;
- končne položaje gibov zadržite nekaj sekund;
- če je prisotna bolečina pri vadbi, že vnaprej vzemite tableto proti bolečini;
- med vajami ne zadržujte dihanja;
- dihajte sproščeno.

Tabela 3. Navodila NCCN za bolnike glede preprečevanja limfedema:

- Izogibaj se jemanju krvi ali nastavitvi kanala na okončini, na kateri je bila napravljena limfadenektomija.
- Ne dovoli stalnega merjenja arterijskega tlaka na tej okončini.
- Če si v bolnišnici, povej vsem zdravstvenem delavcem o tej okončini.
- Če je roka otekla ali imaš v njej občutek teže, tega ne ignoriraj, pač pa nemudoma povej to svojemu zdravniku.
- Če je potrebno, nosi dobro ukrojeno kompresivno rokavico.
- Nosi zaščitno rokavico, ko vrtnariš in delaš stvari, pri katerih bi si lahko poškodoval kožo.

Tabela 4. Vprašalnik za triažiranje bolnic med onkološkim zdravljenjem in po zaključnem onkološkem zdravljenju

Anksioznost, depresivnost in duševna stiska	<ol style="list-style-type: none">1. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali depresivnostjo, brezupom, žalostjo, občutki, da ste na dnu? <i>Samoocena od 1 do 10.</i>2. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali z občutji nervoznosti, nemira, s tem, da ne morete ustaviti ali kontrolirati skrbi? <i>Samoocena od 1 do 10.</i>
Kognitivne funkcije	<ol style="list-style-type: none">3. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih soočali s težavami s koncentracijo, pomnjenjem, upočasnjenostjo v razmišljanju? <i>Samoocena od 1 do 10.</i>
Utrudljivost	<ol style="list-style-type: none">4. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih spoprijemali s konstantno utrudljivostjo, kljub dobremu nočnemu spancu? <i>Samoocena od 1 do 10</i>5. V kolikšni meri utrudljivost moti vaše običajne aktivnosti? <i>Samoocena od 1 do 10.</i>
Nespečnost	<ol style="list-style-type: none">6. V kolikšni meri ste se v zadnjih 14 dnevih soočali s težavami, da zvečer zaspate, ostanete speči ali se zjutraj prezgodaj zbudate? <i>Samoocena od 1 do 10.</i>
Funkcionalnost	<ol style="list-style-type: none">7. Ali imate občutek napete, mravljinčaste ali težke roke? DA/NE8. Imate oteklino zgornjega uda? DA/NE9. Imate težave z ramenskim sklepom - omejena gibljivost, bolečine? DA/NE
Brazgotina	<ol style="list-style-type: none">10. Ali imate občutek, da vas brazgotine "zategujejo, vlečejo"? DA/NE11. So brazgotine trde, neelastične ali boleče? DA/NE
Okvara srca	<ol style="list-style-type: none">12. Ste prejemali antracikline? DA/NE13. Ali imate kratko sapo ali bolečino v prsih po dnevni aktivnosti ali ob naporu? DA/NE14. Ali imate kratko sapo, ko ležite v postelji, se ponoči zbudate, ker potrebujete zrak, vam otekata nogi? DA/NE

Simptomi, povezani s pom. ženskih hormon.	<p>15. Ste imeli težave z vročinskimi vali/nočnim potenjem? DA/NE</p> <p>16. Ste imeli druge težave, povezane z menopavzo (npr. Suha nožnica, inkontinenca)? DA/NE</p>
Spolnost	<p>17. Imate kakšno skrb, težave glede vaše spolne funkcije, spolne aktivnosti, spolnega življenja? DA/NE</p> <p>18. Vam te skrbi povzročajo stisko? DA/NE</p>
Zdrav način življenja	<p>19. Kolikokrat se v običajnem tednu ukvarjate s telesno dejavnostjo najmanj 30 minut do takšne mere, da se segrejete, pospešeno dihate ali se oznojite? Samoocena.</p> <p>20. Ali imate pri telesni aktivnosti težave? DA/NE Če da, kakšne?</p> <p>21. Ali ste v času od postavitve diagnoze pomembno spremenili prehranske navade? DA/NE</p> <p>22. Ali vas skrbi vaša teža? DA/NE</p> <p>23. Ali jemljete vitamine ali dodatke? DA/NE</p> <p>24. Ali kadite oziroma ste izpostavljeni cigaretnemu dimu? DA/NE</p> <p>25. Ali uživate alkohol? DA/NE</p>
Bolečina	<p>26. Ali imate kakršnokoli bolečino? DA/NE</p> <p>27. Kako bi ocenili vašo bolečino v zadnjem mesecu na skali od 0 (je ni) do 10 (je ekstremna)? 0-10</p>
Alopecija	<p>28. Ali vam izpadajo oziroma so vam izpadli lasje? DA/NE</p>
Poklicna rehabilitacija	<p>29. Ali se želite vrniti na delovno mesto? DA/NE</p> <p>30. Ali pričakujete da boste imeli v primeru vrnitve na delovno mesto težave? DA/NE</p> <p>31. Ali želite strokovno pomoč pri vračanju v delovni proces (poklicna rehabilitacija)? DA/NE</p>

Sledenje bolnic z rakom dojk

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Povzetek

Namen sledenja bolnic z rakom dojk je odkrivanje zgodnje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk, obvladovanje kratko- in dolgoročnih posledic zdravljenja, spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja, psihološka podpora za vrnitev v normalen življenjski ritem in promocija zdravega življenjskega sloga. Pogostnost kontrolni pregledov je odvisna od ogroženosti za ponovitev bolezni. Večina bolnic ima nizko ogroženost za ponovitev bolezni. Te bolnice sledimo na šest mesecev prva tri leta, nato enkrat letno. Bolnice z višjo ogroženostjo za ponovitev (npr. hormonsko neodvisni raki, lokalno napredovali raki) sledimo bolj pogosto. Anamneza in klinični pregled sta osnova vsakega kontrolnega pregleda, enkrat letno pa opravimo tudi mamografijo. Bolnice, ki so na zdravljenju s tamoksifenom, napotimo enkrat letno tudi na pregled h ginekologu (ultrazvočni pregled maternične sluznice), bolnice, ki se zdravijo z zaviralci aromataze, pa na merjenje kostne gostote. Sledenje 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.

Uvod

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 izboljšane preživetja bolnic z rakom dojk. Zaradi porasta incidence in boljšega preživetja se povečuje tudi prevalenca bolnic z rakom dojk. Tako je bilo leta 2015 v Sloveniji 16.625 bolnic z rakom dojk, od tega 15.335 vsaj eno leto po diagnozi. Velika večina teh bolnic je brez znakov za ponovitev bolezni. Te bolnice potrebujejo redno sledenje z namenom odkrivanja zgodnje ponovitve bolezni in novega primarnega raka dojk. Poleg tega je sledenje potrebno za obvladovanje

kratkoročnih in dolgoročnih posledic zdravljenja, spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja (hormonsko zdravljenje), psihološko podporo za vrnitev v normalen življenjski ritem in promocijo zdravega življenjskega sloga.

Pogostnost sledenja

Optimalna pogostnost sledenja bolnic z rakom dojk ni poznana, zato pri tem obstajajo velike razlike med različnimi onkološkimi centri. Pogostnost sledenja prilagajamo glede na ogroženost za ponovitev bolezni v določenem časovnem obdobju. Znano je namreč, da so bolnice s hormonsko neodvisnim rakom dojk bolj ogrožene za ponovitev bolezni kot bolnice s hormonsko odvisnim rakom dojk, vendar pa je vzorec ponavljanja različen. Bolnice s hormonsko neodvisnim rakom imajo večjo verjetnost zgodnje ponovitve bolezni, zato jih intenzivneje spremljamo v prvih petih letih. Bolnicam s hormonsko odvisnim rakom se na splošno bolezen ponovi redkeje, vendar pa lahko tudi kasno, po več kot petih letih, tudi desetletjih po primarnem zdravljenju. Tudi bolnice z lokalno napredovalim rakom dojk so bolj ogrožene za ponovitev bolezni in temu primerno prilagodimo intenzivnost sledenja. Nasprotno pa je ogroženost za ponovitev bolezni pri bolnicah z majhnimi, hormonsko odvisnimi raki (večina bolnic) majhna, zato je spremljanje manj intenzivno.

Na Onkološkem inštitutu (OI) sledimo 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 zaključnem hormonskem zdravljenju lahko sledenje prevzamejo centri za bolezni dojk zunaj OI, razen če ne gre za visoko ogrožene bolnice in nosilke mutacij genov, povezanih z visoko ogroženostjo za nastanek raka dojk. Na sledenju na OI ostanejo tudi bolnice z metastatsko boleznijo.

Vsebina sledenja

Tako kot optimalna pogostnost sledenja tudi optimalna obravnava bolnice na posameznem kontrolnem pregledu ni poznana. Najpomembnejša sestavna dela kontrolnega pregleda sta anamneza in klinični pregled ter mamografija.

Anamneza in klinični pregled

Anamneza in klinični pregled sta ključna sestavna dela vsakega kontrolnega pregleda. V anamnezi smo pozorni na simptome, povezane s ponovitvijo bo-

lezni (npr. lokalizirana bolečina v skeletu, kašelj, dispneja, izguba telesne teže, glavobol ...), simptome, povezane s posledicami zdravljenja (npr. menopavzni simptomi ob hormonskem zdravljenju, vaginalna krvavitev ob zdravljenju s tamoksifenom, nevropatska bolečina v operiranem področju ...), spremembe v družinski anamnezi (npr. pojav raka jajčnikov v družini, ki vzbudi sum, da se v družini pojavlja dedni rak).

Pri kliničnem pregledu opišemo stanje zmogljivosti bolnice in lokoregionalni status. Pozorni smo na zatrdline in spremembe na koži prizadete dojke (če je ohranjena) oz. torakalne stene (če je bila opravljena mastektomija), kontralateralne dojke, obeh pazduh in supraklavikularnih kotanj. Opravimo tudi pregled drugih organskih sistemov. Pri bolnicah, ki so imele odstranjene pazdušne bezgavke, smo pozorni tudi na morebiten limfedem.

Slikovna diagnostika dojk

Osnovna slikovna preiskava dojk, ki jo opravljamo v okviru sledenja bolnic z rakom dojk, je mamografija. Namen opravljanja rednih mamografij je zgodnje odkrivanje lokalnih ponovitev bolezni in novih primarnih tumorjev bodisi v isti dojki ali drugi. Mamografijo opravljamo enkrat letno. Smiselna je tudi pri starejših bolnicah, ki so še v dobri kondiciji. Raziskava več kot 1.800 bolnic, starejših od 65 let, z rakom dojk stadija I in II, je namreč pokazala, da redna mamografija zmanjša možnost za smrt zaradi raka dojk tudi v tej starostni skupini.

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 sledimo tudi z magnetno resonanco (mamografija/ultrazvok in magnetnoresonančno slikanje izmenjaje na šest mesecev).

Obvladovanje kratkoročnih in dolgoročnih posledic zdravljenja

Najpomembnejše kratko- in dolgoročne posledice zdravljenja raka dojk so:

- Menopavzni simptomi (vročinski oblivi, suha nožnica ...): nastanejo zaradi zdravljenja s kemoterapijo (predmenopavzne bolnice) ali hormonskega zdravljenja (ne glede na menopavzni status). Zdravljenje tovrstnih težav s

hormonskim nadomestnim zdravljenjem je kontraindicirano. Za lajšanje težav z vročinskimi oblivi lahko priporočimo zdravljenje z gabapentinom, SSRI – *Selective serotonin reuptake inhibitor* oz. SNRI – *Selective norepinephrine reuptake inhibitor* (ne pri bolnicah, ki prejemajo tamoksifen) ali akupunkturo. Varnost lokalnega estrogenskega zdravljenja za lajšanje težav s suho nožnico ni poznana, zato ga raje odsvetujemo.

- Mineralna kostna gostota: bolnice z rakom dojke imajo zvišano ogroženost za pojav osteoporoze zaradi prezgodnje menopavze in/ali zdravljenja z zaviralci aromataze. Tem bolnicam svetujemo uživanje vitamina D, redno merjenje kostne gostote in uvedbo specifičnega zdravljenja glede na izvid.
- Predrakave in rakave spremembe na maternični sluznici: tamoksifen zviša verjetnost za nastanek tovrstnih sprememb, zato so ob zdravljenju s tamoksifenom potrebni letni ginekološki kontrolni pregledi z endovaginalnim UZ.
- Limfedem: priporočimo nošnje elastične rokavice in redne limfne drenaže.
- Kronična bolečina: svetujemo farmakološke ukrepe (pregabalini, analgetiki) in nefarmakološke ukrepe (akupunktura).

Spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja

Večina rakov dojke je hormonsko odvisnih. Tem bolnicam priporočimo hormonsko zdravljenje vsaj za dobo 5 let. Podatki kažejo, da je neredno uživanje hormonskih zdravil povezano s krajšim časom do ponovitve bolezni, večjimi stroški zdravljenja in slabšo kakovostjo življenja. Sodelovalnost (komplianco) bolnika lahko povečamo z rednimi kontrolnimi pregledi, ustreznimi ukrepi ob pojavu stranskih učinkov in zamenjavo hormonskega zdravljenja ob neobvladljivih stranskih učinkih.

Promocija zdravega življenjskega sloga

Bolnice pogosto vprašajo, kaj lahko same storijo, da zmanjšajo možnost za ponovitev bolezni. Sprememba življenjskega sloga je učinkovit način za izboljšanje fizičnega in psihičnega počutja bolnic z rakom dojke. Poleg tega so raziskave pokazale, da redna telesna vadba, vzdrževanje primerne telesne teže in omejitve uživanja alkoholnih pijač zmanjšujejo ogroženost za ponovitev bolezni in smrt pri teh bolnicah.

Ob kontrolnih pregledih bolnice tudi spodbujamo, da se držijo predpisanega zdravljenja in da se odzovejo na vabilo za presejalne programe za zgodnje odkrivanje raka (SVIT, ZORA).

Druge preiskave

Laboratorijske preiskave (jetrni test, tumorski označevalci CA 15-3, CEA, CA 27-29) in slikovne preiskave (razen mamografije) v okviru sledenja bolnic z rakom dojke niso indicirane, saj imajo prenizko občutljivost in specifičnost. Metaanaliza dveh randomiziranih raziskav je namreč dokazala, da aktivno sledenje z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami pri asimptomatskih bolnicah ne izboljša preživetja v primerjavi s sledenjem 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 neželjenimi učinki), a to ne izboljša preživetja.

Tabela 1: Priporočilo za sledenje bolnic, zdravljenih zaradi raka dojke.

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

Literatura

1. Cruickshank S, Barber M. Breast cancer follow-up after primary diagnosis: A confused picture. *The Breast*. 2019;46:97-100.
2. Schootman M, Jeffe DB, Lian M Aft R, Gillanders WE. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast cancer Res Treat*. 2008;111(3):489-96.
3. Lash TL, Fox MP, Buist DS, Wei F, Field TS, Frost FJ et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3001-6.
4. McCowan C, Wang S, Thompson AM, Makubate B, Petrie DJ. The value of high adherence to Tamoxifen in women with breast cancer: a community based cohort study. *Br J Canc*. 2013;109:1172-80.
5. Ruddy KJ, Partridge AH. Approach to the patients following treatment for breast cancer. In: *UpToDate*, Waltham, MA

Vloga organizacij bolnikov pri celostni rehabilitaciji po diagnozi raka dojk

Dr. Tanja Španić, predsednica Združenja Europa Donna Slovenija in podpredsednica Evropske zveze Europa Donna

Povzetek

V zadnjem desetletju je vedno več govora o aktivni vlogi bolnika in vključnosti bolnika v soodločanje o njegovem zdravljenju. Pri tem imajo izjemno pomembno vlogo organizacije bolnikov in njihovi zagovorniki. Organizacije poznajo in spoznavajo težave bolnikov in njihovih najbližjih ter pripomorejo k obveščanju in osveščanju bolnikov ter splošne javnosti. Združenje Europa Donna Slovenija že več kot 20 let prepoznava potrebe bolnic z rakom dojk in raki rodil, ve, kaj bolnice pričakujejo od zdravnikov in zdravstvenih delavcev, ter spremlja težave bolnikov, jim pomaga pri reševanju le teh ter jih podpira na poti po diagnozi.

Ob diagnozi

Vsak doživlja bolezen na svoj način. Rak dojk je bolezen, ki običajno ne prizadene samo ženskega telesa, temveč tudi globoko poseže v njeno dušo, omaja njeno samopodobo, ji vzbudi dvom, ali je še vredna življenja in ljubezni. Poleg bolnice je prizadeta tudi njena okolica, njeni najbližji (partner, otroci, starši, prijatelji) in tudi širši krog ljudi (sodelavci, sosedje, znanci).

Čeprav je danes petletno preživetje bolnikov z rakom dojk izjemno visoko, se večina žensk ob spoznanju, da so zbolele za najpogostejšim rakom pri ženskah, znajde v težki situaciji. Bolezen pride mnogokrat nepričakovano in iz polnega zdravja. Prvič začnejo razmišljati o svoji minljivosti, prvič pogledajo smrti v oči, so globoko ranjene in ranljive. Tako se nekatere zaprejo vase, celo pred svojimi najbližjimi. Velikokrat poiščejo informacije o bolezni, želijo izvedeti, kam po strokovno pomoč, želijo in iščejo informacije ter pogovor z ljudmi, ki imajo lastno izkušnjo z boleznijo. In Europa Donna je ena izmed organizacij, ki pomaga bolnikom z rakom in njihovim bližnjim, da se lažje soperimejo s težavami, ki jim jih je v življenje prinesel rak.

Europa Donna v Sloveniji

Slovenska Europa Donna (ED) je samostojna, neprofitna organizacija civilne družbe na področju onkologije. Je ena izmed 47 članic evropske zveze ED s sedežem v Milanu. Evropska zveza ED je bila ustanovljena 1994 in je neodvisna, neprofitna, zagovorniška organizacija, ki osvešča o raku dojk, si prizadeva za izobraževanje o bolezni tako strokovne kot laične javnosti, za kakovostno preseganje v evropskem prostoru, optimalno zdravljenje v specialističnih centrih za zdravljenje raka dojk, celostno rehabilitacijo za vse bolnice. Podpira povečanje sredstev za raziskovanje bolezni in vključevanje bolnic v klinične raziskave (Knox, 2011; Knox, 2015).

Slovenska ED je bila kot samostojna organizacija ustanovljena leta 1997. Slovenska predstavica Društva onkoloških bolnikov je sodelovala že leta 1994 pri ustanovitvi ED v Milanu. Danes slovenska ED šteje skoraj 3.000 članov – bolnic, zdravih žensk in drugih. Sledimo ciljem evropske zveze ED in večino svojega dela posvečamo skrbi za bolnice. V preteklih letih smo pod svoje okrilje vzeli tudi skrb in pomoč za ženske z raki rodil.

Sodelujemo s strokovnimi in političnimi javnostmi, industrijo, mediji ter sorodnimi organizacijami. Že od leta 2000 neprekinjeno izdajamo Novice Europa Donna, ki trenutno izhajajo štirikrat letno. Organiziramo predavanja, širšo javnost pozivamo k zdravemu življenjskemu slogu in skrbi za ohranjanje zdravja. Posebno skrb namenjamo bolnicam in njihovim svojcem. Imamo tri svetovalne telefone, redno odgovarjamo na vprašanja prek elektronske pošte, nudimo možnost osebne srečanja ali obiska prostovoljke med bolnišničnim zdravljenjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI). Tedensko smo s prostovoljkami prisotni na Info točki za bolnike in svojce na OI. Imamo tri sekcije za specifične potrebe bolnic, in sicer sekcijo za mlade bolnice (tiste, ki so za rakom dojk zbolele pred 40. letom), sekcijo za ženske z raki rodil in sekcijo za ženske z napredovalim rakom dojk. Poleg teh pa imamo še sekcijo, ki je namenjen vsem, to je sekcija za gibanje in šport.

Od leta 2017 aktivno izvajamo program Roza, ki povezuje psiho-socialno podporo bolnicam in odraslim svojcem ter otrokom obolelih. Roza povezuje sekcije bolnic, izobraževalne delavnice za bolnice (čuječnost, izkustvene delavnice, predavanja, srečanja s psihoterapevtom), podporni skupini za odrasle svojce obolelih in žalujočih ter tabor za otroke. Poleg tega smo v tem obdobju v sode-

lovanju s Centrom za socialno psihologijo Fakultete za družbene vede izvedli raziskavo o opolnomočenosti bolnic v Sloveniji. Program finančno podpira tudi Ministrstvo za zdravje.

V želji po čim boljši podpori in osveščenosti slovenskih bolnic smo tudi v mednarodnem okolju izjemno aktivni in se povezujemo s tujimi sorodnimi in strokovnimi organizacijami (ESMO, ESSO, BCY, ABC).

Opolnomočena bolnica

Danes so bolniki vedno bolj seznanjeni s svojo boleznijo, načini in možnostmi zdravljenja, možnostjo soodločanja pri odločitvah o postopkih zdravljenja. Ko zbolijo, si želijo, da bi čim prej prišli v zdravstveno ustanovo, ki najbolje zdravi njihovo bolezen. Želijo biti vključeni v svoje zdravljenje od začetka, od diagnostičnih postopkov dalje, in imeti besedo tudi pri sprejemanju odločitev glede zdravljenja, zato jim mora lečeči zdravnik predstaviti vse možne načine zdravljenja, tudi morebitne klinične raziskave ter stranske učinke in pričakovane rezultate zdravljenja.

Velikokrat slišimo, da si želijo, da bi zdravstveni delavci imeli zanje dovolj časa, da bi razumeli njihove strahove, da jim bodo na razumljiv način razložili dejstva o bolezni, o težavah ob zdravljenju, kaj lahko pričakujejo po zdravljenju. Pričakujejo, da zdravniki ne bodo prizadeti, če bo bolnik želel slišati še drugo strokovno mnenje, da bodo spoštovali, če bo bolnik odklonil predlagano zdravljenje, da jim bodo slabo novico povedali na primeren način. Da jim bodo razumljivo in po resnici odgovarjali na vprašanja.

Rak dojke je zagotovo bolezen žensk po 50. letu, pa vendar jih na leto okoli 70 zbolijo mlajših od 40 let (Register raka 2015). Večina teh bolnic pove, da jih zdravniki niso jemali resno in jih niso napotili naprej takoj in so tako zgubljale dragoceni čas do zdravljenja. Velik problem je še vedno komunikacija. Zdravniki se z bolniki mnogokrat ne pogovarjajo na njim razumljiv način, nimajo dovolj časa zanje. Ne zavedajo se, kako bolnika lahko prizadene časovno napovedovanje preživetja.

Veliko je težav z obvladovanjem stranskih učinkov. Zdravniki nimajo dovolj posluha za lajšanje stranskih učinkov. Večina jih odklanja pogovor o komplementarnih metodah, pa čeprav vemo, da jih uporablja več kot polovica bolni-

kov (neobjavljeni rezultati raziskave Roza). Imajo premalo posluha za težave po zdravljenju, premalo pozornosti je posvečeno preprečevanju limfedema in njegovemu zdravljenju. Še bolj pa pogrešajo psihosocialno podporo, ki bi jo moral dobiti vsak bolnik in njegovi svojci že v začetku bolezni, prav tako nasvete o prehrani, telesni aktivnosti po bolezni.

Kar nekaj nedavnih študij je potrdilo, da imajo dobro opolnomočeni bolniki boljši izid bolezni (Chrischilles, 2017), zato so vsa prizadevanja organizacij bolnikov še toliko bolj pomembna.

Vloga združenj bolnikov

Na področju onkologije je v mednarodnem in tudi v lokalnem okolju vedno bolj prepoznavna vloga združenj bolnikov in njihovih zagovornikov. Skupen cilj naših prizadevanj je, da bi vsi bolniki bili obravnavani po sistemu “bolnik v središču” (Patient Centered Medicine) in da bi vsak bolnik dobil njemu najbolj primerno in učinkovito zdravljenje.

ED Slovenija je kot del evropske zveze tesno povezana z mednarodnim okoljem. Prek letnih srečanj in izobraževanj skuša evropska zveza izobraziti zagovornike bolnikov iz vseh držav članic o pomenu in prednostih personalizirane oziroma posamezniku prilagojene medicine, kar se pri raku dojk začne že s primerno diagnostiko. Zaradi različnih geografskih, etničnih in ekonomskih zmožnosti se dostopnost do najustreznejšega zdravljenja med državami močno razlikuje.

Evropska zveza je prek različnih programov, kot sta EUPATI (www.europati.eu) in WECAN (www.wecanadvocate.eu), močno pripomogla k opolnomočenosti predvsem vodij združenj bolnikov na tem področju.

Predstavniki bolnikov morajo postati enakopraven deležnik v celotnem procesu, kar pomeni, da je glas bolnikov vključen že od samega začetka zasnove klinične študije, do ocene uspešnosti študije, odobritve zdravil, uvrstitve zdravil na seznam dostopnih zdravil, beleženja uspešnosti zdravljenja (patient reported outcomes – PROMs) in klinične uspešnosti zdravljenja (klinični registri) (Postmus; Geisler, 2017).

Prizadevanja o vključevanju mnenj bolnikov so se izkazala kot zelo uspešna, vendar po mnenju zagovornikov bolnikov nismo še tam, kjer bi si želeli, in čaka nas še kar nekaj dela (Di Paola, 2017).

Zaključek

Kot zagovorniška in podporna organizacija za bolnice z rakom dojk si prizadevamo, da bi se vse bolnice po Sloveniji zdravile v inštitucijah, ki so dovolj strokovno usposobljene in po možnosti akreditirane. Želimo si celostne obravnave in rehabilitacije bolnic, ki naj se začne že ob diagnozi. Komuniciranje z zdravstvenimi delavci naj bo dobro in primerno. Obravnavo limfedema je treba izboljšati ter nekaj časa nameniti komplementarnim metodam med zdravljenjem in po njem. Ključno ostaja vprašanje, kako živeti po diagnozi.

Še naprej spremljamo bolnice in njihove težave, za katere skušamo poiskati rešitve in jih v prihodnje zmanjšati. Smo most med strokovno javnostjo in bolniki. Skrbimo, da so bolnice in širša javnost opremljeni s svežimi in verodostojnimi informacijami s področja raka dojk, o zdravem načinu življenja in preventivi pred kroničnimi boleznimi. Včasih pa pomanjkljivosti skušamo odpraviti tudi sami, predvsem s podporo bolnicam in svojcem tako po finančni, pravni kot psihosocialni plati. Predvsem pa je prek takšnih organizacij veliko bolj slišen glas bolnic.

Reference

1. Chrischilles EA, Friedman S, Ritzwoller DP, Selby J V. Patients, data, and progress in cancer care. *Lancet Oncol.* 2017. doi:10.1016/S1470-2045(17)30796-9
2. Di Paolo A, Sarkozy F, Ryll B, Siebert U. Personalized medicine in Europe: not yet personal enough? *BMC Health Serv Res.* 2017. doi:10.1186/s12913-017-2205-4
3. Geissler J, Ryll B, di Priolo SL, Uhlenhopp M. Improving Patient Involvement in Medicines Research and Development:: A Practical Roadmap. *Ther Innov Regul Sci.* 2017. doi:10.1177/2168479017706405
4. Knox S. The European patient advocacy perspective on specialist breast units and accreditation. *Breast.* 2015. doi:10.1016/j.breast.2015.01.013
5. Knox S. The European advocacy perspective on mammography screening. *Breast.* 2011. doi:10.1016/j.breast.2010.07.003
6. Postmus D, Mavris M, Hillege HL, et al. Incorporating patient preferences into drug development and regulatory decision making: Results from a quantitative pilot study with cancer patients, carers, and regulators. *Clin Pharmacol Ther.* 2016. doi:10.1002/cpt.332

Imam **HER2-negativnega**
raka dojk

TESTIRAJ ME

na prisotnost mutacije gena **BRCA**

ZDRAVI ME

z zdravilom Lynparza

INDIKACIJA ZA
ZDRAVLJENJE
RAKA DOJK

Zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo **BRCA1/2**, ki imajo **HER2-negativnega** lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke. Bolniki so morali biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo) adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso bili primerni.

Pri bolnikih, ki imajo raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptori (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim endokrinim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za endokrino zdravljenje.¹

*Omejitev predpisovanja: Zdravilo Lynparza v Sloveniji ni razvščeno za zdravljenje raka dojke. Zdravilo Lynparza je na listo P100¹ razvščeno kot monoterapija za zdravljenje bolnic z mutacijo gena BRCA, pri katerih je prišlo do ponovitve slabo diferenciranega serznega epiteljskega raka jajčnikov, karcinoma adneks ali primarno peritonealne karcinoma, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. Predpisovanje je omejeno na interniste onkologe.²

REFERENCE: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, junij 2019. 2. Centralna baza zdravil, dostopno na <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/098367939CB2715F92C125F07100044D72?openDocument>, dostopno 10.9.2019/2019

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete, LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

✓ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba.

INDIKACIJE: **Rak jajčnikov**-zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:

- **zdravilno zdravljenje** odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju z mutacijo gena **BRCA1/2** (germinalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine.

- **zdravilno zdravljenje** odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovitve epiteljskega raka visokega gradusa z izvorom v jajčnikih, jajcevodih ali peritoneju, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine.

Rak dojke-zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z germinalno mutacijo gena **BRCA1/2**, ki imajo **HER2-negativnega** lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antraciklinom in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptori (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim endokrinim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerne za hormonsko zdravljenje. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE**: Priporočeni odmerek zdravila Lynparza je 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celodnevni dnevni odmerku 600 mg, 100 mg tablete) so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku svoje zdravljenja na osnovi platine. Zdravljenje ponovno raka jajčnikov in raka dojke je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Zdravljenje grve linije raka jajčnikov je priporočljivo nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 750 mg dvakrat na dan (to ustreza celodnevni dnevni odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka, je priporočljivo zmanjšanje odmerka na 300 mg dvakrat na dan (to ustreza celodnevni dnevni odmerku 600 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora vsi in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje v uporabi zdravil proti raku. Mutacijsko stanje **BRCA** mora določiti izkušen laboratorij z validirano testno metodo. Genetsko svetovanje bolnicam z mutacijami **BRCA** je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnicah z blago ovadno ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnicah z zmerno ovadno ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočeno odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se pri bolnicah s hudo ovadno ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ne uporablja. Ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnicam z blago ali zmerno ovadno ledvic (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lynparza se ne uporablja pri bolnicah s hudo ovadno ledvic (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnic nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristi, drobiti, natrgati ali lomiti. Lahko se jih jemlje s hrano ali brez hrane. **KONTRAIKACIJE**: Predobutivni test na učinkovino ali katero koli pomočno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem odmerku. **POSEBNA OPZORILNA IN PREDVARNOSTNI UKREPI**: **Hematotoksični učinki**: Pri bolnikih, zdravljenih z olaparibom, so bili opisi hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blagi ali zmerno (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, nevropatije, trombocitopenije in limfocitopenije. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematotoksičnih učinkih predhodnega zdravljenja proti raku. Priskava celotne krve slike je zahtevna priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsaki mesec prve 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolnici pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisna od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza

prekiniti in investo ustrezno hematotoksično testiranje. Če krвне vrednosti ostanejo klinično nenormalne še 4 tedna po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. **Mielodisplastični sindrom/akutna mielocidna levkemija (MDS/AML)**: Celokupa pojavnost MDS/AML je bila pri bolnicah, ki so v kliničnih preizkušanjih prejemale monoterapijo z zdravilom Lynparza < 1,5% in večina teh primerov je bila s smrtnimi izidom. Vse bolnice so imele dejavnike, ki so lahko pripomogli k pojavi MDS/AML. Če je med zdravljenjem z zdravilom Lynparza potrjen MDS in/ali AML, je priporočljivo uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdravit. **Pnevmonitis**: V kliničnih študijah je bil pnevmonitis, vključno s smrtnim izidom, opisan pri < 1,0% bolnic, ki so prejemale zdravilo Lynparza, spremljali pa so jih številni predpisopijski dejavniki. Če se pri bolnici pojavijo novi ali poslabšajo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, ali je ugotovljen nenormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdravit. **MESEBNO DOLOVANJE**

Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoenzimi CYP3A4/5, zato olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmerimi induktori tega izoenzima. Če bolnik, ki že prejema zdravilo Lynparza, potrebuje zdravljenje z močnimi ali zmerimi induktori CYP3A, se mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zavedati, da se lahko učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmerimi zaviralci CYP3A4 prav tako ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmene zaviralce CYP3A, je treba odmerki zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo piti greninega soka. **In vitro** je olaparib substrat etlusknega presnalskega P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejmejo substrate P-gp, ustrezno klinično spremljati. Olaparib **in vitro** zavira CYP3A4 ter **in vitro** predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravila Lynparza z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ozko terapevtsko okno. Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejmejo substrate CYP3A z ozkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. **In vitro** so ugotovili indukcijo CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom teh presnovnih encimov in prenašalne beljakovine. **In vitro** olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Se zlasti je previdnost potrebna, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerimi koli stacionarni. **NEZELENI UČINKI**: Zelo pogosti neželeni učinki: anemija, nevropatija, trombocitopenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, spremenjen okus, kašelj, dispneja, bruhanje, driska, navzea, dispneja, bolečine v zgornjem delu trebuha in utrujenost vključno z astenijo. Pogosti neželeni učinki: limfocitopenija, izpuščaji, stomatitis, in zvišanje kreatinina v krvi. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE**: Zenske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in ne smejo zanositi med zdravljenjem in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivo sta dve visoko učinkoviti in komplementarni orodji za kontracepcije. Zaradi možnosti mesečnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni hormonski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisлити o dveh nehormskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. **POMEMBE RAZLIKE V ODMERJAVANJU MED KAPSULAM IN TABLETAM ZDRAVILA LYNPARZA** Kapsule zdravila Lynparza (50 mg) se ne sme zamenjati s tabletami zdravila Lynparza (100 mg) in 150 mg na podlagi miligramov za miligram, ker se odmerjanje in biološka uporabnost med eno in drugo obliko razlikujeta. Zato je treba upoštevati specifična priporočila za odmerke za vsako posamezno obliko. **NAČIN IZDAVANJA ZDRAVILA**: Zdravilo se izdaja na recept. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**: Junij 2019 (SI-0464). **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 400. Prosim, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

ZA ZDRAVILOM **KANJINTI**® STOJI STROKOVNO ZNANJE DRUŽBE AMGEN, KI VLIVA ZAUPANJE IN ZAGOTAVLJA ZANESLJIVOST.

Za več informacij o zdravilu

KANJINTI® (trastuzumab) družbe Amgen, obiščite:
amgenbiosimiliars.eu/KANJINTI



KANJINTI®
(trastuzumab)
Za intravensko uporabo

NOVO
pri HR+/
HER2- mBC


Verzenio[®]
abemaciclib

EDINI

zaviralec CDK4 & 6, ki se jemlje
NEPREKINJENO VSAK DAN.^{1, 2, 3}



Lilly

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

IME ZDRAVILA Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem** Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno zmanjšati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba zmanjšati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti.

Način uporabe Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejele abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerke. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antiidiarotiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi inductorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih inductorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, driska, bruhanje, navzea, zmanjšanje apetita, disgezija, omotica, alopecija, pruritus, izpuščaji, utrujenost, pireksija, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** limfopenija, povečano solzenje, venska tromboembolija, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 2.11.2018 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios. Datum zadnje revizije besedila: 2.11.2018. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance. Dostop preverjen 25.04.2019. **3.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Dostop preverjen 25.04.2019.

Pomembno obvestilo

Pričujoče gradivo je namenjeno samo za strokovno javnost. Predpisovanje in izdaja zdravila Verzenios je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios vas vpludno prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Podrobnejše informacije o zdravilu Verzenios in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktni podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): www.ema.europa.eu in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.



**MOČ IN HITROST, KI
DOKAZANO
PODALJŠATA
ŽIVLJENJE^{1-6*#}**

**NOVA
RAZVRŠČENA
INDIKACIJA⁷**

RAZVRŠČENO ✓

Za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega HR+ HER2- raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

*MONALEESA-3 je bila randomizirana, dvojno-slepa, s placebom nadzorovana multicentrična raziskava faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V raziskavo je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 484 bolnic.

*MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno-slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična raziskava faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali je prejelo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 29%.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociclibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocicliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestranom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 negativni), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberna (LHRH-uteinizing hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocicliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojavnosti nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestrana. Zaviralce aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestran je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralce aromataze oz. fulvestran. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadoliberna v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan oz. približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablete, ki so razložene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruhata ali pozabi vzeti odmerek, na dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. **Prijava incidentov odmerkov:** Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, pro-simo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilagajanje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralce aromataze, fulvestran oz. agonist gonadoliberna. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min/1,73 m²) priporočeni začetni odmerek 400 mg, potrebna je previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnega delovanja. **Okvara jeter:** Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. **Pedi-atrčna populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arafidni, soja ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna obolenja:** Učinkovitosti in varnosti ribocicliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Neurogenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jernih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusa vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusa na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jernih testov stopnje ≥ 2, so priporočene pogostejše meritve jernih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje ≥ 3 ob izhodu iz priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevrogenija ali zvišane vrednosti aminotranferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QTc:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnokoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnostjo podaljšanja intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšane intervala QT, z neurejenimi ali pomembnimi srčnim obolenjem, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pektoris in bradikardije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrol, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, ziporidol, metoklopramid, nandron, moksifloksacin, bepridil, primga in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QTc v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Sojin lecitin:** Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arafidni ali soja ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravila Kisqali, ne smejo doiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitev študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reprodukcijsko sposobnih miših. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nefinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, verapamil in vorikonazol. Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociclibom. Če mora bolnik sočasno z ribociclibom prejeti močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšal na 400 mg/dan, je treba odmerek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocicliba že zmanjšal na 200 mg dnevo, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaredi interindividualne variabilnosti priporočeno prilagajanje odmerjanja morda ni najboljša za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerekom zdravila Kisqali, ki je bolnik prejel pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocicliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociclibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociclibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocicliba v plazmi:** Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Za sočasno uporabo je treba razmisлити o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktora CYP3A4 na izpostavljenosti ribociclibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktora CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociclibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost. Se posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociclibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. **Snovi, na katerih koncentraciji v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociclib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasni uporabi s občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri tih substratah, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociclib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocicliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetipin, lovastatin, simvastatin, sildenafilil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocicliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociclib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasni uporabi s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatom, pravastatomom, rosuvastatomom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. **Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu:** Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartamentni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opažali sprememb v absorpciji ribocicliba. **Medsebojno delovanje med ribociclibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestranom oz. tamoksifenom:** Med ribociclibom in letrozolom oz. med ribociclibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestran nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenosti ribociclibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocicliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno večino. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti* (≥ 1/10): občutek, npružitev, bolečina v hrbtu, utrujenost, levkopanija, anemija, zmanjšani apetit, glavobol, omotičnost, dispnja, kašelj, navzea, diareja, buhgost, obstipacija, stomatitis, bolečina v trebuhu, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečina v vratu, vnetje, periferne edeme, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jernih testov. *Pogosti* (≥ 1/100 do < 1/10): limfopenija, trombotično-embolijska, febrilna nevropatija, hipokalcemija, hipokalemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše soljenje, suhe oči, sinkopa, motnje okužanja, dispneja, hepatokičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europe, Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** avgust 2019.

Literatura: 1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive,HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2018;29:1541-7. 2. Janni W, Alba E, Bachelot T, in sod. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):469-79. 3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, in sod. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Version 1.2019. 5. Cardoso F, Costa A, Senkus E, in sod. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 2018; 29: 1634-57. 6. Im SA, Lu YS, Bardsley A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:307-16. 7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. (Child-Pugh 2019).



ewo

pharma



since 1959

Broaden Patient Accessibility with Proven Clinical Evidence



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu podjetja OPH Oktal Pharma d.o.o. Za zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovih varnostih. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. **IME ZDRAVILA:** Herzuma 150 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **SESTAVA:** Ena viala vsebuje 150 mg trastuzumaba, humaniziranega monokloonskega protitelesa IgG1, pridobljenega iz suspenzijske celične kulture sesalcev. Pripravljena raztopina zdravila Herzuma vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba. **INDIKACIJE:** (i) Zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivno metastatsko obliko raka dojke; (ii) kot monoterapija za zdravljenje tistih bolnikov, ki so za svojo metastatsko bolezen predhodno že prejeli najmanj dve liniji kemoterapije. Predhodna kemoterapija mora vsebovati vsaj en antraciklinski in takساني derivat, razen če bolniki za takšno zdravljenje niso bili primerni. Bolniki s hormonsko odvisnimi tumorji, pri katerih je kemoterapija nadpovratno za predhodnem hormonskem zdravljenju, razen če za takšno zdravljenje niso bili primerni; (iii) v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen in za katere antraciklinski niso primerni; (iv) v kombinaciji s docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; (v) v kombinaciji z zaviralcem aromataze za zdravljenje bolnic v postmenopavzi s metastatsko obliko raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptori, ki predhodno niso bile zdravljene s trastuzumabom. (vi) Za zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojke; (a) po operaciji, kemoterapiji (neoadjuvantni ali adjuvantni) in radioterapiji (če je primerno), (b) po adjuvantni kemoterapiji z doksorubinom in ciklofosfamidom, v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom, (v) v kombinaciji z adjuvantno kemoterapijo z docetakselom in karboplatinom, (d) v kombinaciji z neoadjuvantno kemoterapijo, Emur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom Herzuma, za lokalno napredoval (tudi vnetno) bolezen ali tumorje > 2 cm v premeru. (iii) V kombinaciji s kapetabinom ali s flutemetinom in cisplatinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki še niso prejeli zdravljenja raka za metastatsko bolezen, katerih tumorji imajo izrazito izraženo HER2, definirano kot IHC2+ z nadaljnjim potrditvenim IHC1 ali IHC2 rezultatom ali kot IHC3+. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Pred začetkom zdravljenja je potrebno testiranje na HER2. Zdravljenje z zdravilom Herzuma mora vpeljati zdravnik z izobrazbo v citotoksično kemoterapijo. Zdravilo lahko daje zdravstveno osebo. (i) Metastatski rak dojke: a) 3 tedenski režim: Priporočeni uvaljalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočeni vzdrževalni odmerki je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvaljalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. b) Tedenski režim: Priporočeni uvaljalni odmerki zdravila Herzuma je 4 mg/kg telesne mase. Priporočeni tedenski vzdrževalni odmerki je 2 mg/kg telesne mase, s začetkom en teden po uvaljalnem odmerku. (ii) Zgodnji rak dojke: a) Pri 3 tedenskem režimu je priporočeni uvaljalni odmerki zdravila Herzuma 8 mg/kg telesne mase. Priporočeni vzdrževalni odmerki zdravila Herzuma je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvaljalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. b) Pri tedenskem režimu je uvaljalni odmerki 4 mg/kg telesne mase, nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden. (iii) Metastatski rak želodca: a) 3 tedenski režim: Priporočeni uvaljalni odmerki je 8 mg/kg telesne mase. Priporočeni vzdrževalni odmerki je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvaljalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. **Trajanje zdravljenja:** Bolnike s metastatskim rakom dojke ali metastatskim rakom želodca je treba zdraviti do napredovanja bolezni. Bolnike z zgodnjim rakom dojke je treba zdraviti 1 leto ali do ponovne bolezni, kar nastopi prej. Podaljšanje zdravljenja zgodnjega raka dojke na več kot eno leto je priporočljivo. **Zmanjšanje odmerka:** Med kliničnimi preskušanjimi niso zmanjševali odmerka zdravila Herzuma. Bolniki lahko nadaljujejo zdravljenje tudi med obdobji reverzibilne mielosupresije, ki je posledica kemoterapije, vendar pa jih je v večini času treba skrbno spremljati zaradi zapletov nevtropenije. Če odstotek izrisnega deleža levega prekata (LVEF) pada je ≥ 10 točk od začetne vrednosti IN pod 50 %, zdravljenje prekinemo in ponovno opravimo meritev LVEF v približno treh tednih. Če se LVEF ne izboljša ali pride do nadaljnjega zmanjšanja ali se razvije simptomatsko kongestivno srčno popuščanje, je potreben resen razmislek o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma, razen če je korist za posameznika bolnika večja od tveganja. Vse take bolnike je treba napotiti na pregled h kardiologu in jih spremljati. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za trastuzumab, murine beljakovine ali katero koli pomožno snov. Pri bolnikih, ki imajo hudo dispeno v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni, ali pri tistih, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDVARNOSTNI UKREPI:** Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bolniških zdravil je treba začetno ime in število serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti. Motnje v delovanju srca: Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Herzuma, obstaja večje tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja ali asimptomatske motnje v delovanju srca. Te neželeno učinke so opazili pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab v monoterapiji ali v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom, zlasti po kemoterapiji z antraciklini. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s povečanim srčnim tveganjem. Nisi kandidati za zdravljenje z zdravilom Herzuma, posebno tisti, ki so se predhodno zdravili z antraciklini in ciklofosfamidom, morajo opraviti osnovni pregled srca, vključno z anamnezo in fizičnim pregledom, EKG, ehokardiogramom in/ali radiološko srčno ventrikulografijo ali magnetresonančnim slikanjem. Pregleda srca, je treba med zdravljenjem ponoviti vsake 3 mesece in vsakeh 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po prejemu zadnjega odmerka. Če je mogoče, se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma do 7 mesecev izogibamo zdravljenju z antraciklini. Če bolnika zdravimo z antraciklini, je treba skrbno spremljati delovanje njegovega srca. Med zdravljenjem je treba nadzorovati delovanje srca pri vseh bolnikih. Za bolnike z asimptomatskimi motnjami v delovanju srca je koristen pogostejši nadzor. Pri bolnikih s kontinuiranim upadanjem funkcije levega prekata, ki ostajajo asimptomatski, naj zdravnik razmisli o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma. Če klinična kriza ni bila opazna. Če odstotek LVEF pada za ≥ 10 točk od začetne vrednosti IN pod 50 %, zdravljenje prekinemo in ponovno opravimo meritev LVEF v približno treh tednih. Če se LVEF ne izboljša ali pride do nadaljnjega zmanjšanja ali se razvije simptomatsko srčno popuščanje, je potreben resen razmislek o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Herzuma, razen če je korist za posameznika bolnika večja od tveganja. Vse take bolnike je treba napotiti na pregled h kardiologu in jih spremljati. Če se med zdravljenjem z zdravilom Herzuma razvije simptomatsko srčno popuščanje, ga zdravimo s standardnimi zdravili za kongestivno srčno popuščanje. Metastatski rak dojke: Pri zdravljenju metastatskega raka dojke kombinacije zdravila Herzuma in antraciklinov ne smemo dajati sočasno. Pri bolnikih z metastatskim rakom dojke, ki so se predhodno zdravili z antraciklini, pri zdravljenju z zdravilom Herzuma tveganje za motnje v delovanju srca se vedno obstaja, le da je manjše kot pri sočasni uporabi zdravila Herzuma in antraciklinov. Zgodnji rak dojke: Pri bolnikih, ki prejmemo kemoterapijo z antraciklini, in adjuvantno zdravljenje s trastuzumabom, potem jim po operaciji ne smemo dati dodatne citotoksične kemoterapije. Klinični izkušnji pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo. Reakcije, povezane z infuzijo, in preobčutljivost: Poročali so o resnih reakcijah, ki so povezane z infuzijo zdravila Herzuma, vključno z dispeno, hipertenzijo, picikanjem, hipertenzijo, bronhospazmom, superinfektivno tahikardijo, zmanjšano saturacijo arterijske krvi s kisikom, anafilaksijo, dihalno steno, urlikom in angioedemom. Za zmanjšanje tveganja pojavnih teh neželenih učinkov lahko uporabimo premedikacijo. Če se pojavi infuzijska reakcija, je potrebno infundiranje zdravila Herzuma prekiniti ali upočasniti njegovo hitrost in bolnika nadzorovati, dokler vsi simptomi ne poravnajo. Lahko jih zdravimo z analgetikom/antipiretikom, kot je ali antihistaminom. Pri večini bolnikov s simptomi izvenili in so z infundiranjem trastuzumaba nadaljevali. Resne reakcije so uspešno zdravili s podpornim zdravljenjem, kot so kisik, beta agonisti in kortikosteroidi. Poročali so tudi o primernih zacetnih izboljšanja. In ki mu je sledilo klinično poslabšanje, in zapoznelih reakcij s hipertenzivnim poslabšanjem. Pljučni zapleti: V obdobju po prihodju zdravila na trg so pri uporabi trastuzumaba poročali o hudih pljučnih zapletih. Poleg tega so poročali tudi o primerih intersticijske bolezni pljuč, akutnem respiratornem distressnem sindromu, pljučnici, pnevmotoksi, plevalnem izlivu, pljučni stiski, akutnem pljučnem edemu in respiratorni insuficienci. Med dejavnike tveganja, povezane z intersticijsko boleznijo pljuč, spada predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi zdravili z delovanjem na tvorbovite, za katere je znano, da povzročajo to bolezen, kot so takساني, gemcicabini, vinorelbini in zdravljenje z osebjevanjem. T učinki se lahko pojavijo kot del infuzijske reakcije ali na nastopajo kaseh. Pri bolnikih, ki imajo dispeno v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni in (so)bolni, obstaja večje tveganje pljučnih zapletov. Zato takih bolnikov ne smemo zdraviti z zdravilom Herzuma. Pozorno je treba spremljati znake nevarnosti. Se posebno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s takساني. **MESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJE:** Formalni študiji pljučnega delovanja niso izvedli. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnega mesečnega delovanja med zdravilom Herzuma in zdravili, ki so jih bolniki jemali sočasno. **NEŽELNI UČINKI:** Med najbolj resnimi in/ali pogostimi neželenimi učinki, o katerih so do zdaj poročali pri uporabi trastuzumaba, so motnje v delovanju srca, reakcije, povezane z infundiranjem, hematotoksičnost (še posebno nevtropenija), okužbe in pljučni neželeni učinki. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Center za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenske ulice 22, 1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@jazpm.s.si, **NACIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** N. Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnici. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci uti 1-3, WestEnd Office Building B torony, Madžarska. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDELA:** 5. september 2019. **PRIPRAVLJENO V SLOVENIJI:** 5. september 2019. Za dodatne informacije pokličite pooblaščenega predstavnika: OPH Oktal Pharma d.o.o., Pot k semjišču 26a, 1000 Ljubljana, Tel: 01 5192 922, Faks: 01 5192 950 **LITERATURA:** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Herzuma. **SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.** Sl.19.HER.01



Le kakovosten izdelek omogoča varno uporabo in pričakovano delovanje.

Pot k semjišču 26a, 1231 Ljubljana-Crnuče www.oktal-pharma.si



znak kakovosti v vaši lekarni

Z ZDRUŽENIMI MOČMI VEČ KOT 2-LETNO mPFS²



S kombinacijo zdravila IBRANCE in letrozola, **prelomnim zdravljenjem 1. linije** metastatskega raka dojke, je ugotovljeno **več kot 2-letno mPFS.**^{*2} V kombinaciji s fulvestrantom pa prinaša **večjo učinkovitost za širok krog bolnikov.**^{*3}

Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega na hormonske receptorje pozitivnega (HR+) in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 negativnega (HER2-) raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
 - v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.
- Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina.¹

^{*}Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega preskušanja III. faze.

¹mPFS = mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

Literatura: **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibrance, 3.7.2019. **2.** Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36. **3.** Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439.

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojke: v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat/mesec, glejte SmPC za fulvestrant. Prilagajanja odmerkov: Za prilagajanja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v SmPC-ju. Posebne skupine bolnikov: **Starejši:** Prilagajanje odmerka ni potrebno. **Okvara jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ali blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Način uporabe: Peroralna uporaba. Jemanje s hrano, priporočljivo z obrokom. Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s šentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ženske v pred- in perimenopavzi: Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadoliberina. Hematološke bolezni: Pri nevtropeniji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitve odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. Okužbe: Zdravilo lahko poveča nagnjenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. Okvara jeter ali ledvic: Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. Laktoza: Vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, lapansko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba: **Zaviralci CYP3A:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkega soka, se je treba izogibati. **Induktorji CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati. Učinek zdravil za zmanjševanje kisline: Če palbociklib zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil: Pri sočasni uporabi bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimizid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. Študije *in vitro* s prenašalci: Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira prizemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojeti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrambi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaj, alopecija, utrujenost, astenija, pireksija. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **Datum zadnje revizije besedila:** 03.07.2019.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

IBR-09-19 "Samo za strokovno javnost"



Več na
foundationmedicine.si

OBŠIREN VPOGLED ZA NAČRTOVANJE BOLNIKU PRILAGOJENEGA ZDRAVLJENJA¹⁻⁶

Odkrijte možnosti visoko kakovostnih storitev obširnega genomskega profiliranja FoundationOne®, ki olajšajo odločitev o najustreznejšem zdravljenju za posameznega bolnika z rakom, v različnih kliničnih stanjih.⁴⁻⁶



FOUNDATIONONE® CDx



FOUNDATIONONE® LIQUID



FOUNDATIONONE® HEME

Viri: 1. Frampton GM s sod. Nat Biotechnol 2013; 31:1023-1031. 2. Clark TA s sod. J Mol Diagn 2018; 20:686-702. 3. He J s sod. Blood 2016; 127:3004-3014. 4. FoundationOne® CDx Technical Information; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/6Rt6csmCPuaguuqmg2iY8/e3a9b0456ed71a55d2e4480374695d95/FoundationOne_CDx.pdf. 5. FoundationOne® Liquid Technical Specifications; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/3SPYAcGdQeMsOqMyKUog/d0eb51659e08d733bf39971e85ed940d/FIL_TechnicalInformation_MKT-0061-04.pdf. 6. FoundationOne® Heme Technical Specifications; dostopano april 2019 na: https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/zBxaQC12cScgsEk8seMO/abf6133874f1e5929403f66d90c3b900/F1H_TechnicalInformation_06_digital.pdf.

Informacija pripravljena: maj 2019. Samo za strokovno javnost.
DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13g, 1000 Ljubljana
rocheprotriraku.si / foundationmedicine.si



**FOUNDATION
MEDICINE®**



