



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ŠOLA RAKA DOJK

ZBORNİK PRISPEVKOV

Ljubljana, 17. november 2023

ZDRUŽENJE ZA SENOLOGIJO SZD
IN
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

ŠOLA RAKA DOJK

ZBORNİK PRISPEVKOV

Ljubljana, 23.-24. november 2023

Strokovno srečanje:
ŠOLA RAKA DOJK
Zbornik prispevkov

Uredniki: Simona Borštnar, Andraž Perhavec, Amela Duratović Konjević

Recenzenti: Simona Borštnar, Erika Matos, Cvetka Grašič Kuhar, Mateja Krajc, Andraž Perhavec, Marko Hočevan, Tanja Marinko, Ivica Ratoša, Katja Jarm, Maja Mušič, Miloš Vrhovec, Gorana Gašljević

Lektorica: Amela Duratović Konjević

Založnik:

Združenje za senologijo SZD

Izdajatelj:

Združenje za senologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Oblikovanje in tisk:

Tiskarna Košir Kranj

Naklada:

300

Ljubljana, november 2023

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.19-006(082)

ŠOLA raka dojk (2023 ; Ljubljana)

Šola raka dojk : [strokovno srečanje] : zbornik prispevkov : Ljubljana, 23.-24. november 2023 / [organizatorja] Združenje za senologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana ; [uredniki Simona Borštnar, Andraž Perhavec, Amela Duratović Konjević]. - Ljubljana : Združenje za senologijo SZD, 2023

ISBN 978-961-7092-53-0

COBISS.SI-ID 171992067

VSEBINA

EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJK	5
Vesna Zadnik, Sonja Tomšič	
KLINIČNI REGISTER RAKA DOJK	11
Sonja Tomšič, Vesna Zadnik	
DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA	17
Kristijana Hertl, Mateja Kurir-Borovčič, Katja Jarm, Katja Kovše, Miloš Vrhovec	
INDIKACIJE ZA SLIKOVNE PREISKAVE PRI RAKU DOJK	25
Miloš Vrhovec, Katja Kovše, Kristijana Hertl	
DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI RAKU DOJK	33
Maja Marolt Mušič	
DEDNI DEJAVNIKI, POVEZANI Z RAKOM DOJK	39
Mateja Krajc, Ana Blatnik	
CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK	47
Veronika Kloboves Prevodnik	
PATOHISTOLOŠKA DIAGNOSTIKA RAKA DOJK	57
Barbara Gazič	
DELITEV IN PODTIPI RAKA DOJK	67
Anja Kovač	
PRISTOP K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK	75
Simona Borštnar	
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK	83
Janez Žgajnar	
KIRURGIJA PAZDUHE	91
Andraž Perhavec	

REKONSTRUKCIJA DOJK	99
Uroš Ahčan	
DOPOLNILNO OBSEVANJE RAKA DOJK	109
Tanja Marinko	
OBSEVANJE PRI RAZSEJANEM RAKU DOJK	115
Ivica Ratoša	
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE LUMINALNEGA RAKA DOJK	127
Domen Ribnikar	
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE HER2-POZITIVNEGA RAKA DOJK	139
Cvetka Grašič Kuhar	
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA RAKA DOJK	147
Tanja Ovčariček	
RAK DOJK MED NOSEČNOSTJO	157
Erika Matos; Kaja Cankar	
REHABILITACIJA BOLNIC Z RAKOM DOJK	165
Nikola Bešič	
SLEDENJE BOLNIC Z RAKOM DOJK	173
Andraž Perhavec	
OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM DOJK V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA	181
Vesna Homar	
VLOGA ORGANIZACIJ BOLNIC	189
Tanja Španič, Darja Molan	

EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJK

prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Sonja Tomšič, dr. med.

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Po ocenah je leta 2020 za rakom dojk na svetu zbolelo več kot dva milijona žensk, umrlo pa nekaj manj kot 700.000. Breme raka dojk v Sloveniji je v primerjavi z Evropo povprečno. V obdobju 2016–2020 je v Sloveniji povprečno letno za rakom dojk zbolelo 1.481 žensk (142,2/100.000), umrlo pa 439 (15,6/100.000). Ob koncu leta 2020 je med nami živelo 19.833 bolnic, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka dojk. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnic, zbolelih v letih 2012–2016, je bilo 88-%.

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk poleg spola in starosti uvrščamo še poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko in genetsko obremenitev, izpostavljenost nekaterim fizikalnim in kemijskim dejavnikom iz okolja ter vse dejavnike, ki večajo raven telesnih estrogenov, uživanje alkohola, telesno neaktivnost ter gostoto žleznega tkiva dojk.

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 vidika zanemarljiva, zato se bomo v tem prispevku osredotočili le na raka dojk pri ženskah.

Po ocenah je leta 2020 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 (1). Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (star evropski standard) za leto 2022 je bila v Evropi 113,4 zbolelih na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 110,8/100.000 tik pod evropskim povprečjem, najvišja pa je bila incidenca v Belgiji (142,7/100.000) (2). 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 umre 685.000 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 (1). Ocenjena povprečna starostno standardizirana umrljivostna stopnja (star evropski standard) za leto 2022 je bila v Evropi 22,2 umrlih na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 22,8/100.000 nekaj nad evropskim povprečjem, najvišja je bila umrljivost na Cipru (28,4/100.000), najnižja pa v Španiji (15,5/100.000) (2).

Slovenske podatke povzemamo iz publikacij Registra raka Republike Slovenije in njegovega portala Slora (3). V obdobju 2016–2020 je v Sloveniji povprečno letno za rakom dojk zbolelo 1.481 žensk (142,2/100.000), umrlo pa 439 (15,6/100.000). V zadnjih letih groba incidenčna stopnja raka dojk raste za 2,6 %, starostno standardizirana incidenčna stopnja pa za 1,8 % letno. Enak je porast grobe umrljivostne stopnje, medtem ko starostno standardizirana umrljivostna stopnja stagnira. Na koncu prejšnjega tisočletja, med leti 1995 in 1999, je povprečno letno za rakom dojk zbolelo 912 Slovenk, umrlo pa jih je 368 (4). Ob koncu leta 2020 je med nami živelo 19.833 bolnic, ki jim je bila kdaj v življenju postavljena diagnoza raka dojk; 1.384 jih je zbolelo v zadnjem letu, 5.157 pa v zadnjih petih letih (3).

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 opazamo log-linearni trend incidence in starosti, pri raku dojk pa se pri starosti približno 50 let rast krivulje ustavi, pri najvišjih starosti pa se lahko celo zasuka navzdol; v angleški terminologijo jo poimenujejo kot Clemensova kljuka.

V Sloveniji smo nekaj več kot polovico bolnic, zbolelih med letoma 2016 in 2020, diagnosticirali z omejeno boleznijo, tretjina bolnic je imela ob ugotovitvi bolezen v razširjenem stadiju, 8 % pa v razsejanem.

Stadij ni bil določen v manj kot pol odstotka primerov. Delež bolnic, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje, zagotovo v največji meri zaradi uvedbe presejalnega programa DORA, ki je nekaterim ženskam v Sloveniji na voljo od leta 2008, vsem pa od leta 2018. Med letoma 1995 in 1999 je bilo v omejenem stadiju diagnosticiranih 40 % bolnic, 28 % v razširjenem in 18 % v razsejanem stadiju. Kar pri 7 % bolnic stadij v tistem času ni bil določen.

Rak dojk spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-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 letoma 2010 in 2014 uvršča malo pod polovico vseh evropskih držav (5). Preživetje bolnic z rakom dojk se tako v tujini kot tudi pri nas postopoma veča. Petletno čisto preživetje slovenskih bolnic, zbolelih v letih 1997–2001, je bilo 77-%, tistih zbolelih dvajset let kasneje (2012–2016) pa 88-%. 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 (6).

Nevarnostni dejavniki raka dojk

Med dokazane nevarnostne dejavnike raka dojk poleg spola in starosti uvrščamo še poprejšnjega raka dojk, nekatere benigne bolezni dojk, genetsko in družinsko obremenitev, izpostavljenost nekaterim fizikalnim in kemijskim dejavnikom iz okolja ter vse dejavnike, ki večajo raven telesnih estrogenov in gostoto žleznega tkiva dojk. Manjši delež rakov dojk (do 5 %) pripisujemo dedovanju patogenih različic določenih genov, na primer *BRCA1* in *BRCA2*, ki visoko ogrožajo za raka dojk in/ali jajčnikov.

Posledice izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju in kemikalijam iz okolja (organskim klorovim spojinam, nekaterim insekticidom, polikloriranim bifeniolom...) so odvisne predvsem od starosti v času izpostavljenosti: največjo ogroženost so ugotovili pri tistih, ki so bile izpostavljene v času menarhe (7, 8).

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 (7,8).

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 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. ECIS - European Cancer Information System [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
3. Zadnik V, ur. Rak v Sloveniji 2020. Letno poročilo. Ljubljana: OIL, 2023.
4. 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: 47-55.
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-75.
6. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Survival of cancer patients, diagnosed in 1997-2016 in Slovenia. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana; 2021.
7. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. *Cancer Epidemiology and Prevention* 4th edition. Oxford University Press, New York 2018.
8. Adami HO, Hunter DJ, Lagiou P, Mucci L. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, New York 2018.

Klinični register raka dojk

Sonja Tomšič, dr. med.

prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

V Državnem programu obvladovanja raka 2017-2021 smo si zadali, da v sklopu Registra raka Republike Slovenije za pet najpogostejših rakov (rak dojk, rak prostate, pljučni rak, rak debelega črevesa in danke ter kožni melanom) vzpostavimo t. i. klinične registre, ki bodo z obširnejšim naborom zbranih podatkov omogočali spremljanje kakovosti obravnave bolnikov.

Namen zbiranja podatkov v kliničnem registru raka dojk je (1) primerjava kakovosti obravnave (skladnost s smernicami) ter izidov zdravljenja v različnih zdravstvenih ustanovah, (2) ugotavljanje vrzeli v procesih obravnave bolnikov z namenom izboljšanja teh in (3) raziskave.

Zbiranje podatkov v kliničnem registru raka dojk se je pričelo za bolnike, ki so zboleli od 1. 1. 2023 dalje. Strokovna skupina Državnega programa obvladovanja raka za raka dojk bo na osnovi letnih poročil iz kliničnega registra in na osnovi dogovorjenih kazalnikov kakovosti pripravljala predloge za sistemske spremembe, ki bodo vodile do izboljšanja kakovosti obravnave in do bolj enake obravnave, ne glede na lokacijo bivanja bolnika ali ustanovo obravnave. Prvo letno poročilo kliničnega registra raka dojk bomo predvidoma izdali proti koncu leta 2024 oz. v začetku leta 2025 in bo javno dostopno.

Uvod

Register raka Republike Slovenije že od leta 1950 zbira osnovne podatke o bolnikih z rakom v Sloveniji. Podatki iz registra raka nam omogočajo spremljanje bremena raka v državi. Ker pa je nabor podatkov, ki jih v Registru raka zbiramo za vse bolnike z rakom, relativno omejen, nam ta omogoča le spremljanje osnovnih kazalnikov bremena raka, kot so incidenca, prevalenca, umrljivost in preživetje, ne pa tudi podrobnejših kazalnikov, ki bi nam lahko kazali, kakšna je kakovost obravnave bolnikov. S tem namenom smo si v Državnem programu obvladovanja raka (DPOR) v obdobju 2017-2021 zadali, da v Sloveniji za pet najpogostejših rakov, to so rak dojke, rak prostate, pljučni rak, rak debelega črevesa in danke ter maligni melanom, vzpostavimo t. i. klinične registre (1).

Klinični registri so nadgradnja populacijskega registra raka, saj je nabor podatkov, ki jih zbiramo v kliničnih registrih, bistveno obširnejši od osnovnega, zajema pa predvsem več podatkov, ki opisujejo obravnavo posameznika v zdravstvenem sistemu, ter izide, kot na primer ponovitve bolezni in zaplete zdravljenja.

Vsebina kliničnega registra raka dojke

Oblikovanje kliničnega registra raka dojke (krajše poimenovan KRMam) je potekalo v letih 2021 in 2022, in sicer na izkušnjah predhodnih kliničnih registrov v Sloveniji (za maligni melanom in pljučni rak), na osnovi delovanja kliničnih registrov raka dojke iz tujih držav (Škotska, Norveška, Nova Zelandija idr.) ter na osnovi usmeritev slovenskih strokovnjakov s področja obravnave bolnikov z rakom dojke in onkološke epidemiologije. Pripravljena je bila posebna aplikacija, ki dopolnjuje osnovno aplikacijo Registra raka.

Podatki so razdeljeni v več sklopov:

- Osnovni podatki o osebi (podatki se bodo zbirali tako za ženske kot moške bolnike z rakom dojke);
- Sklop lastnosti zajema anamnestične podatke, podatke o postavitvi diagnoze in diagnostičnih preiskavah, podatke o odločitvi za

zdravljenje ter celostni obravnavi, osnovne podatke o bolezni (cTNM¹, pTNM², klasifikacija MKB-10³, klasifikacija ICD-O3⁴ idr.) ter podatke o vključenosti v klinične raziskave; podatki kliničnega registra raka dojk se bodo povezovali tudi z Registrom presejalnega programa DORA in Registrom testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom;

- Sklop kirurgija in patologija zajema podatke o kirurških posegih (punkcija, operacija dojk ali metastaz, rekonstrukcija) ter morebitnih zapletih, podatke o histoloških lastnostih tumorja ter podatke o ambulantnem spremljanju;
- Sklop sistemsko zdravljenje zajema podatke o sistemskem zdravljenju in morebitnih neželenih učinkih ter podatke o ambulantnem spremljanju;
- Sklop radioterapija zajema podatke o prejetem obsevanju in morebitnih neželenih učinkih ter podatke o ambulantnem spremljanju.

Namen kliničnega registra raka dojk in dostopnost podatkov

Razširjen nabor podatkov v kliničnem registru je namenjen spremljanju obravnav bolnikov z rakom dojk ter nekaterih njihovih izidov z namenom (1) primerjave kakovosti obravnave (skladnost z aktualnimi priporočili za zdravljenje raka dojk (2)) ter izidov zdravljenja bolnikov z rakom dojk v različnih zdravstvenih ustanovah, (2) ugotavljanja vrzeli v procesih obravnave bolnikov z namenom izboljšanja teh in (3) raziskavam.

Podatki kliničnega registra raka dojk bodo na voljo uporabnikom v skladu z veljavno zakonodajo in v skladu z dogovorjenimi postopki dostopanja do podatkov za različne namene, Register raka pa bo redno pripravljala letna poročila za strokovno skupino DPOR za raka dojk, ki bodo tudi javno dostopna.

¹ cTNM – klinično določen status T (tumour), N (bezgavke), M (metastaze); ² pTNM – TNM status, določen s pomočjo patoloških izvidov; ³ MKB-10 – Mednarodna klasifikacija bolezni 10. revizija, ⁴ ICD-O3 – Mednarodna klasifikacija bolezni za onkologijo (angl. International Classification of Diseases for Oncology), 3. izdaja

V skladu s postopki, dogovorjenimi v DPOR 2022-2026, bo strokovna skupina DPOR za raka dojk na osnovi letnih poročil pripravljala predloge za sistemske spremembe, ki jih bo predstavila tako izvajalcem kot odločevalcem z namenom uvedbe sprememb, ki bodo vodile do izboljšanja kakovosti obravnave in bolj enake obravnave, ne glede na lokacijo bivanja bolnika ali ustanovo obravnave.

Proces zbiranja podatkov in trenutno stanje

Prve podatke o zbolelih z rakom dojk smo pričeli vnašati z incidenčnim letom 2023, torej osebe, ki so zbolele z rakom dojk na novo od 1. 1. 2023 dalje in so bile obravnavane v katerikoli slovenski bolnišnici. V Registru raka sta za vnos podatkov v klinični register raka dojk določeni dve koderki, to sta diplomirani medicinski sestri s specialnimi znanji. Vnos poteka s t. i. aktivno registracijo, pri kateri imajo koderji ažuren dostop do medicinske dokumentacije oseb, ki jim je bil diagnosticiran rak.

Iz osnovne medicinske dokumentacije se podatki ročno ali elektronsko (trenutno še v manjši meri) prenesejo v posebno aplikacijo kliničnega registra raka dojk v Registru raka. V prihodnje je predvideno, da bo več prenosa podatkov v elektronski obliki, kjer pa je predpogoj, da so podatki strukturirani in poenoteni.

Zamik pri vnosu podatkov je odvisen od poteka zdravljenja, kar bo narekovalo tudi časovnico za pripravo letnih poročil kliničnega registra raka dojk. Osnovni podatki in nekateri kazalniki bodo lahko na voljo že z zamikom enega leta ali leta in pol, nekateri podatki ter kazalniki pa z večjim zamikom, saj bodo popisovali zdravljenje, ki pa se mora pred poročanjem tudi v celoti zaključiti. Tako predvidevamo, da bomo prvo letno poročilo kliničnega registra raka dojk izdali proti koncu leta 2024 oz. v začetku leta 2025.

Letno poročilo ter spremljanje kazalnikov kakovosti obravnave

Letno poročilo bo sestavljeno iz treh delov in bo vsebovalo (1) preglednice s prikazom podatkov, ki jih v kliničnem registru zbiramo in so za uporabnike zanimivi, (2) preglednice, ki bodo kazale na skladnost zdravljenja z aktualnimi priporočili za zdravljenje raka dojk (2) in (3) kazalnike kakovosti obravnave za raka dojk.

Kazalnike kakovosti obravnave raka dojk smo dogovorili v Strokovni skupini DPOR za raka dojk, pri čemer smo upoštevali smernice evropske komisije za raka dojk (angl. European Commission Initiative on Breast Cancer – ECIBC) (3), kazalnike Evropskega združenja specialistov za raka dojk (angl. European Society for Breast Cancer Specialists – EUSOMA) (4) in predloge slovenskih strokovnjakov. Vsak kazalnik ima tudi željeno ciljno vrednost, ki jo želimo doseči, da zagotovimo enakovredno kakovostno obravnavo bolnikov z rakom dojk, primerljivo z najboljšo obravnavo kjerkoli v Evropi.

Kazalnike smo razdelili v naslednje skupine: splošni kazalniki, kazalniki diagnostike (slikovne, patohistološke), kirurški kazalniki, kazalniki za sistemsko zdravljenje, kazalniki za radioterapijo ter za celostno obravnavo. Trenutno je določeno okoli 70 kazalnikov, ki so v zadnji fazi usklajevanja med strokovnjaki. Kazalniki bodo pokrili širok spekter obravnave, od diagnostike, preko kirurške obravnave, sistemskega zdravljenja, radioterapije in podpornih oblik zdravljenja, vključno s spremljanjem procesov v obravnavi (npr. multidisciplinarni konzilij, genetsko svetovanje, časovni zamiki med fazami obravnave ipd.). Kazalniki kakovosti se bodo tudi v prihodnje sproti prilagajali glede na spremembe strokovnih pristopov za zdravljenje ter glede na ugotovljeno smiselnost njihove uporabe za ocenjevanje kakovosti obravnave v posamezni zdravstveni ustanovi. Definicije kazalnikov in spremembe bodo redno objavljene v letnih poročilih.

Kazalniki na individualni ravni, ki bodo opisovali obravnavo posameznika in njegove izide, se bodo dopolnjevali s kazalniki, vezanimi na ustanove. Ti bodo opisovali opremo, kader, znanje in kapacitete v posamezni ustanovi (npr. dostopnost do celostne rehabilitacije, paliativne oskrbe, število primerov, ki jih posamezna ustanova obravnava ipd.).

Namen teh kazalnikov je ugotavljanje sistematičnih odklonov v kakovosti obravnave, ki bodo podlaga za predloge sistemskih sprememb. Kot dogovorjeno v ciljnih in ukrepih DPOR 2022-2026 (5), bodo kazalniki kakovosti na individualni ravni in kazalniki, vezani na ustanovo, podlaga za predloge Strokovne skupine DPOR za raka dojk za ukrepe.

Literatura

1. Državni program obvladovanja raka 2017-2021. Dostopno 8. 10. 2023 na: <https://www.dpor.si/wp-content/uploads/2018/04/Program-DPOR-2017-2021.pdf>
2. Perhavec A (ur.) Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Onkološki inštitut Ljubljana: Ljubljana, december 2021. Dostopno 8. 10. 2023 na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
3. European Commission Initiative on Breast Cancer – ECIBC. Manual for Breast Cancer Services - European Quality Assurance Scheme for Breast Cancer Services. 2021. Dostopno dne 8. 10. 2023 na: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/breast-quality-assurance-scheme/manuals>
4. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, et. Al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. 2017. Eur J Can 86:59e81.
5. Državni program obvladovanja raka 2022-2026. 2021. Dostopno 8. 10. 2023 na: <https://www.dpor.si/drzavni-program/dpor-2022-2026/>

Državni presejalni program za raka dojk DORA

Kristijana Hertl, Mateja Kurir-Borovčič, Katja Jarm, Katja Kovše,
Miloš Vrhovec

Oddelek za državni presejalni program za raka dojk DORA,
Sektor presejalnih programov in klinične genetike, Onkološki inštitut
Ljubljana

Povzetek

Državni program DORA je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojk s presejalno mamografijo za ženske v starosti 50 do 69 let, ki so v program aktivno povabljene na dve leti. Za organizirano presejanje je značilno centralno vodenje in upravljanje programa, strokovni nadzor nad izvajalci, aktivno vabljenje žensk, informacijska podpora presejalnih postopkov, predpisana merila kakovosti po evropskih smernicah, digitalna mamografija, dvojno odčitavanje mamogramov, multidisciplinarni sestanki, usmerjeno izobraženo osebje, obveščanje o izvidih v najkrajšem možnem času.

Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh: spremljajo se kakovost dela radioloških inženirjev in radiologov, kirurgov, patologov, kakovost mamografov in kazalniki kakovosti programa. Strokovne standarde programa DORA opredeljujejo evropske smernice kakovosti. Med pomembne značilnosti kakovostnega organiziranega presejalnega programa spada tudi skrben odnos osebja do žensk, da bi zagotovili njihovo udeležbo, ki je pogoj za učinkovitost presejanja na ravni populacije. Zdrave ženske imajo drugačna pričakovanja od zdravstvenih storitev kot bolnice in nižji prag tolerance za neučinkovitost zdravstvenega sistema.

Nosilec programa DORA je Onkološki inštitut Ljubljana. Presejalno mamografijo opravlja 13 izvajalcev v javnih zdravstvenih zavodih po Sloveniji. Nadaljnjo obravnavo v presejanju odkritega raka dojk izvajata presejalno-diagnostična centra na Onkološkem inštitutu Ljubljana in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Program deluje po evropskih smernicah kakovosti, ki so upoštewane tudi v Programskih smernicah kot osrednjemu dokumentu programa.

Ključne besede: presejanje, rak dojk, nadzor kakovosti, mamografija

Začetki programa DORA

Mednarodna agencija za raziskave raka (IARC) je leta 2002 potrdila, da je dovolj dokazov za to, da presejalni programi za raka dojk lahko zmanjšajo umrljivost za rakom dojk v ciljni populaciji žensk v starosti 50 do 69 let za 25 % (1). Decembra 2003 je Svet Evropske zveze sprejel priporočila o presejanju za raka, ki je obvezal države članice, da uvedejo presejalne programe za tiste rake, za katere je znanstveno potrjeno, da zmanjšajo umrljivost z rakom, to so rak materničnega vratu, rak dojk in rak debelega črevesa in danke (2). Presejanje pri raku dojk 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 še netipne in subjektivno nezaznavne rake dojk, katerih zdravljenje je, zaradi manjše velikosti, manj invazivno in bistveno uspešnejše.

Slovenski državni program DORA je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojk s presejalno mamografijo za ženske v starosti 50 do 69 let, ki so v program aktivno povabljene na dve leti. Cilj programa DORA je zmanjšati umrljivost za rakom dojk v ciljni populaciji za 25 do 30 %. Upravljaec in obenem izvajalec državnega presejalnega programa za raka dojk DORA je Onkološki inštitut Ljubljana (OI). Deležnika v programu sta Ministrstvo za zdravje in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Program DORA je z izvajanjem začel leta 2008 in se je postopno širil do leta 2018, ko je pokrival celotno državo. V mrežo presejalnih centrov programa DORA je od leta 2018 dalje vključenih 16 javnih zdravstvenih zavodov, presejalne

mamografije potekajo na 22 mamografih, vsi izvajalci delujejo po Programskih smernicah DORA.

Program DORA vključuje 280.000 žensk ustreznih starosti iz vseh območnih enot ZZZS, ki so na presejalni pregled povabljene na vsaki dve leti. Od razširitve na področje celotne Slovenije je v program DORA letno povabljenih okoli 140.000 žensk in slikanih okoli 110.000, na leto je odkritih okrog 600 rakov dojk, udeležba žensk leta 2022 je bila 78-%. Del presejalnega postopka je tudi nadaljnja obravnava žensk, pri katerih odkrijejo sumljive spremembe na dojkah.

Organiziranost programa na državni ravni

Slikanje žensk z mamografijo se opravlja v 13 stacionarnih presejalnih centrih (PC) po Sloveniji: Onkološki inštitut Ljubljana, Zdravstveni dom Ljubljana, Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, Splošna bolnišnica Nova Gorica, Splošna bolnišnica Izola, Zdravstveni dom Novo mesto, Splošna bolnišnica Celje, Zdravstveni dom Celje, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Univerzitetni klinični center Maribor, Zdravstveni dom Maribor, Splošna bolnišnica Ptuj, Splošna bolnišnica Murska Sobota. Presejanje poteka tudi v 3 dislociranih presejalnih centrih, kjer presejanje izvajajo diplomirani radiološki inženirji z Onkološkega inštituta Ljubljana (Zdravstveni dom Domžale, Splošna bolnišnica Trbovlje, Splošna bolnišnica Brežice). Presejanje z diplomiranimi radiološkimi inženirji z Onkološkega inštituta Ljubljana poteka tudi v treh mobilnih enotah, ki krožijo po različnih lokacijah (Ljubljana, Vrhnika, Kamnik, Idrija, Litija, Postojna, Jesenice). Ženske so pisno povabljene v najbližji presejalni center na mamografijo. Mamografske slike so poslane po internetu v centralni PACS na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer radiologi na OI in UKC Maribor dvojno odčitajo vse mamografije.

Dodatno diagnostiko žensk za področje osrednje in zahodne Slovenije izvaja Presejalno-diagnostični center na OI, za vzhodno Slovenijo pa od decembra 2018 Presejalno-diagnostični center v UKC Maribor. V obeh institucijah izvajajo tudi vso nadaljnje zdravljenje.

V programu DORA danes na državni ravni sodeluje več kot 160 sodelavcev, od tega je več kot 120 radioloških inženirjev.

Potek delovnega procesa v programu DORA

V program DORA vabimo ženske v starosti 50-69 let z osnovnim zdravstvenim zavarovanjem ter stalnim ali začasnim prebivališčem v Sloveniji, ki so brez predhodne diagnoze raka dojk. 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 preko kontaktov programa DORA tudi možnost prenaročanja ali samonaročanja. V presejalnem centru žensko sprejme zdravstveni administrator, diplomirani radiološki inženir (DRI) pa opravi presejalno mamografijo. Vsako mamografsko sliko neodvisno odčitata dva radiologa odčitovalca. Dvojno odčitavanje je obvezno, saj občutljivost presejalnega testa poveča za 5 do 15 %, odvisno od radiologove usposobljenosti in izkušenosti. Kadar oba ocenita, da v dojkah ni sumljivih sprememb, ženska prejme domov obvestilo o normalnem izvidu. V program je ponovno povabljena čez dve leti. Ob neskladju izvidov dveh radiologov odčitovalcev ali kadar oba označita pozitiven izvid poteka konsenz. Konsenz je sestanek, kjer mamograme ponovno skupaj pregledajo oba odčitovalca in tretji, odgovorni radiolog, in jih primerjajo s starimi slikami. O rezultatu mamografije je ženska obveščena v petih delovnih dneh. Če je na mamogramu vidna sumljiva sprememba, ženska opravi dodatne preiskave v presejalno-diagnostičnem centru na OI. Med dodatne preiskave štejemo: neinvazivne preiskave (povečava s kompresijo, dodatne projekcije, tomosinteza dojke ali ultrazvočni pregled ali magnetnoresonančno slikanje) in invazivne preiskave (debeloigelna biopsija pod vodstvom UZ, MR ali RTG (stereotaktična biopsija)). Glede na rezultate invazivnih dodatnih preiskav se o nadaljnjem zdravljenju odloča multidisciplinarna skupina na timskih sestankih, ki jo sestavljajo: kirurg, patolog, radiolog in medicinska sestra, dokumentacijo uredi administratorka. 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.

Informacijska podpora

Program DORA je informacijsko podprt s posebej zanj izdelano aplikacijo, ki omogoča spremljanje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje kakovosti v programu. Vsi podatki se shranjujejo v Registru DORA, ki je povezan z drugimi registri, kot so Register raka RS, Register prostorskih enot in Centralni register prebivalstva. Aplikacija je povezana z zunanjimi izvajalci (stacionarnimi in mobilnimi presejalnimi centri, enotami za nadaljnjo obravnavo, sistemi PACS), ki so vključeni v različne dele presejalnega programa. Ker so izvajalci samostojne in od registra neodvisne enote, je arhitektura celotnega informacijskega sistema registra DORA pripravljena tako, da ne glede na informacijsko rešitev pri posameznem izvajalcu deluje kakovostno in nemoteno.

Komunikacija z 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 do zdravstvenih storitev kot bolnice in nižji prag strpnosti za neučinkovitost zdravstvenega sistema. Prijazen, miren 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

Strokovne standarde programa DORA opredeljujejo stroge evropske smernice kakovosti in Programske smernice DORA (3, 4). Vsi vključeni centri so dolžni na enoten način izvajati program z upoštevanjem vseh strokovnih zahtev programa DORA, ki so opredeljeni v Programskih smernicah. Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh: spremljajo se kakovost dela radioloških inženirjev in radiologov odčitovalcev, pa tudi kirurgov in patologov, skupaj s tehnično kakovostjo mamografov in kazalniki kakovosti programa.

S sprotnim izobraževanjem in rednim nadzorovanjem kakovosti dela radioloških inženirjev je mogoče zagotoviti ustrezno kakovost mamografskih slik, s tem pa omogočiti pogoje za optimalno odčitavanje mamogramov in boljšo obravnavo žensk. Meritve tehnične 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 željene vrednosti kazalnikov predpisujejo evropske smernice.

Rezultati

Med letoma 2008 in 2023 je bilo v program DORA skupaj povabljenih 389.622 žensk, teče že 8. krog. Skupno je bilo opravljenih že 839.170 mamografij in odkritih je bilo skoraj 5.000 rakov dojk. Povprečna udeležba žensk v letih 2008–2023 je bila 75,3-%.

Na konsenzu, ki je posebnost programa DORA, radiologi ponovno pregledajo mamografske slike približno vsake desete slikane ženske, kar poteka brez njihove navzočnosti. Po pregledu slik se le pri eni tretjini teh žensk odločijo za dodatne preiskave (3–4 % vseh). Na ta način se delež žensk, ki morajo na

nadaljnjo obravnavo, več kot dvakrat zmanjša in s tem tudi nepotrebna zaskrbljenost žensk. Te ženske so nato že v nekaj dneh povabljene na nadaljnjo obravnavo in pri večini že isti dan opravijo vse potrebne dodatne preiskave. Pri več kot 80 % žensk se pri nadaljnji obravnavi izkaže, da nimajo raka, ampak le nenevarne spremembe. Le pri 1–2 % vseh slikanih je potreben invazivni postopek, igelna biopsija spremembe v dojki. Pri približno pol odstotka slikanih odkrijejo raka dojk.

Pri več kot 95 % slikanih žensk je torej izvid mamografije po dvojnem odčitavanju brez posebnosti in dobijo obvestilo o normalnem izvidu že v nekaj dneh.

Vrednosti kazalnikov kakovosti v programu DORA ves čas primerjamo s priporočili evropskih smernic, kar omogoča sprotno sledenje ter ugotavljanje uspešnosti izvedenega dela.

Tabela 1: Kazalniki kakovosti programa DORA ter sprejemljive in zelene vrednosti, kot jih predpisujejo evropske smernice (za ženske, ki so bile vabljene na slikanje v obdobju 1. 1. 2017 – 31. 12. 2021).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	KAZALNIK KAKOVOSTI	Vrednosti v programu DORA:	2017	2018	2019	2020	2021	Vrednosti sprejemljive v EU smernicah	zeleni v EU smernicah
2	Delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejalne mamografije		71,1	75,3	78,3	75,6	77,8	> 70 %	> 75 %
3	Delež slikanih žensk za nadaljnjo obravnavo	prvi presejalni krog	4,1	4,2	5,0	7,5	9,9	< 7 %	< 4 %
4		nadaljnji presejalni krog	1,3	1,5	1,5	1,9	2,0	< 5 %	< 3 %
5	Delež žensk, ki so se udeležile nadaljnje obravnave	prvi presejalni krog	98,8	98,8	99,0	99,1	99,2	ni določena	
6		nadaljnji presejalni krog	99,5	99,2	99,5	99,7	99,6		
7	Delež invazivnih rakov		79,1	79,2	76,0	73,9	76,5	90 %	80 - 90 %
8	Stopnja odkrivanja rakov dojk (na 1.000 slikanih žensk)	prvi presejalni krog	8,1	7,4	7,0	6,7	8,5	6,8 / 1.000	> 6,8 / 1.000
9		nadaljnji presejalni krog	3,7	4,9	5,1	5,3	4,6	3,4 / 1.000	> 3,4 / 1.000
10	Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov z negativnimi bezavskanti*	prvi presejalni krog	76,4	76,3	75,8	73,0	87,2	NA	> 70 %
11		nadaljnji presejalni krog	78,3	81,9	80,9	84,3	79,7	75 %	> 75 %
12	Delež v presejanju odkritih rakov, ki so stadij II ali več *	prvi presejalni krog	23,8	25,8	24,4	25,0	NA	ni določena	< 30 %
13		nadaljnji presejalni krog	14,7	19,1	22,8	18,0	NA	25 %	< 25 %
14	Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so < 10 mm	prvi presejalni krog	17,1	19,8	40,9	42,1	19,1	ni določena	≤ 25 %
15		nadaljnji presejalni krog	39,1	50,6	40,8	44,1	44,4	> 25 %	≤ 20 %
16	Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so < 15 mm		64,3	62,1	64,3	65,9	64,7	50 %	≥ 50 %
17	Časovni interval med presejalnim slikanjem in rezultatom presejalne mamografije		2,8	2,9	3,1	2,5	3,6	15 delovnih dni	10 delovnih dni
18	Časovni interval med predoperativno konferenco in datumom za operacijo		21,2	22,1	22,1	22,2	21,3	15 delovnih dni	10 delovnih dni

*Podatki iz RRRS. Podatka za kazalnik *Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov z negativnimi bezgavkami* za leti 2020 in 2021 sta iz Registra DORA. Tabela pripravljena aprila 2023.

Zaključek

Glavni cilj presejanja za raka dojk je zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk v ciljni populaciji žensk 50-69 let za 25 %. Ta cilj je dolgoročen, pričakujemo, da ga bomo zaznali 10 do 15 let po vzpostavitvi programa DORA po celi Sloveniji ob visokokakovostnih zdravstvenih storitvah. Trenutni kratkoročni kazalniki kakovosti že napovedujejo uspešnost programa, saj je udeležba žensk večja od 70 %, kar je osnovni pogoj za dosego glavnega cilja presejanja.

Reference:

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Volume 7. Breast Cancer Screening. Lyon:IARC;2002.
2. Council of the European Union. European Council *Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening* (2003/878/EC). OJ L 327, pp.34–38. Dostop 10.9.2022, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32003H0878>.
3. 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.
4. Programske smernice programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2019 [dostop 7.6.2023] https://dora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Dokumenti/Programske_smernice_programa_DORA_1_2020_splet.pdf

INDIKACIJE ZA SLIKOVNE PREISKAVE PRI RAKU DOJK

Miloš Vrhovec, dr. med., specialist radiologije

Katja Kovše, dr. med., specialistka radiologije

mag. Kristijana Hertl, dr. med., specialistka radiologije

Državni presejalni program za raka dojk DORA, Onkološki inštitut
Ljubljana

POVZETEK

Slikovna diagnostika pri raku dojk obsega mamografijo, ultrazvok, tomosintezo, kontrastno mamografijo in magnetno resonanco dojk. Indikacije so različne za posamezne modalitete, pri čemer pa je mamografija pri večini še vedno osnovna slikovna metoda. Mamografija je slikanje z rentgenskimi žarki in omogoča prikaz mehkih tkiv dojk v dveh standardnih projekcijah. Čeprav ima visoko senzitivnost, ima nekaj slabosti, kot so slabša občutljivost pri gostih dojkah in nezmožnost ločevanja med tekočinskimi in solidnimi tvorbami. Ultrazvok je v večini dopolnilna metoda, z izjemo žensk mlajših od 35 let, in omogoča dobro ločevanje med tekočinskimi in solidnimi lezijami, vendar ni primeren za prikaz mikrokalcinacij. Tomosinteza je tudi slikanje z rentgenskimi žarki in prikaz dojke po plasteh, kar zmanjšuje prekrivanje lezij z okolnim tkivom, omogoča večjo natančnost pri odkrivanju sprememb v dojkah ter s tem zmanjšuje število lažno pozitivnih preiskav. Magnetna resonanca je najbolj senzitivna metoda, tudi na račun manjše specifičnosti, in je stroškovno ter organizacijsko najzahtevnejša preiskava. Kontrastna mamografija je najnovejša metoda, pri kateri slikamo z rentgenskimi žarki in uporabljamo kontrastno sredstvo. Kljub nekaterim slabostim predstavlja dobro alternativo MR-preiskavi, zlasti zaradi nižjih stroškov in krajšega časa trajanja preiskave.

UVOD

Kljub razvoju in napredku tehnologije mamografija večinoma ostaja osnovna slikovna metoda pri odkrivanju raka dojk. Poleg mamografije za diagnostiko raka dojk uporabljamo še ultrazvok (UZ), tomosintezo, kontrastno mamografijo in magnetno resonanco dojk (MR).

MAMOGRAFIJA

Mamografija je slikanje dojk z rentgenskimi (RTG) žarki v dveh standardnih projekcijah: CC (angl. craniocaudal) in MLO (angl. mediolateral oblique). Slikanje poteka ob kratkotrajnem (približno pol minute) stisku dojke med plastificiranimi ploščami, s čimer dosežemo enakomerno razpiranje tkiv in s tem boljšo prepoznavnost bolezenskih sprememb ter manjšo dozo rentgenskega sevanja, ki je približno tolikšna kot 3 mesece prejetega sevanja iz naravnega ozadja. Najprimernejši čas za izvedbo mamografije je med 7. in 14. dnevom menstruacijskega cikla, takrat je dojka najbolj pregledna in najmanj občutljiva na stiskanje.

Prednosti mamografije so:

- visoka senzitivnost, ki je odvisna od gostote žleznega tkiva (ACR A-D 100-50 %) ter izkušenosti odčitovalca,
- ugodna cena, hitra izvedba in primerljivost,
- omogoča prikaz mikrokalcinacij, kar omogoča odkrivanje raka v predinvazivni obliki oz. duktalnega karcinoma *in situ* (DCIS), ki se kar v 90 % kaže kot mikrokalcinacije.

Slabosti mamografije so:

- slabša občutljivost v gostih dojkah,
- nezmožnost ločevanja med tekočinskimi in solidnimi tvorbami,
- uporaba rentgenskih žarkov.

Indikacije za mamografijo so:

- osnovna diagnostična metoda po 35. letu,
- zgodnje odkrivanje raka dojk oz. presejanje (v Sloveniji med 50. in 69. letom),

- diagnostika netipnih lezij,
- s prosto punkcijo citološko ali histološko potrjen malignom tipne lezije,
- spremljanje žensk z visokim tveganjem za raka dojk po 30. letu glede na gostoto žleznega tkiva,
- spremljanje žensk po zdravljenju zaradi raka dojk.

ULTRAZVOK

Ultrazvok uporablja različne stopnje odboja zvočnega valovanja glede na vrsto tkiva ob uporabi zvoka pri visokih frekvencah (> 7,5 MHz). UZ je večinoma dopolnila metoda po opravljeni mamografiji, razen pri ženskah, starejših od 35 let, kjer mamografija zaradi goste strukture dojk ni smiselna. Pri izvedbi UZ-preiskave preiskovanka leži na hrbtu ali na boku. Tudi pri UZ-preiskavi je potreben stisk dojke s sondo, ker s tem omogočimo boljše prodornost zvoka skozi tkivo in s tem boljše preglednost.

Prednosti UZ so:

- boljša senzitivnost pri gostih dojkah,
- dobro ločevanje med tekočinsko ali solidno formacijo,
- ne uporablja RTG-žarkov,
- prikaz slike v živo.

Slabosti UZ so:

- senzitivnost je zelo povezana z izkušnostjo preiskovalca,
- slabša senzitivnost pri maščobnih dojkah,
- traja dlje kot mamografija,
- nezanesljiv za prikaz mikrokalcinacij.

Indikacije za UZ so:

- osnovna diagnostična metoda pri mlajših od 35 let,
- razlikovanje tekočinskih lezij od drugih,
- prikaz lezij v mamografsko nepreglednem tkivu,

- za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti,
- ciljani UZ po opravljeni kontrastni preiskavi,
- vodenje biopsij,
- predoperativni pregled pazdušnih bezgavk,
- vstavitve klipa v tumor ali patološko bezgavko pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije.

TOMOSINTEZA

Tomosinteza je slikanje z RTG-žarki, ki temelji na enakem principu kot mamografija. Tudi postopek slikanja (projekcije, stisk dojke ipd.) je enak, razlika je v procesu zajema slike, ki omogoča natančnejšo oceno vidnih sprememb. Pri zajemu slike se rentgenska cev po vnaprej določenem obodu (do 50°) premika nad detektorjem. Posledično dobimo več slik, ustvarjenih pod različnimi koti, kar omogoča prikaz dojke po plasteh in s tem manjši vpliv prekrivanja lezij z okolnim tkivom. Obstoječi mamografi s tomosintezo omogočajo tudi rekonstrukcije t. i. sintetičnih mamografskih posnetkov, ki so primerljivi oz. niso slabši od klasičnih mamografskih posnetkov. Tako lahko izvedemo samo slikanje s tomosintezo in s tem dosežemo dozno obremenitev dojk znotraj referenčnih meja.

Prednosti tomosinteze so:

- bolj natančna pri odkrivanju tumorskih jeder in s tem povečano število odkritih rakov, tudi v gostih dojkah,
- manjše število lažno pozitivnih preiskav zaradi boljšega prikaza lezij ob manjšem vplivu prekrivanja z okolnimi tkivi,
- lažja ocena robov lezij.

Slabosti tomosinteze v primerjavi z mamografijo so:

- daljši čas slikanja,
- daljši čas interpretacije,
- večja velikost slikovnih datotek.

Indikacije za tomosintezo so:

- razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti (namesto ciljane kompresije oz. povečave),
- kot samostojna preiskava namesto klasične mamografije (obvezno skupaj s sintetično 2D-sliko).

MAGNETNA REZONANCA

Pri magnetni resonanci uporabljamo močno magnetno polje (1,5 ali 3 Tesla) in radio-frekvenčne pulze, s katerimi delujemo na vodikove atome. Ti ob vračanju v uravnoteženo stanje oddajajo signal, ki ga z radiofrekvenčnimi sprejemniki zajamemo in rekonstruiramo v diagnostično sliko. Preiskovanka leži na trebuhu, dojki namestimo v posebni tuljavi. Pri preiskavi apliciramo iv. kontrastno sredstvo, razen ko gre le za oceno prsnih vsadkov. Najprimernejši čas za izvedbo MR je med 7. in 14. dnevom menstruacijskega cikla, takrat je najmanjši hormonski vpliv na žlezni parenhim. MR ni priporočljiva oz. je manj senzitivna v 6 mesecih po operaciji in v 12 mesecih po zaključku obsevanja.

MR je najbolj senzitivna pri odkrivanju invazivnih duktalnih karcinomov, nekoliko manjša senzitivnost pa je pri odkrivanju lobularnih invazivnih karcinomov in DCIS, pri slednjih je senzitivnost odvisna od gradusa.

Prednosti MR so:

- najvišja senzitivnost od vseh slikovnih metod,
- odsotnost RTG-žarkov,
- sposobnost prikaza lezij ni odvisna od gostote žleznega tkiva.

Slabosti MR so:

- manjša specifičnost in s tem večje število lažno pozitivnih izvidov,
- stroški in čas trajanja preiskave,
- uporaba kontrastnega sredstva.

Indikacije za MR so:

- razjasnitev sprememb, ki jih ne moremo opredeliti z mamografijo/tomosintezo in/ali ultrazvokom,
- predoperativna zamejitev (vedno pri invazivnem lobularnem raku),
- sumljiv ali pozitiven izvid proste punkcije ter nepregledna mamografija in UZ,
- origo ignota ob zasevkih v pazdušnih bezgavkah – iščemo origa v dojki,
- sum na recidiv po rekonstrukciji dojke s silikonskimi vsadki,
- redne letne kontrole visoko ogroženih žensk,
- ocena uspešnosti predoperativne kemoterapije,
- ločevanje brazgotin od raka,
- sum na poškodbo silikonske proteze.

KONTRASTNA MAMOGRAFIJA

Kontrastna mamografija je v primerjavi z ostalimi slikovnimi metodami najnovejša in tudi uporablja RTG-žarke. Postopek slikanja je podoben kot pri mamografiji, pred preiskavo apliciramo iv. kontrastno sredstvo. Slikanje se izvede z dvema različnima energijama (nizke in visoke vrednosti keV), pri čemer se izkorišča različno obarvanje tkiv glede na energijo. Slikanje je treba izvesti znotraj 10 min po aplikaciji kontrastnega sredstva. Dozna obremenitev je nekoliko višja kot pri mamografiji, še vedno znotraj dovoljenih meja. Senzitivnost kontrastne mamografije je primerljiva z MR, je pa hkrati tudi bolj specifična kot MR-preiskava in predstavlja dobro alternativno MR-preiskavi.

Prednosti kontrastne mamografije so:

- dobra senzitivnost,
- v primerjavi z MR je preiskava cenejša, krajša in bolj dostopna.

Slabosti kontrastne mamografije so:

- uporaba rentgenskih žarkov,
- uporaba kontrastnega sredstva.

Indikacije za kontrastno mamografijo so:

- enake kot pri MR preiskavi,
- kadar je MR dojk kontraindicirana ali neizvedljiva (npr. klavstrofobija, kovinski delci v telesu, alergija na MR-kontrast).

ZAKLJUČEK

Predstavili smo različne slikovne metode pri diagnostiki raka dojk, pri čemer večinoma še vedno mamografija ostaja osrednja slikovna metoda, kateri pa glede na indikacije dodajamo ostale metode in s tem izboljšamo senzitivnost in specifičnost celotne obravnave.

REFERENCE

1. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I, idr. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojke [Internet]. Elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2021. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/priporocila>
2. Šola raka dojke. Zbornik prispevkov. V Združenje za senologijo SZD; str. 144. Dostopno na: <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-FHQNPUTF>
3. Heywang-Koebrunner SH, Schreer I, Barter S. Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
4. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *European Radiology*. 2015 May 23;25(12):3669–78.
5. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights into Imaging*. 2016 Nov 16;8(1):11–8.
6. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights into Imaging*. 2018 Aug;9(4):449–61.

Diagnostični postopki pri bolnicah s sumom na raka dojk

Doc. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.

Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Spremembe, vidne na mamografiji, v grobem delimo na solidne spremembe (tumorske formacije), asimetrije, strukturne motnje in na mikrokalcinacije.

Solidne spremembe, asimetrije in strukturne motnje dodatno opredelimo s tomosintezo, kontrastno mamografijo in ultrazvočno preiskavo ter se na podlagi njihovega videza odločimo za dodatne invazivne preiskave. Kadar so na mamografiji vidne mikrokalcinacije, se na podlagi njihovega videza odločimo o dodatnih invazivnih diagnostičnih preiskavah. 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, in pri asimptomatskih ženskah, mlajših od 40 let, pri katerih opravljamo preventivne diagnostične preiskave, je prva diagnostična metoda ultrazvočna 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, strukturne motnje, asimetrije in mikrokalcinacije (MK).

Diagnostični postopki pri mamografsko vidnih solidnih spremembah

Najprej je treba opredeliti, ali so spremembe, vidne na mamografski sliki, zgolj posledica prekrivanja sosednjih struktur oz. ali gre za pravo bolezensko spremembo. Običajno je prva dodatna preiskava tomosinteza (TS), ki jo na Onkološkem inštitutu Ljubljana opravljamo od leta 2014. Kadar je tumorska sprememba prisotna, s tomosintezo natančneje opredelimo obliko, velikost in robove. Tomosinteza tudi zanesljivo potrди oz. izključi prisotnost strukturnih motenj v dojki, pomaga pa nam tudi pri opredelitvi asimetrij.

Kadar tomosinteza ni na voljo, jo lahko nadomestimo s ciljano kompresijo.

Kadar so spremembe vidne v samo eni projekciji ali so na mamografiji le delno vidne, lahko opravimo tomosintezo v projekciji xCC (extended CC view), za boljši prikaz lateralnega področja dojke.

Tomosintezi sledi ultrazvočna (UZ) preiskava dojke. Glede na mamografsko ocenjeno lego vidne spremembe, z UZ natančno pregledamo področje dojke, v katerem se sprememba nahaja.

UZ-preiskava je odlična metoda za ločevanje cist od solidnih tumorjev. Spremembe, ki imajo tipično benigni 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 opravimo biopsijo. Pri diagnostiki solidnih sprememb v dojki je priporočljiva debeloigelnna biopsija, s katero dobimo bolj zanesljiv rezultat. Pri debeloigelni biopsiji pod nadzorom UZ v lokalni anesteziji odvzamemo dva do tri stebričke tkiva, velikosti 15 mm ali 22 mm. S patološko preiskavo določimo tudi biološke značilnosti tumorja, ki pomembno vplivajo na odločitev o načinu zdravljenja.

Kadar je sprememba sumljivega videza majhna (< 5 mm), na mesto punkcije vstavimo droben titanijev označevalec (t. i. marker), s katerim označimo mesto punkcije. Tako lažje lokaliziramo spremembo, kadar je potrebna operacija.

Če je v dojki vidnih več sprememb, ki imajo enak videz, je treba dodatno verifilirati tudi drugo jedro in opisati lokacijo ter razdaljo med obema.

Tankoiglena biopsija naj se uporablja le pri cističnih spremembah ali pri punkciji bezgavk.

Biopsije so v primerjavi s kirurško diagnostično operacijo manj invazivne, kratkotrajne, ne zahtevajo splošne anestezije, sprejema v bolnišnico in so bistveno cenejše. Po kirurškem posegu v dojki pogosto nastanejo brazgotine, ki motijo interpretacijo kasnejših mamografij.

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

Diagnostični postopki pri mamografsko vidnih mikrokalcinacijah

Pri mamografsko vidnih mikrokalcinacijah lahko opravimo tomosintezo ali ciljano povečavo.

Kadar opravljamo ciljano povečavo, jo izvedemo v dveh projekcijah: v kranio-kavdalni (CC) projekciji in v čisti stranski (ML). Ti dve projekciji sta pomembni, da lahko razlikujemo t. i. tea-cup mikrokalcinacije, ki so benigne in ne potrebujejo nadaljnje diagnostične obravnave.

Glede na videz mikrokalcinacij ocenimo, ali je potrebna diagnostična biopsija. Pri mikrokalcinacijah, ki imajo tipično benignen videz in jih ocenimo z BI-RADS 2, dodatne diagnostične preiskave niso potrebne.

Za opredelitev ostalih mikrokalcinacij uporabljamo debeloigelno biopsijo s pomočjo vakuuma (VDIB). Preiskavo opravimo v lokalni anesteziji na posebni ležeči mizi pod nadzorom tomosinteze ali stereotaksije. Odvzeti vzorci tkiva dojke so večji in številčnejši kot pri običajni debeloigelni biopsiji. Običajno odvezamo med 6 in 12 stebričkov tkiva, kar poveča zanesljivost histološke diagnoze. Odvzete stebričke slikamo, v slikanih stebričkih morajo biti mikrokalcinacije prisotne. Tako potrdimo, da so bili vzorci odvzeti s pravega mesta. Na mesto punkcije vstavimo titanijev označevalec, da lahko v primeru, ko je potreben nadaljnji kirurški poseg in so vse mikrokalcinacije odstranjene, tako ponovno najdemo mesto predhodne biopsije.

VDIB lahko izvajamo tudi, kadar so v dojki vidne strukturne motnje in ultrazvočno ne vidimo jasnega tumorskega jedra, ali pa so tumorji majhni in jih v maščobno preformirani dojki ultrazvočno zanesljivo ne najdemo. Po prejemu patohistološkega izvida rezultate primerjamo z mamografsko sliko. Na Onkološkem inštitutu 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, ali pri zelo gosti, žlezni strukturi dojk, opravimo slikanje dojk s kontrastno mamografijo ali z MR – t. i. magnetnoresonančna mamografija (MRM). Pri obeh omenjenih metodah vedno uporabljamo iv. kontrastno sredstvo.

Negativen izvid kontrastne mamografije in magnetnoresonančne mamografije ima visoko negativno napovedno vrednost.

Kadar na kateri od preiskav opazimo kopičenje kontrastnega sredstva na način, ki je sumljiv za maligne spremembe, ponovno opravimo usmerjen UZ-pregled, t. i. »second-look UZ«. Pod UZ-nadzorom opravimo tudi debeloigelnno biopsijo 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.

Diagnostični postopki pri potrjeni maligni bolezn

Pri potrjenjem raku dojk moramo zaradi načrtovanja zdravljenja opraviti zamejitvene preiskave za oceno obsega bolezni.

Pri vseh bolnicah s potrjenim rakom dojk je poleg velikosti tumorja in patohistoloških značilnosti bolezni treba izključiti sinhrono bolezen v isti dojki, kot tudi v kontralateralni dojki. Pri bolnicah z gosto, žlezno strukturo dojk, samo mamografija ni dovolj. Opravimo lahko UZ, še več informacij pa dobimo bodisi s kontrastno mamografijo in magnetnoresonančno mamografijo. Če so vidna dodatna jedra, jih je treba potrditi s punkcijo.

Pri tumorjih, večjih od 2 cm, opravimo debeloigelnno biopsijo tumorja tudi za določitev bioloških značilnosti tumorja.

Pri bolnicah brez klinično tipnih bezgavk v pazduhi opravimo UZ-preiskavo bezgavčne lože. Če so UZ-vidne patološke ali sumljive bezgavke, opravimo UZ-vodeno citološko punkcijo le-teh. Za načrtovanje nadaljnega zdravljenja ocenimo tudi število prizadetih bezgavk.

Pri bolnicah, ki bodo napotene na neoadjuvantno zdravljenje, v eno od patoloških bezgavk vstavimo UZ-viden marker. Tako bomo lahko po uspešnem neoadjuvantnem zdravljenju označili predhodno vidno patološko bezgavko, da jo bo kirurg lahko odstranil ob operaciji. Pri teh bolnicah pred začetkom zdravljenja opravimo še magnetnoresonančno mamografijo. Pri preiskavi ocenimo velikost tumorja, eventualno multicentričnost, multifokalnost, lego predhodno vstavljenega markerja in prizadetost bezgavk. Izhodiščna MR-preiskava nam služi tudi za oceno učinka neoadjuvantnega zdravljenja in načrtovanje operativnega posega po zaključenem sistemskem zdravljenju.

Pri tumorjih, večjih od dva centimetra, ali pri bolnicah z pozitivnimi bezgavkami, je treba izključiti prisotnost oddaljenih zasevkov. Opravimo CT preiskavo vratu, prsnega koša in trebuha z iv. uporabo kontrastnega sredstva, po potrebi tudi scintigrafijo okostja.

Predvsem kadar je maligna bolezen vidna kot mikrokalcinacija, moramo ponovno oceniti, ali so morda še kje drugje v dojki (zlasti v poteku lobusa) vidne po obliki enake mikrokalcinacije. Obseg sprememb pomembno vpliva na odločitev o načinu operacije.

Pri bolnicah, pri katerih je potrjen invazivni lobularni karcinom, predoperativno opravimo magnetnoresonančno mamografijo. Študije so pokazale, da tako mamografija kot tudi UZ-preiskava pri lobularni obliki raka dojk podcenjujeta obseg bolezni. Šele z magnetnoresonančno mamografijo lahko zanesljivo ocenimo obseg bolezni in kar v 30 % spremenimo obseg operacije.

Diagnostični postopki pri tipnih tumorjih dojk

Prostoročna tankoigelna biopsija je pogosto začetna diagnostična preiskava pri tipnih tumorjih dojk.

Če potrdimo maligno bolezen, je treba z dodatnimi slikovnimi preiskavami opraviti zamejitvene preiskave, ki so pomembne za načrtovanje zdravljenja.

Ob neskladju med prostoročno punkcijo in izvidom punkcije so potrebne dodatne slikovne preiskave, kot so UZ pri bolnicah, mlajših od 35 let, in mamografija kot začetna preiskava pri bolnicah, starejših od 35 let.

Predoperativna lokalizacija netipnih sprememb

Pri bolnicah z netipno obliko raka pred operacijo raka dojke lokaliziramo z izotopom po metodi ROLL (radioguided occult lesion localisation) ali z žico. Kadar bo odstranjena tudi varovalna bezgavka, opravimo lokalizacijo po metodi SNOLL (sentinel node and occult lesion localisation). Lokalizacijo izvedemo pod nadzorom UZ ali RTG oz. tomosinteze. Običajno izberemo način, s katerim je bila lezija punktirana.

Kadar izvajamo lokalizacijo pod nadzorom tomosinteze, pred lokalizacijo najprej ponovimo mamografijo v dveh projekcijah. Preverimo lego titanijevega označevalca, če je dislociran, lokaliziramo preostanek tumorja ali mikrokalcinacijo, če je njegova lega primerna, lokaliziramo titanijev označevalec. Po vnosu radioizotopa vbrizgamo še manjšo količino kontrastnega sredstva. Nato ponovimo mamografijo in preverimo, ali kontrastno sredstvo leži na mestu titanijevega označevalca oz. ostanka tumorja/ostanka mikrokalcinacije. Po kirurški odstranitvi tumorja oz. mikrokalcinacije 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 dojke, 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

Dedni dejavniki, povezani z rakom dojk

Mateja Krajc, Ana Blatnik

IZVLEČEK

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitem svetu. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika za raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza. 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 le manjšina navaja značilnosti, ki so povezane z dedno predispozicijo. 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 povezujemo z dedovanjem genetske okvare. Nastanek dednega raka dojk največkrat povezujemo z dedovanjem patogenih različic genov *BRCA1/2*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D* in *BARD1*, pojavlja pa se lahko tudi zaradi dedovanja neugodnih kombinacij različic, ki po malem prispevajo k ogroženosti za razvoj raka. Večjo ogroženost za raka dojk imajo tudi ženske, ki so podedovale okvaro na genih, ki jih povezujemo z določenimi, zelo redkimi dednimi sindromi (npr. Li-Fraumenijev sindrom, Cowdenov sindrom, Peutz- Jeghersov sidrom, nevrofibromatoza tip1, dedni difuzni rak želodca).

Pomembno je, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zavedajo večje ogroženosti za raka dojk in druge rake (odvisno od okvarjenega gena), lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrolnih in rednih pregledov, bolne 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 praviloma ne zbolevajo mlade. Pri jemanju družinske anamneze o raku lahko pri okoli 25 % bolnic z novo odkritim rakom dojk izvemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolel še eden ali 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, zbolevajo deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih je povečana verjetnost, da bomo našli 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 *BRCA1* in *BRCA2*). 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 močno penetrantnih genetskih okvar namreč ne zbolijo za rakom dojk, jih pa zboli velika večina (približno 70 % nosilk patogenih različic 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, ne glede na spol, 50 %. Okvara se tako lahko prenaša tudi po očetovi krvni veji. Genetsko testiranje pri sorodnikih ima zato velik pomen pri načrtovanju preventivnih ukrepov v smislu preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka.

Družine, kjer se rak pojavlja pogosteje in 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/analitik in klinični psiholog. V ambulantno 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):

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 50. letom,
- trojno negativni (TN) rak dojk ne glede na starost ob diagnozi,
- dva primarna raka dojk,
- moški z rakom dojk,
- družinska anamneza še vsaj ene sorodnice 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).
- družinska anamneza raka trebušne slinavke,
- družinska anamneza metastatskega raka prostate ali visokorizičnega raka prostate iz skupine,
- družinska anamneza ≥ 3 diagnoze raka dojk ali prostate (ne glede na starost ob diagnozi) po isti krvni veji.

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 starosti, 72 % (95-% IZ, 65-79 %) (pri ženski brez mutacije okoli 10 %) in za rakom jajčnikov 44 % (95-% IZ, 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-% IZ, 61-77 %), prav tako je pri njih ogroženost za raka jajčnikov nekoliko nižja kot pri *BRCA1*, in sicer 17 % (95-% IZ, 11-25 %) (4). Patogene različice na genu *BRCA2* pa so obenem povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk in raka prostate pri moških.

Vse nosilke genskih okvar na genih *BRCA1* in *BRCA2* torej ne zbolijo z 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 ali dodatni genetski dejavniki, ki vplivajo na penetranco teh genov.

DRUGI GENI, POVEZANI Z VEČJO OGRÖŽENOSTJO 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 zvečano ogroženostjo za pojav te bolezni. Med tovrstne gene prištevamo npr. *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *NF1*, *RAD51C* in *RAD51D*, okvare gena *PALB2* pa so povezane z zmerno do visoko ogroženostjo (2). Nosilke patogenih različic 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 večja. 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 *BRCA1/2*. 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 patogene različice v genih, ki so okvarjeni pri različnih dednih sindromih (npr. *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojke pri nosilcih. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolevajo še za nekaterimi drugimi raki (npr. difuzno obliko raka želodca, različnimi sarkomi, rakom 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 dojke naj bi bila povezana s poligenim dedovanjem različnih polimorfizmov posameznih nukleotidov (SNP), ki so vsak zase dokazano povezani z blago povečano ogroženostjo za raka dojke, ob dedovanju več nizko penetrantnih SNP pa se lahko ogroženost za raka dojke pri posameznici 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 dojke 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 dojke (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 dojke.

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 genov *BRCA1/2*, *PALB2* 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). Tudi bolnicam, ki so nosilke patogenih različic genov *PTEN*, *CDH1* in *STK11* načeloma ponudimo možnost preventivne mastektomije. Za nosilke patogenih različic drugih genov 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 histološkega tipa 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. Ob posvetu se prav tako pogovorimo o možnih preventivnih ukrepih.

V okviru delovanja ambulant za spremljanje visoko ogroženih predvsem nosilkam genetskih okvar priporočamo in omogočamo preventivne ukrepe. Zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide in okvaro gena lahko odloči za morebitne spremembe teh priporočil, saj se lahko trenutno veljavne smernice in zdravstveno stanje bolnice spremeni.

Kratek povzetek možnih ukrepov:

- mesečno samopregledovanje dojk;
- polletni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 25. letih (pričetek spremljanja se določi glede na okvarjen gen);
- 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);
- pri nosilkah okvar genov *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *TP53* in *STK11* možnost preventivne mastektomije z rekonstrukcijo ali brez (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje);
- pri nosilkah okvar genov *BRCA1/2*, *RAD51C/D* in *PALB2* 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 multidisciplinarnega genetskega konzilija).

Vsem nosilcem genetskih okvar pripravimo personaliziran program presejanja, ki je odvisen od okvare gena, starosti preiskovanca in zdravstvenega stanja. 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 obravnavo 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 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 bolezni).

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 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 (15.10.2023)
2. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2. 2024, 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.

CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA PATOLOŠKIH SPREMENB V DOJKI

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

Izvleček

Citopatološka preiskava je ekonomična, hitra in zanesljiva diagnostična metoda za opredelitev patoloških 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 fluorescenčno 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 epiteljskega 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 (1,2).

Bolezenske spremembe v dojki glede na klinično sliko razdelimo na tipne in netipne. Tipne spremembe bolnice opazijo same ali pa jih odkrije slučajno zdravnik pri pregledu dojk. 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. Predvideva se, da je le 10 % tipnih sprememb malignih, v preostalih primerih pa gre za fibrocistične spremembe in benigne neoplazme ali pa celo za 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 (3). To potrjujejo tudi podatki v literaturi, saj sta občutljivost in specifičnost ABTI in debeloigelne biopsije za diagnostiko raka dojk iz tipnih sprememb primerljivi. Za netipne spremembe pa so rezultati debeloigelne biopsije precej boljši od ABTI (4-6).

Z debeloigelno biopsijo in histopatološkim pregledom lahko bolj zanesljivo opredelimo mamografsko odkrite patološke spremembe v dojki kot z ABTI. Mikrokalcinacij, proliferativnih in skleroznih sprememb v dojki z ABTI ni možno zanesljivo diagnosticirati, prav tako ni možno ločiti med *in situ* in invazivnim karcinomom (7). Zato se v skladu z Evropskimi smernicami za presejanje in diagnostiko raka dojk za diagnostiko netipnih sprememb v dojki uporabljamo debeloigelno biopsijo (8). Z biopsijo pridobimo stebriček tkiva, ki ga pošljemo na histopatološko preiskavo. Bolnice z netipnimi spremembami praviloma nimajo kliničnih znakov bolezni. Spremembe zato odkrijemo slučajno z mamografijo ali ultrazvočnim pregledom dojke ali pa v okviru presejalnega programa za raka dojk. ABTI za diagnosticiranje netipnih sprememb uporabljamo le za diagnostiko dodatnih tumorskih jeder pri ženskah, ki smo jim z debeloigelno biopsijo in histopatološko preiskavo že potrdili raka dojk (4,8)

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 patoloških sprememb v dojki. Iz tako dobljenega vzorca naredimo razmaze na objektna stekla za pregled 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 naredimo pod kontrolo očesa v ambulanti za citološke punkcije, če je sprememba tipna, ali pod kontrolo ultrazvoka (UZ), če sprememba ni tipna. 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 patoloških sprememb v dojki (1,4).

Vzorcev vseh patoloških sprememb v dojki ne moremo pridobiti z ABTI. Zato za kožne spremembe uporabljamo tehniko skarifikata in za izcedke iz prsne bradavice bris. Skarifikat je poseg, kjer z iglo postrgamo celice s površine spremembe na koži dojke. Poseg največkrat 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 podobnosti v mikroskopski, morfološki sliki ni vedno možna (9). 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 vatirano 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, nosečnosti ali dojenje. Zelo poredko je znak patoloških sprememb. Najpogosteje nastane zaradi intraduktalnih papilomov in fibrocističnih sprememb. Izcedek ima le 10 % bolnic z rakom dojk (10).

Zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojk in domet preiskave

Občutljivost in specifičnost citopatološke preiskave za odkrivanje raka dojk iz tipnih sprememb se gibljeta od 77 do 97 % ter od 92 in 99 % (5-6). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo s citopatološko preiskavo raka dojk dolgoletne izkušnje. Z vsakodnevnimi konzultacijami, diskusijo sumljivih in pozitivnih primerov na večglavem diskusijskem mikroskopu in korelacijo rezultatov s histološko preiskavo zagotavljamo visoko zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojk (pozitivna napovedna vrednost je več kot 99-%). V skladu z mednarodnimi smernicami zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojk lahko merimo tudi z izračunom tveganja za malignost (angl. risk of malignancy, ROM) za posamezno diagnostično kategorijo. Za nediyagnostične, benigne in atipične vzorce mora biti ROM čim manjši, za suspektne in maligne pa čim večji (tabela 1). ROM za nediyagnostične vzorce ne sme preseirati 4,8 %, za benigne 4,3 % in za atipične 15,7 %, za suspektne in maligne vzorce pa ne sme biti manjši od 84 % in od 99,9 % (11). Podatkov za Slovenijo žal še nimamo.

Zanesljivost citopatološke preiskave je odvisna predvsem od izkušnosti zdravnika, ki ABTI opravi, in izkušnosti patologa, ki pregleduje 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 (angl. rapid on site evaluation ROSE), po potrebi ABTI ponovi, odvzame material za dodatne preiskave ali za določitev napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja (4). Tak način dela zmanjša delež nediyagnostičnih vzorcev in omogoča optimalno pripravo vzorcev za pregled s svetlobnim mikroskopom in dodatne imunofenotipske in

molekularne preiskave. Kakovost izvedbe ABTI patoloških sprememb v dojki merimo z deležem nediagnostičnih vzorcev, to so vzorci, ki niso primerni za citopatološko preiskavo in postavitev diagnoze zato ni možna. V skladu z mednarodnimi smernicami delež nediagnostičnih vzorcev ne sme presegati 5 % (11). V Sloveniji se temu standardu približujemo le v posameznih centrih, med katerimi je tudi Onkološki inštitut Ljubljana. Zato bi bilo treba na državni ravni organizirati delavnice za vse, ki izvajajo ABTI, da bi zmanjšali delež nediagnostičnih vzorcev in se približali mednarodnemu standardu.

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 (1,2). 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 patoloških 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. Največkrat 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 onkogenega *HER2* pa z metodo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). Vzorci, ki jih pridobimo z ABTI, so primerni tudi za druge

molekularnogentske preiskave, med drugim tudi večgenetsko testiranje, ki se v zadnjem času hitro razvija in prihaja v redno diagnostiko.

Citopatološke ocene in izvid

Za poročanje o rezultatih citopatološke preiskave dojke uporabljamo slovenske smernice za diagnostiko in zdravljenje raka dojke (4), ki so usklajene z mednarodnimi smernicami (The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Byopsy Cytopathology) (11). Za vse patološke spremembe podamo opisne ocene, ki jih razdelimo v kategorije od C1 do C5. Kategorija C1 pomeni neuporabno – material ni diagnostičen, kategorija C2 benigno, kategorija C3 benigno z atipijo epitela, kategorija C4 sumljivo za malignom in kategorija C5 maligno (tabela 1). Vzorec je neuporaben (C1), če vsebuje manj kot 7 skupin dobro ohranjenih duktalnih celic (4,11). 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 (5), zato je v teh primerih nujna ponovna ABTI (4, 5). Benigno (C2) uporabljamo za benigne procese in benigne neoplazme (tabela1). Če je le mogoče, postavimo specifično diagnozo. Benigno 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 je potrebna nadaljnja diagnostika (mamografija, UZ), morebitna ponovna ABTI, debeloigenlna biopsija ali kirurška biopsija (4). Diagnostično kategorijo suspektno za malignom (C4) uporabljamo v primerih, 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. Potrebno je napraviti debeloigelnno biopsijo ali kirurško biopsijo (4). 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 skladu s smernicami (4).

Tabela 1. Razvrstitev opisnih citopatoloških ocen v pet diagnostičnih kategorij (C1-C5)

Opisne citopatološke ocene	Diagnostične kategorije	Tveganje za malignost (angl. Risk of malignancy, ROM), %*
Neuporabno – material ni diagnostičen: manj kot 7 skupin dobro ohranjenih duktalnih celic, vzorec nepregleden zaradi krvi in vnetja...	Neuporabno – material ni diagnostičen (C1)	2,6-4,8
Vnetje, absces, duktalna ektazija, maščobna nekroza, cista, fibrocistične spremembe, fibradenom, hamartom, mioepiteliom, lipom	Benigno (C2)	1,4-2,3
Celična in jedrna atipija, papilarna proliferacija, papilom	Benigno z atipijo epitela (C3)	13,0-15,7
Papilarne neoplazme, sumljive celice za karcinom, filodni tumor, limfom, levkemija, sarkom, melanom...	Sumljivo za malignom (C4)	84,6-97,1
Karcinom, limfom, sarkom, melanom...	Maligno (5)	99,9-100

*... povzeto po "The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast-Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology" (*Acta Cytopathologica* 2019;63:257-73).

Prediktivni 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 Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo z določanjem estrogenskih in progesteronskih receptorjev na citoloških vzorcih dolgoletne izkušnje. Rezultati na citoloških vzorcih so povsem skladni z rezultati na histoloških vzorcih. Pripravljamo tudi vzorce za določitev pomnožitve onkogenega *HER2* z metodo FISH, ki jo naredijo na Oddelku za patologijo. V primarni diagnostiki raka dojke se hormonski receptorji in status onkogenega *HER2* določajo na bioptičnih vzorcih tumorja dojke s histopatološko preiskavo. Na citoloških vzorcih jih naredimo le izjemoma, kadar tkiva za histopatološko preiskavo ni možno pridobiti ali če se pri starejših, oslabelih bolnicah odločimo le za hormonsko zdravljenje (4). 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 (12). Določamo jih na citoloških vzorcih, ker je odvzem vzorca z ABTI v primerjavi z debeloigelnno biopsijo 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

Citopatološke preiskave 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. Če je izvid pozitiven, bo kirurg med

operacijo raka dojke odstranil tudi pazdušne bezgavke (4). 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 (4).

Napotitev na citopatološko preiskavo

Bolnice s tipnimi spremembami v dojki napotimo na ABTI v najbližjo citološko ambulanto, kjer bo izkušen citopatolog odvzel vzorec z 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 Onkološkem inštitutu Ljubljana. Za punkcijo se je treba naročiti po telefonu (01 5879 080) vsak delovni dan med 10. in 12. uro. Bolniku je treba izdati napotnico s stopnjo nujnosti zelo hitro. Čakalna doba na poseg je največ 14 delovnih dni. V ambulanti za citološke punkcije UZ-vodenih punkcij ne opravljamo, zato je pri napotitvi bolnikov treba paziti, da je napotitev pravilna. UZ-vodene punkcije izvajajo na zato usposobljenih oddelkih za radiologijo. Bolniki se morajo za UZ-vodeno punkcijo naročiti na oddelku za radiologijo.

Literatura

1. Pinamonti M, Zanconaty. Breast cytopathology. Assessing the value of FNAC in the diagnosis of breast lesions. Basel: Krager S, 2017
2. Tse G, Hoon Tan P, Schmitt F. Fine Needle aspiration of the breast. Atlas of cyto-histologic correlation. Berlin Heidelberg: Springer –Verlag, 2013.
3. 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.

4. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar Kralj B, Matos E, Ratoša I, Žgajnar J, Hertl K, Hočvar M, Krajc M, Bešič N, Borštnar S, Paulin Košir S, Marinko T, Klopčič U. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021 (<https://www.onko-i.si/priporocila>).
5. 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.
6. 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.
7. Nassar A. Core Needle Biopsy Versus Fine Needle Aspiration Biopsy in Breast-A Historical Perspective and Opportunities in the Modern Era. *Diagn Cytopathology* 2011; 39(5):380-8.
8. European Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis. European commission 2022 <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>
9. Gupta RK, Simpson J, Dowle C. The role of cytology in the diagnosis of Paget's disease of the nipple. *Pathology* 1996; 28(3), 248-50.
10. Us-Krašovec M, Pogačnik A. Kaj je patološki izcedek iz dojke? Kaj naj s tem simptomom storimo? *Onkologija* 1997: 1 (1); 25-26.
11. 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.
12. 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 Gazič, dr. med., specialistka patologije
Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2,
Ljubljana

Izveček

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 preko bazalne membrane širi v stromo, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. Zadnja klasifikacija tumorjev dojk Svetovne zdravstvene organizacije deli invazivne rake v invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti (80 % vseh karcinomov dojk) in petnajst 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, za določene tipe rakov pa so za odločitev o načinu zdravljenja pomembne tudi nekatere molekularne preiskave. 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 patološki 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 duktuse 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. Sarkomi 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 epiteljskih 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 'preinvazivni' karcinom, ki je omejen z intaktno bazalno membrano. Tumorske celice proliferirajo znotraj preeksistentnih lobulov oz. duktusov. 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 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 preko bazalne membrane in infiltrira stromo v okolici, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. Klasifikacija tumorjev dojk Svetovne zdravstvene organizacije deli invazivne rake v invazivni karcinom brez drugih

specifičnih lastnosti, ki ga v praksi velikokrat še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojk), in petnajst 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 mucinozozni karcinom, tubularni karcinom, invazivni mikropapilarni karcinom in metaplastični karcinom, imajo značilno histološko sliko in prognozo, različno pa je tudi njihovo zdravljenje.

Rak dojke pri moških in otrocih/adolescentih

Rak dojke se lahko pojavi tudi pri moških in otrocih. Delež raka dojke pri moških je manj kot 1 % vseh karcinomov dojk, rak pa je lahko invaziven ali *in situ*. Histološka slika raka dojke pri moških je identična histološki sliki raka pri ženskah, večinoma pa gre za invazivni duktalni karcinom.

Tumorji dojke 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 dojke

Za opredelitev sprememb v dojki patolog dobi v preiskavo debeloigelnno 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 (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 karcinoma dojke 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

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 sistemsko zdravljenje (prediktivni dejavniki).

Pri načrtovanju zdravljenja raka dojk 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. V zadnjem času postajajo vse pomembnejši tudi novejši prognostični in prediktivni dejavniki. Imunohistokemično določamo izražanje PD-L1 na tumorskih in imunskih celicah strome na metastatskih trojno negativnih tumorjih za odločitev o zdravljenju z zaviralci imunskih nadzornih točk, za določitev verjetnosti ponovitve zgodnjih, hormonsko odvisnih rakov dojk, pa vzorec tumorskega tkiva pošljemo na dodatne molekularne preiskave v tujino.

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 dojk, 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 dojk in napoveduje tudi odgovor na sistemsko zdravljenje, zato je ključnega pomena pri načrtovanju zdravljenja

Poznamo več različnih sistemov gradiranja. Eden izmed njih je Elston-Ellisova modifikacija določanja stopnje diferenciacije po Scarff-Bloom-Richardsonu (Nottingham Histological grading score), 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.

Patološki stadij T in N določimo na podlagi makroskopskega in mikroskopskega pregleda kirurškega vzorca ekscizije ali resekcije dojke in varovalne bezgavke ali disekcije pazdušnih bezgavk. Stadij T določimo glede na velikost invazivnega karcinoma, ki jo patolog izmeri 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 pomembnejša 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 in po zdravljenju je pomemben napovedni dejavnik preživetja pri bolnicah z rakom dojk. Učinkovitost predoperativnega zdravljenja in breme rezidualne bolezni ocenjujemo na podlagi histološke preiskave tkiva dojke in bezgavk po zdravljenju in s pomočjo računalniške aplikacije, na podlagi mikroskopskih meritev in ocen, izračunamo RCB ('residual cancer burden').

Invazija limfnih in krvnih žil

Invazija limfnih in /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.

Prizadetost pazdušnih bezgavk

Prizadetost pazdušnih bezgavk je najpomembnejši samostojni prognostični dejavnik za večino karcinomov dojk. 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. 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 bistveno ne vpliva na prognozo.

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 mikrozasevki) 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 humani receptor epidermalnega rastnega faktorja 2 (*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.

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. S pomočjo mikroskopskega pregleda patolog 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 dojk, delež pozitivnih jeder pa prav tako, kot pri ER, varira 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 epitelijskih celic dojke. Gen *HER2* je pomnožen (amplificiran) v 15 % invazivnih karcinomov dojk. Posledica amplifikacije gena je višja ekspresija proteina *HER2*, posledica je več receptorjev za rastni faktor in hitrejša proliferacija tumorskih celic. Status *HER2* določamo imunohistokemično in/ali s fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH). Za določanje statusa *HER2* obstajajo natančne smernice, ki jih moramo 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 protein *HER2* 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 amplifikacijo gena *HER2*, 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.

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 označevalec 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. 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.

LIMFOCITI, KI INFILTRIRAJO TUMOR (TIL)

V zadnjih nekaj letih so študije dokazale, da so limfociti, ki infiltrirajo tumorsko tkivo (TIL), pomemben prediktivni napovedni dejavnik odgovora na neoadjuvantno kemoterapijo pri bolnicah s trojno negativnim rakom dojk 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. 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 debeloigelne biopsije, kjer meja med intratumorsko stromo in okolico velikokrat ni jasna.

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 pljučni rak. Posamezne novejša klinična raziskave pa so potrdile njeno učinkovitost tudi pri zdravljenju metastatskega raka dojk, predvsem trojno negativnega. Zaradi visokih stroškov zdravljenja z zaviralci PD-1/PD-L1 in možnih neželenih 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.

MOLEKULARNE PREISKAVE

Za zgodnje hormonsko odvisne *HER2*-negativne rake pri odločitvi glede zdravljenja s kemoterapijo upoštevamo tudi specifične molekularne lastnosti tumorja. Patolog izbere ustrezen vzorec s tumorskim tkivom, ki ga nato pošljemo v tujino na molekularne preiskave. Na osnovi t. i. genskega podpisa tumorja (angl. gene expression signature) lahko ugotovimo, ali ima bolnica nizko ali visoko tveganje za ponovitev bolezni. Bolnicam, ki imajo glede na genski podpis tumorja nizko tveganje za ponovitev, kemoterapija ne prinaša dobrobiti, zato jih s kemoterapijo ne zdravimo, bolnice z visokim tveganjem za ponovitev pa imajo dokazano dobrobit kemoterapije in poleg hormonskega zdravljenja prejmejo tudi kemoterapijo.

Pri bolnicah z napredovalim hormonsko odvisnim *HER2*-negativnim tumorjem vzorec tumorja pošljemo na molekularno preiskavo za določitev mutacij v genu *PIK3CA*. Mutacije v genu *PIK3CA* izboljšajo odzivnost na zdravljenje z zaviralci signalne poti PI3K/AKT/mTOR.

Literatura:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board eds (2019). WHO classification of Tumours 5th Edition. Breast Tumours. Lyon: IARC, 2019.
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 razsoja 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. Tumour-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.

Delitev in podtipi raka dojk

Anja Kovač

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

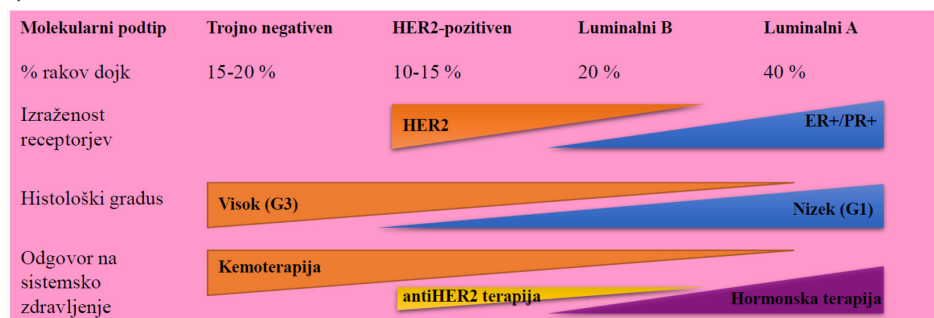
POVZETEK

Rak dojk že dolgo ni več ena sama bolezen, temveč heterogena skupina bolezni z različnim kliničnim potekom in občutljivostjo na sistemska zdravljenja. Na podlagi patohistološkega pregleda tumorskega tkiva lahko s pomočjo imunohistokemičnih označevalcev določimo status hormonskih receptorjev, receptorja HER2 in kazalca proliferacije Ki-67 ter tako rak dojk razdelimo na štiri intrinzične podtipe (luminalni A, luminalni B, HER2-pozitivni in trojno negativni). V ozadju te delitve na podtipe je kompleksna analiza genske ekspresije tumorskih celic. Korelacija imunohistokemične opredelitve kot posrednega pokazatelja gensko-molekularnega podpisa tumorja je zaenkrat dovolj natančna za odločanje o sistemskega zdravljenju, vendar je vključitev genskih podpisov tumorja priporočljiva z namenom natančnejše opredelitve tumorja za optimizacijo sistemskega zdravljenja. V klinični praksi trenutno genske podpise za odločitev glede sistemskega zdravljenja uporabljamo pri luminalnih podtipih raka dojk.

UVOD

Rak dojke zajema heterogeno skupino bolezni, ki jo na podlagi imunohistokemije (IHK) z določitvijo statusa hormonskih receptorjev (HR) in receptorja HER2 (receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2, angl. *human epidermal growth factor receptor 2*) ter kazalca proliferacije Ki-67 razdelimo na štiri intrinzične molekularne podtipe. Za določanje statusa HER2 se v primeru barvanja IHK 2+ poslužujemo še hibridizacije *in situ* (pomnožitev gena *HER2*). Podtipi se med seboj razlikujejo v poteku bolezni in strategiji pristopa k sistemskemu zdravljenju. Optimalni pristop k sistemskemu zdravljenju upošteva intrinzični podtip, breme bolezni in želje bolnika.

Hormonsko odvisen rak dojke razdelimo v dva podtipa (luminalni A in B) glede na kazalce proliferacije (Ki-67) in stopnjo izraženosti hormonskih receptorjev. HER2-pozitivni rak dojke ima izražen receptor HER2 na membrani celice ali pomnoženo število kopij gena za *HER2*, tarčno zdravljenje je anti-HER2 terapija z monoklonskimi protitelesi in malimi molekulami v kombinaciji tako s kemoterapijo kot hormonskim zdravljenjem. Trojno negativni rak dojke nima izraženih niti hormonskih receptorjev niti receptorja HER2. HER2-pozitivni in trojno negativni rak dojke imata praviloma visoke kazalce proliferacije (Ki-67, gradus) in dobro odgovorita na zdravljenje s sistemsko kemoterapijo (Slika 1).



Slika 1. Intrinzični podtipi raka dojke, določeni na podlagi patohistoloških lastnosti, pogostost in odgovor na sistemska zdravljenja. Z dovoljenjem avtorja

povzeto po Wong E; *Breast Cancer*, dostopno na: <http://www.pathophys.org/breast-cancer/>

DELITEV GLEDE NA STADIJ

Pri odločanju o zdravljenju raka dojke upoštevamo lastnosti in želje bolnice, obseg bolezni in lastnosti tumorja. Obseg bolezni določimo na podlagi slikovnih preiskav, ki bolezen razvrstijo v zgodnji rak dojke, lokoregionalno napredoval in razsejan. O razsejanem raku dojke govorimo, ko je bolezen prisotna zunaj dojke in lokoregionalnih bezgavk v oddaljenih organih (npr. skelet, jetra, pljuča). Ko bolezen zajema dojko in istostranske pazdušne bezgavke ter je izhodiščno dostopna lokalnim metodam zdravljenja, govorimo o zgodnjem raku dojke. Opredelitev lokoregionalno napredovalega raka dojke v literaturi ni enotna, gre za bolezen, ki ob diagnozi ni dostopna lokalnemu zdravljenju s kurativnim namenom oz. izhodiščno neoperabilno bolezen (npr. fiksiran primarni tumor ali istostranske pazdušne bezgavke, vnetni rak, prizadete bezgavke v istostranski podključnični kotanji), kjer pa oddaljeni zasevki niso dokazani. Pristop k zdravljenju lokoregionalno napredovale bolezni je individualiziran, prednost ima sistemsko zdravljenje.

PODTIPI RAKA DOJK

Ob upoštevanju raznolikosti celic raka dojke in njihovega molekularnega podpisa na podlagi genov, vpletenih v rast, diferenciacijo in smrt celice, smo rak dojke lahko razvrstili v štiri molekularne podtipe s skupnim fenotipskim izražanjem. Naknadno so dokazali, da lahko zadovoljiv približek molekularnim podtipom določimo že na podlagi imunohistokemičnih barvanj na hormonske receptorje, HER2 (+ *in situ* hibridizacija pri IHK 2+ barvanju) in Ki-67 (Tabela 1). Imunohistokemični označevalci z molekularno-genskimi korelirajo zadovoljivo za vsakdanjo klinično prakso, čeprav je lahko neujemanje prisotno tudi v do 30 %. Zaenkrat v klinični praksi uporabljamo večinoma imunohistokemične kazalce zaradi hitre, cenovno ugodne dostopnosti preiskav ter zaradi zasnov historičnih prospektivnih študij učinkovitosti sistemskega zdravljenja pri posameznemu podtipu. Dodatno lahko pri luminalnem podtipu uporabimo enega od validiranih genskih

podpisov tumorja, ki nam napove tveganje oddaljene ponovitve bolezni in preživetje ter korist zdravljenja z dopolnilno kemoterapijo.

Tabela 1. Intrinzični podtipi raka dojk na podlagi patohistoloških lastnosti.

Podtip raka dojk	Patohistološke lastnosti
Trojno negativni	<ul style="list-style-type: none"> • ER, PR: negativni • HER2: negativen
HER2-pozitivni	<ul style="list-style-type: none"> • ER, PR: negativni • HER2: pozitiven
Luminalni A	<ul style="list-style-type: none"> • ER: pozitivni • PR: > 20 % • HER2: negativen • Ki-67 < 10 % • nizko tveganje ponovitve bolezni glede na genski podpis
Luminalni B	<p>Luminalni B (HER2-negativen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER: pozitivni • HER2: negativen • Ki-67 > 30 % ali PR < 20 % • visoko tveganje ponovitve bolezni glede na genski podpis <p>Luminalni B (HER2-pozitiven)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ER: pozitivni • HER2: pozitiven • Ki-67 in PR: visok ali nizek

Luminalni A rak dojk

Luminalni A rak dojk imunohistokemično opredeljuje visoka stopnja izraženosti tako estrogenskih kot progesteronskih receptorjev in nizki kazalci proliferacije (Ki-67, gradus). Kot podtip ima fenotipsko počasen vzorec rasti, nizko tveganje ponovitve bolezni, vendar značilno tveganje za pozno ponovitve (tudi več desetletij po primarnemu zdravljenju). V sklopu dopolnilnega

sistemskega zdravljenja z namenom zmanjšanja ponovitve bolezni največkrat zadošča hormonsko zdravljenje.

Luminalni A podtipa se od luminalnega B na podlagi ekspresije genov razlikuje predvsem na podlagi genov, povezanih s proliferacijo/celičnim ciklusom in potmi, odvisnimi od steroidnih hormonov. Estrogenski receptor je pri obeh podtipih izražen v enaki meri, luminalni A ima višjo izraženost progesteronskega receptorja in nižjo izraženost FOXA1, MK167 in AURKA. Na nivoju DNK ima luminalni A podtip manjše število mutacij, manj sprememb v številu kromosomskih kopij, manj mutacij v genu *TP53* (12 % vs 29 %), več pa mutacij v genih *PIK3CA* in *MAP3K1*.

Luminalni B rak dojk

Luminalni B rak dojk ima višje kazalce proliferacije (Ki-67, gradus) in višje tveganje ponovitve bolezni, ki se ponavadi ponovi prej (znotraj petih let po primarnem zdravljenju) kot pri luminalnem A podtipu. Občutljiv je tako na zdravljenje s kemoterapijo kot na hormonsko zdravljenje in kaže večjo občutljivost na predoperativno sistemsko kemoterapijo. Tudi vzorec zasevanja je bolj podoben HER2-pozitivnemu in trojno negativnemu podtipu z izjemo večje pogostosti skeletnih zasevkov.

Luminalni B rak dojk ima edinstven profil z večjo pogostostjo alteracij števila genskih kopij, DNK metilacij in somatskih točkastih mutacij, pogostejše so tudi kromosomske aberacije v primerjavi z drugimi podtipi.

HER2-pozitivni rak dojk

HER2-pozitivni rak dojk je opredeljen s povečanim izražanjem onkogene *HER2*, ki je ključen pri mediaciji znotrajceličnih signalnih poti, spodbuja proliferacijo rakavih celic in zavira apoptozo (programirano celično smrt). HER2-pozitivni rak dojk spada med hitro rastoče rake dojk z visokimi kazalci proliferacije, bolezen se ponovi hitro (znotraj treh let po primarnem zdravljenju), zasevki večkrat zajemajo visceralne organe ter osrednje živčevje kot pri luminalnem podtipu. Zgodovinsko je HER2-pozitivni rak dojk veljal za podtip z manj ugodno prognozo, ki pa se je po odkritju trastuzumaba,

monoklonskega protitelesa proti receptorju HER2, pomembno izboljšala tako pri zgodnji kot razsejani obliki raka dojk.

Sistemsko zdravljenje vključuje kombinacijo anti-HER2 zdravljenja (primarno monoklonska protitelesa, kasneje v poteku zdravljenja tudi tarčna zdravila v obliki malih molekul) s kemoterapijo, v sklopu t. i. vzdrževalnega zdravljenja pri HR+ raku dojk tudi kombinacijo s hormonskim zdravljenjem.

Trojno negativni rak dojk

Trojno negativni rak dojk je skupina bolezni, ki jih pravzaprav opredeljuje odsotnost tarč – tako hormonskih receptorjev kot receptorja HER2, kar v praksi pomeni odsotnost tarč za zdravljenje. Pri trojno negativnem raku dojk ne gre za eno samo bolezen, temveč za skupino bolezni, ki jim je skupno to, da jih na podlagi imunohistokemije ne moremo razvrstiti k ostalim trem podtipom. Od bioznačevalcev pri tej skupini pri metastatski obliki bolezni določamo status PD-L1 za odločitev glede zdravljenja z imunoterapijo in status zarodnih mutacij gena *BRCA* z namenom zdravljenja z zaviralci PARP (tako pri zgodnjem kot napredovalem trojno negativnem raku dojk). Določanje limfocitov, ki infiltrirajo tumor, ima dokazan vpliv na prognozo bolezni in odgovor na sistemsko zdravljenje, vendar ga v praksi (še) ne uporabljamo za optimizacijo sistemskega zdravljenja. Poleg samih rakavih celic je vedno večji del raziskav usmerjen tudi v bolj natančno opredelitev tumorskega mikrookolja, ki ima prav tako pomembno vlogo pri odgovoru na sistemsko zdravljenje.

Biolško gre pri trojno negativnem raku dojk za bolezen z bolj agresivnim potekom, višjim tveganjem za ponovitev bolezni, ki se ponavadi ponovi zgodaj po začetnem zdravljenju (znotraj treh let), višji je delež pojava oddaljenih zasevkov v pljučih in osrednjem živčevju kot pri drugih podtipih.

Trojno negativni rak dojk je že l. 2011 Lehmann na podlagi genskih podpisov razdelil najprej na šest molekularnih podtipov, nato je na podlagi dodatnih analiz določil štiri podtipe: bazalni 1, bazalni 2, mezenhimski (M), podtip luminalnega androgenega receptorja (LAR). Dokazal je, da se podtipi med seboj razlikujejo glede klinične slike, vzorca pojava oddaljenih zasevkov in imajo različen odgovor na sistemsko zdravljenje. Npr. bazalni 1 podtip ima

veliko višjo verjetnost patološkega popolnega odgovora na neoadjuvantno sistemsko zdravljenje (za 50 % v primerjavi z združenimi ostalimi podtipi), pojavlja se pri mlajših bolnicah kot npr. LAR. Klasifikacija je doživela več popravkov, tudi poskusov razvrstitve na podlagi zgolj imunohistokemičnih označevalcev – vendar zunaj študij v klinični praksi (še) ni zaživela. Boljša opredelitev podtipov znotraj trojno negativnega raka dojk bo v prihodnosti zagotovo vodila k optimizaciji sistema zdravljenja.

Nove entitete

V zadnjih letih je z razvojem sistema zdravljenja, predvsem konjugatov protitelo-zdravilo, veliko govora o raku dojk z nizkim izražanjem receptorja HER2 (angl. *HER2-low breast cancer*), saj se je pokazalo, da so tudi določena anti-HER2 zdravila učinkovita pri bolnicah, ki imajo rak dojk sicer izhodiščno opredeljen kot HER2-negativen (bodisi HR+, bodisi trojno negativni podtip). Takih rakov dojk je kar 45–55 %. Pri raku dojk z nizkim izražanjem receptorja HER2 so na podlagi retrospektivnih podatkov pokazali, da ne gre za nov intrinzičen podtip raka dojk – bolezen se klinično obnaša kot predhodno omenjeni intrinzični podtipi, odvisno od izraženosti HR (torej bodisi kot HR+ RD (luminalni podtip) bodisi kot trojno negativni rak dojk). Konjugati protitelo-zdravilo (anti-HER2 monoklonsko protitelo z vezanim citostatikom, npr. trastuzumab derukstekan) so pri tej skupini bolnic po zdravljenju z zdravili izbora glede na intrinzičen molekularni podtip pokazali izboljšanje preživetja.

ZAKLJUČEK

Za optimizacijo sistema zdravljenja, h kateri stremimo tako bolniki kot zdravstveno osebje, je potrebna natančna opredelitev lastnosti in razširjenosti raka dojk na osnovi patohistoloških ter slikovnih preiskav. V dobi molekularnih preiskav si pri odločitvi o sistemskem zdravljenju lahko pomagamo tudi z genskimi podpisi tumorja pri luminalnem podtipu. Po opredelitvi podtipa in bremena bolezni je pri vsaki bolnici potreben individualni pristop z namenom izboljšanja preživetja ter ohranitve ali izboljšanja kakovosti življenja. Nova dognanja na področju molekularnogenetskih preiskav tako tumorja kot

opredelitve tumorskega mikrokolja bodo v prihodnosti vodila v izboljšanje sistemskega zdravljenja in preživetja bolnic z rakom dojk.

LITERATURA

Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (19):10869-74.

Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015; 24 Suppl 2: S26-35.

Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017; 28 (8):1700-12.

Perhavec A, ur. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf

Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018; 23 (5): 556-65.

Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (25): 2794-803.

Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157368.

Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, et al. Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112 (7): 708-19.

Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (17): 1951-62.

PRISTOP K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Pred začetkom zdravljenja raka dojk moramo imeti na voljo dovolj informacij o obsegu bolezni in lastnostih raka, da izberemo optimalen vrstni red različnih zdravljenj za vsakega posameznega bolnika. Dobra radiološka in patohistološka diagnostika je zato temelj uspešnega zdravljenja. S kliničnim pregledom in radiološkimi preiskavami določimo stadij bolezni, s patohistološkim pregledom biopsije tumorja pa določimo podtip raka.

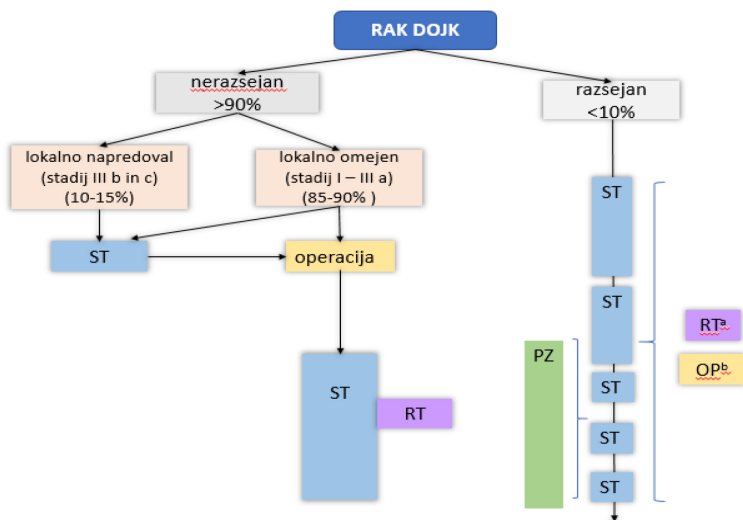
Pri stadiju I zdravljenje praviloma pričnemo najprej z operacijo, ki ji sledi ustrezno dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje z obsevanjem ali brez. Pri stadijih II in III se največkrat odločimo najprej za predoperativno (neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje z zdravili, katerih izbor je odvisen od podtipa raka, nato pa sledi operacija ter zatem lahko tudi dopolnilno sistemsko zdravljenje. Večinoma je potrebno tudi dopolnilno obsevanje. Zdravljenje zgodnjega raka lahko zaradi različnih zdravil, ki jih prejmejo bolnice, traja od nekaj mesecev do več let. Pri okoli četrtini bolnic se bolezen ponovi. Če do tega pride že v času dopolnilnega zdravljenja, je le tega treba spremeniti. Če do ponovitve pride kasneje, je treba zdravljenje pričeti znova. Bolnice s primarno ali sekundarno razsejano boleznijo zdravimo z zaporedjem več različnih sistemskih zdravljenj, ki jim lahko dodajamo paliativno obsevanje, predvsem zaradi zasevkov v kosteh in/ali centralnem živčnem sistemu, včasih pa tudi kirurške posege, kot so odstranitev solitarnih zasevkov ali stabilizacija patoloških zlomov kosti.

Uvod

Zdravljenje raka dojk je kompleksno, pristop k zdravljenju pa multidisciplinaren. Za pričetek zdravljenja ni dovolj samo diagnoza raka in določitev stadija bolezni. Pomembno je, da razpoznamo čim več njegovih lastnosti, da se odločimo o ustreznem vrstnem redu zdravljenja s kirurgijo,

različnimi zdravili in obsevanjem. Odločitve sprejemamo na multidisciplinarnih konzilijih.

Prvi korak je, da ugotovimo obseg bolezni v dojki (velikost, multicentričnost), morebitne zasevke v pazdušnih bezgavkah in preverimo morebitno prisotnost oddaljenih zasevkov ter izvedemo biopsijo tumorja z namenom opredelitve lastnosti tumorja. To nam omogoči delitev na stadije bolezni in podtipe (glej poglavje *Delitev in podtipi raka dojk*). Drugi korak je odločitev o zaporedju zdravljenja, in sicer, ali bomo bolnico napotili najprej na operacijo ali pa bomo pričeli najprej s sistemskim zdravljenjem (Shema 1). Večina bolnic z zgodnjim rakom dojk je sicer deležna obojega: operacije in enega ali več sistemskih zdravljenj, ki jih izvedemo pred operacijo (neoadjuvantno) ali po operaciji (adjuvantno). Dobra polovica bolnic pa je zdravljenih tudi z obsevanjem.



Slika 1: Zaporedje in izbor zdravljenja raka dojk

ST, sistemska terapija; RT, obsevanje; OP, operacija; PZ, paliativno zdravljenje

^a stereotaktično obsevanje posameznih zasevkov ali paliativno obsevanje

^b metastazektomije (npr. zasevkov v ČŽS), operacije zaradi patoloških fraktur, redko operacija primarnega tumorja

Zdravljenje zgodnjega raka dojke

Sinonimi za zgodnji rak dojke so: 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 (glej poglavje *Delitev in podtipi raka dojke*). Pri HER2-pozitivnem (HER2+) in pri trojno negativnem raku stadijev II in III zdravljenje praviloma pričnemo s kemoterapijo, ki ji pri HER2+ statusu dodamo zdravljenje anti-HER2, pri trojno negativnem raku pa imunoterapijo. Pri rakah s pozitivnimi hormonskimi receptorji stadijev II in III je odločitev o predoperativni kemoterapiji odvisna predvsem od obsega bolezni.

Ker ima večina bolnic hormonsko odvisne (HR+) rake in ker bolezen v vedno večjem odstotku odkrijemo v nižjih stadijih, še vedno večina prične zdravljenje z operacijo. Praviloma je kirurg prvi klinični zdravnik onkolog, s katerim se srečajo. Bolnici razloži diagnozo in se odloči o vrsti operacije (glej poglavje *Kirurško zdravljenje raka dojke*). Bolnici tudi razloži, da zdravljenje le z operacijo najverjetneje ne bo zaključeno. Tudi kadar je bolezen prisotna samo v dojki, obstaja verjetnost, da so v telesu prisotni mikrozasevki, zato lokalno zdravljenje pogosto ne zadostuje. Večina bolnic potrebuje eno ali več vrst dopolnilnega zdravljenja z zdravili, to so: kemoterapija, hormonsko zdravljenje, različna tarčna zdravila (glej poglavje *Sistemsko zdravljenje zgodnjega raka dojke*). 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, na katerem se na podlagi lastnosti tumorja in obsega bolezni ter vrste operacije odločimo o ustreznem dopolnilnem sistemskem zdravljenju in o potrebi po pooperativnem obsevanju (glej poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojke*).

Ko je potrebno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili, bolnico napotimo v prvo ambulanto za sistemsko zdravljenje raka dojke k internistu onkologu. Ta presodi, katera vrsta kemoterapije 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 potrebno skrbno spremljanje neželenih učinkov, njihovo lajšanje in po potrebi tudi prilagajanje odmerka ali celo oblike zdravljenja.

Bolnice s tumorji, ki so večji od 2 cm, in/ali tipnimi pazdušnimi bezgavkami (stadij II in III) najprej obravnavamo na predoperativnem multidisciplinarnem konziliju (imenujemo ga tudi konzilij za tipne tumorje). Bolnico napotimo na biopsijo tumorja za določitev bioloških značilnosti (glej v poglavju *Patohistološka diagnostika raka dojk*). Vsaka bolnica opravi tudi mamografijo dojk, ultrazvok prizadete dojke in pazduhe z vstavitvijo označevalca v tumor in v z rakom zajeto pazdušno bezgavko, magnetno resonanco dojk ali kontrastno mamografijo za oceno morebitnih dodatnih, manjših tumorskih jeder, opravi 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. Pri trojno negativnih rakah stadijev II in III zdravljenje pričnemo z imunoterapijo v kombinaciji s kemoterapijo in ne glede na dosežen odgovor po operaciji zdravljenje dokončamo s skupno enim letom imunoterapije, ki jo pri nepopolnem odgovoru kombiniramo še z drugimi zdravili, bodisi kapecitabinom ali olaparibom (glej poglavje *Sistemsko zdravljenje trojno negativnega raka dojk*). Pri stadiju I zdravljenje navadno pričnemo z operacijo in nato z dopolnilno kemoterapijo. To lahko opustimo pri tumorjih, ki so manjši od 5 mm. Pri HER2+ rakah je klinična pot podobna, le da kemoterapijo kombiniramo z zdravili anti-HER2, s katerimi nadaljujemo tudi po operaciji v skupnem trajanju eno leto (glej poglavje *Sistemsko zdravljenje HER2+ raka dojk*). Približno polovico HR+, HER2-negativnih (HER2-) rakov zdravimo s predoperativno ali pooperativno kemoterapijo. Pri odločitvi o potrebi po pooperativni kemoterapiji si pomagamo z genskimi podpisi. Vse HR+ (luminalne) rake zdravimo tudi s hormonskim zdravljenjem v trajanju pet let ali več. Pri rakah z velikim tveganjem ponovitve bolezni hormonskemu zdravljenju dodamo še zaviralce od ciklina odvisnih kinaz 4/6. Zdravljenje je podrobneje opisano v poglavju *Sistemsko zdravljenje luminalnega raka dojk*.

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 (glej poglavje *Dopolnilno obsevanje raka dojk*).

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 tumorske celice ne prebijejo bazalne membrane in nimajo sposobnosti zasevanja. Zdravimo ga lokalno, z operacijo in z ali brez obsevanja. Sistemsko zdravljenje za neinvazivne rake ni potrebno.

Zdravljenje lokalno napredovalega raka dojk

O lokalno napredovali boleznih govorimo takrat, ko rak vrašča v kožo in/ali prsno steno in/ali zajame večje število pazdušnih bezgavk (stadija IIIB in IIIC). Posebno agresivna oblika lokalno napredovalega raka dojk je vnetni rak, za katerega je značilno povečanje in oteklina dojke, rdečina, vdolbinice na koži, podobne pomarančni lupini, pogosto tudi ugreznjene bradavice, lahko pa tudi bolečina, ki sicer ni značilen simptom. Vnetni rak je redek, predstavlja en do pet odstotkov vseh rakov dojk. Vnetne in ostale lokalno napredovale rake vedno zdravimo najprej s predoperativnim (neoadjuvantnim) sistemskim zdravljenjem. Namen predoperativnega zdravljenja je zmanjšati obseg bolezni v dojki in pazdušnih bezgavkah in s tem omogočiti operabilnost izhodiščno neoperabilnega tumorja ali pa omogočiti ohranitveno operacijo dojke, če ta izhodiščno ni možna. Pri vnetnem raku dojk se praviloma odstrani cela dojka. Pri lokalno napredovalih rakih je po operaciji praviloma vedno potrebno tudi pooperativno obsevanje.

Za starejše bolnice s počasi rastočimi, lokalno napredovalimi HR+ tumorji je začetno zdravljenje lahko hormonsko zdravljenje, navadno zaviralec aromataze. Zdravljenje naj traja najmanj štiri mesece oz. do najboljšega odgovora, nato naj 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 boleznih kljub dopolnilnemu zdravljenju. Namen zdravljenja razsejane boleznih je: izboljšanje kakovosti življenja, preprečevanje ali lajšanje simptomov boleznih in podaljšanje preživetja.

Bolnice z razširjeno boleznijo zdravimo z zaporedjem različnih sistemskih zdravljenj, vrsto zdravljenja izberemo glede na značilnosti tumorja, lokalizacijo in obseg boleznih, čas od prvega zdravljenja do razsoja, vrste in obsega neželenih učinkov predhodnega zdravljenja, spremljajočih boleznih, starosti in nenazadnje želje bolnice. Za zdravljenje trojno negativnega raka uporabljamo kemoterapijo samo ali v kombinaciji z imunoterapijo, konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika (ang. antibody drug conjugate (ADC)) sacituzumab govitekan, pri nosilkah zarodne mutacije v genu *BRCA* pa tudi zaviralce poli-ADP-riboza polimeraze (zaviralce PARP). Pri HER2+ rakah uporabljamo trastuzumab in pertuzumab v kombinaciji s kemoterapijo, po progresu pa ADC-je kot sta trastuzumab emtanzin in trastuzumab derukstekan, kombinacijo tukatiniba s trastuzumabom in kapecitabinom, pa tudi kombinacijo trastuzumaba z nekardiotoksično kemoterapijo ali hormonskim zdravljenjem. Pri HR+, HER2- rakah je na voljo več vrst hormonskega zdravljenja, ki ga kombiniramo z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (palbociklib, ribociklib, abemaciclib), zaviralcem fosfo inozitol-3 kinaze (alpelizib) in zaviralcem mTOR (everolimus). Ko ta zdravila ne učinkujejo več, bolnice zdravimo z različnimi kemoterapijami. Pri HR+, HER2- podtipu sta bolj kot kemoterapija učinkovita ADC-ja, sacituzumab govitekan in trastuzumab derukstekan, slednji pri rakah z nizkim izražanjem HER2 (ang. HER2 low).

S posamezno obliko zdravljenja dosežemo zmanjšanje ali mirovanje tumorja (remisija), kar lahko traja daljši ali krajši čas, nato pa praviloma sledi ponoven zagon boleznih 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 (glej poglavje *Obsevanje pri razsejanem raku dojke*). 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.

Razsejan rak dojke je neozdravljiva bolezen, ki 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+ raki, nekoliko slabše bolnice s HR+ raki, najkrajše, komaj dobro leto, pa bolnice s trojno negativnimi raki.

Posebnosti zdravljenja raka dojke pri mladih bolnicah

Delež bolnic z rakom dojke, 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 Ljubljana bolnicam predstavimo možnost ohranjanja plodnosti in shranjevanja genetskega materiala. Reproductivni ginekolog v dogovoru z lečečim onkologom vsaki posamezni bolnici predstavi možnosti ter jo seznani z dobrobitmi in tveganji postopkov. Ti se praviloma izvedejo v obdobju po operaciji in pred začetkom sistemskega zdravljenja. Nosečnost po zdravljenju raka dojke ne poveča tveganja za ponovitev bolezni.

Rak dojke je najpogostejši rak v nosečnosti. Razvije se pri eni na tri tisoč nosečnic. Obravnavo nosečnic pri razsejanem raku dojke glejte v poglavju *Nosečniški rak dojke*.

Posebnosti zdravljenja raka dojke pri starejših bolnicah

Več kot petina bolnic z rakom dojke 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 bolnico bolj

usodne kot rak dojk, pričakovano življenjsko dobo in želje ter pričakovanja bolnice. Pri oceni krhkosti in izvedljivosti systemskega zdravljenja nam pomagajo geriatrični vprašalniki in po potrebi pregled pri geriatru.

Rak dojk pri moških

Rak dojk pri moških je redek, s stokrat manjšo pojavnostjo kot pri ženskah. Večji je delež hormonsko odvisnih rakov. Pristop k zdravljenju in izbor systemskega zdravljenja je enak kot pri ženskah.

Zaključek

Pristop k zdravljenju raka dojk je multidisciplinaren. Optimalen uspeh zdravljenja je odvisen od usklajenega delovanja specialistov diagnostičnih in kliničnih strok in kontinuiranega prenosa novosti v klinično prakso. Klinično raziskovanje na področju raka dojk je intenzivno, razvoj novih zdravil in terapevtskih pristopov pa zahteva stalno prilagajanje. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer obravnavamo večino slovenskih bolnic z rakom dojk, sledimo novostim in jih vključujemo v Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk.

Literatura

1. Shao J, Rodrigues M, Corter AL, Baxter NN. Multidisciplinary care of breast cancer patients: a scoping review of multidisciplinary styles, processes, and outcomes. *Curr Oncol.* 2019 Jun;26(3):e385-e397.
2. Borštnar S, Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidregar-Kralj B, Matos E, et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk = Recommendations for diagnosis and treatment of patients with breast cancer. *Onkologija: strokovni časopis za zdravnike.* jun. 2019 ; 23(1): 40-53, dec. 2019; 23 (2): 46-61.
3. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al; St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023 Sep 6:S0923-7534(23)00835-9.
4. A. Gennari, F. André, C. H. Barrios, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 4.2023 — March 23, 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

Kirurgija raka dojk

Prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med., spec. kir.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za kirurško onkologijo

Povzetek

Zgodnji rak dojk najpogosteje najprej zdravimo kirurško. Zgodovinsko je razvoj zdravljenja potekal od obsežnejših posegov v smer manj invazivne kirurgije. V kirurgiji raka dojk ločimo operacije dojke ter operacije področnih bezgavk. Pri tumorju v dojki želimo odstraniti celoten tumor skupaj z delom zdravega tkiva, t. i. varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se odločimo za ohranitev dojke. Pogosto je ob nekaterih indikacijah nujna odstranitev cele dojke, ki jo lahko združimo z rekonstrukcijo. V nekaterih izbranih primerih lahko dojko ohranimo tudi ob ponovitvi bolezni v isti dojki ali pri multicentrični bolezni. Netipne lezije dojk operiramo po predhodni slikovno vodeni lokalizaciji. V prihodnosti lahko pričakujemo nadaljnjo deeskalacijo kirurškega zdravljenja raka dojk, pri izbranih indikacijah celo opustitev kirurškega zdravljenja. Obravnava raka dojk je zahtevna in zato sodi kirurško zdravljenje raka dojk v specializirane ustanove z multidisciplinarno obravnavo z dovolj velikim obsegom dela, usmerjeno izobraženih kadrom in ustrezno opremo.

Uvod

Kirurško zdravljenje raka dojk je del onkološke kirurgije in ga z njo povezuje skupen razvoj. Začetki sodobnega zdravljenja segajo v 19. stoletje in v prepričanju, da je rak vsaj sprva izključno lokoregionalna bolezen, je bilo tudi zdravljenje obsežno in mutilantno. Šele v drugi polovici 20. stoletja se je z drugačnim razumevanjem raka ter multidisciplinarno obravnavo zdravljenje prevesilo v manj obsežne posege. Spremenila se je tudi osnovna paradigma zdravljenja: iz maksimalnega, ki ga bolnik še prenese, v najmanj še potrebnega

za enak učinek zdravljenja. Pomemben je bil tudi razvoj minimalno invazivnih kirurških tehnik, ki so se uveljavile tudi v kirurgiji raka dojke.

Kratek pregled razvoja kirurškega zdravljenja raka dojke

Začetnik sodobnega kirurškega zdravljenja raka dojke je William Halsted, ki je leta 1895 opisal t. i. radikalno mastektomijo, ki je bila skladna s takratnim pojmovanjem raka kot lokoregionalne bolezni. Radikalna mastektomija obsega izrez celotne dojke, ki vključuje tudi kožo dojke, regionalnih bezgavk v pazduhi in med prsnima mišicama, vključno z limfatičnimi potmi. Zaradi prepričljivih rezultatov se je Halstedova mastektomija ohranila kot zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojke 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, ki pa niso dosegle boljšega preživetja bolnic, zato so jih opustili.

Počasi se je pričel uveljavljati drugačen pogled na raka dojke. Če torej obsežnejše kirurško zdravljenje ni izboljšalo preživetja bolnic, pa bi morda enako preživetje dosegli z manj obsežnimi kirurškimi posegi. Tako so radikalno mastektomijo pričeli opuščati, zlati standard pa je postala t. i. modificirana radikalna mastektomija (MRM), pri kateri odstranimo dojko skupaj s pazdušnimi bezgavkami, ohranimo pa obe prsni mišici. Uveljavitev nove, biološke teorije o raku dojke (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, je odprla pot k ohranitvi organa, dojke. Dojko lahko varno ohranimo, če jo obenem tudi obsevamo. Danes veljavni koncept, ko govorimo o raku dojke, pa je t. i. hipoteza spectrum, ki predpostavlja, da je rak dojke krovnji pojem za cel spekter različnih bolezni, ki se vklapljajo na eni strani v Halstedov in na drugi v Fisherjev koncept, velika večina pa jih je nekje vmes, čemur poizkušamo vse bolj individualno tudi prilagoditi zdravljenje.

Skozi čas se je spreminjal tudi kirurški pristop do področnih bezgavk. Odstranitev pazdušnih bezgavk je bila zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojke, predvsem zaradi svojega prognostičnega pomena. Z uvedbo biopsije varovalne bezgavke (imenovane tudi prva ali pa s tujko sentinel bezgavka) v

devetdesetih letih prejšnjega stoletja smo se poizkušali odstraniti vseh pazdušnih bezgavk čim večkrat izogniti. Indikacije za opustitev aksilarne limfadenektomije se še vedno širijo.

Principi kirurškega zdravljenja raka dojk danes

Večino nerazsejanih rakov dojk zdravimo kirurško. Tako naj bi omogočili lokalni nadzor bolezni, pridobili tkivo za dokončno diagnozo, določili lokoregionalni obseg bolezni in poizkusili doseči ozdravitev. Zgodnji rak dojk (stadij I in II) običajno zdravimo najprej kirurško, čeprav pogosto vrstni red zamenjamo in najprej zdravimo sistemsko (z zdravili): slednje velja, kadar razmerje velikosti tumorja in dojke ne omogoča ohranitve dojke ali pri določenih podtipih raka dojk stadija II (trojno negativni ali HER2-pozitivni tumorji). Pri raku dojk stadija III praviloma pričnemo s sistemskim zdravljenjem. Kirurško zdravljenje raka dojk je sestavljeno iz operacij dojke in operacij področnih bezgavk. V tem poglavju obravnavamo le kirurgijo dojke.

Ohranitev dojke

Namen kirurškega zdravljenja raka dojk je odstranitev tumorja skupaj z delom zdravega tkiva, tako imenovanim varnostnim plaščem. Če je to tehnično mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto pa radikalnosti 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) ali kadar ima bolnica v dojki v različnih kvadrantih več kot en tumor.

Poznamo številna poimenovanja za odstranitev le dela dojke, v sodobni kirurgiji uporabljamo izraz »široki izrez tumorja v zdravo« (angl. wide local excision). S tem odstranimo tumor s plaščem zdravega tkiva. Trenutno velja konsenz, da je za invazivnega raka dovolj, če le rak mikroskopsko ni v kirurškem robu. Za neinvazivnega raka dojk pa velja širina varnostnega plašča najmanj 2 mm. Če želimo s to tehniko doseči zelo dober estetski rezultat, moramo zelo natančno načrtovati kirurški poseg. Pri tem uporabljamo tehnike t. i. onkoplastične kirurgije.

Nove indikacije za ohranitev dojke

Pri bolnicah, ki imajo le 2–3 multicentrične tumorje (potrjeno z MRI), imajo sprejemljivo stopnjo ponovitve bolezni v dojki.

Individualno je možna tudi multidisciplinarna odločitev za ohranitev dojke pri ponovitvi bolezni v že zdravljeni dojki, z dodatnim obsevanjem ali brez njega.

Mastektomija

Odstranitev cele dojke (s tujko mastektomija) je bila dolga desetletja edina kirurška tehnika zdravljenja raka dojk. Čeprav je danes prevladujoča operacija v zdravljenju raka dojk ohranitev dojk, je tudi danes mastektomija ob pravilnih indikacijah zelo pogosto izbrana kirurška možnost. Iz različnih razlogov se delež mastektomij celo spet povečuje, in sicer predvsem zaradi pretirane uporabe MRI dojk v diagnostiki pred začetkom zdravljenja, zaradi profilaktičnih mastektomij tudi pri sporadičnih rakih in vse boljših možnosti rekonstrukcij dojk po mastektomijah. Poznamo več tipov mastektomij. Pri enostavni mastektomiji kirurg odstrani žlezno-maščobno tkivo dojke, z ovojnico velike prsne mišice ali brez nje, 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 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. Slednja omogoča estetsko lepšo rekonstrukcijo in je onkološko varna.

Indikacije za enostavno mastektomijo so:

neugodno razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke, praviloma multicentričnost (ne multifokalnost) bolezni, vnetni rak dojk po predoperativnem sistemskem zdravljenju, nosečnost v prvem trimesečju,

kontraindikacije za pooperativno obsevanje, metastatski rak dojke (po sklepu multidisciplinarnega konzilija), profilaktična kirurgija iz genetskih razlogov.

Indikacije in kontraindikacije za mastektomijo z ohranitvijo kože:

Kadar opravimo istočasno še rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo.

Kontraindicirana je pri vnetnem raku dojk.

Indikacije in kontraindikacije za mastektomijo z ohranitvijo kože, kolobarja in bradavice:

Kadar opravimo istočasno rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo.

Kontraindikacije: pri vnetnem raku dojk, klinično prizadetem kompleksu kolobarja in bradavice, oddaljenosti mamografsko, UZ ali MRI vidnih sprememb manj kot 1 cm od kompleksa kolobarja in bradavice ali pri krvavem izcedku iz bradavice.

Kirurgija netipnih lezij dojk

Z uvedbo presejalne mamografije se je močno povečalo odkrivanje rakov še v t. i. predklinični fazi, ko je bolezen še netipna. Kirurško zdravljenje netipnih lezij dojk je tehnično in organizacijsko zahtevno in zahteva multidisciplinaren pristop različnih strokovnjakov, zato se lahko izvaja le v ustanovah, kjer je na voljo primeren tim strokovnjakov in potrebna oprema. Pri operacijah netipnih lezij dojk (za diagnostičen ali za terapevtski namen) uporabljamo specialne metode. Če želimo namreč odstraniti netipno spremembo, jo moramo pred operacijo označiti pod rentgensko, ultrazvočno ali magnetnoresonančno kontrolo. Opisane so številne tehnike za lokalizacijo netipnih tumorjev: injiciranja modrega barvila ali oglja, uporaba posebne žice za lokalizacijo, lokalizacije z radioizotopom, v novejšem času tudi s feromagnetnimi delci ali radarsko lokalizacijo. Lokalizacija z žico je še vedno danes najpogostejša

tehnika, ki se uporablja po svetu. V nekaterih centrih za pomoč pri odstranjevanju netipnih solidnih tumorjev uspešno uporabljajo tudi intraoperativno ultrazvok.

ROLL - Lokalizacija netipne lezije z izotopom

(ROLL – radioguided occult lesion localisation)

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo se po analizi lastnih podatkov odločili, da bo naša standardna metoda ROLL, ki je bila razvita v Milanu in prvič uporabljena pri nas leta 2001. Pri tej tehniki kirurg s pomočjo ročne gama kamere odstrani označeno radioaktivno tkivo dojke. Omenjena tehnika je v primerjavi z lokalizacijo z žico za kirurga tehnično enostavnejša in po naših podatkih omogoča manjše vzorce.

Za operacije neinvazivnih rakov ali za diagnostične operacije uporabljamo z nizko dozo ^{99}Tc označeni makroalbumin, ki ostane na mestu, kamor je bil vbrizgan.

SNOLL - Modifikacija metode ROLL za netipne invazivne rake

(SNOLL – sentinel node and occult lesion localisation)

Prilagojeno tehniko operacij netipnih rakov uporabljamo pri majhnih, netipnih invazivnih rakih, ko je potrebna tudi biopsija prve bezgavke. V tem primeru uporabljamo za označevanje enak koloid (nanokoloid), kot ga uporabljamo za biopsijo prve bezgavke: z radioaktivnim ^{99}Tc označen nanokoloid, ki (za razliko od makroalbumina) potuje po mezgovnicah do prve bezgavke.

Prihodnost kirurškega zdravljenja raka dojke

Prihodnost zaznamuje predvsem nadaljnja »deeskalacija« kirurškega zdravljenja, seveda pri skrbno izbranih indikacijah na podlagi rezultatov raziskav.

Kar zadeva kirurgijo raka dojke, prihaja predvsem možnost ponovne ohranitvene operacije pri ponovitvi raka v že zdravljeni dojki ter možnost ohranitvene operacije dojke pri multicentričnih tumorjih dojke.

Obetamo pa si tudi opustitev kirurškega zdravljenja v nekaterih primerih.

Opustitev kirurškega zdravljenja pri prognostično ugodnih neinvazivnih rakih

Neinvazivni raki so pogosto indolentna bolezen, ki ne bi zahtevala zdravljenja. Žal danes še ne zmoremo zanesljivo ločevati med tistimi, ki jih je treba zdraviti, in tistimi, ki jih ni treba. Potekajo raziskave, ki preučujejo, ali je v prognostično ugodnih skupinah zdravljenje mogoče varno opustiti.

Opustitev kirurškega zdravljenja v nekaterih okoliščinah po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju

Vse pogosteje ugotavljamo, da je ob neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju prišlo do popolnega patohistološkega odgovora, kar pomeni, da v ležišču tumorja ni več vitalnih tumorskih celic. Zato se postavlja vprašanje, ali je kirurška odstranitev v teh primerih sploh potrebna. Težava je v dovolj zanesljivi korelaciji med klinično, radiološko in igelno biopsijo ter kirurško biopsijo. Potekajo raziskave, pri katerih bolnicah bi operacijo po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju lahko opustili.

Zaključek

Kirurško zdravljenje ostaja eden od temeljnih stebrov zdravljenja raka dojke. Njegova vloga je različna glede na anatomske stadij in biologijo bolezni. Opazujemo lahko razvoj v vse bolj vsaki bolnici posebej prilagojeno zdravljenje, ki mu sledi tudi kirurgija. Obravnava raka dojke je zahtevna in zato sodi kirurško zdravljenje raka dojke v specializirane ustanove z multidisciplinarno obravnavo z dovolj velikim obsegom dela, usmerjeno izobraženih kadrom in ustrezno opremo.

Literatura

Curigliano G, Burstein HJ, Gnani M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, Denkert C, Poortmans P, Weber WP, Thürlimann B; St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023 Sep 6;34(9):1616-1627. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017. Epub ahead of print. PMID: 37683978.

Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497–555.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

<https://www.onko->

[i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf)

Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, Veronesi P, Viale G, Veronesi U. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86: 522–5.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–32.

Wylde Lynda, Marcopoulos Christos, Leidenius Marjut, Senkus-Konefka Elzbieta (eds). *Breast cancer management for surgeons : a European multidisciplinary textbook*. Cham: Springer International Publishing. 2018

Zgajnar J, Besic N, Frkovic-Grazio S, Hocevar M, Vidergar B, Renner M, Lindtner J. Radioguided excision of the nonpalpable breast cancer and simultaneous sentinel lymphnode biopsy using a single radiopharmaceutical: an original approach to accurate administration of the blue dye. *J Surg Oncol* 2003; 83: 48–50.

Boughey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV, McCall L, Haffty BG, Cuttino LW, Kubicky CD, Le-Petross HT, Giuliano AE, Van Zee KJ, Hunt KK, Hahn OM, Carey LA, Partridge AH. Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy in Patients With Multiple Ipsilateral Breast Cancer: Results From ACOSOG Z11102 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17):3184-3193. doi: 10.1200/JCO.22.02553. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36977292; PMCID: PMC10256355.

ŽGAJNAR, Janez. Kirurško zdravljenje raka dojk. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), et al. 34. onkološki vikend : ob 25-letnici Združenja za senologijo SZD : 25 let razvoja zdravljenja raka dojk v Sloveniji: dosednji uspehi in pogled naprej in državni program obvladovanja raka : zbornik : Bled, Rikli Balance Hotel, 25. in 26. november 2022. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut, 2022. Str. 87-94. ISBN 978-961-7029-51-2.

Kirurgija pazduhe

Andraž Perhavec

Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška
cesta 2, 1000 Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

V zadnjem desetletju je kirurgija pazdušnih bezgavk pri raku dojk doživela številne spremembe. Spremenilo se je prepričanje, da vsakršen zasevek v pazdušnih bezgavkah opravičuje disekcijo pazdušnih bezgavk. Po objavi rezultatov raziskav ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01 in AMAROS se je delež bolnic z disekcijo pazdušnih bezgavk močno zmanjšal. Raziskava ACOSOG Z0011 je dokazala, da lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo pri bolnicah z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama, če so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojk in obsevano celotno dojko. Raziskava IBCSG 23-01 je pokazala, da lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo pri bolnicah z izoliranimi tumorskimi celicami ali mikrozasavki v varovalni bezgavki, medtem ko je raziskava AMAROS pokazala, da obsevanje pazduhe zagotavlja enak področni nadzor boleznim kot disekcija pazdušnih bezgavk pri bolnicah z zasavki v varovalni bezgavki.

V zadnjih letih se je prizadevanje za deeskalacijo kirurškega zdravljenja preusmerilo na bolnice, ki so pričele zdravljenje z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem. Znano je, da lahko pri bolnicah brez zasavkov v pazdušnih bezgavkah varno opravimo biopsijo varovalne bezgavke. Znano pa je tudi, da pri eni do dveh tretjinah bolnic, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dokazali zasavke v pazdušnih bezgavkah, pričakujemo kompletni patološki odgovor. Zato se je biopsija varovalne bezgavke z odstranitvijo vsaj treh varovalnih bezgavk v zadnjih letih uveljavila tudi pri teh bolnicah. Z namenom zmanjšanja stopnje lažno negativnih varovalnih bezgavk so se uveljavile še druge minimalno invazivne metode odstranitve pazdušnih bezgavk pri teh bolnicah, ki jih pod skupnim

imenom imenujemo ciljana aksilarna disekcija. Pri tej metodi odstranimo tako varovalno bezgavko kot tudi označene, dokazano pozitivne bezgavke. Standardno zdravljenje pri bolnicah z ostankom bolezni v varovalni bezgavki ali označeni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju je še vedno disekcija pazdušnih bezgavk.

Preteklost

Disekcija pazdušnih bezgavk je bila več desetletij zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojke. Kot sestavni del radikalne mastektomije jo je opisal že Halsted pred več kot stoletjem. Pri disekciji pazdušnih bezgavk odstranimo prva dva ali vse tri nivoje pazdušnega maščevja. S posegom pridobimo odličen področni nadzor bolezni in prognostično informacijo o bolezni. Ker ima disekcija pazdušnih bezgavk številne neželene posledice (limfedem, omejena gibljivost rame, hipo- in parestezije, večja dovzetnost roke za okužbe in kronične bolečine), jo danes opravljamo vse redkeje. V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja se je kot alternativa začela uveljavljati biopsija varovalne (prve, sentinel) bezgavke, ki je pomenila velik korak k minimalnemu kirurškemu zdravljenju. Tehnika temelji na predpostavki, da prva bezgavka, v katero priteče limfa iz področja tumorja, dovolj natančno napove navzočnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Varovalno bezgavko identificiramo z uporabo radioaktivnega izotopa in modrila. V bližino tumorja nekaj ur pred operacijo vbrizgamo radioizotop ^{99}Tc , vezan na nanokoloid, ki po limfnih vodih potuje do varovalne bezgavke in se v njej nakopiči. Tik pred operacijo lahko kirurg vbrizga še modrilo. Radioaktivne bezgavke med operacijo kirurg poišče s sondo, pozoren pa je tudi na modro obarvane bezgavke.

Bolnicam, ki nimajo zasevkov v varovalni bezgavki, lahko varno prihranimo disekcijo pazdušnih bezgavk. Ob uvedbi biopsije varovalne bezgavke so vsem bolnicam z zasevkom v varovalni bezgavki opravili disekcijo pazdušnih bezgavk, saj je verjetnost za zasevke v nevarovalnih bezgavkah ob prizadeti varovalne bezgavke okrog 30 % in je odvisna od številnih dejavnikov (velikost zasevka v varovalni bezgavki, število prizadetih varovalnih bezgavk, širjenje

zasevka v okolno maščevje, velikost primarnega tumorja, navzočnost limfovaskularne invazije itd.). Številne raziskave so pokazale, da lahko pri izbranih bolnicah s prizadeto varovalne bezgavko disekcijo pazdušnih bezgavk varno opustimo.

Sedanjest

Pričetek zdravljenja s kirurgijo

V zadnjem desetletju ali dveh se je spremenilo prepričanje, da vsakršen zasevek v varovalni bezgavki opravičuje disekcijo pazdušnih bezgavk. Več randomiziranih multicentričnih raziskav je dokazalo, da lahko disekcijo pazdušnih bezgavk varno opustimo pri izbranih bolnicah s prizadeto varovalno bezgavko. V raziskavi IBCSG 23-01 so randomizirali bolnice s tumorji T1 in T2 z mikrozasevki v varovalni bezgavki v skupini z disekcijo pazdušnih bezgavk in brez nje. Rezultati po desetih letih spremljanja niso pokazali razlik v področnem nadzoru bolezni in preživetju brez ponovitve bolezni. Raziskava ACOSOG (angl. *The American College of Surgeons Oncology Group*) Z0011 je randomizirala bolnice z ohranitveno operacijo in načrtovanim obsevanjem celotne dojke zaradi tumorja T1 ali T2 z do dvema pozitivnima varovalnima bezgavkama v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in brez nje. Raziskava ni pokazala razlik v področnem nadzoru bolezni in preživetju brez ponovitve bolezni po desetih letih spremljanja. Raziskava AMAROS je randomizirala bolnice s tumorji T1 in T2 in zasevkom (vključene bolnice z izoliranimi tumorskimi celicami (ITC), mikro- in makrozasevki) v varovalni bezgavki v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in skupino z obsevanjem pazduhe. Po desetih letih spremljanja niso ugotovili razlik v področnem nadzoru bolezni in preživetju brez ponovitve bolezni. Delež bolnic z limfedemom je bil nižji v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z obsevanjem pazduhe.

Na podlagi teh raziskav danes ne opravimo disekcije pazdušnih bezgavk pri bolnicah z izoliranimi tumorskimi celicami ali mikrozasevki v varovalni bezgavki ne glede na tip operacije na dojki. Disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo tudi pri bolnicah z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama

(makrozasevki) brez širokega preraščanja kapsule bezgavke, ki so imele ohranitveno operacijo na dojki in obsevanje celotne dojke. Pri bolnicah z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama in opravljeno mastektomijo lahko namesto disekcije pazdušnih bezgavk ponudimo obsevanje pazduhe. Nedavne raziskave (RxPONDER, MonarchE), ki so preučevale učinkovitost dopolnilnega tarčnega zdravljenja z zaviralci PARP in CDK4/6, so imele enega izmed vključitvenih kriterijev tudi vsaj štiri prizadete pazdušne bezgavke. Poraja se vprašanje, ali je smiselna disekcija pazdušnih bezgavk z namenom odkriti več pozitivnih bezgavk in s tem izpolniti vključitvene kriterije za zdravljenje z novimi tarčnimi zdravili. Verjetnost, da ima bolnica s pozitivno varovalno bezgavko vsaj štiri pozitivne pazdušne bezgavke, je 8-14 %. Glede na relativno majhno verjetnost štirih ali več pozitivnih pazdušnih bezgavk in glede na veliko obolevnost po disekciji pazdušnih bezgavk se rutinska disekcija pazdušnih bezgavk s tem namenom ne priporoča oziroma je dopustna le pri skrbno izbranih bolnicah po sklepu multidisciplinarnega konzilija.

Pričetek zdravljenja z NST

Pri bolnicah, pri katerih pred pričetkom neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja nismo dokazali zasevkov v pazdušnih bezgavkah, opravimo biopsijo varovalne bezgavke. Številne raziskave so namreč pokazale, da je stopnja identifikacije varovalne bezgavke okrog 95 % in stopnja lažno negativnih varovalnih bezgavk 5–6 %, kar je primerljivo kot pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z operacijo.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje je omogočilo manjši kirurški poseg v pazduhi tudi pri bolnicah, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah. Znano je namreč, da pride pri eni do dveh tretjinah bolnic, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah, do popolnega patološkega odgovora boleznim v pazduhi. V tem primeru opravimo prilagojeno biopsijo varovalne bezgavke, tako da za označitev varovalne bezgavke uporabimo dvojno metodo (radioizotop in modrilo) in odstranimo vsaj tri varovalne bezgavke. Ugotovljeno je, da je stopnja lažno negativnih varovalnih bezgavk v tem primeru manj kot 10 %, kar je podobno kot pri

bolnicah, pri katerih smo zdravljenje začeli z operacijo in ne z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem. Z namenom dodatnega izboljšanja stopnje lažno negativnih primerov so se uveljavile še druge minimalno invazivne tehnike odstranitve pazdušnih bezgavk pri teh bolnicah, ki jih pod skupnim imenom imenujemo t. i. ciljana pazdušna disekcija (angl. *targeted axillary dissection*, TAD). Pri tej metodi odstranimo tako varovalno bezgavko kot tudi označene, dokazano pozitivne bezgavke. Poznamo različne metode označitve dokazano pozitivnih bezgavk. V eno skupino sodijo s sponkami (angl. *clips*) ali s t. i. semeni označene bezgavke, v drugo skupino pa s pigmentom označene bezgavke. V obeh primerih dokazano pozitivno bezgavko označimo pred pričetkom neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja in jo odstranimo med operacijo skupaj z varovalno bezgavko. Tako biopsija treh varovalnih bezgavk kot ciljana pazdušna disekcija nam omogočata ohranitev pazdušnih bezgavk pri približno 40 % bolnicah, ki bi jim morali opraviti disekcijo pazdušnih bezgavk, če ne bi prejemale neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja. Standardno zdravljenje pri bolnicah z ostankom bolezni v varovalni bezgavki ali označeni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju je disekcija pazdušnih bezgavk.

Prihodnost

Pričetek zdravljenja s kirurgijo

V raziskavo ACOSOG Z0011 so bile vključene le bolnice, ki so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojke in nato obsevano celotno dojko. Odločitvi za takšne vključitvene kriterije je botrovalo dejstvo, da je po ohranitveni operaciji potrebno še obsevanje dojke, pri katerem pa zaradi tangencialnega vpada žarkov hkrati obsevamo tudi spodnji del pazduhe. Bolnice z mastektomijo, pri katerih obsevanje ni vedno potrebno, niso bile vključene v raziskavo. Zato ni jasno, ali lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo tudi pri bolnicah po mastektomiji, če sta prizadeti do dve varovalni bezgavki. Odgovor na to vprašanje bosta dali raziskavi SENOMAC (angl. *Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: Omission of Axillary Clearance After Macrometastases*) in POSNOC (angl. *POsitive Sentinel NODe: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance*

or axillary radiotherapy). Raziskava SENOMAC randomizira bolnice z do dvema pozitivnima varovalnima bezgavkama v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in brez nje; za vključitev so primerne tako bolnice z ohranitveno operacijo na dojki kot mastektomijo. Raziskava POSNOC pa randomizira bolnice z do dvema prizadetima varovalnima bezgavkama v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk ali obsevanjem pazduhe in skupino brez nadaljnjega zdravljenja pazduhe; tudi v to raziskavo so vključene tako bolnice z ohranitveno operacijo kot mastektomijo. Pričakujemo lahko, da bomo na podlagi rezultatov omenjenih raziskav, ki jih pričakujemo čez nekaj let, lahko nadalje zmanjšali delež bolnic z disekcijo pazdušnih bezgavk.

Zaradi čedalje manjših deležev ponovitev bolezni v pazduhi, kljub čedalje manj agresivnemu kirurškemu zdravljenju pazduhe, se je začelo pojavljati vprašanje, ali lahko varno opustimo kakršenkoli poseg v pazduhi (tudi biopsijo varovalne bezgavke) pri izbranih bolnicah. Obetavni so rezultati nedavne randomizirane raziskave SOUND (angl. *Sentinel node vs observation after axillary ultrasound*). Raziskava je randomizirala bolnice z enostranskim rakom dojk velikosti do dva cm brez kliničnih in ultrazvočnih znakov prizadetosti pazdušnih bezgavk, za katere je bila predvidena ohranitvena operacija dojke in pooperativno obsevanje, v skupino z biopsijo varovalne bezgavke in brez nje. Rezultati so pokazali enako 5-letno preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni in enak delež izoliranih ponovitev v pazduhi v obeh skupinah. Pričakujemo lahko, da bo na podlagi rezultatov te raziskave opustitev biopsije varovalne bezgavke pri skrbno izbranih bolnicah kmalu vključena v mednarodne smernice.

Pri bolnicah z dokazanimi zasevki v pazdušnih bezgavkah, pri katerih pričnemo zdravljenje s kirurgijo, je standardno zdravljenje disekcija pazdušnih bezgavk že od samih začetkov kirurškega zdravljenja raka dojk. V bodoče si lahko nadejamo manjšega obsega kirurškega zdravljenja v pazduhi in s tem manjše obolevnosti tudi pri teh bolnicah. Oblikovala se je namreč metoda t. i. prilagojene kirurgije pazduhe (angl. *Tailored Axillary Surgery, TAS*), pri kateri odstranimo bezgavko, ki je verificirano pozitivna in označena s klipom, varovalne bezgavke in tipne, klinično sumljive bezgavke. Klinično pozitivna pazduha tako postane klinično negativna. Raziskava TAXIS (angl.

Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer) randomizira bolnice, pri katerih smo napravili prilagojeno kirurgije pazduhe, v skupino z disekcijo pazdušnih bezgavk in obsevanjem ter skupino s samo obsevanjem in tako skuša ugotoviti varnost metode. Načrtovano je, da bo vključevanje bolnic potekalo do leta 2025, prve rezultate pa pričakujemo leta 2029.

Pričetek zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem

Standardno zdravljenje bolnic s kakršnikoli zasevkom v varovalni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju je disekcija pazdušnih bezgavk. Biologija zasevka v varovalni bezgavki po zdravljenju z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem je namreč drugačna kot pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z operacijo, saj je takšen zasevek odporen na že prejeta zdravljenja. Pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z operacijo in imajo majhno tumorsko breme v varovalni bezgavki (mikrozasevki ali izolirane tumorske celice - ITC), je verjetnost za zasevke v preostalih bezgavkah 10–20 %. Kot rečeno, lahko pri teh bolnicah disekcijo pazdušnih bezgavk varno opustimo. Drugače je pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje pričeli z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem in imajo pozitivno varovalno bezgavko, saj verjetnost dodatno pozitivnih (nevarovalnih) bezgavk pri teh bolnicah presega 50 % in ni odvisna od velikosti zasevkov v varovalni bezgavki. Kmalu bodo na voljo rezultati retrospektivne multicentrične raziskave ICARO. Namen te raziskave je ugotoviti rezidualno bolezen v nevarovalnih bezgavkah pri bolnicah z izoliranimi tumorskimi celicami v varovalni bezgavki ali s klipom označeni bezgavki po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju in ugotoviti področni nadzor boleznih glede na nadaljnje področno zdravljenje (disekcija pazdušnih bezgavk, obsevanje ali nič). Potekajo so še druge raziskave, s katerimi skušamo ugotoviti, ali lahko disekcijo pazdušnih bezgavk opustimo tudi pri izbrani populaciji bolnic s pozitivno varovalno bezgavko po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju.

Literatura

1. Thompson LJ, Wright GP. Contemporary approaches to the axilla in breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2023;225(2):583-7.
2. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA oncol*. In press 2023.
3. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi G, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-93.
4. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauve N, Straver ME, van de Velde CJH, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2159-65.
5. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(10):918-26.

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 kadilke 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

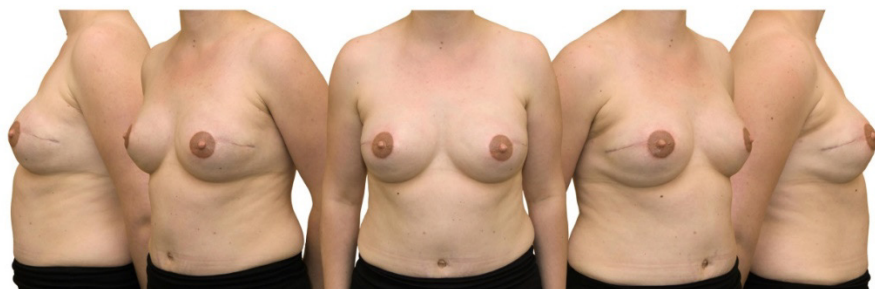
Novo dojko lahko napravimo tudi s tujim materialom, s tkivnimi razširjevalci, s katerimi raztegnemo kožo prsnega koša, in s silikonskimi vsadki, enakimi, kot se uporabljajo v estetski kirurgiji povečave dojk. Tovrstno rekonstrukcijo lahko opravimo v eni stopnji ali pogosteje v dveh stopnjah (single-stage 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 odvezanih 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 tkivni 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, anatomske 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 anatomske 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 kolobarjem 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 odmrtnje 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 odmrtnje 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.

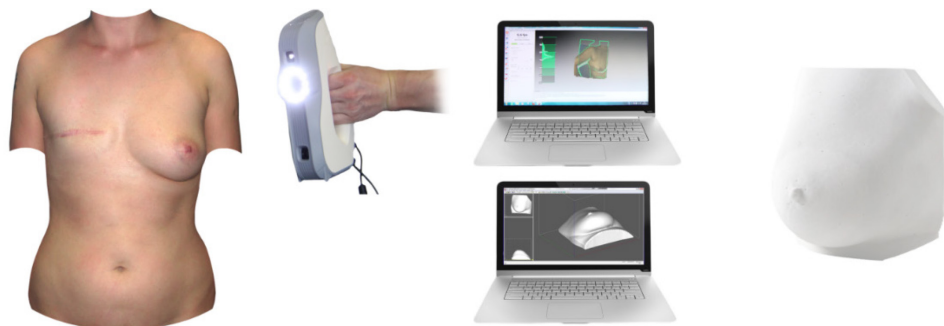


Slika prikazuje enostopenjsko rekonstrukcijo z natančno izbranimi silikonskimi vsadki. V zgornji vrsti je zdrava nosilka mutacij gena *BRCA1*, v drugi vrsti pa končni rezultat po enostopenjski rekonstrukciji z anatomsko oblikovanim silikonskim vsadkom. Rez je skrit v gubi pod dojko.

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 hitrejšo 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 kirurgh 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 tromb. 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 leččim 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, Hočevnar M, Ahčan U. Sodobno kirurško zdravljenje raka dojke: metode rekonstrukcije po ohranitveni kirurgiji in po mastektomiji. *Zdrav Vest* 2011; 80: 127-36.
4. [Ahcan U](#), [Bracun 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

Tanja Marinko^{1,2}

¹Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

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

O obsevanju dojke se odločamo glede na razširjenost bolezni, histološke lastnosti tumorja, 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 preraščene področne bezgavke.

Zdravljenje z obsevanjem traja večinoma tri tedne. Najpogosteje se odločimo za hipofrakcioniran način obsevanja in obsevamo s 15- do 16-dnevnimi odmerki sevanja, pet dni na teden. Pri starejših bolnicah se lahko odločimo za ultrahipofrakcioniran način obsevanja in obsevamo v petih odmerkih sevanja. Običajno obsevamo celo dojko, pri nekaterih bolnicah pa obsevamo samo predel dojke, v katerem je ležal tumor. Pri nekaterih starejših bolnicah lahko dopolnilno obsevanje po ohranitveni operaciji opustimo. Za izvedbo obsevanja uporabljamo najmodernejše obsevalne tehnike, ki jih pri bolnicah z rakom leve dojke kombiniramo s tehniko obsevanja v globokem zadržanem vdihu.

Uvod

Zdravljenje z obsevanjem ali radioterapija je eden od treh temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojk. Dopolnilno ali pooperativno obsevanje, kot že ime pove, dopolni izid operacije in omogoča boljši končni izid onkološkega zdravljenja. Z obsevanjem želimo uničiti morebitne tumorske celice, ki so po operaciji ostale v operirani dojki ali prsni steni oziroma v bezgavčnih ložah ob oboleli dojki. Da bi preprečili hujše poškodbe zdravih tkiv, je treba celotni predpisani odmerek sevanja razdeliti v več manjših dnevni odmerkov sevanja. Zdrave celice si namreč med dvema obsevanjema opomorejo oziroma morebitne majhne poškodbe popravijo, rakave celice pa te sposobnosti nimajo in zato propadejo. Pomembno je, da zdravljenje z obsevanjem poteka brez prekinitev, saj je sicer verjetnost, da bodo tudi rakave celice uspele popraviti nastale poškodbe, večja.

Z dopolnilnim obsevanjem zdravimo neinvazivne in invazivne rake dojk.

Indikacije za dopolnilno obsevanje neinvazivnega raka dojk

Zaradi presejanja zdrave populacije žensk med 50. in 69. letom je v zadnjih letih naraslo število novoodkritih neinvazivnih rakov dojk. Večinoma jih zdravimo z ohranitveno operacijo dojk, ki ji sledi pooperativno obsevanje. Pri bolnicah, ki so imele zaradi tumorja dojko odstranjeno 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 ponovitev za neinvazivni rak dojk, pri polovici pa za invazivni rak 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. Za pooperativno obsevanje se odločimo večinoma pri vseh bolnicah, ki so bile zdravljene z ohranitveno operacijo dojke. Izjema so bolnice, starejše od 65 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, vendar je tveganje za lokalno ponovitev višje, ni pa razlik v preživetju.

Bolnicam, ki so bile zdravljene z odstranitvijo cele dojke, priporočamo dopolnilno obsevanje, če je odstranjen tumor meril več kot 5 cm oziroma če so bile v istostranski pazduhi prisotne več kot tri s tumorjem preraščene bezgavke. Pri bolnicah, ki so imele v pazduhi eno do tri s tumorjem preraščene bezgavke, tumor pa je meril manj kot 5 cm, se o dopolnilnem obsevanju odločamo 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

Za izvedbo dopolnilnega obsevanja bolnic z rakom dojk uporabljamo najmodernejše obsevalne tehnike. Najpogosteje uporabljamo tako imenovano tridimenzionalno konformno tehniko obsevanja (3D CRT, 3D Conformal

Radiation Therapy), pogosto pa tudi intenzitetno modulirajočo tehniko (IMRT, *Intensity-Modulated Radiation Therapy*). Pri bolnicah z rakom leve dojke obe tehniki kombiniramo s tehniko obsevanja v globokem zadržanem dihu (DIBH, *Deep Inspiration Breath Hold*), ki omogoča boljšo zaščito srca med obsevanjem. Obsevanje večinoma poteka ambulantno, če bolničino splošno zdravstveno stanje tega ne dopušča, pa bolnišnično.

Za dopolnilno obsevanje uporabljamo različne sheme zdravljenja, ki jih prilagodimo bolnici in njeni bolezni. Najpogosteje se odločimo za hipofrakcioniran način obsevanja in uporabimo 15 do 16 frakcij z dnevnim odmerkom 2,67 Gy, ki je v primerjavi s shemo, ki uporablja standardno frakcionacijo (25 x 2 Gy), glede na rezultate raziskav enako učinkovit, primerljiv pa tudi glede na morebitne neželene učinke zdravljenja.

Pri starejših bolnicah se ob upoštevanju kriterijev, opisanih v kliničnih smernicah, lahko odločimo za ultrahipofrakcioniran način obsevanja in jih obsevamo v petih odmerkih, ki jih apliciramo pet dni zapored ali pa 1- do 2-krat tedensko.

Po ohranitveni operaciji dojke običajno obsevamo celo dojko. Pri bolnicah, ki izpolnjujejo ustrezne kriterije, lahko obsevamo samo predel dojke, kjer je ležal tumor, kar imenujemo parcialno obsevanje dojke (PBI, *Partial Breast Irradiation*). Za lokoregionalno obsevanje se odločimo, če so bile pri operaciji dojke odstranjene tudi s tumorjem preraščene pazdušne bezgavke ali pa so bile le-te prisotne že pred uvedbo predoperativnega systemskega zdravljenja. V teh primerih poleg dojke oziroma prsne stene obsevamo še istostranske bezgavke ob ključnici, pogosto pa tudi istostranske bezgavke ob prsnici.

Dodatni odmerek sevanja na ležišče tumorja (Boost)

Pri mlajših bolnicah ter pri bolnicah s tumorjem, ki je bil odstranjen tesno v zdravo, obsevamo ležišče tumorja z dodatnim odmerkom sevanja (*Boost*), ki ga lahko apliciramo bodisi po zaključenem obsevanju dojke (zaporedni dodatek doze na ležišče tumorja) ali pa sočasno z obsevanjem dojke (sočasni integrirani dodatek doze na ležišče tumorja – SIB, *simultaneous integrated boost*). Dodaten obsevalni odmerek na ležišče tumorja je po biološki učinkovitosti primerljiv

standardnemu odmerku sevanja 5- do 8-krat z Gy, v klinični praksi pa uporabljamo več različnih hipofrakcioniranih obsevalnih shem. Z dodatnim obsevanjem ležišča tumorja zmanjšamo možnost lokalne ponovitve tumorja, ne vplivamo pa na preživetje.

Kombiniranje dopolnilnega obsevanja in sistemskega zdravljenja

Moderno multimodalno zdravljenje raka dojke vključuje različne vrste sistemskega zdravljenja, za katere se odločimo glede na podtip raka dojke in obseg bolezni. Nekatere vrste sistemskega zdravljenja lahko glede na rezultate raziskav varno kombiniramo z obsevanjem, kot na primer hormonsko zdravljenje, imunoterapijo in anti-HER2 zdravljenje. Drugih vrst sistemskega zdravljenja, ki jih trenutno uporabljamo za zdravljenje nerazsejanega raka dojke, ne kombiniramo z obsevanjem, bodisi ker je sočasna toksičnost obeh vrst zdravljenj prevelika ali pa za varno sočasno zdravljenje še nimamo dovolj dokazov. Z dopolnilnim obsevanjem začnemo tri do štiri tedne po zaključeni kemoterapiji, dopolnilno zdravljenje s kapecitabinom, olaparibom ali zaviralci CDK4/6 pa začnemo po zaključenem obsevanju.

Neželeni učinki zdravljenja z obsevanjem

Obsevanje je lokalno zdravljenje, zato se morebitni neželeni učinki zdravljenja pojavijo na področju, ki ga obsevamo. Najpogostejši akutni neželeni učinek je radiodermatitis, ki je običajno blago izražen. Na izraženost radiodermatitisa vpliva velikost dojke, vlažnost kože, pridruženo sistemsko zdravljenje ter individualen odziv kože na obsevanje. Izjemno redki neželeni učinki obsevanja so radiacijski pneumonitis, perikarditis ter sekundarni tumorji v obsevanem področju. Pri obsevanju v področju srca je verjetnost za kasne posledice na srcu, predvsem za ishemično bolezen srca, večja. Uporaba sodobnih tehnik obsevanja, kot je na primer obsevanje v globokem zadržanem vdihu, omogoča, da je tveganje za kasne zaplete na srcu zaradi obsevanja kar najmanjše.

Zaključek

Dopolnilno obsevanje je eden temeljnih načinov zdravljenja bolnic z rakom dojk, ki pomembno zmanjša možnost lokalne ponovitve bolezni, pri invazivnem raku dojk pa vpliva tudi na preživetje. Moderne tehnike in sheme zdravljenja z obsevanjem omogočajo, da način obsevanja prilagodimo bolnici ter s tem pomembno zmanjšamo izraženost morebitnih neželenih učinkov zdravljenja.

Literatura

1. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Elektronska izdaja. Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf (18. 10. 2023)
2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines): Breast cancer, version 4.2023. Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (18. 10. 2023)
3. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
4. 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 (18.10.2023)
5. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N; St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer – A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 30 June 2023; 18 (3): 213–222. <https://doi.org/10.1159/000530584>
6. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. 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;378:1707-1716.

Obsevanje pri razsejanem raku dojk

Doc. dr. Ivica Ratoša, dr. med.^{1,2}

¹Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Rak dojk predstavlja eno najpogostejših indikacij za obsevanje v razvitih državah. Izvedba obsevanja je možna z različnimi obsevalnimi tehnikami ter njihovimi kombinacijami. Ko so prisotni oddaljeni zasevki oziroma je rak lokalno in/ali področno napredoval, s paliativnim obsevanjem učinkovito, hitro in z minimalnimi neželenimi učinki zmanjšamo ali odpravimo simptome. Pri skrbno izbranih bolnicah z manjšim obsegom oddaljenih zasevkov in dobrim stanjem zmogljivosti lahko z obsevanjem visoke natančnosti dosežemo dober področni nadzor bolezni.

Uvod

Ob postavitvi diagnoze je večina rakov dojk zgodnjega stadija in le okrog 5 % je primarno razsejanih. Kljub lokalnemu in sistemskemu zdravljenju pa pri približno 20–30 % bolnic z rakom dojk med sledenjem odkrijemo oddaljeno ponovitev bolezni. Srednje preživetje bolnic z razsejanim rakom dojk je odvisno od histopatoloških značilnosti tumorja ter odziva razsejane bolezni na sistemsko zdravljenje in znaša okoli eno leto pri trojno negativnem raku ter 4–5 let pri hormonsko odvisnem in HER2-pozitivnem raku dojk. S paliativnim obsevanjem lahko učinkovito, relativno hitro in z minimalnimi neželenimi učinki zmanjšamo ali odpravimo simptome napredovalega primarnega tumorja ali zasevkov kjerkoli v telesu ter izboljšamo kakovost življenja. Ko se odločamo o višini in številu obsevalnih odmerkov, vedno upoštevamo klinično stanje zmogljivosti bolnice, obsežnost metastatske bolezni, druge pridružene bolezni, sočasno sistemsko zdravljenje in vsa dosedanja morebitna obsevanja.

Kostni zasevki

Rak dojk najpogosteje zaseva v kosti. Pri približno 70 % vseh bolnic z razsejano obliko raka dojk med obravnavo bolezni ugotovimo kostne zasevke. Za potrditev diagnoze kostnih zasevkov raka dojk se priporoča scintigrafijo skeleta in računalniško tomografijo (CT). Kot dodatni preiskavi prihajata v poštev tudi magnetnoresonančna preiskava (MR) in pozitronska emisijska tomografija (PET-CT). Z obsevanjem lahko izboljšamo simptome bolečine (bodisi popolnoma, bodisi bolnica zmanjša odmerek protibolečinskih zdravil). Za nezapletene boleče kostne zasevke (brez patološkega zloma, brez grozečega patološkega zloma ali brez mehkotivne komponente, ki pritiska na živčne strukture ali hrbtenjačo) je metaanaliza dokazala, da je protibolečinski učinek enega obsevalnega odmerka (1×8 Gy) ekvivalenten daljšim predpisanim odmerkom, kot sta 5×4 Gy ali 10×3 Gy. Klinični odgovor lahko pričakujemo pri 60–80 % bolnikov v treh do štirih tednih po zaključku paliativnega obsevanja. Pri približno četrtini bolnikov pa bolečina popolnoma preneha. Ponovitev obsevanja predhodno že obsevanega mesta protibolečinsko deluje pri približno 50–70 % bolnikov. Klinični tarčni volumen je osnovan na podlagi dolgoletnih izkušenj v radioterapiji in običajno zajema prizadeto kostnino z varnostnim robom (**Slika 1**).

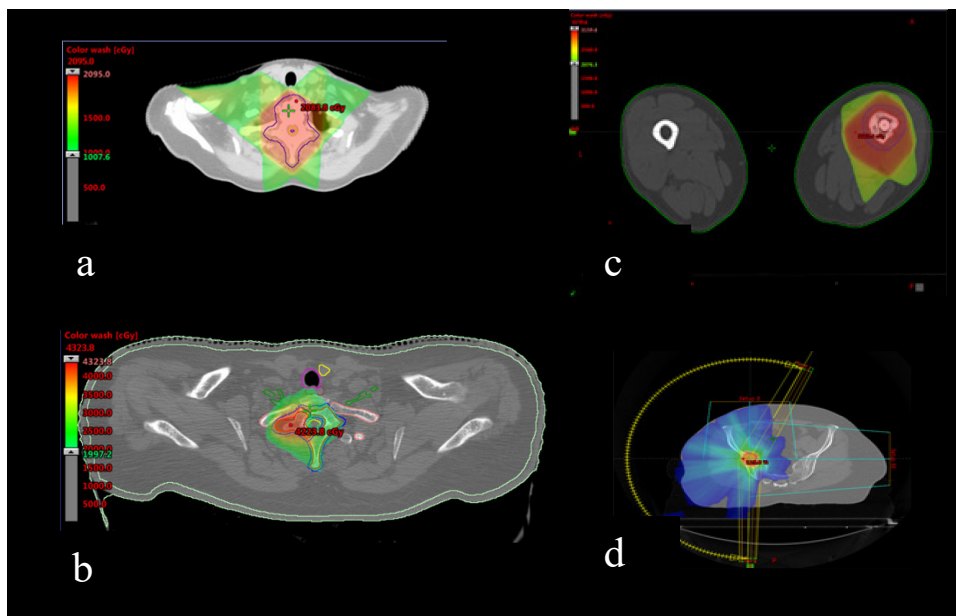
Namen obsevanja in predpisi doz za kostne zasevke so predstavljeni v **Tabeli 1**. Pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti in hudimi bolečinami se velikokrat odločimo za enostavnejše dvo-dimenzionalne obsevalne tehnike, predvsem zato, ker so časovno in stroškovno učinkovite, saj lahko pripravo na obsevanje in izvedbo obsevanja izpeljemo v nekaj urah. Kompleksnejše tehnike obsevanja (tridimenzionalno konformno obsevanje, 3D-CRT, volumetrična ločna radioterapija, VMAT in stereotaktično obsevanje, SBRT) so primerne predvsem za bolnike z dobrim telesnim stanjem zmogljivosti, daljšo pričakovano življenjsko dobo.

Tabela 1: Namen obsevanja in predpisi doz za kostne zasevke.

Kostni zasevki	<ul style="list-style-type: none">- Zapleteni (patološki zlom, pritisk na živčne strukture ali hrbtenjačo).- Nezapleteni (z ali brez bolečine, ni nevarnosti patološkega zloma).
Namen obsevanja	<ul style="list-style-type: none">- Zmanjšanje ali odprava bolečine.- Re-mineralizacija kostnine ob grozečem patološkem zlomu kosti.- Izboljšanje ali preprečitev nastanka nevroloških simptomov.- Zmanjšanje možnosti napredovanja zasevka oziroma izboljšanje področnega nadzora bolezni po kirurški oskrbi (stabilizacija nestabilnih zlomov kosti, vertebroplastika, po dekompresiji hrbtenjače, ...).
Predpis doze	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy 1 x 18–24 Gy**, 3 x 10 Gy**, 5 x 6–7 Gy**

Opomba: *Predpis doze za stereotaktična obsevanja kostnih zasevkov.

Slika 1: Prikaz obsevalnih načrtov paliativnega obsevanja kostnih zasevkov: (a) tridimenzionalno konformno obsevanje spinalnega zasevka, (b) stereotaktično obsevanje zasevka ob vretencu; (c) tridimenzionalno obsevanje kostnih zasevkov dolgih kosti, (d) stereotaktično obsevanje zasevka v področju desne črevnice. Rdeča barva označuje visokodozno območje, modra in zelena pa nizkodozno.



Na obsevanje pomislimo tudi pri zasevkih, ki ne povzročajo simptomov: ko obstaja povečano tveganje za patološki zlom in pri bolnicah z omejenim obsegom bolezni (t. i. oligometastatska bolezen). Če ob kostnih zasevkih pomislimo tudi na utesnitev (kompresijo) hrbtenjače (**Slika 2**), poskušamo diagnostiko in zdravljenje izpeljati v 24 urah, saj gre za urgentno stanje zaradi možnih nepopravljivih nevroloških posledic. Na kompresijo hrbtenjače pomislimo pri vseh bolnicah z rakom dojk, ki imajo naslednje simptome in znake: bolečina, nestabilnost pri hoji, mišična šibkost, odrevenelost, parestezije, izguba občutka za dotik in avtonomna disfunkcija (črevo, sečni mehur). Standardno zdravljenje je kombinacije operativnega posega (dekompresija hrbtenjače, stabilizacija hrbtenice...) in obsevanja, če operacija ni izvedljiva, pa samo obsevanje, ki izboljša ali prepreči nastanek nevroloških simptomov.

Slika 2: Zasevek raka dojk, ki utesnjuje hrbtenjačo.



Zasevki v visceralnih organih in mehkih tkivih

Zasevki lahko praktično kjerkoli v telesu povzročajo simptome zaradi njihove velikosti ali pritiska na bližnje organe/velike žile: bolečina, kašelj in dispneja, disfagija, krvavitev, dvojni vid, obstrukcija žolčevodov in zlatenica, redkeje tudi sindrom zgornje vene kave. Za krajši način obsevanja se lahko odločimo pri bolnicah s slabo prognozo in slabšim stanjem zmogljivosti. Ko je prognoza boljša, običajno izberemo daljši način obsevanja (**Tabela 2**). Krvavitev je pogosta pri kožnih zasevkih in primarnih, neoperiranih tumorjih z razjedo (ulceracijo) kože. Če operacija (t. i. higienska ablacija) tehnično ni izvedljiva, oziroma obstajajo drugi razlogi proti, je možno obsevanje lokalno in regionalno napredovalega tumorja (**Slika 3a**).

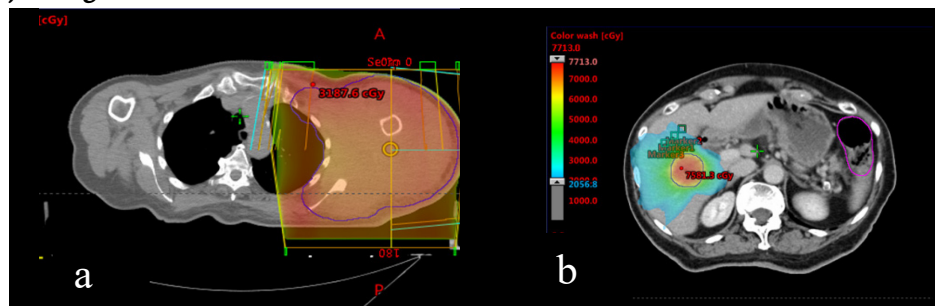
Tabela 2: Namen obsevanja in predpisi doz za zasevke v visceralnih organih in mehkih tkivih.

Zasevki ali primarni tumor	- Kožni zasevki, bezgavke, visceralni zasevki. - Primarni tumor dojke.
Namen obsevanja	- Zmanjšanje ali odprava bolečine. - Zaustavitev krvavitve. - Zmanjšanje možnosti napredovanja zasevka oziroma izboljšanje področnega nadzora bolezni z ali brez kirurške oskrbe (vstavitev stenta, ...).
Predpis doze (zasevki)	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 14–15 x 2,5 Gy 3 x 15–18 Gy**, 5 x 6–11 Gy**
Predpis doze (primarni tumor)	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 5–6 x 4–6 Gy* 15–20 x 2,67 Gy

Opombe: *vsak dan, enkrat ali dvakrat tedensko – odvisno od stanja zmogljivosti bolnice; **običajen predpis doze za SBRT jetrnih ali pljučnih zasevkov.

Pri nekaterih bolnicah z oligometastatsko boleznijo obsevamo pljučne in jetrne zasevke z obsevanjem visoke natančnosti (SBRT) z namenom dobrega področnega nadzora (**Slika 3b**).

Slika 3: Prikaz obsevalnih načrtov paliativnega obsevanja: a) primarnega, lokoregionalno napredovalega tumorja in b) stereotraktično obsevanje jetrnega zasevka.



Možganski zasevki in zasevki na možganskih ovojnicah

Ocenjeno je, da se zasevki v centralnem živčnem sistemu (CŽS) pri bolnicah z rakom dojke pojavijo v 20–40 %, tudi pozno po zaključenem prvem zdravljenju. Pomembno vplivajo na kakovost življenja (bolečine, slabost, bruhanje, slabše stanje zmogljivosti, pareza ali plegija, epileptični napadi, nesamostojnost, govor, kognitivne funkcije), vedênje ter preživetje bolnikov. Možna zdravljenja so naslednja: operacija, stereotaktična radiokirurgija (SRS) v enem ali več odmerkih, obsevanje celotne glave/CŽS z ali brez ščitjenja hipokampusa, sistemsko zdravljenje, kortikosteroidi za zmanjševanje obtumorskega edema (običajno deksametazon) in kombinacije teh metod.

Za kirurško odstranitev zasevkov se odločimo skoraj vedno takrat, ko ima bolnica življenjsko ogrožujoče simptome (npr. hidrocefalus), ko gre za večji zasevek (pritisk tumorske mase, na primer pri zasevkih, večjih od 4 cm) in ko je pomembna histopatološka diagnoza zasevka. Ko je zasevkov v CŽS manj, bolnica je v dobrem statusu zmogljivosti in ima tudi manjši obseg bolezni zunaj CŽS, postopamo nekoliko drugače. Ob manjšem številu zasevkov je možna kirurška odstranitev, po kateri se priporoča dodatno zdravljenje ležišča zasevka s stereotaktično radiokirurgijo (boljši področni nadzor). Dodatno obsevanje celotne glave (po stereotaktični radiokirurgiji ali metastazektomiji) sicer zmanjša stopnjo lokalne ponovitve bolezni (potencialno deluje na mikrozasevke v CŽS), manj je tudi nevroloških vzrokov smrti, vendar vpliva na nevrokognitivni upad, ne izboljša funkcionalne neodvisnosti bolnic in ne podaljša celotnega preživetja.

Na preživetje bolnic z možgnaskimi zasevki vpliva število in obsežnost možganskih zasevkov, zasevki na možganskih ovojnicah (karcinoza mening), vrsta tumorja, obseg bolezni izven CŽS, dostopnost sistemskega zdravljenja, ki ima aktivnost tudi v CŽS, ter starost in stanje zmogljivosti bolnice, kar je vse pomembno tudi pri izbiri zaporedja in obsega zdravljenja. Z obsevanjem predvidevamo dober intrakranialen nadzor bolezni, izboljšanje nevroloških simptomov in kakovosti življenja (**Tabela 3**).

Tabela 3: Namen obsevanja in predpisi doz za zasevke v centralnem živčnem sistemu.

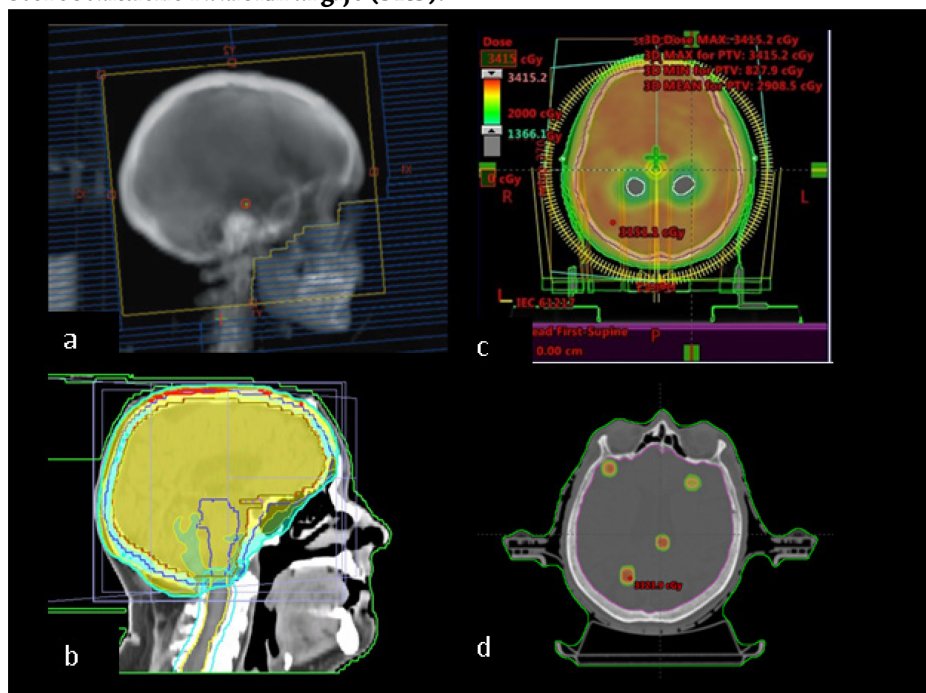
Možganski zasevki	- Možganski zasevki - Zasevki na možganskih ovojnicah
Namen obsevanja	- Izboljšanje intrakranialnega nadzora bolezni (izboljšanje ali preprečitev nastanka nevroloških simptomov). - Po operaciji možganskih zasevkov se z obsevanjem dodatno zmanjša možnost napredovanja zasevka in s tem poveča verjetnost področnega nadzora bolezni. - Izboljšanje kakovosti življenja.
Obsevanje celotne glave	5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy
Obsevanje celotne glave z zaščito hipokampusa	10 x 3 Gy
SRS*	< 2 cm: 1 x 20–24 Gy 2–2,9 cm: 1 x 20–24 Gy ali 3 x 9 Gy ali 5 x 6 Gy ≥ 3–4 cm: 3 x 9 Gy ali 5 x 6 Gy

Opombe: SRS = stereotaktična radiokirurgija; * stereotaktična radiokirurgija je izjemoma priporočena pri zasevkih, ki so večji od 6 cm.

Zasevki na možganskih ovojnicah pomenijo slabo prognozo in zmanjšano kakovost življenja. Tumorske celice se nahajajo praktično vzdolž celotne možgansko-hrbtenjačne tekočine (livorja). Obsevanje v teh primerih izboljša simptome. V klinični tarčni volumen poleg velikih in malih možgan ter možganskega debla zajamemo še kribrozno lamino in subarahnoidne cisterne. Spodnji rob obsevalnega polja tipično sega do spodnjega roba drugega vratnega vretenca (**slika 4a**). Za obsevanje celotne cerebro-spinalne osi se ne odločamo zaradi možnih neželenih učinkov na kostni mozeg.

Za obsevanje celotne glave se odločimo le še izjemoma – ko so znani številni in obsežni možganski zasevki in je bolnica v slabšem stanju zmogljivosti, saj želimo predvsem ublažiti simptome (**Slika 4b**). Če je možno, obsevanje celotne glave izvedemo z zaščito hipokampusa (**Slika 4c**) in dodatkom memantina pri bolnicah, ki so brez karcinoze mening, ki niso primerne za stereotaktično radiokirurgijo in je najbližji zasevek oddaljen več kot 5 mm od hipokampusa ter imajo predvideno prognozo ≥ 4 mesece. Z uporabo moderne tehnologije in linearnih pospeševalnikov, ki to omogočajo, število možganskih zasevkov ni več omejitev za izvedbo stereotaktične radiokirurgije (**Slika 4d**).

Slika 4: Prikaz dozne razporeditve pri paliativnem obsevanju možgan zaradi a) difuzne karcinoze mening, b) številnih možganskih zasevkov, c) obsevanje celotne glave s ščitjenjem hipokampusa in d) primer obsevalnega načrta stereotaktične radiokirurgije (SRS).



Izbor asimptomatskih bolnic za primarno tarčno zdravljenje, ki deluje na zasevke v CŽS (in s tem odložitev lokalnega zdravljenja), vključuje skrbno

pretehtanje več dejavnikov, med njimi so pomembni predvsem velikost, lokacija in število možganskih zasevkov, pričakovan odziv zasevkov na sistemsko zdravljenje, obseg ekstrakranialne bolezni, dostopnost skrbnega spremljanja z intervalnim MRsl-ikanjem glave.

Oligometastatska bolezen

Oligometastatski rak dojk je heterogena skupina bolezni z intrinzično biološko raznolikostjo in je podobno kot oligometastatska bolezen drugih primarnih rakov definirana kot vmesno stanje (metastatska bolezen z majhnim bremenom) med omejenim in razširjenim rakom. Z izrazom "oligometastatski" najpogosteje označimo manjši obseg razsejane bolezni (obstaja več različnih definicij), ko je bolezen omejena na en ali dva organa in število zasevkov je nizko (≤ 5), kar velja skoraj za vsako peto bolnico z metastatskim rakom dojk (17 %). Bolnice z oligometastatsko boleznijo imajo večinoma dobro prognozo v primerjavi z bolnicami, pri katerih so zasevki številni in obsežni, opazovano preživetje je veliko daljše, znaša 10–15 let ali več, kar nakazuje na biološko raznolikost oligometastatske bolezni v primerjavi s polimetastatsko boleznijo.

Na podlagi klasifikacije Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (ESTRO) in Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC) oligometastatsko bolezen razdelimo v novonastalo, ponovljeno ali inducirano oligometastatsko bolezen. V klinični praksi nekatere bolnice z rakom dojk in oligometastatsko boleznijo zdravimo s tako imenovanim radikalnim pristopom, ki vključuje kombinacijo sistemskega zdravljenja in lokalno zdravljenje vseh aktivnih oziroma makroskopsko vidnih zasevkov, kakor tudi primarnega tumorja. Multimodalni pristop vključuje vse vrste lokalnega ablativnega zdravljenja (na primer stereotaktično velikodozno obsevanje telesa – SBRT, radiofrekvenčno ablacijo, operativno odstranitev zasevkov) s ciljem uničenja ali odstranitve vseh vidnih zasevkov (metastatskih klonov) in pa sistemsko zdravljenje. Rezultati raziskav so mešani, vendar posamezne retrospektivne raziskave ugotavljajo daljša preživetja brez bolezni z dodatnim lokalnim zdravljenjem zasevkov. Lokalno zdravljenje naj bi predvsem

preprečilo možnost napredovanja bolezni in nastanek novih zasevkov iz že obstoječih (angl. *re-seeding*).

SBRT, imenovano tudi visokodozno ablativno obsevanje ali obsevanje visoke natančnosti (angl. *stereotactic ablative radiotherapy, SABR*), je oblika hipofrakcioniranega obsevanja, s katerim tumorsko tkivo obsevamo z enim ali več zaporednimi visokodoznimi obsevalnimi odmerki (tipično 1–5). Obsevalna doza je dva- do desetkrat višja v primerjavi s standardnim obsevanjem. SBRT je slikovno vodena tehnika obsevanja, kar omogoča, da jo na linearnem pospeševalniku izvedemo varno in zelo natančno. Poleg delovanja na DNK (deoksiribonukleinsko kislino), SBRT v primerjavi s standardnim obsevanjem najverjetneje bolj učinkovito deluje na endotelij žil in mikrožilje tumorja ter aktivira imunske mehanizme. Katere bolnice so najbolj primerne za obsevanje zasevkov s SABR tehniko, še ni popolnoma jasno, podatki iz prospektivnih randomiziranih raziskav še niso na voljo. Nujno je vedno pretehtati dobrobit in morebitne neželene učinke ter navsezadnje tudi ceno zdravljenja s SBRT.

Neželeni učinki obsevanja

Neželenih učinkov praviloma skoraj ni ali pa so blagi. Odvisni so od področja telesa, ki ga obsevamo, prejetega odmerka in sočasnega sistemskega zdravljenja. Podatki o varnosti sočasnega sistemskega citostatskega zdravljenja metastatske bolezni in paliativnega obsevanja so skopi. Med obsevanjem se večinoma odločimo za prekinitev sistemskega zdravljenja s citostatiki, saj lahko sicer pričakujemo večjo akutno kožno reakcijo, vnetje sluznice prebavil ali poslabšanje krvne slike (odvisno od področja in velikosti predela telesa, ki ga obsevamo).

Možni akutni neželeni učinki obsevanja CŽS so predvsem slabost, glavobol, utrujenost, izpadanje las in lokalna reakcija na koži. Pri nekaterih bolnicah se nekaj tednov po končanem obsevanju pojavi slabši apetit, zaspanost, izguba energije ali pa poslabšanje težav, ki so bile sicer prisotne že pred obsevanjem glave. Po nekaj mesecih ali letih je možno poslabšanje kognitivnih funkcij (predvsem z višjim dnevним obsevalnim odmerkom), sprememba osebnosti, zmedenost in težje opravljanje vsakdanjih del.

Raziskovalci ugotavljajo, da je večja verjetnost nevrokognitivnega upada takrat, ko doza na hipokampus preseže 7,3 Gy v ekvivalentnih odmerkih po 2 Gy. S ščitenjem hipokampusa lahko, ob enakem področnem nadzoru bolezni, dosežemo manj težav s spominom in boljšo kakovost življenja. Razvija se tudi farmakološki pristop zaščite kognitivnih funkcij z nevroprotektorji, npr. z memantinom.

LITERATURA

1. Lacaze JL, Aziza R, Chira C, De Maio E, Izar F, Jouve E, et al. Diagnosis, biology and epidemiology of oligometastatic breast cancer. *Breast*. 2021; 59:144-156.
2. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12):1475-1495.
3. Piroth MD, Krug D, Feyer P, Baumann R, Combs S, Duma MN, et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(7):601-611.
4. Nicosia L, Figlia V, Ricottone N, Cuccia F, Mazzola R, Gaj-Levra N, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) and concomitant systemic therapy in oligoprogressive breast cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2022; 39(4):581-588.
5. Sharma S, Hertan L, Jones J. Palliative radiotherapy: current status and future directions. *Semin Oncol* 2014; 41: 751-63.
6. Souchon R, Feyer P, Thomssen C, Fehm T, Diel I, Nitz U, Janni W, Bischoff J, Sauer R. Clinical Recommendations of DEGRO and AGO on Preferred Standard Palliative Radiotherapy of Bone and Cerebral Metastases, Metastatic Spinal Cord Compression, and Leptomeningeal Carcinomatosis in Breast Cancer. *Breast Care* 2010; 5: 401-7.
7. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, Brundage MD, Nabid A, Tissing-Tan CJA, Oei B, Babington S, Demas WF, Wilson CF, Meyer RM, Chen BE, Wong RKS. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 164-71.
8. Salama JK, Chmura SJ. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; e8-15. Dosegljivo 28. 10. 2016 s spletne strani <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993242>
9. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12(4): 265-282.

Sistemsko zdravljenje HR+ HER2-negativnega raka dojk

Doc. dr. Domen Ribnikar, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Izvelek

Hormonsko odvisni (HR+) HER2 (receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik) negativni rak dojk je definiran kot rak dojk, ki izraža estrogenske (ER) in/ali progesteronske (PR) receptorje, nima pa prekomerno izražena receptorja HER2. Ta podtip raka dojk predstavlja okoli 70 % vseh rakov dojk. Incidenca tega podtipa narašča s starostjo. Zdravljenje je odvisno večinoma od razširjenosti bolezni in hormonsko zdravljenje predstavlja glavno sistemsko zdravljenje tako zgodnjega kot razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk. Kombinacija zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK 4/6) in hormonskega zdravljenja je povezana s podaljšanjem časa do prvega oddaljenega razsoja bolezni pri zgodnjem HR+ HER2-negativnem raku dojk z visokim tveganjem za ponovitev, pri razsejani bolezni pa izboljša celotno preživetje. Citostatsko zdravljenje se priporoča pri bolnicah z zgodnjim HR+ HER2-negativnim rakom dojk, ki imajo bodisi visoko klinično in/ali genomsko tveganje za oddaljeno ponovitev bolezni, pri razsejani bolezni pa citostatsko zdravljenje uporabljamo po odpovedi hormonskega zdravljenja. Novejša zdravila, kot so kombinacije monoklonskih protiteles in citostatikov, tudi pri tem tipu rak dojk v zdravljenju razsejane bolezni omogočajo podaljšanje preživetja. S prihodom novih zdravil bo treba optimizirati zaporedje sistemskega zdravljenja pri HR+ HER2-negativnem raku dojk z namenom izboljšanja klinične učinkovitosti in zmanjšanja toksičnosti.

Sistemsko zdravljenje zgodnjega HR+ HER2-negativnega raka dojk

Sistemsko zdravljenje se pri zgodnjem HR+ HER2-negativnega raka dojk uporablja z namenom zmanjšanja tveganja za ponovitev bolezni. Lahko ga uporabimo adjuvantno, to je dopolnilno, po operativnem posegu, ali pa neoadjuvantno, to je predoperativno. Temeljno sistemske zdravljenje HR+ HER2-negativnega raka dojk predstavlja hormonsko zdravljenje, ki vključuje tamoksifen, zaviralce aromataze in ovarijsko supresijo (zavoro delovanja jajčnikov). Citostatsko zdravljenje priporočamo tem bolnicam na podlagi tveganja za oddaljeno ponovitev bolezni, ki je določeno s klasičnimi klinično-patološkimi značilnostmi in genomskimi značilnostmi bolezni. Zaviralce CDK 4/6 v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem uporabljamo pri bolnicah z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, zaviralce poli-ADP-ribozopolimeraze (PARP) pa, prav tako v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem, pri bolnicah z dokazano visoko družinsko ogroženostjo za raka dojk in jajčnikov in visokim tveganjem za oddaljeno ponovitev bolezni.

Hormonsko zdravljenje

Tamoksifen

Tamoksifen je po mehanizmu delovanja selektivni modulator estrogenskega receptorja (SERMs). Na epitelij dojke ima antiestrogenski učinek. Številne raziskave so potrdile, da 5-letno zdravljenje s tamoksifenom zmanjša tveganje za oddaljeno ponovitev HR+ raka dojk in smrti zaradi te bolezni. Združena analiza 55 raziskav je pokazala, da 5-letno zdravljenje s tamoksifenom pri HR+ raku dojk zmanjša tveganje za oddaljeno ponovitev za 50 % in za 28 % zmanjša tveganje za smrt. Tamoksifen ima lahko proestrogenski, to je stimulativen učinek na sluznico telesa maternice, kar zviša tveganje za vznik endometrijskega karcinoma, kar velja predvsem za starejše bolnice. Prav tako je ob zdravljenju s tamoksifenom povišano tveganje za tromboembolične dogodke, zaradi česar ga ne priporočamo bolnicam z visokim tveganjem za tovrstne zaplete.

Zaviralci aromataze

Zaviralci aromataze imajo prav tako antiestrogenski učinek, s tem da zavrejo pretvorbo androstendiona v estradiol preko zaviranja encima aromataze v perifernih tkivih. Kot samostojno zdravilo se lahko uporabljajo pri pomenopavznih bolnicah s HR+ rakom dojk, pri premenopavznih bolnicah pa jih uporabimo lahko samo v kombinaciji z zavoro delovanja jajčnikov. V raziskavi ATAC, ki je proučevala dobrobit anastrozola v primerjavi s tamoksifenom pri pomenopavzni populaciji bolnic s HR+ rakom dojk, se je izkazalo, da je skupina, zdravljena z anastrozolum, imela daljši čas do pojava oddaljenih zasevkov, razlika pa se ni prevedla v statistično pomembno razliko v celotnem preživetju. Kasneje so se zaviralci aromataze v kombinaciji z zavoro delovanja jajčnikov izkazali za učinkovitejše v primerjavi s tamoksifenom pri premenopavznih bolnicah s HR+ rakom dojk in visokim tveganjem za oddaljeno ponovitev bolezni. Raziskavi SOFT in TEXT sta dokazali, da je kombinacija ovarijske supresije s katerokoli vrsto hormonskega zdravljenja (bodisi tamoksifena bodisi zaviralca aromataze eksemestana) bolj učinkovita od tamoksifena samega, predvsem pri bolnicah, mlajših od 35 let. Kombinirano zdravljenje je vodilo v manj oddaljenih ponovitev bolezni in manj smrti zaradi raka dojk. Po 12 letih je bila absolutna razlika za oddaljeno ponovitev bolezni okoli 10 % za bolnice z visokim tveganjem. Zaviralci aromataze lahko povzročajo kostno-mišične bolečine, vročinske oblike, suho vaginalno sluznico, motnje razpoloženja in povišajo tveganje za nastanek osteoporoze.

Zaporedje in trajanje hormonskega zdravljenja

Glede na poznano neprekinjeno tveganje za ponovitev HR+ rak dojk so bile v preteklosti narejene številne raziskave, ki so skušale opredeliti optimalno trajanje hormonskega zdravljenja. Raziskavi ATLAS in aTTom sta proučevali dobrobit podaljšanega hormonskega zdravljenja s tamoksifenom do skupne dobe 10 let. Obe sta potrdili, da je podaljšano hormonsko zdravljenje s tamoksifenom bolj učinkovito. Bolnice, ki so bile deležne podaljšanega

zdravljenja, so imele statistično pomembno manj oddaljenih ponovitev bolezni, manj je bilo tudi smrti zaradi raka dojk. V obeh raziskavah so potrdili višjo pojavnost endometrijskega karcinoma in trombotičnih dogodkov, vendar brez statistično pomembnega višjega tveganja za smrt zaradi teh zapletov.

Številne raziskave so proučevale tudi dobrobit podaljšanega zdravljenja z zaviralci aromataze po prejetem 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom. Raziskava MA.17 je proučevala dobrobit letrozola po 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom pri pomenopavznih bolnicah s HR+ rakom dojk. 5-letno obdobje brez ponovitve bolezni je bilo 95 % v skupini, ki je prejela letrozol, in 91 % v skupini, ki je prejela placebo. Podobne rezultate je dala raziskava NSABP-33, ki je proučevala dobrobit eksemestana po predhodnem zdravljenju s tamoksifenom.

Druga skupina raziskav je proučevala dobrobit podaljšanega zdravljenja z zaviralci aromataze, to je z zaviralci aromataze več kot pet let, kar je bil takrat standard. Raziskava IDEAL ni potrdila izboljšanja časa do pojava oddaljenih zasevkov pri bolnicah, ki so po 5-letnem zdravljenju z zaviralcem aromataze letga prejemale še dodatnih pet let v primerjavi z bolnicami, ki so prejele letrozol dodatno le 2,5 leti. Nasprotno pa so v raziskavi dokazali statistično pomembno podaljšanje časa do razsoja v skupini bolnic, ki je letrozol prejela 10 let v primerjavi s skupino, ki je zdravilo prejela le pet let.

Do sedaj so bili proučevani številni prognostični testi z namenom prepoznavne bolnic, ki bodo imele korist od podaljšanega hormonskega zdravljenja. Breast Cancer Index je genomski test 2. generacije, ki analizira aktivnost 11 genov, ki so povezani s ponovitvijo raka dojk in napovedno vrednostjo podaljšanega hormonskega zdravljenja pri bolnicah s HR+ HER2-negativnim rakom dojk. Ta genomski test je bil validiran v raziskavi MA.17 in kasneje tudi v raziskavah aTTom in IDEAL. Danes se za podaljšano hormonsko zdravljenje odločamo na podlagi klasičnih klinično-patoloških značilnosti primarnega tumorja, kot so velikost tumorja, status pazdušnih bezgavk, gradus, želje in starost bolnice. V splošnem se podaljšano hormonsko zdravljenje priporoča bolnicam z višjim tveganjem za oddaljeno ponovitev bolezni, kot so bolnice s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in slabo diferenciranimi raki.

Citostatska terapija (KT)

Metaanaliza skupine EBCTCG (Early-Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) 123 randomiziranih raziskav je potrdila za 33 % manjšo verjetnost za smrt zaradi raka dojk v 10 letih za skupino, ki je prejela KT z antraciklini, taksani in alkilirajočimi agensi v primerjavi z bolnicami, ki KT niso prejele. Opravljene so bile številne raziskave z različnimi KT shemami, ki so proučevale dobrobit posameznih kombinacij citotoksičnih učinkovin in z namenom zmanjšanja toksičnosti. ABC raziskave so proučevale vlogo antraciklinov s taksani pri bolnicah s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in visoko rizičnimi bolnicami z negativnimi pazdušnimi bezgavkami v primerjavi s shemo TC, ki vključuje le taksan in ciklofosamid. Po srednjem času opazovanja 3,3 let je bil čas do prvega oddaljenega razsoja daljši v skupini bolnic, ki je prejela antracikline (90,7 % proti 88,2 %; $p=0,04$). Sheme, ki ne vključujejo antraciklinov, se večinoma uporabljajo pri bolnicah z majhnimi tumorji in 1–3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami ter pri bolnicah s srčnimi soobolenji in tistimi, ki so v preteklosti že prejele antracikline.

V klinični praksi uporabljamo dva genska podpis, ki nam pri določeni podskupini bolnic s HR+ HER2-negativnim rakom dojk pomagata pri natančnejši opredelitvi biologije tumorja. Prvi je Mammaprint, ki je bil prospektivno validiran v klinični raziskavi MINDACT. V tej raziskavi se je izkazalo, da bolnice, ki so imele visoko klinično tveganje za oddaljeno ponovitev bolezni in nizko genomsko tveganje opredeljeno z Mammaprint testom, niso imele statistično pomembno drugačnega izida bolezni, ne glede na to, ali so ali niso prejele dopolnilno KT. 5-letno preživetje brez bolezni je bilo v skupini, ki je prejela KT, 95,9-%, in 94,4-% v skupini, ki KT ni prejela. Dodatna eksploratorna analiza je pokazala, da je po osmih letih sledenja teh bolnic verjetnost preživetja brez bolezni pri bolnicah, mlajših od 50 let, 93,6-%, če KT prejmejo, in 88,6-%, če KT ne prejmejo. Ostaja nejasno, ali je dobrobit KT na račun zavore delovanja jajčnikov ali citotoksičnega učinka KT. Drugi genski podpis prve generacije je Oncotype DX, ki je bil prospektivno validiran v

raziskavah TAILORx in RxPONDER. Prva raziskava je proučevala vlogo Oncotype DX pri bolnicah z negativnimi pazdušnimi bezgavkami. Izkazalo se je, da je absolutna korist KT pri bolnicah, mlajših od 50 let, s seštevkom točk (RS; angl Recurrence Score) 16-20 1,6 %, pri bolnicah s seštevkom točk med 21 in 25 pa 6,5 % po devetih letih sledenja. Tudi tukaj ni jasno, ali gre dobrobit na račun KT ali je le-ta posledica zavore delovanja jajčnikov. RxPONDER raziskava je vključevala bolnice z 1-3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in raziskovalci so dokazali, da je pri premenopavzalni populaciji bolnic dobrobit KT pomembna ne glede na vrednost RS. Bolnice, ki so prejele KT, so imele 5-letno preživetje do prve invazivne ponovitve bolezni 93,9-%, v primerjavi s tistimi, ki KT niso prejele (prejele le hormonsko zdravljenje), kjer je bilo 5-letno preživetje brez bolezni 89-%. Dejstvo je, da je bilo le 17 % bolnic deležnih zavore delovanja jajčnikov, tako da tudi tukaj ostaja nepojasnjeno, ali je dobrobit KT pripisati citotoksičnemu učinku KT ali zavori delovanja jajčnikov. Pri premenopavzalni populaciji bolnic z RS do 25 ni bilo dokazane dobrobiti KT.

Tarčno zdravljenje

Tarčno zdravljenje s CDK 4/6 zaviralci temelji na podlagi rezultatov mednarodnih prospektivnih raziskav. Raziskava MonarchE je proučevala dobrobit abemacicliba pri bolnicah s HR+ HER2-negativnim rakom dojke, s prizadetostjo štirih ali več pazdušnih bezgavk ali pa z 1-3 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami in enim dodatnim dejavnikom tveganja za visoko tveganje ponovitve bolezni (visok gradus, tumor velikosti 5 cm ali več ali Ki-67 indeks vsaj 20 %). Po 42 mesecih sledenja bolnic je bilo dokazano, da imajo bolnice, ki prejmejo abemaciclib skupaj s hormonskim zdravljenjem, za 34 % manjšo možnost za oddaljeno ponovitev raka dojke v primerjavi s tistimi, ki prejmejo le hormonsko zdravljenje. Najpogostejši neželeni učinki abemacicliba so bili driska, hematološka toksičnost in utrudljivost. Raziskava NATALEE pa je potrdila, da dodatek ribocikliba k hormonskemu zdravljenju zmanjša tveganje za oddaljeno ponovitev raka dojke za 25 % v primerjavi s tistimi, ki prejmejo le hormonsko zdravljenje. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitve zdravljenja, so bili porast vrednosti jetrnih testov in

bolečine v sklepih. Poleg zaviralcev CDK 4/6 uporabljamo tudi zaviralce PARP, kot na primer olaparib, pri bolnicah z dokazano visoko družinsko ogroženostjo za rak dojke in jajčnikov, ki imajo visoko tveganje za oddaljeno ponovitev bolezni. Raziskava faze III OlympiA je pokazala statistično pomembno zmanjšanje tveganja za oddaljeno ponovitev bolezni in izboljšanje CP pri bolnicah, ki so prejemale 1-letno dopolnilno zdravljenje z olaparibom.

Sistemsko zdravljenje razsejanega HR + HER2-negativnega raka dojk
Razsejan HR + HER2-negativen rak dojk je neozdravljiva bolezen, vendar ustrezno zdravljenje številnim bolnicam omogoča večletno kakovostno življenje. Za prvo linijo je zdravljenje izbora kombinacija hormonskega zdravljenja in zaviralca CDK 4/6. Ob napredovanju bolezni je smiselna menjava hormonskega zdravljenja in dodatek drugega tarčnega zdravila, na primer zaviralca mTOR ali zaviralca fosfoinozitol 3-kinaze v primeru dokazane mutacije v genu zanjo. Ko odpovejo vse te možnosti, govorimo o odpornosti proti hormonskemu zdravljenju. Za take bolnice je primerno zdravljenje z zaporednim izborom različnih KT. Glede na najnovejše podatke imajo te bolnice korist tudi od zdravljenja s konjugatom protitelesa in citostatika sakituzumab govitekan, in tiste s tumorji, ki imajo nizko izraženost HER2, od zdravljenja s konjugatom trastuzumab derukstekan.

Hormonsko zdravljenje v kombinaciji z zaviralci CDK 4/6

Kombinacija zaviralca aromataze in zaviralca CDK 4/6 je danes zdravljenje izbora za prvo linijo razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk. Tri raziskave faze III so proučevale dobrobit zaviralcev CDK 4/6 v prvi liniji. Vse tri so potrdile podobno klinično učinkovitost, statistično pomembno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni, dve tudi statistično pomembno izboljšanje CP. Raziskava MONALEESA-2 je proučevala dobrobit ribocikliba v kombinaciji z letrozolom pri pomenopavznih bolnicah. Čas do napredovanja bolezni je bil statistično pomembno daljši v skupini, ki je prejemala ribociklib, v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejemala samo zaviralec aromataze (25,3 meseca proti 16 mesecev). Statistično pomembno je bilo izboljšano tudi celotno

preživetje (63,9 mesecev proti 51,4 mesecev). MONARCH-2 raziskava pa je potrdila izboljšanje časa do napredovanja bolezni pri skupini bolnic z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk v drugi liniji zdravljenja, ki so poleg fulvestranta prejemale abemaciclib (16,4 mesece v skupini z abemaciclibom proti 9,3 mesecem v skupini brez abemacicliba) in tudi podaljšanje celotnega preživetja (46,7 mesecev proti 37,3 mesecem). Toksičnost zaviralcev CDK 4/6 je razmeroma nizka; nevtropenija se pojavlja predvsem pri zdravljenju s palbociklibom in ribociklibom, manj pogosta je pri abemaciclibu. Abemaciclib povzroča drisko, ki je z antidiaroiiki v večini primerov obvladljiva. Ribociklib lahko povzroči porast vrednosti jetrnih testov ter podaljšanje intervala QTC, kar zahteva pozornost in po potrebi prilagoditev odmerka. Pri zdravljenju z abemaciclibom se dvigne nivo kreatinina, praviloma ob tem sečnina ostaja v normalnih vrednostih. Večinoma gre za reverzibilno in klinično nepomembno stanje. Vsi lahko povzročajo tudi kožni izpuščaj, utrudljivost, stomatitis in alopecijo, ki je večinoma delna.

Hormonsko zdravljenje v kombinaciji z zaviralci *PIK3CA* in zaviralci mTOR

Pri bolnicah, ki imajo v primarnem tumorju ali zasevkih HR+ HER2-negativnega raka dojk dokazano somatsko mutacijo v genu *PIK3CA*, lahko ob napredovanju bolezni po zaviralcih CDK 4/6 uporabimo zaviralec *PIK3CA* alpelizib, ki je prvi selektivni *PIK3CA* α zaviralec. V raziskavi faze III SOLAR-1 je bilo dokazano, da dodatek alpeliziba k fulvestrantu pri pomenopavzalnih bolnicah z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk podaljša čas do napredovanja bolezni, če je v tumorju prisotna mutacija v genu *PIK3CA*, za okoli 6 mesecev (11 mesecev proti 5,7 mesecem). Toksičnost alpeliziba je bila znatna in je vključevala hiperglikemijo, drisko in kožni izpuščaj. Pri bolnicah s tumorji brez dokazane somatske mutacije v genu *PIK3CA* je zdravljenje izbora po napredovanju bolezni na zaviralec CDK 4/6 kombinacija hormonskega zdravljenja in zaviralca mTOR everolimusa. Everolimus je bil v kombinaciji z eksemestanom proučevan v raziskavi BOLERO-2 pri bolnicah, ki so imele dokazano napredovanje bolezni ob nesteroidnih zaviralcih aromataze v prvi liniji zdravljenja razsejane bolezni. Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini

bolnic z everolimusom 7,8 mesecev in 3,2 meseca za skupino, ki je prejela samo hormonsko zdravljenje. Izboljšanje časa do napredovanja bolezni se ni prevedel v izboljšano celotno preživetje. Najpogostejši neželeni učinki everolimusa so bili stomatitis, utrudljivost, driska in neješčnost.

Zdravljenje razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk z zaviralci PARP

Na podlagi rezultatov raziskave faze III OlympiAD, ki je proučevala dobrobit olapariba pri bolnicah z razsejanim HER2-negativnim rakom dojk, ki so nosilke zarodne mutacije v genih *BRCA1* in/ali *BRCA2*, je ena od učinkovitih možnosti zdravljenja za te bolnice tudi zdravljenje z zaviralcem PARP, olaparibom. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil v skupini, ki je prejela olaparib, 7 mesecev, v primerjavi s 4,2 meseca za skupino, ki je prejela KT po izboru zdravnika. Izboljšanje se ni preneslo tudi v statistično pomembno izboljšanje celotnega preživetja. Najpogostejši neželeni učinki olapariba so bili slabost, anemija ter nevtropenija. Drugi zaviralec PARP, ki je prav tako na voljo v Sloveniji, pa je talazoparib in je bil odobren na podlagi rezultatov raziskave EMBRACA, ki je potrdila klinično učinkovitost talazopariba pri podobni populaciji bolnic, kot je bila proučevana dobrobit olapariba v raziskavi OlympiAD.

Zdravljenje razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk s KT

S KT zdravimo bolnice z razsejanim HR+ HER2 negativnim rakom dojk takrat, ko pride do razvoja endokrine odpornosti. Pri večini bolnic se odločimo za monoterapijo, se pravi uporabimo en citostatik, kombinirano KT uporabimo le pri bolnicah v visceralni krizi, kjer je pomembna hitrost odgovora zaradi obsežne prizadetosti visceralnih organov. Izbira citostatika je odvisna od biologije bolezni, bolnikovih želja in spremljajočih bolezni ter prenašanja predhodnega zdravljenja. Uporabimo lahko antracikline, taksane, kapecitabin, vinorelbin, eribulin, gemcitabin v kombinaciji z derivati platine idr.

Zdravljenje razsejanega HR+ HER2-negativnega raka dojk s konjugati

Tovrstno zdravljenje se je tudi pri HR+ HER2-negativnem razsejanem raku dojk izkazalo za učinkovito. Zaenkrat v Sloveniji zdravili trastuzumab derukstekan in sakituzumab govitekan še nista registrirani za zdravljenje bolnic s tem podtipom bolezni. Trastuzumab derukstekan se je za ta podtip rak dojk izkazal za učinkovitega v raziskavi DESTINY-Breast 4. Čas do napredovanja bolezni je bil statistično pomembno daljši v skupini s trastuzumab derukstekanom (10,1 mesecev proti 5,4 mesecem), prav tako pa je bilo celotno preživetje statistično pomembno daljše (23,9 mesecev proti 17,5 mesecem). Najpogostejši neželeni učinki so bili nevtropenija, anemija, levkopenija, trombocitopenija, hipokalemija in driska. Intersticijska pljučna bolezen se je pojavila pri 12 % bolnikov, ki so prejeli trastuzumab derukstekan. Sakituzumab govitekan pa je drugi konjugat, ki se je v raziskavi TROPiCS-02 izkazal za klinično učinkovitega pri bolnicah z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk, ki so predhodno prejemale hormonsko zdravljenje in dve do štiri linije KT. Dokazano podaljša čas do napredovanja bolezni v tej skupini bolnic (5,5 mesecev proti 4 mesecem), prav tako pa podaljša celotno preživetje (14,4 proti 11,2 mesecem). Najpogostejša neželena učinka sta nevtropenija in driska.

Zaključki

HR+ HER2-negativni rak dojk je najpogostejši podtip raka dojk. Kljub učinkovitem sistemskem zdravljenju pri bolnicah z razsejano boleznijo praktično vedno pride do odpornosti proti hormonskemu zdravljenju. Novejša zdravila, kot so zaviralci CDK 4/6 in zaviralci *PIK3CA*, imajo nedvomno pomembno vlogo pri premagovanju endokrine rezistence, zaradi česar bolnice z razsejanim HR+ HER2-negativnim rakom dojk danes živijo dlje kot pred razvojem novejših tarčnih zdravil. Ni pa jasno, kakšno je optimalno zaporedje vseh novejših zdravljenj, zaradi česar so potrebne dodatne prospektivne analize, prav tako pa je pomembna individualna obravnava glede toksičnosti posameznih zdravil pri posamezni bolnici. Pri zgodnjem HR+ HER2-

negativnem raku dojke je dopolnilno hormonsko zdravljenje poglavito sistemsko zdravljenje, ki je prispevalo k pomembnemu zmanjšanju tveganja za oddaljeno ponovitev bolezni, medtem ko kombinacija zaviralcev CDK 4/6 skupaj s hormonskim zdravljenjem še dodatno zmanjša tveganje za razsoj bolezni pri bolnicah z visokim tveganjem za oddaljeno ponovitev.

Reference:

1. Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 107-118.
2. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer. ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381(9869): 805-816.
3. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(19): 1793-1802.
4. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol.* 2017; 35(23): 2647-2655.
5. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER-2 negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 0(0): 77-90.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012; 379(9814): 432-444.
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 717-729.

8. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(25): 2336-2347.
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER-2 negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1541-1547.
10. Rugo HS, Bardia A, Marme F et al. GSI-11 Sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC): efficacy by Trop-2 expression in the TROPiCS-02 Study of patients (Pts) with HR+/HER-2-metastatic breast cancer (mBC). Paper presented at: 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2022; San Antonio, Texas.

Sistemsko zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk

Izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

²Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Povzetek

HER2-pozitivni rak dojk predstavlja 15-20 % vseh zgodnjih rakov dojk. Bolniki s tem podtipom imajo z odkritjem učinkovitega sistemskega zdravljenja, predvsem tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti HER2, bistveno boljše izide zdravljenja kot nekoč. Obenem se je pri tem podtipu raka uveljavil princip zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem, ki omogoča klinično spremljanje učinkovitosti zdravljenja, ki mu sledi operativno zdravljenje. Cilj neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja je znižanje stadija bolezni pred operacijo. Če pa dosežemo popoln patološki odgovor (v dojki in aksili), kar v praksi dosežemo že pri 47-65 % bolnikov, je to najboljši prognostični dejavnik za izboljšanje preživetja. V primeru ostanka bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju imamo prilagojene strategije adjuvantnega zdravljenja, ki uspešno zmanjšajo tveganje ponovitve. Kljub uspešnejšemu zdravljenju se HER2-pozitivni rak pri okrog 20 % bolnikov ponovi. Ta podtip raka najpogosteje zaseva v visceralne organe (jetra, pljuča), možgane in kosti. Pri nekaterih bolnikih se ponovi le v centralnem živčnem sistemu, kamor sistemsko zdravljenje povečini ne prehaja. Pri ponovljeni bolezni je na voljo veliko zelo učinkovitih zdravil, v glavnem kombinacija kemoterapije in anti-HER2 zdravil, pri HER2-pozitivnem luminalnem podtipu pa tudi kombinacija s hormonskim zdravljenjem. V prvi liniji zdravljenja ostaja standardno zdravljenje kemoterapija s taksani v kombinaciji z dvojnimi anti-HER2 zdravljenjem (trastuzumabom in pertuzumabom). V drugi liniji zdravljenja je dosedanji standard trastuzumab-emtansine zamenjal učinkovitejši trastuzumab-derukstekan. V tretji liniji oz. v primeru napredujočih

možganskih zasevkov že v drugi liniji je prav tako na voljo nova kombinacija zdravljenja s trastuzumabom, kapecitabinom in tukatinibom (zaviralcem tirozinskih kinaz). K uspešnemu zdravljenju možganskih zasevkov prispevajo tudi nove tehnike obsevanja, ki omogočajo natančnejše obsevanje multiplih zasevkov, zaščito ključnih možganskih centrov in s tem prispevajo k boljši ohranitvi kognitivne funkcije bolnikov.

Ključne besede: receptor HER2, neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, anti-HER2 zdravila, trastuzumab, trastuzumab derukstekan, tukatinib

Uvod

HER2-pozitiven podtip raka dojk predstavlja 15-20 % vseh zgodnjih rakov dojk. HER2-pozitiven podtip je heterogena bolezen. Ločimo dve obliki HER2-pozitivnega raka dojk: luminalni HER2-pozitivni (hormonski receptorji (HR) so pozitivni) in neluminalni HER2-pozitivni (HR so negativni). Izraženost teh tarč (HER2 in HR) usmerja tudi zdravljenje tako zgodnjega kot razsejanega HER2-pozitivnega raka dojk.

HER2 je prognostični in prediktivni biomarker. Prekomerna izraženost HER2+ je neugoden prognostični dejavnik, saj napoveduje neugoden potek z zasevanjem v visceralne organe (pljuča, jetra), možgane in tudi v skelet. HER2 je tudi prediktivni biomarker odgovora na anti-HER2 tarčno zdravljenje. Z razvojem tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti receptorju HER na tumorskih celicah, se je prognoza HER2-pozitivnih rakov bistveno izboljšala in je primerljiva z luminalnimi HER2-negativnimi raki dojk.

1. Tarčno zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk

Tarčna zdravila razdelimo na monoklonska protitelesa, ki so usmerjena proti zunajceličnemu delu receptorja HER2 (trastuzumab in pertuzumab), tirozinazne zaviralce (usmerjene proti znotrajceličnemu delu receptorja HER2 (lapatinib, neratinib, tukatinib)) in konjugate monoklonskih protiteles in citostatika (angl. antibody-drug conjugates – ADC), med katere prištevamo trastuzumab emtanzin (T-DM1) in trastuzumab derukstekan (TDXd).

Monoklonska protitelesa

Trastuzumab je bilo prvo odobreno tarčno zdravilo za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke, najprej za razsejano bolezen (leta 2000), nato v adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke (2005). Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, ki se veže na zunajcelični del receptorja HER2 in prekine prenos signalnih poti v celici in s tem zaustavi celično rast in angiogenezo. Najprej se je uporabljal v kombinaciji s kemoterapijo s taksani, lahko pa se kombinira tudi z drugimi citostatiki. Kombinacija z antraciklini ni priporočena, saj je tovrstno zdravljenje kardiotskično (povzroča srčno popuščanje). Trastuzumab sam tudi v nizkem odstotku (2–3 %) privede do poslabšanja srčne funkcije, zato bolnike na tej terapiji redno spremljamo z ultrazvokom srca.

Pertuzumab je rekombinantno humanizirano protiteleso, ki se veže na zunajcelični del receptorja HER2, vendar na drugem mestu kot trastuzumab. Njegova vezava prekine tvorbo heterodimerov (vezavo HER2 z drugimi receptorji iz skupine HER (HER1, HER2, HER3, HER4), kar prepreči prevajanje signala za rast celice že na začetni stopnji. Zaradi različnega (in komplementarnega) mehanizma delovanja imata pertuzumab in trastuzumab pri sočasni uporabi sinergistični učinek.

Male tarčne molekule

Lapatinib, neratinib in tukatinib spadajo med zaviralce tirozinskih kinaz. Delujejo preko kompetitivnega zaviranja kinaze na znotrajceličnem delu receptorja HER2, kar prekine rast tumorja in zavre angiogenezo. Lapatinib zavira HER1 in HER2, neratinib HER1, HER2 in HER4, tukatinib pa HER2.

2.3. Konjugati monoklonskega protitelesa in citostatika (ADC – iz angl. antibody drug conjugates)

Trastuzumab emtanzin (T-DM1) je bilo prvo zdravilo z novim načinom delovanja, tarčno dostavo citostatika. Na ta način se lahko dostavi citostatik, ki bi bil preveč toksičen ali višja koncentracija običajnega citostatika na mesto delovanja – v tumorsko celico, ki izraža za tumor specifično tarčo, ta tarča pa

v idealnem primeru na zdravih celicah ni prisotna. T-DM1 je sestavljen iz monoklonskega protilelesa trastuzumaba, nanj je preko veznega člena (angl. linkerja) vezan citostatik majtanozid iz skupine vinka alkaloidov, ki prekine delovanje mikrotubulov. Tega citostatika samostojno ne uporabljamo zaradi izredne toksičnosti. V predkliničnih raziskavah na celičnih linijah raka dojk je bil 24- do 270-krat učinkovitejši od paklitaksela in 2-3-krat bolj od doksorubicina. Razmerje trastuzumab in citostatik v T-DM1 je 1:3,5.

Trastuzumab derukstekan (TDXd) je drugi iz skupine ADC. Tako kot T-DM1 vsebuje trastuzumab, razlikuje pa se v veznem členu (ta je cepljiv, kar omogoča delovanje tudi zunaj tarčne celice) in vezanem citostatiku. Citostatik spada v skupino zaviralcev topoizomeraze I in ima drugačen mehanizem delovanja, poleg tega je njegovo razmerje glede na trastuzumab višje (8:1). Zaradi navedenega je T-DXd učinkovitejši od T-DM1.

Zdravljenje zgodnjega HER2-pozitivnega raka dojk

Odločitev o vrsti zdravljenja (primarno kirurško zdravljenje ali neoadjuvantno sistemsko zdravljenje (NST)) je odvisno od stadija tumorja.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje

Pri tumorjih, večjih od 2 cm, in/ali prisotnimi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami se priporoča uporaba neoadjuvantnega sistema zdravljenja z namenom zmanjšanja obsega operacije dojke (npr. ohranitvena operacija namesto mastektomije) in/ali aksile (npr. biopsija varovalne bezgavke ali tarčna disekcija aksile namesto aksilarne limfadenektomije). Pri tem se v neoadjuvantnem zdravljenju aplicira vso sistemsko zdravljenje, ki bi se sicer apliciralo adjuvantno. Poleg manj obsežne operacije ima neoadjuvantno zdravljenje še en pomen: na podlagi učinkovitosti neoadjuvantnega zdravljenja (dosežen popoln patološki odgovor ali ne) se prilagaja nadaljnje sistemsko zdravljenje (t. i. postneoadjuvantno zdravljenje po operaciji). Neoadjuvantno zdravljenje vsebuje zaporedno aplicirane 4 cikle na antraciklinih temelječega zdravljenja in 4 cikle taksanov ali 6 ciklov neantraciklinske kemoterapije

(taksanov in karboplatina, taksanov in ciklofosfamida) v kombinaciji z (dvojnimi) anti-HER2 zdravljenjem. Raziskave so pokazale, da se lahko 5-fluorouracil (5-FU) umakne iz režimov na osnovi antraciklinov, ker ne poveča učinkovitosti, zveča pa toksičnost. Dozno goste sheme kemoterapije so glede na ne-dozno goste sheme pri bolnikih s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami podaljšale celotno preživetje ne glede na podtip raka, zato so postale običajen standard zdravljenja. Neoadjuvantnemu sistemskemu zdravljenju sledi operacija, sledi patohistološki pregled tumorja in bezgavk, da se oceni odgovor na neodjuvantno zdravljenje in glede na to izbere vrsta adjuvantnega zdravljenja. Pri popolnem patološkem odgovoru v dojki in aksili (ypToypNo) nadaljujemo z adjuvantnim anti-HER2 zdravljenjem s trastuzumabom do skupno enega leta (pri bolnikih z izhodiščno pozitivnimi bezgavkami in/ali HR- nadaljujemo z dvojnimi anti-HER2 zdravljenjem). V primeru ostanka bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju se vrsta anti-HER2 zdravljenja zamenja; postneoadjuvantno zdravljenje sestoji iz 14 ciklov terapije s T-DM1. Ne glede na dosežen odgovor pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu bolnike zdravimo še z dopolnilnim hormonskim zdravljenjem.

Primarno kirurško zdravljenje in adjuvantno sistemsko zdravljenje

Pri tumorjih, manjših od 2 cm, in s klinično negativnimi pazdušnimi bezgavkami je lahko primarno zdravljenje kirurško. Pri tumorjih pod 3 cm z negativnimi pazdušnimi bezgavkami lahko zmanjšamo obseg sistemskega zdravljenja, tako da bolnice prejmejo le taksane in trastuzumab. Dopolnilno kemoterapijo in trastuzumab prejmejo bolniki s tumorji, večjimi od 5 mm. V primeru kontraindikacij za kemoterapijo je pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu smiselno dopolnilno hormonsko zdravljenje (zaviralec aromataze) in trastuzumab.

Trajanje anti-HER2 zdravljenja

Skupno trajanje anti-HER2 zdravljenja je 1 leto; krajše trajanje se povečini ni izkazalo za enako učinkovito. Podaljšano zdravljenje z neratinibom po predhodnem enoletnem zdravljenju s trastuzumabom se lahko aplicira pri

visoko tveganem raku, če bolniki predhodno niso prejeli dvojnega anti-HER2 zdravljenja. Neratinib pri nas ni na voljo.

Spremljanje srčne funkcije med anti-HER2 zdravljenjem

Trastuzumab in druga anti-HER2 zdravila lahko povzročijo kardiotsičnost tipa II. V tem primeru zdravljenje prekinemo in uvedemo zdravljenje srčnega popuščanja. Ta okvara je praviloma reverzibilna. O kardiotsičnosti govorimo, ko se iztisna frakcija levega prekata zmanjša za >10 % od izhodiščne ali upade pod 50 %.

Zdravljenje metastatskega HER2-pozitivnega raka dojk

Pri izbiri zdravljenja se orientiramo na prosti interval od primarnega zdravljenja, mesta metastaz (predvsem prisotnosti simptomatskih možganskih metastaz) in izraženost hormonskih receptorjev ter stanja bolnika (stanje zmogljivosti, pridružene bolezni).

V prvi liniji zdravljenja je tako priporočeno zdravljenje s taksani (docetakselom ali paklitakselom) v kombinaciji z dvojnimi anti-HER2 zdravljenjem (trastuzumabom in pertuzumabom), ki mu sledi vzdrževalno zdravljenje trastuzumab in pertuzumab (pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu še v kombinaciji s hormonskim zdravljenjem). V primeru kontraindikacij za zdravljenje s kemoterapijo je možno zdravljenje samo s trastuzumabom (\pm pertuzumabom) in hormonskim zdravljenjem (pri luminalnem HER2-pozitivnem podtipu) ali kombinacija trastuzumaba in pertuzumaba (pri neluminalnem HER2-pozitivnem podtipu) do progressa bolezni.

V drugi liniji zdravljenja ali pri progresu med neo- ali adjuvantnim zdravljenjem znotraj 6 mesecev (z dvojnimi HER2 zdravljenjem ali T-DM1) je odločitev o izbiri zdravljenja odvisna od morebitne prisotnosti možganskih zasevkov. Če možganskih zasevkov ni ali so pod nadzorom, je zdravilo izbire TDXd. V primeru aktivnih možganskih zasevkov se je treba najprej odločiti, ali je potrebno lokalno ukrepanje glede možganskih zasevkov (kirurška resekcija

in/ali stereotaktična radioterapija oz. radioterapija celotne glave). Če lokalna radioterapija ni indicirana, je zdravilo prve izbire tukatinib v kombinaciji s kapecitabinom in trastuzumabom. Enakovredna izbira je lahko tudi TDXd.

V nadaljnjih redih zdravljenja prihaja v poštev zdravljenje s trastuzumabom v kombinaciji z različnimi citostatiki, T-DM1 (če še ni bil del predhodnega zdravljenja) ter trastuzumab + lapatinib.

Preživetje bolnic s HER2-pozitivnim podtipom

Preživetje bolnic s HER2-pozitivnim podtipom raka dojk se je z implementacijo anti-HER2 zdravljenja in tudi na račun taksanov bistveno podaljšalo. Bolniki, zdravljeni z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem, dosežejo popoln patološki odgovor v 47–65 %. Pri okrog 20 % HER2-pozitiven rak dojk metastazira. Mediano preživetje se je v zadnjih 15 letih bistveno podaljšalo (z manj kot 2 leti na preko 5 let). Velik izziv pa ostajajo možganski zasevki, ki se med metastatsko boleznijo pojavijo pri 30–50 % bolnikov. Sistemsko zdravljenje (kombinacija trastuzumab, tukatinib in kapecitabin) in napredek lokalnega zdravljenja (predvsem stereotaktična radioterapija) sta bistveno podaljšala ne samo preživetje z možganskimi zasevki, ampak tudi kakovost življenja.

Zaključki

HER2-pozitiven podtip raka dojke je redek podtip, ki ima po naravi slab izid. Z odkritjem receptorja HER2 kot ključne poti za neugoden potek (hitro rast, delitev in metastaziranje) in razvojem proti-HER2 receptorju usmerjene tarčnega zdravljenja (monoklonska protitelesa, zaviralci tirozinskih kinaz ter ADC), se je prognoza bolnikov zelo izboljšala. Izzivi ostajajo še vedno možganski zasevki, ki jih z anti-HER2 zdravljenjem v okviru (neo)adjuvantnega sistemskega zdravljenja še ne uspemo preprečiti.

Literatura

- 1) <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
- 2) Debien V, de Azambuja E, Piccart-Gebhart M. Optimizing treatment for HER2-positive HR-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023 Apr;115:102529. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102529. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36921556.
- 3) Essadi I, Benbrahim Z, Kaakoua M, Reverdy T, Corbaux P, Freyer G. HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Available Treatments and Current Developments. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 13;15(6):1738. doi: 10.3390/cancers15061738. PMID: 36980624; PMCID: PMC10046228.
- 4) Giffoni de Mello Morais Mata D, Chehade R, Hannouf MB, Raphael J, Blanchette P, Al-Humiqani A, Ray M. Appraisal of Systemic Treatment Strategies in Early HER2-Positive Breast Cancer-A Literature Review. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 30;15(17):4336. doi: 10.3390/cancers15174336. PMID: 37686612; PMCID: PMC10486709.
- 5) Suppan C, Balic M. Current Standards and Future Outlooks in Metastatic Her2-Positive Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2023 Feb;18(1):69-75. doi: 10.1159/000528756. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36876168; PMCID: PMC9982349.

Sistemsko zdravljenje trojno negativnega raka dojk

Tanja Ovčariček, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Trojno negativni rak dojk je agresivna bolezen, ki jo označuje odsotnost izražanja hormonskih in HER2 receptorjev, zato je vrsto let osnovo sistemskega zdravljenja te vrste raka predstavljala kemoterapija. Danes smo tudi na področju trojno negativnega raka dojk priča razvoju posamezniku prilagojenega sistemskega zdravljenja tako pri zgodnji kot razsejani bolezni. Najpomembnejši biološki označevalci za izbiro vrste sistemskega zdravljenja pri trojno negativnem raku dojk so prisotnost zarodnih mutacij v genih *BRCA* in izraženost proteina PD-L1 (angl. *Programmed death-ligand 1*). Zgodnji trojno negativni rak večinoma zdravimo s predoperativno kemoterapijo, ki ji pogosto dodamo zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk. Če s tem pristopom ne dosežemo kompletne patološke remisije bolezni, lahko prilagodimo dopolnilno zdravljenje glede na prisotnost določenih bioloških označevalcev (mutacija gena *BRCA*). Tudi zdravljenje razsejanega trojno negativnega raka dojk je s poznavanjem novih bioloških označevalcev bolj personalizirano. Novost v sistemskega zdravljenju trojno negativnega raka dojk pa je tudi zdravljenje z zdravili konjugati, t. i. konjugati protitelo-zdravilo.

Uvod

Trojno negativni rak dojk predstavlja 10-15 % vseh rakov dojk. Za ta podtip je značilna odsotnost izražanja hormonskih in HER2 receptorjev ter običajno agresivnejši potek in slabše preživetje v primerjavi z luminalnimi podtipi raka dojk.

V primerjavi z luminalnimi podtipi raka dojk so ob postavitvi diagnoze tumorji pri trojno negativnem raku dojk bolj napredovali, bolj pogosto zasevajo v pljuča in centralni živčni sistem in manj pogosto v skelet.

Biološki označevalci pri trojno negativnem raku dojk

Odsotnost klasičnih tarčnih bioloških označevalcev (ER, HR, HER2) je bila v preteklosti glavna značilnost trojno negativnega raka dojk in posledično neselektivna, empirično izbrana kemoterapija (KT), po principu “enaka za vse”, edini način sistemskega zdravljenja. Z odkritjem novih tarč pa smo odkrili tudi podskupine trojno negativnega raka dojk, ki jih lahko uspešno zdravimo s tarčnimi zdravili, tako se je pričela doba individualiziranega sistemskega zdravljenja tudi na področju trojno negativnega raka dojk. Prognostični in prediktivni biološki označevalci, ki so bili v zadnjem desetletju na področju trojno negativnega raka dojk najbolj preučevani, so izražanje limfocitov, ki infiltrirajo tumor (angl. tumor infiltrating lymphocytes – TIL), proteina PD-L1 (angl. *Programmed death-ligand 1*) in prisotnost zarodnih mutacij v genih *BRCA*. Tumorji z bolj izraženimi TIL imajo boljšo prognozo, vendar izraženost TIL zaenkrat ne igra vloge pri odločanju o sistemskem zdravljenju trojno negativnega raka dojk.

Izraženost PD-L1 je napovedni dejavnik učinkovitosti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk, vendar ne pri omejenem trojno negativnem raku dojk, pač pa ima določanje le-te pomembno vlogo pri izbiri sistemskega zdravljenja razsejanega trojno negativnega raka dojk.

Prisotnost mutacije gena *BRCA* napoveduje večjo učinkovitost zaviralcev PARP (poli-ADP riboza polimeraze), tako pri zgodnjem kot razsejanem trojno negativnem raku dojk.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA RAKA DOJK

Predoperativno sistemsko zdravljenje

V zadnjih letih je prišlo do premika v zaporedju zdravljenja zgodnjega trojno negativnega raka dojk. Predoperativno ali neoadjuvantno sistemsko zdravljenje je postala standard zdravljenja bolnikov z zgodnjim trojno negativnim rakom dojk s stadijem I in II. Predoperativna kemoterapija poleg sistema nadzora bolezni omogoča doseganje manj obsežnih kirurških posegov ter možnost dodatnega prilagajanja dopolnilnega sistema zdravljenja glede na učinkovitost neoadjuvantnega sistema zdravljenja, torej bolj personaliziran pristop. Bolniki, ki z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dosežejo popoln patološki odgovor (angl. complete pathologic response, pCR), imajo boljše preživetje v primerjavi z bolniki, pri katerih je po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju prisotna rezidualna bolezen. Največkrat v predoperativnem zdravljenju predpišemo kemoterapijo na osnovi antraciklinov in taksanov. Z namenom povečanja verjetnosti za doseganje popolnega patološkega odgovora pa v predoperativnem zdravljenju uporabljamo dve strategiji: dodatek karboplatina in pembrolizumaba k standardni kemoterapiji. V raziskavah se je namreč izkazalo, da dodatek karboplatina k neoadjuvantnemu sistemskemu zdravljenju na osnovi antraciklinov in taksanov poviša delež bolnikov, pri katerih z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dosežemo popoln patološki odgovor.

Poleg karboplatina pa delež popolnega patološkega odgovora poveča tudi dodatek imunoterapije s pembrolizumabom, kar je dokazala klinična raziskava KEYNOTE-522. Vključila je bolnike s trojno negativnim rakom dojk in tumorji, večjimi od 2 cm, in/ali pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, ki so poleg kemoterapije na osnovi antraciklinov, taksanov in karboplatina prejeli še imunoterapijo s pembrolizumabom. Dodatek pembrolizumaba h kemoterapiji statistično pomembno izboljša delež popolnega patološkega odgovora in preživetje brez ponovitve bolezni. Zgodnje trojno negativne rake dojk z velikostjo tumorjev več kot 2 cm in/ali s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami tako danes zdravimo s predoperativnim sistemskim zdravljenjem s kombinacijo antraciklinov, taksanov, karboplatina in pembrolizumaba (Tabela 1).

Dopolnilno sistemsko zdravljenje trojno negativnega raka dojk

Pri trojno negativnem raku dojk se primarno za kirurško zdravljenje odločimo pri manjših tumorjih in ko pazdušne bezgavke niso prizadete. V tem primeru standard sistemskega zdravljenja predstavlja kemoterapija na osnovi antraciklinov in/ali taksanov.

Novost v zadnjih letih je predvsem individualizirano prilagajanje dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri bolnikih, ki so bili primarno zdravljeni z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem in s tem zdravljenjem nismo dosegli popoln patološki odgovor. Bolniki z rezidualno boleznijo po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju imajo slabšo prognozo, zato dopolnilno zdravljenje prilagodimo z namenom izboljšanja preživetja na dva načina: z dopolnilnim zdravljenjem s citostatikom kapecitabinom ali dopolnilnim zdravljenjem z zaviralcem PARP olaparibom.

Rezultati raziskave CREATE-X so pokazali boljše preživetje bolnikov s trojno negativnim rakom dojk, ki po zdravljenju z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem niso imeli popolnega patološkega odgovora in so v dopolnilnem zdravljenju prejeli kapecitabin.. Prav tako je bilo dokazano statistično pomembno izboljšanje preživetja z dopolnilnim zdravljenjem z olaparibom v času trajanja enega leta pri bolnikih z mutacijo gena *BRCA* in ostankom bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju v klinični raziskavi OlympiaA. Dopolnilno zdravljenje z olaparibom je priporočeno tudi pri bolnikih z mutacijo gena *BRCA* in tumorji, večjimi od 2 cm, ali pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami brez predhodnega neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja.

Ker se priporočila za zdravljenje trojno negativnega raka dojk hitro spreminjajo in so bile zgoraj omenjene raziskave zasnovane v različnih časovnih obdobjih, enoznačnega odgovora glede najboljše kombinacije dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri bolnikih z ostankom bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju ni. Večina priporočil pa priporoča nadaljevanje zdravljenja s pembrolizumabom ne glede na ostanek bolezni ter dodatek kapecitabina k pembrolizumabu pri bolnikih, ki nimajo prisotnih mutacij genov *BRCA*, oziroma dodatek olapariba pri tistih, kjer so te mutacije prisotne (Tabela 2).

Sistemsko zdravljenje metastatskega trojno negativnega raka dojk

Metastatski trojno negativni rak dojk zdravimo z zaporedjem več sistemskih zdravljenj in kemoterapija še vedno ostaja pomemben način sistemskega zdravljenja. Vendar pa se je tudi na področju metastatskega trojno negativnega raka dojk pričelo obdobje vedno bolj individualiziranega zdravljenja glede na izraženost določenih bioloških označevalcev.

Vsekakor je ena izmed pomembnih možnosti zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk pri tistih bolnikih z metastatskim trojno negativnim rakom dojk, ki imajo povišano izraženost PD-L1. Glede na evropska priporočila je zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (bodisi atezolizumab ali pembrolizumab) in kemoterapijo prva izbira zdravljenja na podlagi dokazanega izboljšanja preživetja v raziskavah Impassion 130 in KEYNOTE-355. Ob prvem razsoju trojno negativnega raka dojk je treba določiti izraženost PD-L1 na dva načina, in sicer: na imunskih celicah v tumorju (test SP142) za odločitev o zdravljenju z atezolizumabom in kombiniran pozitivni seštevek (ang. Combined Positive Score- CPS) (test 22C3)) za odločitev o zdravljenju s pembrolizumabom.

Pri bolnikih z metastatskim trojno negativnim rakom dojk in mutacijo genov *BRCA* se odločamo za zdravljenje z zaviralci PARP (talazoparib ali olaparib) na podlagi izsledkov raziskav OlympiAD in EMBRACA.

Pri bolnikih z metastatskim trojno negativnim rakom dojk brez izražanja PD-L1 in brez prisotnosti mutacije genov *BRCA* pa imamo na izbiro le eno izmed različnih standardnih kemoterapevtskih shem, ki jih izbiramo glede na različne kriterije.

Velika novost pri zdravljenju metastatskega trojno negativnega raka dojk je zdravljenje s konjugati protitelo-zdravilo. Takšna zdravila omogočajo bolj ciljano dostavo citostatika v tumorsko mikrookolje.

Konjugat sacituzumab govitekav, ki se veže na Trop-2, se uporablja v drugi ali naslednjih linijah zdravljenja metastatskega trojno negativnega raka dojk. V nadaljnjih linijah zdravljenja uporabljamo že poznane standardne citostatike, ki jih predpisujemo v različnih zaporedjih glede na potek bolezni in značilnosti bolnika.

Tabela 1. Ključne klinične raziskave pri trojno negativnem raku dojke

ZGODNJI RAK DOJKE		
<i>Dodatek karboplatina k NAKT na osnovi antraciklinov in taksanocv</i>		
raziskava	shema	rezultati
BrighTNes	KT ¹ +/- karboplatin	↑ pCR, EFS, ni izboljšanja OS
CALGB 40603	KT ¹ +/- karboplatin	↑ pCR, ni izboljšanja EFS in OS
GeparSixto	KT ¹ +/- karboplatin	↑ pCR, EFS, ni izboljšanja OS
<i>Dodatek pembrolizumaba k NAKT na osnovi antraciklinov/taksanov/platine</i>		
KEYNOTE 522	KT ² +/-pembrolizumab	Izboljšanje pCR, ESF (HR.o.64, p=sign)
<i>Individualirano dopolnilno zdravljenje pri bolnikih brez pCR po NAKT</i>		
CREATE-x	Bolniki z zgodnjim Her2 negativnim RD z rezidualno boleznijo po NAKT: kapecitabin vs placebo	DFS: HR:o.58, p=sign; OS: HR: 0.68, p=sign
OlympiA	Bolniki z zgodnjim TNRD po NAKT z rezidualno boleznijo in gBRCA ali bolniki s TNRD za dopolnilno zdravljenje in ≥pT2 ali ≥pN1 ³	DFS:HR:o.58, p=sign., OS: HR: 0.68, p=sign
RAZSEJAN RAK DOJKE-raziskave z vključevanjem biomarkerjev		

Izraženost PD-L1:zdravljenje z imunoterapijo z ZKT		
IMPASSION 130	Nabpaklitaksel+/- atezolizumab mTNRD	PD-L1 + mTNRD PFS: HR:o.62, p=sign OS: HR.o.71, NA
IMPASSION 131	Paklitaksel +/- atezolizumab mTNRD	PD-L1+ mTNRD PFS:HR:o.82 , p=nsign OS:HR:1,12, p=nsign
KEYNOTE 355	Nabpaklitaxel/gem+karbo/palki+karbo +/- pembrolizumab mTNRD	PD-L1+ mTNRD PFS: HR: o.73, p=sign OS: HR: o.73, p=sign
Prisotnost gBRCA:zdravljenje s PARPi		
OlympiAD	HER2 neg mRD z gBRCA in ≥ 2 liniji predhodno: olaparib vs KT (vinorelbine/kapecitabin/eribulin)	PFS: HR:o.58, p=sign OS: HR:o.9, p=nsign
EMBRACA	Her2 neg mRD z gBRCA in ≤ 3 linije	PFS: HR:o.54, p=sign OS: HR:o.76, p=nsign

KONJUGAT PROTITELO-ZDRAVILO: SACITUZUMAB-GOVITEKAN (SG)		
ASCENT	mTNRD z \geq predhodnih linij KT: kapecitabin/vinorelbine/eribulin/gemcitabin e vs SG	PFS: HR: 0.41, p=sign OS: 0.51, p=sign

¹ KT na osnovi antraciklinov in taksanov, ² KT z antraciklini, taksani in karboplatinom, ³ v raziskavo vključena tudi skupina bolnikov s hormonsko odvisnim rakom; EFS (angl. event-free survival; preživetje brez dogodka); ZKT: zaviralci kontrolnih točk, sgn.:signifikantno, nsign.=nesignifikantno, PARPi: zaviralci PARP

Tabela 2. Zdravljenje zgodnjega trojno negativnega raka dojke

stadij	zdravljenje
T1a	Dopolnilna KT ni potrebna
T1b	Razmislek o dopolnilni KT in vrsti le-te
T1c	Dopolnilna KT: antraciklini/taksani ali TC
Stadij II-III	Predoperativna sistemska terapija: antraciklini/taksani+/-karboplatin+/-pembrolizumab
Rezidualna bolezen po NAKT+pembrolizumab	Dopolnilna sistemska terapija: gBRCA: pembrolizumab + olaparib brez gBRCA: pembrolizumab + kapecitabin
Brez rezidualne bolezn po NAKT+pembrolizumab	Dopolnilna sistemska terapija: pembrolizumab

Zaključek

Nova molekularnogenetska odkritja so tudi na področju trojno negativnega raka dojk prinesla pomembne izboljšave v sistemskem zdravljenju zgodnjega in razsejanega trojno negativnega raka dojk in tako odprla pot individualiziranemu zdravljenju.

Literatura

1. Smernice diagnostike in zdravljenje raka dojk. Ljubljana. Onkološki inštitut 2018.
2. Curigliano G., Burstein HJ, Gnant M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St. Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023, *Annals of Oncology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-1220.
4. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022;33(4):384-394
5. Leon-Ferre R A, Goetz M P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer *BMJ* 2023; 381:e071674 doi:10.1136/bmj-2022-071674.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer

- (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449.
7. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567.

Rak dojk med nosečnostjo

Doc. dr. Matos Erika, dr. med.^{1,2}, Kaja Cankar, dr. med.¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

²Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Povzetek

Rak dojk med nosečnostjo je redek in se pojavi pri 1 na 3.000 nosečnosti. Incidenca v zadnjih letih narašča zaradi vse višje starosti žensk ob prvi nosečnosti. Obravnava noseče bolnice z rakom dojk predstavlja diagnostični in terapevtski izziv. Bolezen je zaradi fizioloških sprememb med nosečnostjo pogosto odkrita v višjem stadiju. V tej skupini rakov dojk prevladujejo agresivnejši podtipi, trojno negativni ali HER2-pozitivni, redkeje so hormonsko odvisni. Smernice priporočajo, da zdravljenje raka dojk med nosečnostjo čim bolj sledi priporočilom, kot veljajo za zdravljenje raka dojk nenosečih žensk. Na zaporedje zdravljenja najbolj vplivajo stadij bolezni, podtip raka dojk in gestacijska starost ploda ob diagnozi. Kirurško zdravljenje je varno v vseh obdobjih nosečnosti, citostatsko zdravljenje v drugem in tretjem trimesečju, medtem ko tarčno zdravljenje, hormonsko zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem odložimo na čas po porodu. Prekinitev nosečnosti ne vpliva na izid zdravljenja raka dojk, svetuje se le v primeru, kadar je diagnoza postavljena v prvem trimesečju in je potrebna takojšnja uvedba citostatskega zdravljenja. Zdravljenje raka med nosečnostjo zahteva multidisciplinaren pristop. Vsaka bolnica z rakom dojk med nosečnostjo potrebuje individualno obravnavo.

Ključne besede: rak dojk, nosečnost, zdravljenje, izid bolezni

Uvod

Rak med nosečnostjo je redek, incidenca je ocenjena na 1/1.000 nosečnosti in predstavlja drugi najpogostejši razlog za umrljivost žensk v reproduktivnem obdobju. V zadnjih letih incidenca narašča, zlasti na račun vse višje starosti žensk ob prvi nosečnosti. Ta je znašala leta 1995 25 let, leta 2016 29,4 let, zadnja tri leta pa se povprečna starost matere ob rojstvu prvega otroka ni bistveno spremenila in znaša 29,6 let. Incidenca je v Evropi ocenjena na 2.500-5.000 primerov letno. Najpogostejše vrste raka, diagnosticirane med nosečnostjo, so rak dojke, materničnega vratu, limfom, rak jajčnikov, levkemija, rak debelega črevesja in maligni melanom. Rak dojke med nosečnostjo je posebna entiteta raka dojke in je zaplet 1 na 3.000 nosečnosti. Definicija nosečniškega raka dojke ni enaka definiciji raka dojke med nosečnostjo, prva vključuje še obdobje eno leto po porodu. Zaradi znanih fizioloških sprememb tkiva dojke med nosečnostjo je diagnoza pogosto zakasnjena, stadiji ob diagnozi so višji. Diagnostični postopki zahtevajo prilagoditve. Zaradi gostejšega tkiva dojke je preiskava izbora ultrazvok dojke, kontraindicirane so preiskave s kontrastnimi sredstvi. Zdravljenje nosečnice z rakom dojke predstavlja velik izziv, saj zahteva sočasno skrb za nosečo bolnico in plod. Obravnava je optimalna, če poteka v okviru multidisciplinarnega tima, v katerega mora biti vključen tudi ginekolog.

Obravnava bolnic z rakom dojke med nosečnostjo

Diagnostični postopki

Vsaka tipna lezija v dojki, ki pri nosečnici vztraja več kot dva tedna, potrebuje nadaljnjo diagnostično obravnavo. Diagnostični postopki raka dojke med nosečnostjo so omejeni, vključujejo pa temeljit klinični pregled, osnovne laboratorijske preiskave, slikovno diagnostiko in histološki pregled tumorskega vzorca. Slikovna diagnostika mora biti prilagojena zaradi teratogenosti kontrastnih sredstev in ničelne tolerance do sevanja ploda. Čeprav mamografija med nosečnostjo ob ustrezni zaščiti trebuha ni absolutno

kontraindicirana, je senzitivnost preiskave v tem obdobju slabša, 78-%. Ugotavljajo tudi do 25 % lažno negativnih izvidov. Ključna je ultrazvočna preiskava dojk, vključno s pregledom pazdušnih bezgavk. Za oceno razširjenosti bolezni si pomagamo z rentgensko preiskavo prsnih organov ob zaščiti trebuha, pri tumorjih, večjih od 2 cm, ali pozitivnih pazdušnih bezgavkah se svetuje še ultrazvočni pregled trebuha in MRI hrbtenice brez kontrasta. Med nosečnostjo ne izvajamo MR-preiskave dojk s kontrastom, saj gadolinijev kontrast prehaja preko placente, prav tako ne izvajamo scintigrafije skeleta, preiskav CT in PET-CT.

Ob ultrazvočnem pregledu dojk je treba opraviti debeloigelnno biopsijo tumorja in ob indikaciji še biopsijo pazdušnih bezgavk. Patologa je treba seznaniti z nosečnostjo bolnice. Znano je, da v skupini rakov dojk med nosečnostjo prevladujejo agresivnejši podtipi, pogostejše so tumorji trojno negativni ali HER2-pozitivni, redkeje hormonsko odvisni, kar je tudi sicer značilno za rak dojk pri mladih ženskah. Gre za skupino z večjo prevalenco patogene različice v genih *BRCA1/2*, zato vsem svetujemo obravnavo v ambulantni za genetsko svetovanje.

Zdravljenje

Smernice priporočajo, da zdravljenje raka dojk med nosečnostjo čim bolj sledi priporočilom, ki veljajo za zdravljenje raka dojk mladih, nenosečih žensk. Dejavniki, ki pomembno vplivajo na odločitev o zdravljenju, so klinično-patološke značilnosti tumorja, gestacijska starost ploda ob diagnozi raka dojk, pričakovani datum poroda in želje bolnice. Obravnavo bolnic z rakom dojk predstavlja velik izziv in praviloma poteka v multidisciplinarnem timu, v katerega morajo biti vključeni kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog in neonatolog.

Lokalno zdravljenje

Kirurško zdravljenje se lahko izvaja ne glede na gestacijsko starost ploda ob diagnozi raka dojk. Oblika zdravljenja je enaka kot pri nenosečnih bolnicah z

rakom, z izjemo bolnic v prvem trimesečju. Da bi se izognili zamiku zdravljenja z dopolnilnim obsevanjem, tem bolnicam svetujemo mastektomijo. Takojšnje rekonstrukcijske operacije dojke niso kontraindicirane, vendar se, zaradi večjih možnosti zapletov, daljšega operativnega posega in pričakovanega boljšega estetskega rezultata, svetuje izvedba po porodu.

Biopsija varovalne bezgavke se lahko varno izvaja tudi pri nosečnicah, sevanje ob uporabi izotopa je minimalno. Uporabljamo lahko tehnecij-99. Zaradi nevarnosti alergijske reakcije in znanega teratogenega učinka je uporaba metilenskega modrila kontraindicirana.

Anestezija med nosečnostjo zahteva manjše prilagoditve zaradi fizioloških sprememb nosečnice. Uporaba anestetikov v standardnih odmerkih je v nosečnosti varna in ni povezana s teratogenimi učinki. Po 20. tednu nosečnosti je pomemben položaj nosečnice med operativnim posegom. Za zagotovitev optimalnih pretokov po veni kavi se priporoča nagib nosečnice na levi bok.

Podatkov o varnem obsevanju med nosečnostjo je premalo, zato se svetuje odložitev obsevanja na čas po porodu. Znano je, da je že prejeta sevalna doza 0,05 Gy lahko povezana z duševno manjrazvitostjo in pomembnimi malformacijami.

Sistemsko zdravljenje

Citostatsko zdravljenje

Pri izbiri sistemskega zdravljenja sledimo smernicam, ki veljajo za nenoseče bolnice. Na izbiro zdravljenja najbolj vpliva gestacijska starost ploda. V prvem trimesečju lahko izpostavljenost kemoterapiji vpliva na organogenezo ploda, kar poveča tveganje za spontani splav in prirojene malformacije. Kemoterapija je zato v prvem trimesečju kontraindicirana. Če je v tem obdobju potreben pričetek zdravljenja s kemoterapijo, je potreben odkrit pogovor o možnosti prekinitve nosečnosti. Po zaključenem prvem trimesečju se pojavnost malformacij ploda zaradi izpostavljenosti kemoterapiji zmanjša na 3 %, kar je podobno kot v splošni populaciji. Kemoterapevtsko zdravljenje lahko ob skrbnem nadzoru matere in ploda varno izvajamo v drugem in tretjem trimesečju. Izpostavljenost ploda citotoksičnim zdravilom je zaradi krvne pregrade med materjo in posteljico omejena, sposobnost transplacentarnega

prehajanja pa se med citostatiki razlikuje. Antraciklini, ciklofosfamid in taksani, ki se tudi sicer uporabljajo v (neo)adjuvantnem zdravljenju bolnic z rakom dojke, so v tem obdobju varni. Dozno gosti režimi so zaradi dokazanega izboljšanega preživetja v skupini bolnic z rakom dojke z velikim tveganjem za ponovitev bolezni standard zdravljenja. Podatkov o uporabi takšnega režima pri nosečnicah je malo, kažejo pa, da je varen.

Odmerjanje citotoksičnih zdravil mora temeljiti na trenutni površini telesa. Fiziološke spremembe, ki se pojavijo med nosečnostjo (tj. povečanje volumna plazme, povečanje hitrosti glomerulne filtracije, spremembe koncentracije albuminov), lahko povzročijo nižjo maksimalno koncentracijo in manjšo izpostavljenost citostatikom, zato je potrebno sprotno prilagajanje odmerka. Da se izognemo hematološkemu zapletom med porodom in po njem, zdravljenje s kemoterapijo zaključimo tri tedne pred predvidenim porodom oz. po zaključenem 35. tednu nosečnosti.

Tarčno zdravljenje

V zadnjih nekaj letih se za zdravljenje raka dojke vse pogosteje uporablja tarčno zdravljenje.

Zdravljenje z zdravili anti-HER2 je standard zdravljenja HER2-pozitivnega raka dojke. Smernice odsvetujejo uporabo trastuzumaba med nosečnostjo, predvsem zaradi znanega povečanega tveganja za razvoj oligo- in/ali anhidramnija ter drugih še neznanih dolgoročnih posledic za plod. Odsvetovana je tudi uporaba zaviralcev tirozinskih kinaz in konjugatnih zdravil.

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk postaja pomembna oblika zdravljenja trojno negativnega raka dojke. Med nosečnostjo mati razvije imunsko toleranco do ploda, ki vključuje pot PD-1/PD-L1, zato bi njena zavora lahko povzročila imunski odziv proti plodu. Podatki, pridobljeni z uporabo anti-PD-1/PD-L1 pri živalskih modelih, kažejo na povečano pojavnost spontanega splavov, prezgodnjih porodov in mrtvorojenosti. Uporaba zaviralcev imunskih nadzornih točk med nosečnostjo je zato kontraindicirana.

Pri hormonsko odvisnem raku dojke je uporaba zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz 4/6 dokazano izboljšala izid bolezni. Podatkov o varni uporabi te skupine zdravil med nosečnostjo nimamo, zato je njihova uporaba kontraindicirana.

Hormonsko zdravljenje

Vse vrste hormonskega zdravljenja med nosečnostjo so kontraindicirane. Znano je, da je tamoksifen teratogeno zdravilo. Pri živalskih modelih povzroča teratogene učinke na genitourinarni trakt in povečuje tveganje za razvoj raka dojke pri potomcih. Mednarodne smernice prepovedujejo uporabo tamoksifena med nosečnostjo, ob naključni izpostavljenosti pa je treba zdravljenje takoj prekiniti. Pri 20 % izpostavljenih so ugotavljali malformacije, kot so Goldenharjev sindrom (palatoshiza, skoliza, dermoidne ciste, hemicefalna mikrosomija), motnje v razvoju in krvavitve iz spolovil.

Podporno zdravljenje

S kemoterapijo povzročena slabost in bruhanje ter alergijske reakcije so najpogostejši neželeni učinki kemoterapije. Večino podpornih zdravil, ki jih uporabljamo pri nenosečih bolnicah, lahko varno uporabljamo pri nosečnicah. Največ podatkov imamo o varni uporabi ondanserona. Varna je tudi uporaba metoklopramida. Podatkov o uporabi zaviralcev NK1 pri nosečnicah ni, zato jih odsvetujemo.

Glukokortikoidi se med nosečnostjo lahko uporabljajo, zaradi možnega povečanega tveganja za malformacije ob uporabi deksametazona ima prednost metilprenizolon.

Rastni dejavniki za granulocitno vrsto (G-CSF) se med nosečnostjo lahko uporabljajo. Podatki o njihovi uporabi so sicer omejeni, vendar niso pokazali razlik glede gestacijske starosti ob rojstvu, pojavnosti prirojenih malformacij, pojavnosti tveganja za smrt ploda in nevtropenij pri izpostavljenih otrocih.

Obravnava nosečnic z razsejanim rakom dojk

Razsejan rak dojk med nosečnostjo je izjemno redek. Gre za situacijo, ki zahteva previdne, premišljene odločitve in odprto komunikacijo med zdravstvenim osebjem in nosečnico. Obravnava bolnice je odvisna od gestacijske starosti ob postavitvi diagnoze in stanja nosečnice, kljub temu pa se priporoča, da diagnostični postopki in zdravljenje čim bolj sledijo smernicam za zdravljenje nenosečih bolnic z razsejanim rakom dojk. Če je diagnoza postavljena v prvem trimesečju, se z namenom čimprejšnjega pričetka sistemskega zdravljenja svetuje prekinitev nosečnosti, čeprav jasnih dokazov o vplivu prekinitve nosečnosti na preživetje bolnice nimamo. Ko je diagnoza razsejanega raka dojk postavljena v drugem ali tretjem trimesečju, ima prednost zdravljenje s kemoterapijo, ki je v tem obdobju varna, ostale oblike zdravljenja odložimo na čas po porodu.

Zaključki

Diagnoza raka med nosečnostjo predstavlja velik izziv za bolnico, njeno družino in lečečega onkologa. Cilj zdravljenja je dokončanje nosečnosti, saj ni jasnih dokazov, da predčasna prekinitev vpliva na izid zdravljenja raka dojk. Zdravljenje raka med nosečnostjo zahteva multidisciplinaren pristop. Zdravljenje naj sledi smernicam zdravljenja nenosečih bolnic z rakom dojk, tako pri zgodnjem kot pri razsejanem raku dojk med nosečnostjo. Vrstni red zdravljenja in izbor zdravil je najbolj odvisen od gestacijske starosti ploda. Kirurško zdravljenje se lahko izvaja ves čas nosečnosti, v drugem in tretjem trimesečju lahko varno uporabljamo antracikline, ciklofosfamid in taksane, medtem ko radioterapijo, tarčno zdravljenje in hormonsko zdravljenje odložimo na čas po porodu. Cilj zdravljenja raka dojk sta zdrava mama in zdrav novorojenček, po porodu je zato potrebno spremljanje obeh.

Literatura

- 6) Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1669.
- 7) Amant F, Lefrère H, Borges VF, Cardonick E, Lambertini M, Loibl S, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):753-754.
- 8) Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(4):301-9.
- 9) Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3616.
- 10) Zagouri F, Dedes N, Papatheodoridi A, Liontos M, Dimopoulos MA. Supportive medication in cancer during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):747.
- 11) Loibl S, Azim HA Jr, Bachelot T, Berveiller P, Bosch A, Cardonick E et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol*. 2023;34(10):849-866.

Rehabilitacija bolnic z rakom dojk

Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor operativnih dejavnosti

Izveček

Celostna rehabilitacija vključuje aktivne postopke, s katerimi bolniku z rakom omogočimo najboljše telesno, duševno in socialno delovanje od diagnoze dalje. Celostna rehabilitacija obsega medicinsko, psihološko, socialno in poklicno rehabilitacijo. Najbolje je preprečiti težave, če pa nastanejo, jih lahko z zgodnjo in ustrezno rehabilitacijo odpravimo ali vsaj omilimo. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) imamo od leta 2019 Priporočila za celostno rehabilitacijo in Klinično pot za celostno rehabilitacijo, v katerih je navedeno, kako ukrepati ob 15 različnih težavah, ki lahko pestijo bolnice z rakom dojk. Leta 2023 že izvajamo celostno rehabilitacijo za približno dve tretjini bolnic z rakom dojk v prvem letu po pričetku zdravljenja na OI. Učinkovita analgezija je predpogoj za izvajanje fizioterapije, ki omogoči ohranjanje gibljivosti rame in prepreči kronično bolečino. Kronična bolečina in slabo razgibana rama je lahko vzrok za nastanek limfedema, depresije in zmanjšane zmožnosti za delo ali invalidnosti. Glavna težava, s katero se sooči skoraj vsaka bolnica med zdravljenjem s citostatiki, neredko pa tudi po njem, je utrudljivost (angl. fatigue), ki je še vedno velik medicinski problem. Utrudljivost preprečimo z redno fizično aktivnostjo, izvajanjem relaksacije in joge, primerno prehrano in spanjem v nočnem času. Zelo pomemben delež celostne rehabilitacije je namenjen zdravemu življenjskemu slogu, predvsem zdravi prehrani in gibanju, in preventivnim programom glede nastanka sekundarnega raka. Raziskava OREH je pokazala, da celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojk izboljša kakovost življenja, zmanjša težave bolnic z rakom dojk, zmanjša neželene učinke zdravljenja, skrajša bolniško odsotnost, poveča delovno zmožnost in zmanjša invalidnost bolnic v primerjavi z bolnicami, ki nimajo celostne rehabilitacije.

Uvod

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je leta 2019 zbolelo zaradi raka dojk 1583 oseb, v Slovenji pa je živelo 19.483 oseb z diagnozo rak dojk. Več kot polovica bolnic je bila mlajših od 65 let. Večina bolnic bi potrebovala celostno rehabilitacijo, saj bolezen in zdravljenje korenito in za dolgo posežeta v njihovo življenje. Petletno preživetje bolnic z rakom dojk je bilo namreč leta 2019 kar 87,3-%.

Na to, s kakšnimi težavami se bolnica sooča, vplivajo bolničine značilnosti, spremljajoče bolezni, stadij raka, način zdravljenja in odziv na zdravljenje. Bolnice z rakom dojk zdravimo s kirurškim posegom, obsevanjem, hormonskim zdravljenjem, citostatiki, tarčnimi zdravili in/ali imunoterapijo. Vsak način zdravljenja lahko povzroči neželene učinke, kasne težave in posledice za bolnico. Že pred zdravljenjem in med njim moramo izvajati ukrepe, da bi jih čimbolj zmanjšali. Če težave nastanejo, jih lahko z zgodnjo in ustrezno rehabilitacijo odpravimo ali vsaj omilimo. V Tabeli 1 so navedeni načini zdravljenja in neželeni učinki oziroma kasne posledice zdravljenja in ukrepi, ki jih izvajamo, da bi omilili ali odpravili težave bolnic.

Način zdravljenja, težave bolnic in rehabilitacija

Omejena in boleča gibljivost ramenskega sklepa

Kirurški poseg in obsevanje lahko povzročita zmanjšano gibljivost ramenskega obroča, bolečine, vlek brazgotine, preobčutljivost, mravljinčenje in slabši občutek za dotik kože v predelu pazduhe in nadlahti ter posledično spremenita držo telesa in/ali nastanek limfedema zgornje okončine. Pomemben del preprečevanja kasnih posledic operativnega posega je ustrezna perioperativna in pooperativna fizioterapija. Za izvajanje fizioterapije je predpogoj učinkovita analgezija. Vaje po operaciji raka dojk so pomemben del celostne rehabilitacije, saj bolnici omogočajo ponovno vzpostaviti popolno gibanje v ramenskem sklepu, izboljšajo mišično moč, preprečujejo nastanek brazgotin in izboljšajo prekrvavljenost tkiva, s čimer dosežemo hitrejšo celjenje rane, izboljšanje psihofizičnih sposobnosti in kakovosti življenja. Bolnice morajo vaje za gibljivost ramenskega obroča izvajati celo življenje!

Limfedem

Kirurško zdravljenje in obsevanje pogosto zmanjšata gibljivost rame in povzročita bolečino, ki lahko postane kronična, kar lahko vodi v nastanek limfedema, depresije in zmanjšane delazmožnosti oziroma v invalidsko upokojitev. Po podatkih iz literature ima 1-67 % bolnic z rakom dojke 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 s težavami zaradi ne dovolj razgibanega ramenskega sklepa vsaj 5.000, zaradi zmerno ali močno izraženega limfedema pa vsaj 2.000. Že leto dni po pričetku zdravljenja je imelo limfedem (razliko v obsegu zgornjih okončin več od 2 cm) 14 % bolnic po limfadenektomiji, po biopsiji varovalne bezgavke pa 5 % bolnic med 600, ki so bile v obdobju od leta 2019 do 2022 vključene v raziskavo o celostni onkološki rehabilitaciji (raziskava OREH) na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI).

Do limfedema pride pogosteje, če je bolnica zdravljena s citostatiki in/ali obsevanjem, zato moramo biti tudi med sistemskim zdravljenjem in obsevanjem zelo pozorni na ustrezno gibljivost ramenskega sklepa in pojav blagega limfedema. Blag limfedem lahko s pravočasnimi in pravnimi ukrepi namreč v celoti odpravimo. Obsežen limfedem pa bo velika težava za bolnico celo življenje. Prej ko začnemo z zdravljenjem, manj težav bo bolnica imela.

Utrudljivost

Velika težava, s katero se sooči skoraj vsaka bolnica med zdravljenjem s citostatiki in približno ena četrtnina tudi po njem, je utrudljivost (angl. fatigue), ki je še vedno velik medicinski problem, saj tudi po končanem zdravljenju s citostatiki zelo pogosto vpliva na vsakdanje življenje in delovno sposobnost. Težave preprečimo in zmanjšamo z redno fizično aktivnostjo, relaksacijskimi tehnikami, primerno prehrano, izogibanju stresu in spanjem samo v nočnem času.

Pomankanje ženskih spolnih hormonov

Zgodnja menopavza in/ali hormonsko zdravljenje pogosto povzroči težave zaradi pomanjkanja ženskih spolnih hormonov (nočno potenje, vročinski oblivi, spolna disfunkcija, povečana telesna teža, osteoporozna in/ali kronične bolečine v sklepih in mišicah). Randomizirane klinične raziskave so pokazale, da težave lahko zmanjšamo z redno fizično aktivnostjo, spremembo

življenjskega sloga, znižanjem telesne teže, jogo, čuječnostjo in avto-akupresuro. Vse te aktivnosti lahko bolnica izvaja sama, zdravstveni delavci pa jo moramo pri tem vzpodbujati. Na težave zaradi pomanjkanja ženskih spolnih hormonov lahko vplivamo tudi z zdravili, akupunkturo in kognitivno-vedenjsko psihoterapijo.

Psihološke težave

Psihološke stiske bolnic z rakom dojk so med zdravljenjem in po njem zelo velike. Raziskave kažejo, da 20-40 % ambulantnih bolnikov z rakom doživlja pomembno duševno stisko. Presečna raziskava Špele Mirošević na OI je pokazala, da ima od enega do pet let po zaključku zdravljenja približno tretjina preživelih z rakom dojk simptome, ki kažejo na tesnobo in depresijo, kar ena od osmih preživelih pa trpi za klinično pomembno anksioznostjo ali depresijo. Psihične težave so še posebej izražene ob diagnozi, po končanem zdravljenju, ob vrnitvi na delovno mesto in ob ponovitvi ali progresu bolezni. Zaradi pomankanja kliničnih psihoterapevtov v Sloveniji obravnave niso deležne vse bolnice takrat, ko bi jo potrebovale.

Bolniška odsotnost

Bolniške odsotnosti zaradi raka, predvsem zaradi raka dojk, so pravilnima dolge. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje bilo leta 2016 na bolniškem staležu 484 bolnic z rakom dojk, bolniška odsotnost je povprečno trajala 174 dni. V obdobju 2019–2022 je bila med 400 bolnicami, ki so bile v delovnem razmerju in so bile vključene v raziskavo OREH, povprečna dolžina bolniške odsotnosti kar 360 dni. Podaljšanje bolniške odsotnosti je verjetno posledica bolj obsežnega zdravljenja, ki so ga v zadnjih letih deležne nekatere naše bolnice.

Podatki iz raziskave OREH kažejo, da so bolnice, ki niso imele zdravljenja s citostatiki, odsotne z dela od 210 do 350 dni, s citostatiki zdravljene bolnice pa 310 do 410 dni. Skupina bolnic, ki je bila zdravljena po principih celostne rehabilitacije, je imela 50 dni krajšo bolniško odsotnost, večjo delovno zmožnost in manjši delež invalidnosti kot skupina, ki take rehabilitacije ni bila deležna. K skrajšanju bolniške odsotnosti po celostni rehabilitaciji je bistveno prispevala obravnava, ki jo izvajajo v Centru za poklicno rehabilitacijo Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Soča.

Termalna zdravilišča ne zagotavljajo celostne rehabilitacije

Celotno rehabilitacijo bolnic z rakom dojke izvajamo ambulantno in bolnic z rakom dojke ni več treba pošiljati v termalna zdravilišča. Na podlagi podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije iz leta 2018 je bilo približno 600 bolnic z rakom dojke letno napotenih na rehabilitacijo v zdravilišče. Žal se ta praksa še vedno nadaljuje, kljub temu, da zdraviliško zdravljenje sploh ne zagotavlja celostne rehabilitacije in je lahko za bolnico tudi škodljivo. Bivanje v zdravilišču namreč podaljša bolniško odsotnost, kar oteži povratek na delovno mesto. Žal bolnice iz zdravilišča pridejo z nerazgibano ramo, saj jim v zdravilišču ob bolečinah ne predpišejo analgetikov. Nekatere bolnice so v zdravilišču dobile limfedem, saj so jim povsem brez potrebe izvajali limfatično drenažo in parafinske kopeli. Bolnicam z limfedemom pa po v zdravilišču opravljeni limfatični drenaži ne predpisujejo kompresivnih rokavic.

Celostna rehabilitacija

Težavam zaradi raka in posledicam zdravljenja se bolnica lahko izogne ali jih zmanjša z zgodnjo, ustrezno in pravočasno celostno rehabilitacijo, ki se mora začeti takoj ob postavitvi diagnoze in nadaljevati v vseh fazah zdravljenja in po njem. Odvisno od potreb posamezne bolnice mora zajemati medicinsko, psihosocialno in poklicno rehabilitacijo. Raziskava OREH je pokazala, da celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojke izboljša kakovost življenja, zmanjša težave, povezane z rakom dojke, zmanjša neželene učinke zdravljenja, skrajša bolniško odsotnost, poveča delovno zmožnost in zmanjša invalidnost v primerjavi z običajno rehabilitacijo. Zgodnjo celostno rehabilitacijo izvajamo na OI od leta 2019. Sprva je bila celostne rehabilitacije deležna četrtnina na novo zbolelih bolnic, sedaj pa jo izvajamo za približno dve tretjini bolnic: za mlajše od 65 let in/ali za bolnice, zdravljene s citostatiki. Ko bo zaposlena še ena koordinatorica za celostno rehabilitacijo, bodo v prvem letu po diagnozi celostne rehabilitacije lahko deležne vse bolnice.

Za izvajanje celostne rehabilitacije je ključno delo koordinatorke za celostno rehabilitacijo. Za bolnice je neprecenljivo, da imajo na voljo zaupanja vredno strokovno osebo, ki je vedno dostopna za pojasnila in bolnice spremlja skozi cel proces zdravljenja. V okviru zdravljenja raka so namreč bolnice obravnavane s

strani številnih zdravnikov različnih specialnosti, ki pa zanje skrbijo le v posamezni fazi zdravljenja.

Koordinatorica s pomočjo vprašalnika o kakovosti življenja (Tabela 2) preverja, s katerimi težavami se bolnice soočajo pred zdravljenjem, med njim in po njem. Vprašalnik zajema naslednja področja: 1.) anksioznost, depresivnost, duševno stisko, 2.) kognitivne funkcije, 3.) utrudljivost, 4.) nespečnost, 5.) funkcionalnost, 6.) brazgotina, 7.) simptomi, povezani s pomanjkanjem ženskih hormonov 8.) spolnost, 9.) zdrav način življenja, 10.) prehrana, 11.) bolečina in 12.) poklicna rehabilitacija. Vsaka bolnica pride na razgovor h koordinatorici vsaj 3-krat: ob pričetku zdravljenja, približno pol leta po zdravljenju in leto dni po zdravljenju.

Izjemnega pomena je osebni stik in pogovor koordinatorke z bolnicami, ki se soočajo z različnimi težavami. Temelj celostne rehabilitacije je edukacija bolnice, ki jo izvaja koordinatorica. Bolnica mora pri rehabilitaciji aktivno sodelovati, koordinatorica pa jo pri tem vzpodbuja. Podatki iz literature kažejo, da sta izobraževanje in svetovanje osrednjega pomena za učinkovito obvladovanje težav in koordinatorica med vsakim obiskom posveti veliko časa osveščanju bolnice. Koordinatorica bolnico pouči o zdravem življenjskem slogu in o različnih načinih preprečevanja in zmanjšanja težav in neželenih učinkov zdravljenja.

Vse bolnice prejmejo pisne informacije o teh temah in imajo informacije na voljo na spletnem mestu OI o celostni rehabilitaciji (<https://www.onko-i.si/oreh>). Bolnice z rakom vzpodbujamo k redni zmerni telesni dejavnosti vsaj 150 minut na teden in jih poučimo o pomenu vadbe za zmanjšanje utrudljivosti. Bolnicam svetujemo, naj bodo vsak dan telesno aktivne s hojo, kolesarjenjem, vadbo z uporom ali kombinacijo aerobne vadbe in vadbe z uporom. Svetujemo jim, da se pridružijo telesni dejavnosti, ki jo vodi kineziolog dvakrat na teden in se izvaja na spletu prek videokonference. Svetovanje o zdravi prehrani dobijo bolnice ob pregledu v ambulanti Klinične prehrane in dietoterapije ter na spletnih delavnicah, ki jih vodijo izkušeni klinični nutricionisti. Od novembra 2021 so bolnicam za preprečevanje ali zmanjšanje utrudljivosti, nespečnosti, anksioznosti ali depresivnosti na voljo

tudi delavnice joge, ki potekajo enkrat tedensko preko videokonference in jih vodi izkušena učiteljica joge.

Večja fizična aktivnost je zelo blagodejna. Dokazano je, da zdrav način življenja bistveno prispeva k večji kakovosti življenja bolnic z rakom dojk. Tara Sanft in sodelavci iz najboljših ameriških onkoloških centrov so z randomizirano klinično študijo dokazali, da z zdravim načinom življenja lahko zelo izboljšamo učinkovitost onkološkega zdravljenja. Ugotovili so, da so imele bolnice, ki so bile med neoadjuvantno kemoterapijo fizično aktivne in so se zdravo prehranjevale, popolni patološki odgovor kar v 53 %, po običajni obravnavi pa je bil popoln patološki odgovor prisoten le v 28 % ($p=0,037$). Ko je bolnica soočena z diagnozo raka in med zdravljenjem je veliko bolj sprejemljiva za spremembo življenjskih navad, kar velja izkoristiti. Ukrepi, ki jih izvajamo v sklopu celostne rehabilitacije, bolnici pri tem zelo pomagajo.

Za vsako bolnico multidisciplinarni konzilij OREH svetuje ukrepe glede rehabilitacije na osnovi medicinskih podatkov o bolnici, odgovorov iz vprašalnikov in mnenja koordinatorke v skladu s Smernicami in Klinično potjo za celostno onkološko rehabilitacijo. Mnenje konzilija prejme bolnica in družinski zdravnik. Skoraj vse bolnice napotimo tudi k družinskemu zdravniku, da ji s svojim timom med onkološkim zdravljenjem in rehabilitacijo nudi podporo. Po potrebi bolnico vključi v številne aktivnosti, ki jih izvajajo v Centrih za krepitev zdravja. Večino aktivnosti, ki jih svetuje konzilij OREH, lahko bolnica opravi doma, s pomočjo videokonference ali v bližini doma. Koordinatorica celostne rehabilitacije bolnico glede na mnenje konzilija OREH napoti tudi na nadaljnje obravnave v mrežo izvajalcev.

Zaradi psihičnih težav lahko bolnico napotimo na posvet in zdravljenje k splošnemu zdravniku, kliničnemu psihologu ali psihiatru v Center za duševno zdravje ali na OI. Smiselno je, da dobi bolnica psihično pomoč čim bliže doma. Zaradi kadrovske in prostorske stiske osebje Oddelka za psihoonkologijo OI ne more oskrbeti vseh bolnic.

Senzorično nevropatijo in težave zaradi pomankanja ženskih spolnih hormonov (nočno potenje, vročinski oblivi, nespečnost) lahko zdravimo z akupunkturo. Ob ginekoloških težavah ali težavah s spolnostjo bolnico napotimo na svetovanje h ginekologu na OI ali izbranemu ginekologu.

Bolnice, ki so v delovnem razmerju, moramo že v prvih treh mesecih po pričetku zdravljenja napotiti na obravnavo v Center za poklicno rehabilitacijo Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Soča. Zgodnja napotitev bolnici pomaga, da ohrani odnose s sodelavci in se lažje čim prej ponovno vključi v delovni proces. Če je le možno, naj bolnica opravlja svoje delo v službi tudi med zdravljenjem, seveda glede na njene trenutne zmožnosti. Bolniški stalež naj traja čim krajši čas, kar ima številne prednosti. Tim Centra za poklicno rehabilitacijo ob pomoči družinskega zdravnika pomaga, da delodajalec delovno mesto prilagodi omejitvam, ki jih ima bolnica zaradi neželenih učinkov in kasnih posledic zdravljenja.

Zaključek

Vzpodbudni rezultati, ki jih je imela pilotna raziskava o celostni rehabilitaciji OREH, so omogočili, da je zgodnja celostna rehabilitacija postala rutina na OI. Ker gre za novo dejavnost, se bodo aktivnosti v sklopu celostne rehabilitacije sčasoma razširile in mreža izvajalcev se bo povečala. Pomembno vlogo pri rehabilitaciji bodo tudi v bodoče imeli timi družinskih zdravnikov, Centri za krepitev zdravja, Centri za duševno zdravje in Center za poklicno rehabilitacijo URI Soča.

Priporočena literatura:

1. Bešič N, Borštnar S, Homar V, Mlakar-Mastnak D, Mavrič Z, Mozetič A, et al. Klinična pot celostne rehabilitacije bolnikov z rakom dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2021. [cited 2023 Sept 30]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_celostne_rehabilitacije_bolnikov_z_rakom_dojk_2021.pdf.
2. Bešič N, Borštnar S, Kovačec Hermann T, Homar V, Kos N, Kurir-Borovčič M et al. Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2019. [cited 2023 Sept 30]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Smernice_za_celostno_rehabilitacijo_bolnikov_z_rakom_dojk_2019.pdf.
3. Bešič N, Kurir-Borovčič M, Žagar T, Zadavec-Zaletel L. Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojke 2019-2022. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023. [cited 2023 Sept 30]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Zakljucno_porocilo_OREH_2023_FIN.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Survivorship Version 1.2023 – March 24, 2023. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). [cited 2023 Sept 30]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf

Sledenje bolnic z rakom dojk

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.^{1,2}

¹Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

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 kontrol 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 vsake kontrole, 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 izboljšanega preživetja bolnic z rakom dojk. Zaradi porasta incidence in boljšega preživetja se povečuje tudi prevalenca bolnic z rakom dojk. Tako je bilo leta 2020 v Sloveniji 19.958 bolnic z rakom dojk, od tega 18.563 vsaj eno leto po diagnozi. Velika večina teh bolnic je brez znakov za ponovitev bolezni. Te bolnice potrebujejo redno sledenje, ki s povečevanjem prevalence postaja čedalje bolj obremenjujoče.

Glavni razlog za sledenje onkoloških bolnikov je zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni ali novih primarnih tumorjev, saj velja prepričanje, da je zgoden začetek zdravljenja ponovitve bolezni pomemben za ozdravitev in preživetje. 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.

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

POGOSTNOST SLEDENJA

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

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (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 zaključenem zdravljenju s hormonskim zdravljenjem lahko sledenje prevzamejo centri za bolezni dojk zunaj OI, če ne gre za visoko ogrožene bolnice in nosilke mutacij genov, povezanih z visoko ogroženostjo za nastanek raka dojk. Na sledenju na Onkološkem inštitutu ostanejo tudi bolnice z metastatsko boleznijo.

VSEBINA SLEDENJA

Tako kot optimalna pogostnost sledenja tudi optimalna obravnava bolnika na posamezni kontroli ni poznana. Najpomembnejša sestavna dela kontrol sta anamneza in klinični pregled ter mamografija.

Anamneza in klinični pregled

Anamneza in klinični pregled sta ključna sestavna dela vsake kontrole. V anamnezi smo pozorni na simptome, povezane s ponovitvijo bolezni (npr. lokalizirana bolečina v skeletu, kašelj, dispneja, izguba telesne teže, glavobol in drugi nevrološki simptomi...), simptome, povezane s posledicami zdravljenja (npr. menopavzalni simptomi ob zdravljenju s hormonskim zdravljenjem, 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 vsaj stanje zmogljivosti bolnika 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. Po presoji 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 ali drugi dojki. 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 (predmenopavzalne bolnice) ali hormonskim zdravljenjem (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 lokalne estrogenske terapije za lajšanje težav s suho nožnico ni poznana.
- Upad mineralne kostne gostote: bolnice z rakom dojk imajo zvišano ogroženost za pojav osteoporoze zaradi prezgodnje menopavze in/ali zdravljenja z zaviralci aromataze. Tem bolnicam svetujemo uživanje vitamina D, redna merjenja kostne gostote in uvedbo anti-resorptivnih zdravil glede na izvid.
- Predrakave in rakave spremembe na maternični sluznici: tamoksifen zviša verjetnost za nastanek tovrstnih sprememb, zato v času zdravljenja s tamoksifenom svetujemo letne ginekološke kontrole z endovaginalnim UZ in bolnice opozorimo na pomen vaginalne krvavitve.
- Limfedem: bolnice izobrazimo o pomenu ustrezne zaščite prizadete roke; v primeru novonastalega limfedema bolnice napotimo v specializirano ambulanto.

- Kronična bolečina: svetujemo farmakološke (pregabalin, analgetiki) in nefarmakološke ukrepe (akupunktura).

Spodbujanje k nadaljevanju morebitnega zdravljenja

Večina rakov dojk je hormonsko odvisnih. Tem bolnicam priporočimo hormonsko zdravljenje vsaj za dobo pet let. Podatki kažejo, da je neredno uživanje hormonskega zdravljenja povezano s slabšim preživetjem brez dogodka in slabšim celotnim preživetjem. Komplianco lahko povečamo z rednimi kontrolami, ustreznimi ukrepi ob pojavu neželenih učinkov in zamenjavo hormonskega zdravljenja v primeru neobvladljivih neželenih učinkov.

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 dojk. Poleg tega so raziskave pokazale, da redna telesna vadba, vzdrževanje primerne telesne teže in omejitev uživanja alkoholnih pijač zmanjšujejo ogroženost za ponovitev bolezni in smrt pri teh bolnicah.

Ob kontrolah 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 dojk 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-% IZ: 0,80-1,15). Poleg tega je znano, da z zgodnejšo diagnozo metastatske bolezni sicer prej začnemo z zdravljenjem (z vsemi neželenimi učinki), a to ne izboljša preživetja.

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

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

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. Eliassen FM, Blafjelldal V, Helland T, Hjorth CF, Holland K, Lode L et al. Importance of endocrine treatment adherence and persistence in breast cancer survivorship: a systematic review. *BMC Cancer*. 2023;23:625
6. Ruddy KJ, Partridge AH. Approach to the patients following treatment for breast cancer. In: *UpToDate*, Waltham, MA
7. Miyamoto T, Nagao A, Okumura N, Hosaka M. Effect of post-diagnosis physical activity on breast cancer recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol Reports*. 2022; 24:1645-59
8. Galjart B, Hoppener DJ, Aerts J, Bangma CH, Verhoef C, Grunhagen DJ. Follow-up strategy and survival for five common cancers: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022;174:185-199.

Obravnava bolnice z rakom dojk v ambulanti družinskega zdravnika

Dr. Vesna Homar, dr. med.^{1,2}

¹ Zdravstveni dom Vrhnika

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino

Povzetek

Zdravnik družinske medicine ima ključno vlogo pri obravnavi raka dojk, saj zagotavlja celovito in neprekinjeno zdravstveno oskrbo od preventive do obvladovanja neozdravljive bolezni. Obravnava bolnic z rakom dojk v družinski medicini vključuje zgodnje prepoznavanje simptomov in znakov, pravočasno in ustrezno usmerjanje v diagnostiko, podporo med zdravljenjem, zgodnjo rehabilitacijo in spremljanje po zaključenem zdravljenju. Vključuje tudi obvladovanje neželenih učinkov zdravljenja, prepoznavanje zapletov, psihičnih in socialnih stisk ter obvladovanje dolgoročnih posledic bolezni in zdravljenja. V primeru obsežne in neozdravljive bolezni so v oporo bolnici in svojem do konca, pri čemer spoštujejo bolničino fizično, psihično in duhovno integriteto. Zdravniki družinske medicine umeščajo bolezen v kontekst človeka, ki je zbolel.

Preprečevanje in zgodnje odkrivanje bolezni

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah, vendar lahko s prilagajanjem življenjskega sloga le malo vplivamo na njegovo pojavnost. Glavni dejavniki tveganja za razvoj raka dojk vključujejo starost, genetsko nagnjenost, zgodnjo menarho in pozno menopavzo, ne-dojenje, uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja in prejšnje obsevanje prsnega koša. Na nekatere dejavnike tveganja lahko vplivamo z zdravim načinom življenja, kot so redno gibanje, zdrava prehrana, ohranjanje primerne telesne teže, prenehanje

kajenja in omejeno uživanje alkohola, vendar imajo ti ukrepi omejen vpliv na nižanje pojavnosti raka dojk. Vloga zdravnika družinske medicine je, da pri posamezni bolnici pozna individualne dejavnike tveganja in glede na te prilagaja zgodnje odkrivanje bolezni.

Kadar v družini več posameznikov zboli za enako diagnozo raka ali za raki, ki se lahko pojavljajo v sklopu danes znanih dednih sindromov za raka, zdravnik družinske medicine napoti bolnico na onkološko genetsko svetovanje. Bolnice z znano genetsko obremenitvijo in njihove družine potrebujejo posebej pozorno obravnavo pri zdravnikih družinske medicine.

Zgodnje odkrivanje raka dojk vključuje presejanje in prepoznavanje zgodnjih simptomov in znakov. Na preventivnih pregledih v referenčnih ambulantah ženske aktivno spodbujajo k samopregledovanju dojk. Preverjajo in motivirajo jih za vključevanje v presejalni program Dora. Centri za krepitev zdravja organizirajo javnozdravstvene promocije zgodnjega odkrivanja raka dojk in podpore bolnicam z rakom.

Zdravniki družinske medicine med kliničnim pregledom aktivno iščejo zgodnje simptome in znake raka dojk, tudi če se bolnica oglasi zaradi drugih težav. Ob sumu na raka dojk napotijo bolnico v ambulante za bolezni dojk ali ob tipni spremembi na citološko punkcijo. Redkeje jih napotijo neposredno na mamografijo ali ultrazvok dojk. Napotitev na magnetno resonanco in določanje tumorskih označevalcev običajno predlaga onkolog. Diagnostični izziv predstavljajo manj pogoste vrste raka dojk, kot je vnetni rak, ter rak dojk pri bolnicah, ki bolezen skrivajo.

Usmeritve za presejanje in diagnostiko raka dojk so povzete v Priporočilih diagnostike in zdravljenja raka dojk (1). Vedno več dokazov je, da je izpostavljanje žensk diagnostičnim postopkom zunaj znanstveno podprtih intervalov presejanja in brez kliničnega suma škodljivo (prekomerno diagnosticiranje ali angl. »overdiagnosis«), predvsem v starostni nad 75 let in z nestandardnimi diagnostičnimi metodami (2).

Med zdravljenjem

Zdravljenje raka dojk je za bolnice in njihove bližnje pogosto naporno. Odvisno je predvsem od podtipa raka dojk in obsega bolezni, pa tudi od bolničnih osebnih značilnosti, kot so starost, menopavzalni status, pridružene bolezni, in njenih želja ter pričakovanj. Ključna vloga zdravnika družinske medicine je, da bolnico brezpogojno podpira skozi ves proces zdravljenja in tudi po zaključenem zdravljenju z uvidom v fizično, psihično in socialno stanje bolnika.

Osnovne oblike zdravljenja raka dojk so operacija, sistemsko zdravljenje in obsevanje, zaporedje zdravljenj pa je odvisno predvsem od bioloških značilnosti tumorja in obsega bolezni ob odkritju (3).

Pri zgodnjem raku, ki je omejen na dojko, se zdravljenje največkrat začne s pripravo na operacijo. Zdravnik družinske medicine se pred operacijo z bolnico pogovori, jo pregleda, pripravi zbirnik bolničnih kroničnih bolezni in zdravil ter opravi preiskave v skladu z Navodili za pripravo bolnika v osnovnem zdravstvu za operativni poseg v splošni, področni ali lokalni anesteziji. Po operaciji ureja protibolečinsko terapijo, odstrani drenažo, vodi celjenje ran in prepoznava zaplete. Pri slabo pokretnih bolnicah je zelo pomembno vključevanje patronažne službe in izvajanje hišnih obiskov. Pri bolnicah z mastektomijo vključuje kirurška oskrba tudi rekonstrukcijo dojke.

V sistemsko zdravljenje vključujemo kemoterapijo, hormonsko zdravljenje, zdravljenje s tarčnimi zdravili (kot so anti-HER2 zdravila, zaviralci CDK 4/6, zaviralci PARP) ter imunoterapijo. Vsako od teh zdravljenj ima svoje značilnosti, ki do neke mere predvidljivo vplivajo na bolnice. Zdravniki družinske medicine se z bolnicami pogovarjajo o vplivih zdravljenja, jih motivirajo za zdravljenje in jim skušajo ublažiti neželene učinke.

Pri kemoterapiji sodelujejo pri obvladovanju okužb v obdobjih nevtropenije, slabosti, utrudljivosti, menopavzalnih simptomov, nespečnosti. Čas kemoterapije je pogosto psihično zelo obremenjujoče obdobje tudi zaradi pojava alopecije, ki je pogosta pri kemoterapevtikih za zdravljenje raka dojk. V tem času mnoge bolnice potrebujejo psihološko podporo izbranega zdravnika ali psihologa oz. psihiatra.

Obdobje radioterapije pri bolnicah z rakom dojke običajno ne traja dolgo, kljub temu pa nekatere bolnice potrebujejo pomoč zaradi s sevanjem povezanih dermatitisov. Pomembne so tudi dolgoročne posledice obsevanja, predvsem če gre za levostransko obsevanje pri bolnicah s predhodnimi srčnimi obolenji.

Hormonsko zdravljenje je dolgotrajno in ima neželene učinke, zaradi katerih lahko bolnice opuščajo zdravljenje, od katerega je lahko odvisno njihovo preživetje. Intenzivirajo se simptomi menopavze, bolnicam je težje vzdrževati telesno težo in spreminja se njihova zunanja podoba. Zato je izjemno pomembno, da zdravnik družinske medicine prepozna njihovo stisko in jih podpre v aktivnostih, ki jim neželene učinke olajšajo do te mere, da ostanejo motivirane za jemanje terapije. Aplikacija podkožnih implantatov z zdravilom v ambulanti družinske medicine lahko bolnicam olajša dostop do zdravljenja in jim omogoča hitrejšo vračanje v aktivno življenje.

Tarčna zdravila in imunoterapija imajo specifične posledice zdravljenja. Ker gre za zelo heterogeno skupino zdravil, je pomembno, da je zdravnik družinske medicine seznanjen s pričakovanimi neželenimi učinki in možnimi resnimi zapleti. Poleg izobraževanja je pomembno sodelovanje med zdravstvenimi delavci različnih nivojev in možnost konzultacije.

Sistemske zdravljenje spremljajo še druga zdravljenja, kot so npr. antiresorpcijska zdravila za kosti. Bolnice, ki prejemajo bisfosfonate ali denosumab, je treba motivirati tudi za redne preglede pri zobozdravniku.

Po zdravljenju in spremljanje

Za bolnico je pomembno, da že ob začetku zdravljenja razmišlja o okrevanju in ponovnem vključevanju v aktivnosti, v katerih je sodelovala pred boleznijo. V tem procesu je program zgodnje onkološke rehabilitacije izjemnega pomena, saj postavlja bolnico v sredino zdravstvene oskrbe vseh nivojev zdravja. Prednosti celostne rehabilitacije bolnic z rakom dojke je v Sloveniji dokazal projekt Oreh (4). Ključno vlogo pri celostni rehabilitaciji ima koordinator celostne rehabilitacije (npr. diplomirana medicinska sestra), ki podobno kot zdravnik družinske medicine bolnici pomaga krmariti v zdravstvenem sistemu.

Zdravnik družinske medicine vodi bolniški stalež zaposlenih bolnic. Po enem mesecu staleža o podaljšanju odloča imenovani zdravnik Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Če zdravnik družinske medicine presodi, da bo vračanje na delovno mesto ovirano, je smiselna napotitev v Center za poklicno rehabilitacijo URI Soča. Če ima bolnica po zaključenem zdravljenju ovire, ki trajno omejujejo delazmožnost, lahko bolnica sama ali njen izbrani zdravnik sproži postopek ocene invalidnosti na Zavodu za pokojninsko in invalidsko zavarovanje. Bolnici s telesno okvaro pripada nadomestilo tudi, če ostane zaposlena brez omejitev. Našteti socialni transferji pripadajo le bolnicam z urejenim zaposlitvenim statusom, pri bolnicah brez zaposlitve so socialne stiske ob zdravljenju še večje.

Pomembno je poudariti, da znaten delež bolnic z rakom dojk opravlja svoje delo tudi med zdravljenjem. Gre predvsem za bolnice z manjšim obsegom bolezni, tiste z visoko motiviranostjo za delo ter bolnice, katerih delo omogoča prilagoditve. Tudi upokojene bolnice pogosto nadaljujejo s svojimi vsakodnevnimi aktivnostmi in socialnimi zadolžitvami.

Eno do pet let po zdravljenju raka dojk ima več kot tretjina bolnic še vedno nezadovoljene potrebe (5). Te so lahko psihološke (strah pred ponovitvijo bolezni, stres, ne čutijo se čustveno podprte), še vedno pa so prisotni neželeni učinki zdravljenja (limfedem, učinki hormonskega zdravljenja, periferna nevropatija po taksanih ipd.), nekatere se poslužujejo komplementarne medicine, pogosto pa si želijo podpornega zdravljenja v domačem okolju. Centri za krepitev zdravja in Centri za duševno zdravje igrajo pomembno vlogo pri podpori bolnic, ki si želijo kakovostno živeti po bolezni ali z boleznijo.

Bolnice po zdravljenju raka dojk spremljajo onkologi in zdravniki družinske medicine. Spremljanje onkologov je usmerjeno predvsem v zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni in ugotavljanje morebitnih poznih učinkov zdravljenja, zdravniki družinske medicine pa sledimo zdravstvenemu stanju bolnic v širšem kontekstu. Ta vključuje tudi denzitometrijo enkrat letno pri ženskah na hormonskem zdravljenju z zaviralci aromataze, obvladovanje limfedema, simptomov menopavze, kognitivnih motenj, kronične bolečine in drugih težav (6). Pri ženskah, ki so prejele potencialno kardiotoksično sistemsko zdravljenje

ali obsevanje, ter pri bolnicah z zgodnjo menopavzo je potreben posebno skrben nadzor nad dejavniki srčno-žilnega tveganja. V prihodnosti bi del spremljanja bolnic lahko prevzele tudi referenčne medicinske sestre.

Metastatski rak dojk in ponovitev bolezni

Diagnoza razširjenje bolezni ali ponovitve bolezni je težka preizkušnja za bolnice, njihove bližnje in tudi vse vpete v njeno zdravstveno oskrbo. Kljub neozdravljivi bolezni pa sodobno zdravljenje metastatskega raka dojk številnim bolnicam omogoča daljše in kakovostno življenje. Predvsem pri starejših ženskah, ki se dobro odzivajo na različna zdravila, je zdravljenje napredovalega raka dojk lahko podobno zdravljenju drugih kroničnih bolezni, ki potekajo s poslabšanji in izboljšanji.

Večina bolnic pa potrebuje pri soočanju s težko boleznijo kar najširšo podporo družine, zdravstvenih delavcev in širše socialne mreže. Takrat je čas, da se zdravnik družinske medicine z bolnico in svojci pogovorijo o možnostih zdravljenja, prognozi, prioritetah in ciljnih zdravljenja. Čustvene, psihološke in duhovne potrebe bolnice ter svojcev pogosto presegajo zmožnosti obravnave v ambulantni družinske medicine, zato je pomembno ponuditi podporo in dostop do svetovanja ali skupin za podporo.

Pri večini bolnic z metastatskim rakom dojk pride do trenutka, ko je specifično zdravljenje raka izčrpano ali pa je breme zdravljenja težje od bremena bolezni. V tem času je odnos med bolnico, svojci in člani tima družinske medicine neprecenljiv. Ker si večina neozdravljivo bolnih ljudi želi preživeti zadnje obdobje svojega življenja doma in doma tudi zaključiti svojo pot, je tim družinske medicine ključen za kakovostno paliativno oskrbo (7). V zadnjih letih se v oskrbo paliativnih bolnikov z zapletenim potekom ponekod vključujejo mobilni paliativni timi. V sodelovanju s timom družinske medicine imajo bolnica in svojci možnost kakovostne paliativne oskrbe doma.

Zaključek

Na pojavnost raka dojk vplivajo predvsem genetski dejavniki in starost in manj življenjski slog. Zgodnje odkrivanje bolezni je bistveno za ugoden izid. Tim družinske medicine med zdravljenjem podpira bolnico tako, da jo motivira na dolgotrajno zdravljenje, ji pomaga obvladovati neželene učinke zdravljenja in ji omogoča čim več zdravstvenih storitev v domačem okolju. Hkrati z zdravljenjem poteka tudi celostna rehabilitacija bolnice, katere cilj je poleg ugodnega zdravstvenega izida zdravljenja tudi aktivno in polno življenje. Metastatski rak dojk predstavlja poseben izziv, a ima z razvojem novih oblik zdravljenja vse več bolnic podaljšano in kakovostno življenje. Zdravnik družinske medicine je ključen pri podpori bolnic in svojcev pri odločitvah o zdravljenju, ko je specifično zdravljenje raka izčrpano, pa tudi pri paliativni oskrbi. Tim družinske medicine skupaj z drugimi strokovnjaki zagotavlja celostno podporo bolnicam z rakom dojk.

1. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [cited 2023 Oct 15]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
2. García-Albéniz X, Hernán MA, Hsu J. Continuation of annual screening mammography and breast cancer mortality in women older than 70 years. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 4;173(3):247.
3. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician.* 2021 Aug 1;104(2):171-178.
4. Bešić N, Kurir Borovčič M, Žagar T, Zdravec Zaletel L, et al. Pilotna raziskava o individualizirani celostni rehabilitaciji bolnic z rakom dojk 2019-2022; Raziskava OREH. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. [cited 2023 Oct 15]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Zakljucno_porocilo_OREH_2023_FIN.pdf
5. Miroševič Š, Prins J, Borštnar S, Besić N, Homar V, Selič-Zupančič P, et al. Factors associated with a high level of unmet needs and their prevalence in the breast cancer survivors 1-5 years after post local treatment and (neo)adjuvant chemotherapy during the COVID-19: A cross-sectional study. *Front Psychol.* 2022 Oct 3;13:969918.
6. Zoberi K, Tucker J. Primary Care of Breast Cancer Survivors. *Am Fam Physician.* 2019 Mar 15;99(6):370-375.
7. Homar V, Pogačar U. What Palliative Patients and their Carers Need at Home and what a Primary Health Care Team can Offer - First Pilot Study in Slovenia. *Zdr Varst.* 2022 Dec 28;62(1):48-54.

Vloga organizacij bolnic

Tanja Španič^{1,2}, Darja Molan¹

1 Združenje Europa Donna Slovenija, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Europa Donna - The European Breast Cancer Coalition, Piazza Amendola 3, 20149 Milano, Italija

Ključne besede: rak dojk, organizacije bolnikov, osveščanje, opolnomočenje

Izvleček

Europa Donna – slovensko združenje za boj proti raku dojk deluje na področju zagovorništva, osveščanja in neposredne podpore bolnikom in njihovim bližnjim na področju raka dojk in rakov rodil. Povezuje bolnike, ozdravljene, zdravo populacijo in strokovnjake. V okviru programov prepoznavamo potrebe bolnikov z rakom dojk in raki rodil, spoznavamo njihova pričakovanja glede zdravljenja ter do zdravnikov in zdravstvenih delavcev. Spremljamo njihove težave, jim pomagamo pri iskanju rešitev in podpiramo na poti od diagnoze naprej ter pri vrnitvi v običajno socialno in delovno okolje. Združenje je bilo v začetku predvsem zagovorniška organizacija, zato že od takrat tesno sodelujemo s ključnimi deležniki s področja raka dojk in se aktivno vključujemo v različne delovne skupine in delovna telesa. K naši dobri prepoznavnosti sta ključno prispevala osveščanje širše javnosti in dobro sodelovanje z mediji.

Področje obravnave onkoloških bolnikov se je v zadnjih letih močno spremenilo. Na področje zdravljenja, diagnostike in rehabilitacije vstopajo nove tehnologije, kjer imamo organizacije bolnikov pomembno vlogo povezovanja različnih deležnikov in prenosa informacij v razumljivem jeziku čim bližje bolnikom.

Vedno bolj je v ospredje postavljena aktivna vloga vsakega posameznika in vključenost bolnika v soodločanje o svojem zdravljenju. Pri tem imamo izjemno pomembno vlogo tudi organizacije bolnikov in njihovi predstavniki. Organizacije poznamo težave bolnikov in njihovih najbližjih ter pripomoremo

k obveščanju in osveščanju bolnikov ter splošne javnosti. Hkrati skrbimo za redno izobraževanje predstavnikov organizacije.

Spremembe smernic odločevalcev in zakonodaje v zadnjih letih tudi v procese odločanja vključujejo predstavnike bolnikov, zato so organizacije pripravile številna izobraževanja za usposabljanje in širjenja znanje znotraj skupnosti organizacij bolnikov.

Ob diagnozi

Zagotovo vsak posameznik doživlja diagnozo rak drugače, ampak vseeno najdemo veliko podobnosti. Rak dojk je bolezen, ki ne prizadene samo telesa, temveč tudi globoko poseže v duševno zdravje, omaje samopodobo, vzbudi dvom, ali smo še vedno vredni življenja in ljubezni. Poleg bolnika je prizadeta tudi bližnja okolica, najbližji (partner, otroci, starši, prijatelji) in tudi širši krog ljudi (sodelavci, sosedje, znanci).

Čeprav je danes petletno preživetje za raka dojk izjemno visoko, se večina bolnikov ob spoznanju, da so zboleli za najpogostejšim rakom pri ženskah, znajde v težki situaciji. Bolezen pride nepričakovano in velikokrat iz polnega zdravja. Velikokrat se bolniki prvič znajdejo v situaciji, ko razmišljajo o minljivosti, so globoko ranjeni in ranljivi. Europa Donna Slovenija je ena izmed organizacij, ki pomaga bolnikom z rakom in njihovim bližnjim, da se lažje spoprimejo s težavami, ki jim jih je v življenje prinesel rak. Poleg brezplačne pravne pomoči in finančne podpore že od leta 2017 izvajamo program Roza, ki zajema številne oblike psihosocialne podpore in ga že od začetka finančno podpira Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije.

Europa Donna v Sloveniji

Združenje Europa Donna Slovenija je samostojna, neprofitna organizacija civilne družbe na področju onkologije. Je ena izmed 47 članic evropske zveze Europa Donna (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 presejanje v evropskem prostoru, optimalno zdravljenje v multidisciplinarnih timih v okviru akreditiranih specialističnih

centrov za zdravljenje raka dojk (angl. breast units), celostno rehabilitacijo za vse bolnike z rakom dojk. Podpira povečanje sredstev za raziskovanje bolezni in vključevanje bolnikov v klinične raziskave (1, 2).

ED Slovenija je bila kot samostojna organizacija ustanovljena 1997. Slovenska predstavnica Društva onkoloških bolnikov je že leta 1994 sodelovala pri ustanovitvi ED v Milanu. Danes imamo v Sloveniji več kot 3500 članov, ki so večinoma ženske z lastno izkušnjo z rakom dojk ali rakom rodil, njihovi bližnji (svojci, prijatelji, sodelavci) in številni strokovnjaki ter podporniki. 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 z zdravstvenimi, strokovnimi, odločevalskimi in političnimi javnostmi, z industrijo, mediji ter sorodnimi organizacijami. Že od leta 2001 neprekinjeno izdajamo Novice Europa Donna. Do zdaj je izšlo že 92 številk tiskanih Novic ED, ki trenutno izhajajo petkrat letno. Organiziramo predavanja, širšo javnost pozivamo k zdravemu življenjskemu slogu in k skrbi za ohranjanje zdravja. V zadnjih letih smo izvedli 485 predavanj, ki se jih je udeležilo več kot 16.000 ljudi. Posebno skrb namenjamo bolnikom in njihovim svojcem. Imamo tri svetovalne telefone, redno odgovarjamo na vprašanja preko elektronske pošte, nudimo možnost osebnega srečanja in smo tedensko prisotni na Info točki na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Do zdaj smo opravili že več kot 8.000 individualnih svetovanj, razdelili več kot 46.000 evrov finančnih podpor in omogočili 64 brezplačnih pravnih svetovanj za članice združenja. Večino dejavnosti v okviru osveščanja opravimo ob pomoči prostovoljk in prostovoljcev, tako smo v preteklih 25 letih zabeležili že več kot 100.000 opravljenih prostovoljskih ur.

V teh letih smo prepoznali specifične potrebe bolnic, zato smo ustanovili tri sekcije, 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. V okviru sekcij naslavljamo težave in potrebe, ki so posebne in značilne za posamezno skupino.

Zaradi zanimanja članic smo začeli program izvajati v različnih krajih, tako so nastale podružnice in skupine. Imamo dve podružnici, prva je bila Podružnica

Podravje s pisarno v Slovenski Bistrici, druga je Podružnica Obala-Kras, ki ima trenutno pisarno v Izoli. Skupine delujejo na nekoliko ožjem območju, imam tri lokalne skupine, in sicer Skupino Posavje, Savinjsko in Bohinj.

Zelo se zavedamo pomena redne telesne dejavnosti ne samo pri preventivi in preprečevanju bolezni, temveč tudi pri preprečevanju ponovitve bolezni, zato smo več let razvijali program za gibanje in šport. Program obsega funkcionalno vadbo, ki je prilagojena onkološkim bolnicam. Ta vadba poteka v živo in preko spleta z uporabo spletne aplikacije Zoom. Poleg funkcionalne vadbe imamo v programu tudi jogo, ki poteka na različnih lokacijah, več telovadb v manjših lokalnih skupinah, veliko je pohodov. Ko so aktualne še kakšne večje aktivnosti, kot je Ljubljanski maraton in Race for the cure[®], povabimo in vključimo tudi širšo javnost. V program za gibanje in šport je vključenih več kot 800 članic in članov.

Od leta 2017 aktivno izvajamo program Roza, ki povezuje psihosocialno podporo bolnikom, ozdravljenim in odraslim svojcem ter otrokom bolnikov. Program Roza povezuje sekcije bolnic, izobraževalne delavnice za bolnike (čuječnost, izkustvene delavnice, predavanja, skupinska srečanja s psihoterapevtom ali psihologom, individualna psihoterapija, delavnice po metodi TRE[®] - angl. Trauma Releasing Exercise), podporni skupini za odrasle svojce bolnikov in žalujočih ter štiridnevni tabor za otroke. V dejavnosti je vključenih 337 članic, 63 odraslih svojcev ter 78 otrok. V prvem sklopu programa Roza smo v sodelovanju s Centrom za socialno psihologijo Fakultete za družbene vede izvedli raziskavo o opolnomočenosti bolnic v Sloveniji in rezultate predstavili tudi na 32. Onkološkem vikendu.

V Sloveniji smo kot predstavniki bolnikov vključeni v Svetu pacientov na OI, v Etični komisiji na OI, v usmerjevalnem odboru za preventivne presejalne programe in pri nadzornem odboru Državnega programa za obvladovanje raka. Od samega začetka sodelujemo v raziskavi celostne rehabilitacije onkoloških bolnikov (OREH) in smo tudi aktivno sodelovali pri pripravi smernic (3). Združenje Europa Donna Slovenija je tudi eden izmed ustanovnih članov krovnega združenja ONKO NET, Združenja slovenskih organizacij bolnikov z rakom, in Zveze organizacij pacientov Slovenije (ZOPs).

Preko evropske zveze smo dobro povezani in sodelujemo z mednarodnimi sorodnimi organizacijami bolnikov (European Patient Forum - EPF, z vsemi člani mreže Workgroup of European Cancer Patient Advocacy Networks WECAN) in strokovnimi organizacijami (European Society for Medical Oncology - ESMO, Breast Cancer in Young Women - BCY, Advanced Breast Cancer Global Alliance – ABC, European Breast Cancer Council – EBCC, Early Breast Cancer Collaborative Group – EBCTCG, European School of Oncology – ESO, European Society of Surgical Oncology – ESSO, European Society of Radiotherapy and Oncology – ESTRO, European Society of Breast Imaging – EUSOBI, Breast International Group – BIG, International Breast Cancer Research Group – IBCRG, European Society of Breast Cancer Specialists – EUSOMA, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC).

Aktivna vloga združenj bolnikov

Vloga združenj bolnikov in njihovih zagovornikov je na področju onkologije v mednarodnem in tudi v lokalnem okolju vedno bolj pomembna. Skupen cilj vseh prizadevanj je, da bi bili vsi bolniki obravnavani po sistemu “bolnik v središču” (angl. *Patient-Centered Medicine*) in da bi vsak bolnik dobil sebi najbolj primerno, učinkovito zdravljenje in ob pravem času.

ED Slovenija je kot članica evropske zveze tesno povezana z mednarodnim okoljem. Preko letnih treningov evropska zveza izobražuje zagovornike bolnikov iz vseh članic zveze na področju raka dojke. Ta izobraževanja vključujejo vse od diagnostike, presejanja, zdravljenja, rehabilitacije, aktivnega vključevanja v zagovorništvo v lokalnem okolju. Zaradi geografskih, kulturnih in ekonomskih razlik se dostopnost do najustreznejšega zdravljenja med državami močno razlikuje.

Evropska zveza je preko različnih programov, kot sta EUPATI (European Patient Academy) (www.eupati.eu) in WECAN (www.wecanadvocate.eu), močno pripomogla k izobraževanju vodij nacionalnih in mednarodnih združenj bolnikov na področju onkologije.

Po mednarodnem priporočilih bi morali predstavnike bolnikov vključeval kot enakovredne deležnike v celoten proces - od raziskovanja, odločanja do

samega zdravljenja. To 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 (angl. Patient-Reported Outcome Measures, PROMs) in spremljanja klinične uspešnosti zdravljenja (klinični registri) (4, 5). Prizadevanja o vključevanju mnenj bolnikov so se izkazala kot zelo uspešna, vendar po mnenju zagovornikov bolnikov nismo še tam, kjer bi si želeli biti, in nas čaka še kar nekaj dela (6).

V času predsedovanja Slovenije Svetu Evropske unije smo v sodelovanju z organizacijami bolnikov iz Nemčije, Portugalske in Slovenije ter strokovnjaki iz vseh treh držav pripravili priporočila za vključevanje predstavnikov bolnikov v raziskave od začetka zasnove pa do zaključka - *Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research*, ki so izvirno objavljena na spletni strani Nemškega ministrstva za izobraževanje in raziskovanje (povezava med viri). Dokument sestavlja šest kratkih poglavij. Prvo poglavje govori o vključevanju različnih deležnikov že v začetku ob nastajanju ideje, saj na tak način vzpostavimo zaupanje in ne zamudimo usklajevanja pri snovanju strategij, časovnic in načrtovanju raziskave, o katerem priporočila govorijo v drugem poglavju. Dokument se nadaljuje s poglavjem o komunikaciji, razumevanju in odnosih med deležniki, ter viri, znanjem in veščinami. Peto poglavje govori o metodah in principih, zaključuje pa se s pravnimi in etičnimi vidiki raziskav. Ta priporočila je v svoje smernice za sodelovanje s predstavniki bolnikov povzela tudi Evropska agencija za zdravila (EMA).

Raziskave so pomembne za napredek in izboljšavo preživetja ter kakovosti življenja pri bolnikih. Zato smo v ED Slovenija ob 25. obletnici združenja ustanovili sklad Mojce Senčar za podpiranje lokalnih raziskav na področju raka dojk in rakov rodil. Odzvali smo se povabilu za sodelovanje v raziskovalnem projektu na evropski ravni. Tako smo v letu 2023 začeli z izvajanjem projekta Artillery. Glavni namen projekta je v naslednjih petih letih v sodelovanju s slikovnimi znanstveniki, zdravniki, bolniki, medicinskimi etiki, pravniki in metodologi razviti zanesljiv sistem umetne inteligence, ki ga bo mogoče uporabiti pri rutinskem načrtovanju obsevanja kot napovedni model za prepoznavanja bolnic z rakom dojk, ki imajo povečano tveganje za druge

kronične bolezni (npr. srčno-žilne bolezni ali osteoporoza). Projekt finančno podpira Evropska komisija v okviru Horizon Europe.

Obveščen in opolnomočen bolnik

Danes imamo veliko boljši dostop do informacij, kot je bilo to v preteklosti, saj lahko do svetovnega spleta dostopamo že skorajda od kjerkoli. Tudi bolniki so veliko bolj seznanjeni s svojo boleznijo, z načini in možnostmi zdravljenja, z možnostjo soodločanja pri odločitvah o postopkih zdravljenja. Vendar morajo biti pozorni na verodostojnost informacij, ki so jih našli, saj imajo preko svetovnega spleta dostop do številnih neresničnih in zavajajočih podatkov. V združenjih bolnikov si prizadevamo, da na svojih spletnih straneh, v publikacijah, predavanjih in izobraževanjih s članicami in širšo javnostjo delimo podatke, ki so podprti z znanstvenimi dokazi.

Ko zbolimo, si želimo čim prej priti v zdravstveno ustanovo, kjer najbolje zdravijo našo bolezen. Želimo biti vključeni v svoje zdravljenje od začetka, od diagnostičnih postopkov dalje, in imeti besedo tudi pri sprejemanju odločitev glede zdravljenja. Lečeči zdravnik ima ključno vlogo pri predstavitvi možnosti zdravljenja, tudi morebitne klinične raziskave, ter neželenih učinkov in pričakovanih rezultatov.

Velikokrat slišimo, da si bolniki želijo, da bi zdravstveni delavci imeli zanje dovolj časa, da bi razumeli njihove stiske in strahove, da bi jim na preprost in razumljiv način odgovorili na njihova vprašanja. 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.

V procesu zdravljenja ima komunikacija med bolnikom in zdravnikov velik pomen. Prenos informacij, zaupanje in razumevanje so pomembni, da se bolnice lažje soodločajo. Več študij je potrdilo, da imajo dobro opolnomočeni bolniki imajo tudi boljši izid bolezni (8), zato so vsa prizadevanja organizacij bolnikov še toliko bolj pomembna.

Zaključek

V Združenju Europa Donna Slovenija si že 26 let prizadevamo podpirati in lajšati pot bolnikom z rakom dojk in raki rodil od diagnoze do zdravljenja in po njem. Že od vsega začetka si prizadevamo, da bi se vsi bolniki z rakom dojk v Sloveniji zdravili v institucijah, ki so dovolj strokovno usposobljene in po zmožnostih akreditirane. Želimo si celostne obravnave in rehabilitacije bolnikov, ki naj se začne že ob diagnozi, kot je bilo zajeto v pilotnem programu OREH, saj bomo s takšno obravnavo dosegli boljše uspehe in lahko pričakujemo, da se bo več bolnikov vrnilo nazaj v delovno in socialno okolje. Še naprej bomo spremljali bolnike ter njihove težave in za njih poskusili poiskati rešitve.

Kot organizacija bolnikov smo most med strokovno javnostjo in bolniki. Skrbimo, da so bolniki in širša javnost opremljeni z najnovejšimi in verodostojnimi informacijami s področja raka dojk in rakov rodil, o zdravem načinu življenja in preventivi pred kroničnimi boleznimi. Kot združenje imamo pomembno vlogo tudi v tem, da bolnicam priskočimo na pomoč na finančnem in pravnem področju, hitreje, kot se na to odzove sistem socialnega varstva v državi.

Viri:

1. Knox S. The European patient advocacy perspective on specialist breast units and accreditation. *Breast*. 2015. doi:10.1016/j.breast.2015.01.013
2. Knox S. The European advocacy perspective on mammography screening. *Breast*. 2011. doi:10.1016/j.breast.2010.07.003
3. Bešić N., Borštnar S., Kovačec Hermann T., et al. Smernice za celostno rehabilitacijo bolnikov z rakom dojk. V: NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), et al. Zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut, 2019. Str. 35-77. ISBN 978-961-7029-15-4. [COBISS.SI-ID [3265403](#)]
4. 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
5. 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
6. 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
7. Principles of Successful Patient Involvement in Cancer Research: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/2021_06_01_Principles_Paper_bf.pdf
8. 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

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE
Z VELIKIM TVEGANJEM ZA PONOVIŠE BOLEZNI
PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD¹

ONA POTREBUJE VSE

upanje
tega sveta

IN ŠE VEČ



Od 24.3.2023 na Pozitivni listi zdravil
P100* tudi za adjuvantno zdravljenje
HR+, HER2- zgodnjega raka dojk²

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE

vsak dan
Verzenios[®]
abemaciclib
dvakrat na dan

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti
zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.
2. ZZZS, Spremembe liste
zdravil 2023 03 07

Lilly

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 abemacicikla. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** **Zgodnji rak dojk:** Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonsko receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojk s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina (LHRH – luteinizirajoče hormone-releasing hormone). Napredujevali ali metastatski rak dojk: Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredujevalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojk 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- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerki abemacicikla je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojk:** Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. **Napredujevali ali metastatski rak dojk:** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpusli odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Oblevadovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemacicilbom prekinitve v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT $>3 \times$ ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom

$> 2,0 \times$ ZMN v odsotnosti holazeste ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicikla znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicikla dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicikla dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicikla dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicikla nadaljevati o o natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicikla znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekinili dajanje abemacicikla. Če je upo-raba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicikla 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 abemacicikla bolnicam s hudo ledvično okvaro s/a potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerke se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogotniiti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali dotiti).

Kontraindikacije: Pročbiteljnost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemacicikl, so poročali o nevotropeniji, o večji pogostosti okužb kol pri bolnicah, zdravljenih s placebo in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevotropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevotropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri $<1\%$ bolnic z metastatskim rakom dojk. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kolje medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicikla. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebno prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiariki, kot je loperamid, povečati vnos poravnanih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicikla. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicikla.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Abemacicikl se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicikla in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicikla. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemacicilbom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicikla 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 induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicikla. Abemacicikl 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 abemacicikla in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je cefditifil ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemacicikl zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato so ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevotropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevotropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevizija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, piroksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost asparat-aminotransferaze. **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. **Občasni:** febrilna nevotropenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorp-seweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023 **Datum zadnje revizije besedila:** 23.6. 2023. **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

HP-AL-SI-0228, 1/8.2023; Samo za strokovno javnost.

Daljšje preživetje



Izboljšajte izide bolnikov z mTNRD v 2L in pozneje z zdravilom TRODELVY

 <h3>INDIKACIJA</h3> <p>Za uporabo že v 2L mTNRD</p> <p>Smernice ESMO priporočajo zdravilo TRODELVY kot prednostno možnost za 2L zdravljenja mTNRD²</p>	 <h3>Mediani OS 1 LETO</h3> <p>Mediani OS: 11,8 meseca z zdravilom TRODELVY (95 % IZ [10,5–13,8]), in 6,9 meseca s kemoterapijo z eno samo učinkovino (95 % IZ [10,5–13,8], p < 0,0001)^{4*}</p>	 <h3>Dobro opredeljena VARNOST</h3> <p>Zaradi neželenih učinkov je zdravilo TRODELVY prenehalo uporabljati < 5 % bolnikov⁴ NOBENE z zdravilom povezane smrti v skupini z zdravilom TRODELVY⁴</p>
--	--	--

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za zdravilo TRODELVY obsegajo sledljivost, hudo ali smrtno nevarno nevtropenijo, hudo drisko, preobčutljivost, navzeo in bruhanje, uporabo pri bolnikih z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1, embriofetalno toksičnost in natrij.

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA TRODELVY

Ime zdravila: ▼ Zdravilo 200 mg praskov za koncentrat za raztopino za infundiranje. Kakovostna in količinska sestava: Ena viala s praskom vsebuje 200 mg sacituzumaba govitekana. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 10 mg sacituzumaba govitekana. Sacituzumab govitekan je konjugat protitelesa in zdravila (ADC, antibody-drug conjugate), ki je usmerjen proti Trop-2. Sacituzumab govitekan je humanizirano monoklonsko protiteleso (hRS7 IgG1c), ki prepoznava Trop-2. Majhna molekula, SM-38, je inhibitor topoisomerase II, ki je lovalentno pritrjena na protiteleso z povezovalnik, ki se lahko hidrolizira. Na vsako molekulo protitelesa je pritrjenih približno 7–8 molekul SM-38. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Trodelvy v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim trojno negativnim rakom dojke (mTNBC: metastatic triple-negative breast cancer), ki so prejeli dve ali več predhodnih sistemskih terapij, od katerih je bila vsaj ena za napredovalo bolezen. V obliki monoterapije je indicirano tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim, na hormonske receptore (HR) pozitivnim in HER2-negativnim rakom dojke, ki so prejeli endokrino zdravljenje in vsaj dve dodatni sistemski terapiji v napredovali fazi. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Trodelvy smejo bolnikom predpisovati in dajati le zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil proti raku v okoliju, v katerem je na voljo popolna oprema za oživiljanje. Priporočeni odmerek sacituzumaba govitekana je 10 mg/kg telesne mase, ki se daje v obliki intravenske infuzije enkrat na teden na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Podrobnejše informacije o preventivnem zdravljenju, prilagajanje odmerka zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem ter prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov, lahko najdete v SmPC za zdravilo Trodelvy. Pri bolnikih, starih > 65 let ter pri bolnikih z blago jetrno ali blago ali zmerno ledvično okvaro, odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost sacituzumaba govitekana pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Način uporabe: Sacituzumab govitekan je samo za intravensko uporabo. Rekonstituirani in razrediti ga mora zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z ravnanjem z zdravili proti raku. Dajati ga je treba v obliki intravenske infuzije in ne v obliki intravenskega potisnega ali brusnega infundiranja. Navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila najdete v SmPC za zdravilo Trodelvy. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ima in številko serije uporabljenega zdravila. Sacituzumab govitekan lahko povzroči hudo ali smrtno nevarno nevtropenijo, hudo drisko, hudo in smrtno nevarno preobčutljivost. Sacituzumab govitekan je emetogen. Bolnike z znano zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 je treba pozorno opazovati glede neželenih učinkov. Nosečnice in ženske v rodni dobi je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod ter preventni status nosečnosti. To zdravilo bo za dajanje nadalje pripravljeno z raztopino, ki vsebuje natrij, kar je treba upoštevati pri skupnem dnevnem vnosu natrija za bolnika iz vseh virov. **Medsredbojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. **Ploodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi ter možni bolniki s partnericami v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev (moški bolniki 3 mesece) po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatki o uporabi sacituzumaba govitekana pri nosečnicah niso na voljo, vendar pa lahko glede na mehanizem delovanja sacituzumab govitekan povzroči teratogenost in/ali embriofetalno smrt, če se ga daje med nosečnostjo. Ni znano, ali se sacituzumab govitekan ali njegovi presnovni izdelki v materino mleko. Tveganja za dojenjeje novorojenčka/otroka se ne more izključiti. Podatkov pri ljudeh o učinku sacituzumaba govitekana na plodnost ni na voljo. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumab govitekanom, so bili: nevtropenija (67,6 %), navzeo (62,6 %), driska (62,5 %), utrujenost (61,5 %), alopecija (45,6 %), anemija (40,7 %), konstipacija (35,3 %), bruhanje (33,6%), zmanjšan apetit (25,7 %), dispneja (22,1 %) in bolečina v trebuhu (20,2 %). Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje so bili: nevtropenija (50,7 %), levkopenija (10,5 %), imenja (10,3 %), anemija (9,3 %), utrujenost (6,8 %), febrilna nevtropenija (6,1 %), hipofosfatemija (6,2 %), dispneja (3,1 %), limfopenija (2,9 %), bolečina v trebuhu (2,8 %), navzeo (2,8 %), bruhanje (2,5 %), hipokalciemija (2,5 %), pljučnica (2,3 %) in povšarna nevraspart aminotransferaze (2,2 %). Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumab govitekanom, si bili febrilna nevtropenija (4,8 %), driska (3,9 %), nevtropenija (2,6 %) in pljučnica (2 %). V primerjavi z mlajšimi bolniki s mTNBC pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo razlik v stopnji prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko

Datum zadnje revizije besedila: 07/2023

▼ 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 domnevem neželenem učinku zdravila neposredno na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana. Tel: +386 (0)8 2000 510, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@jzpm.si, spletna stran: www.jzpm.si
Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na: Lenis d.o.o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana, Slovenija, telefon: 01 235 07 00.

Opozorilo: Če opazite neželene učinke ali preveliko vsebnost natrija v krvi, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake krvavitve, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake okužbe, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake alergijske reakcije, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake nevtropenije, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake driske, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake bruhanja, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake utrujenosti, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake anemije, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake konstipacije, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake dispneje, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake bolečine v trebuhu, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake navzee, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake bruhanja, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake hipokalciemije, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake pljučnice, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake povšarne nevraspart aminotransferaze, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake febrilne nevtropenije, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake driske, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake nevtropenije, se obrnite na zdravnika. Če opazite znake pljučnice, se obrnite na zdravnika.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trodelvy, julij 2023. 2. Gemmi A. et al. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475–1485. 3. Bada A. et al. *Eng J Med* 2021;384(16):1529–1541. 4. Hurvitz SA, et al. *ESMO EC* 2022 (Poster 1601).

SMPO ZA TRODELVY® JAVNA AGENCIJA REPUBLIKE SLOVENIJE
Dokumentacija zdravil: oktober 2023, PG-19-2023-128-91





KISQALI - EDINI ZAVIRALEC CDK4/6, KI

SIGNIFIKANTNO PODALJŠA
ŽIVLJENJE (OS > 5 LET)*

v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze
ali fulvestrant) in redih zdravljenja.¹⁻⁴



IZBOLJŠA ALI OHRANJA
KAKOVOST ŽIVLJENJA⁶⁻⁸

RAZVRŠČENO ✓ Za zdravljenje lokalno napredovalega 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.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibjev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. Indikacija: Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, 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 gonadolibarina (LHRH). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora vsebovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerjek je 600 mg (tri 200 miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik ud zdravljenja klinično korist. Z odlojva nesprejemljivih toksičnih učinkov, Kisqalije je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze (1x/dan vseh 28 dni ciklusa) ali s 500 mg fulvestranta (im. 1, 15 in 29. dan ciklusa, nato 1x/mesec). Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralce aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadolibarina v skladu z lokalno klinično prakso. **Prijava neželenih učinkov:** Za priporočila glede prekinlive jemanja, zmanjšanja odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje kloščičnih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno očitno očitno ali blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) priklaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeno začetni odmerjek 400 mg. **Starostniki:** Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilaganje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preočuljivost na učinkovino, arazide, sojaj ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična uspešnostna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično viscerarno boleznijo niso proučevali. **Nevrotopenja in hepatobilijarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusi vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusi na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevrotopenja ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmerjek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** 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 1 ciklusa in na začetku 2. ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusa in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročila so o pojavu toksične epidermalne nekroze (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kužni izpuščaj, pogostost za mehurji, ali leziji sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoakcijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Pločnost, nosečnost in dojenje:** Ženskam v rodni dobi je treba svetovali, naj v času zdravljenja, naj v 21 dni po prenehanju zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo dočeti še najmanj 21 dni po prenehanju zdravljenja. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsorbno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi: Izbogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4. Če mora bolnik sočasno s ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerjek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerjek že zmanjšan na 400 mg/dan, je treba odmerjek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerjek ribocikliba že zmanjšan na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenikiv in njihovega soča, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izbogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **Snovi na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poskajati priporočila za sočasno odmerjanje z zdravilom Kisqali. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le slab zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati presnavelecev:** Vrednotenje podatkov in v 1/10 raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti presnavelecev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti (> 1/10):* ožube, nevrotopenja, levkopenja, anemija, limfopenja, zmanjšani apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edem, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. *Pogosti (> 1/10 do < 1/10):* trombotopenja, febrilna nevrotopenja, hipokalciemija, hipokalemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suha oči, sinokcija, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vrtoglavica, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu. *Nemana pogostost:* toksična epidermalna nekroza (TEN).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Dodatne informacije in literatura: Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana.

Način/režim izdajanja zdravila: Rp/Spc.

Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila: december 2022.

Zdravilo KISQALI je po ESMO-MCBS testitvici za študijo MONALEESA-7 prejelo največje možno število točk (5 točk).

*Mediana celokupnega preživetja za postmenopavzno bolnice z napredovalim HR+ /HER2- rakom dojke, ki so prejemale zdravilo Kisqali v kombinaciji z letrozolom ali fulvestrantom v prvih dveh zdravljenjih, je dokazano daljša od 5 let.

HR+ hormonsko odvisen rak dojke. **HER2-** rak dojke, negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2. **Overall Survival, OS** Celokupno preživetje. **ESMO-MCBS** European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi

Literatura: 1. Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16. 2. Tripathy D, Im S-A, Collieri M, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. Predstavljeno na: San Antonio Breast Cancer Symposium; 8-12. december 2020, 2020. San Antonio, Texas. Poster PD2-04. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. December 2022. 4. Slamon DJ, Novotni P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524. 5. ESMO-MCBS. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale: ESMO lestvica obsega klinične koristi. Izbrano zdravilo ribociklib. Dostopno na: [www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form\(tested-agent\)=Ribociclib&mcbs_score_cards_form\(tumour-type\)=Breast+ Cancer](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form(tested-agent)=Ribociclib&mcbs_score_cards_form(tumour-type)=Breast+ Cancer). Dostopno 19. 5. 2023. 6. Fasching P, Esteva FJ, Pivov I, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant, results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress, 19-23. oktober 2020, München, Nemčija. 7. Harbeck N, Vazquez FV, Franke F, in sod. Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress, 19-23. oktober 2019, München, Nemčija. 8. Beck JT, in sod. Patient Reported Outcomes With Ribociclib-Based Therapy in Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: Results From the Phase 3 MONALEESA-2-3 and -7 Trials. Predstavljeno na: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 8. december 2019; San Antonio, Texas. Abstract P6-16-14.

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

Samo za strokovno javnost
Datum priprave informacije: oktober 2023
SI-653705



25
LET | *kliničnih
raziskav
v Sloveniji*

V 25 letih smo sponzorirali ali podprli 57 intervencijskih kliničnih raziskav, ki so gonilo razvoja in napredka v medicini, in s tem je več kot 780 bolnikov dobilo možnost inovativnega zdravljenja.

M-SI-00000814 (V2.0)
Informacija pripravljena v marcu 2023.



TUKYSA®
tukatinib

**TUKYSA® + trastuzumab
+ kapecitabin**

Zdravilo TUKYSA je indicirano v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki so prejeli najmanj 2 predhodni shemi zdravljenja, usmerjenega proti HER2.¹

HER - receptor za humani epidermalni rastni faktor

TUKYSA® - SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

TUKYSA® 50 mg filmsko obložene tablete, TUKYSA® 150 mg filmsko obložene tablete (tukatinib)

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 domnevem neželenem učinku zdravila.

To je skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).
Farmacevtska oblika: Filmsko obložene tablete. Ena tableta vsebuje 50 mg ali 150 mg tukatiniba. **Indikacije:** Zdravilo TUKYSA je indicirano v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki so prejeli najmanj 2 predhodni shemi zdravljenja, usmerjenega proti HER2. **Odmerjanje in način uporabe:** 300 mg tukatiniba, ki se jemlje neprekinjeno, peroralno dvakrat na dan v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom. **Okvara jeter:** Manjši začetni odmerek 200 mg peroralno dvakrat na dan v primeru hude okvare jeter (stopnje C po Child Pughovi lestvici). **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Laboratorijske preiskave:** Vrednosti ALT, AST in skupnega bilirubina je treba preverjati vsake tri tedne ali v skladu s kliničnimi indikacijami. Glede na resnost neželenega učinka je treba začasno prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje. **Utrujenost:** Če se pojavi driska, je treba uvesti antiidiaroike v skladu s kliničnimi indikacijami. Če je resnost driske stopnje 3, je treba prekiniti zdravljenje in nato zmanjšati odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje. Takojšnje medicinsko obravnavo je treba uvesti tudi v primeru utrajne driske stopnje 2 s sočasno navzeo in/ali bruhanjem stopnje 2. **Embriofetalna toksičnost:** Tukatinib lahko povzroča škodljive učinke na plod, če se ga daje nosečnicam. **Interakcije:** Sočasno uporabo z drugimi zdravili je treba skrbno ovrednotiti zaradi možnih interakcij med tukatinibom in substrati CYP3A, CYP2C8 in P-gp (vključno z občutljivim črevesnim substratom). Za informacije o priporočenem izogibanju in zmanjšanju odmerka z namenom zmanjšanja morebitne resne/zivljenjsko ogrožajoče toksičnosti ali zmanjšane aktivnosti glejte celoten SmPC. **Pločnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem izogibajo zanositvi ter uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Tudi moški bolniki, ki imajo partnerke v rodni dobi, naj med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po njem je treba prenehati z dojenjem. Tukatinib lahko zmanjša pločnost pri ženskah. **Neželeni učinki:** Epistaksa, driska, navzea, bruhanje, smetotična, izpuščaji, artralgija, povečanje vrednosti AST, povečanje vrednosti ALT, povešane vrednosti bilirubina v krvi in zmanjšanje telesne mase so bili opaženi med zdravljenjem (glej pogosti, z 1/10). Za popoln opis neželenih učinkov, glejte SmPC. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec. **Številke dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/20/1526/001 (50 mg; 88 filmsko obloženih tablet), EU/1/20/1526/002 (150 mg; 84 filmsko obloženih tablet). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1-104, 1186LC Schiphol, Nizozemska. **Datum priprave informacij:** 09/2023.

Poročanje o domnevno neželenih učinkih: Poročanje o domnevno neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevno neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slowečeve ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

REFERENCE: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TUKYSA (tukatinib), Julij 2023

Seagen®

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST:
PH-SI-2023-10-4716
Datum odobritve: 10/2023

SwiXX BioPharma

Za več informacij se obrnite na lokalnega zastopnika:
SwiXX BioPharma d.o.o., Pot k sejmišču 25, 1221 Ljubljana - Črnuče
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swiXXbiopharma.com

