

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Tanja Čufer

Povzetek

Rak dojke je najpogostejša vrsta raka pri ženskah. Medtem ko je bila bolezen še v začetku tega stoletja neozdravljiva, danes s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja ozdravimo več kot polovico bolnic. Na prognozo in potek raka dojke značilno vpliva razširjenost oziroma stadij bolezni ob začetku zdravljenja. Bolnice z večjimi tumorji in še zlasti bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami imajo slabši izid bolezni. Na potek in izid bolezni značilno vpliva tudi zdravljenje. Sodobne kirurške tehnike, ki jih kombiniramo z obsevanjem, omogočajo boljšo lokalno kontrolo bolezni ob manj obsežnih kirurških posegih. Pri več kot polovici bolnic je danes mogoče ohraniti dojko. Dopolnilna sistemska terapija ob lokalnem zdravljenju pa omogoča boljšo sistemsko kontrolo bolezni in značilno izboljša preživetje bolnic z operabilnim rakom dojke. Metastatski rak dojke je danes še vedno neozdravljiva bolezen, vendar pa je bolezen mogoče zazdraviti za daljše časovno obdobje. Pričakujemo, da bosta uvedba novih, učinkovitejših načinov zdravljenja in odkrivanje bolezni v zgodnejših stadijih še naprej izboljševala prognozo bolnic z rakom dojke.

Uvod

Rak dojke je najpogostejši rak žensk v razvitem svetu Evrope in Amerike. Medtem ko je bila bolezen še v začetku tega stoletja povsem neozdravljiva, danes s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja ozdravimo več kot polovico bolnic z rakom dojke (1). Večino bolnic ozdravimo s kombinacijo kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja. Obseg in vrstni red posameznih načinov zdravljenja je odvisen predvsem od razširjenosti bolezni ob začetku zdravljenja. V manjši meri vplivajo na izbor zdravljenja tudi določene lastnosti bolnic (npr. starost) ter lastnosti tumorja (npr. vsebnost hormonskih receptorjev v tkivu tumorja). Razširjenost bolezni opredelimo po razvrstitvi TNM (tumor nodus metastaza), na podlagi katere nato določimo stadij bolezni po UICC-ju (Union Internationale Contre le Cancer) (2). Pri bolnicah s stadijem I - III a govorimo o operabilnem raku dojke, pri bolnicah s stadijem III b o raku, ki je lokalno napredoval, in pri bolnicah s stadijem IV o razsejanem raku dojke (Tabela 1). Zdravljenje, prognoza in potek bolezni se pri teh skupinah bolnic zelo razlikujejo.

Doc. dr. Tanja Čufer, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Zdravljenje operabilnega raka dojk

O operabilnem raku dojk govorimo takrat, ko je bolezen omejena na dojko oz. istostranske pazdušne bezgavke. Prvo zdravljenje je v tem primeru še vedno kirurško, pri večini bolnic pa mu sledi dopolnilno sistemsko zdravljenje, včasih tudi obsevanje (Tabela 2). Razvoj kirurgije ter anestezije v začetku tega stoletja je omogočil obsežne kirurške posege (Halstedova radikalna mastektomija), s katerimi je bilo mogoče ozdraviti več kot tretjino bolnic. Poznejši razvoj je pokazal, da je enako uspešno zdravljenje z manj radikalnimi kirurškimi posegi (modificirana radikalna mastektomija), po katerih je invalidnost manjša. Z uvedbo radioterapije v sredini tega stoletja se je učinkovitost zdravljenja še povečala. Kombinacija kirurškega zdravljenja in obsevanja omogoča boljšo lokalno kontrolo bolezni ob manj obsežnih kirurških posegih. Pri več kot polovici bolnic z rakom dojk, zlasti pri bolnicah z manjšimi tumorji, danes za ozdravitev ni več potrebno odstraniti dojke. Zdravljenje je enako učinkovito, če odstranimo le tumor z ustreznim varnostnim robom zdravega tkiva (parcialna mastektomija, kvadrantektomija) in dojko obsevamo (1).

Glede na dokazano učinkovitost sistemskega zdravljenja pri metastatski bolezni so predvidevali, da bo sistemsko zdravljenje učinkovalo tudi na mikrozasevke, ki so navzoči pri prvotnem zdravljenju, ter s tem preprečilo poznejši razvoj bolezni. Rezultati številnih kliničnih raziskav, ki so se začele v 70-ih letih, so to potrdili. Dopolnilno sistemsko zdravljenje zmanjša umrljivost bolnic z operabilnim rakom za približno tretjino (3). Dopolnilno sistemsko zdravljenje je zato danes del standardnega zdravljenja raka dojk. Pri dopolnilnem zdravljenju raka dojk uporabljamo kemoterapijo, hormonsko terapijo ali kombinacijo obeh.

Kot dopolnilno hormonsko terapijo raka dojk najpogosteje uporabljamo tamoksifen, ki pa je učinkovit le pri bolnicah s hormonsko odvisnimi tumorji. Učinkovitejša je daljše hormonsko zdravljenje. Priporočena doza tamoksifena je 20 mg/dan pet let. Pri vrednotenju učinkovitosti zdravljenja s tamoksifenom moramo upoštevati tako koristi (zmanjšano tveganje, da se bo bolezen ponovila, zbolevanje za rakom druge dojke, kardiovaskularne bolezni in zapleti pri osteoporozi) kot tudi slabosti (večje tveganje zbolevanja za rakom materničnega telesa) dolgotrajnega zdravljenja. V fazi začetnih kliničnih raziskav pa so novi obetavni antiestrogeni, ki - drugače kot tamoksifen - nimajo lastnega estrogenega delovanja. Predvidevamo, da zdravljenje s temi antiestrogeni ne bo povezano z večjim tveganjem zbolevanja za rakom materničnega telesa.

V sistemski kemoterapiji so najbolj preučili polikemoterapijo po shemi CMF (ciklofosfamid, metotrexat, 5-fluorouracil), ki jo tudi največkrat uporabljamo pri zdravljenju raka dojk. Priporočeno trajanje dopolnilne sistemske kemoterapije po shemi CMF je 6 mesecev oz. 6 ciklusov. Zdravljenje je učinkovitejša ob uporabi višje intenzitete doze citostatikov, tj. količine citostatika, ki ga bolnica prejme v določenem časovnem obdobju. Zato je pomembno, da predvidene doze zdravila, če stranski sopojavi to dopuščajo, ne nižamo. Polikemoterapevtska shema CMF je pokazala svojo učinkovitost pri mlajših in tudi starejših bolnicah. V dopolnilni kemoterapiji pogosto uporabljamo tudi polikemoterapevtske sheme, ki vsebujejo citostatike iz skupine antraciklinskih antibiotikov (doksorubicin, epidoksorubicin). Za učinkovite so se

pokazale predvsem sheme zdravljenja z relativno visokimi dozami antraciklinov v zelo kratkih časovnih razmakih dveh tednov. Seveda pa so ob takem zdravljenju pogostejši hujši sopojavi, zato sme takšno zdravljenje izvajati le izkušen internist kemoterapevt. Najnovejši izsledki kažejo, da je pomembno tudi zaporedje uporabljenih citostatikov. Ugotovili so, da je dopolnilna sistemska terapija učinkovitejša, če zdravimo zaporedno najprej z antraciklini in šele nato s polikemoterapevtsko shemo CMF. Bolnice s hormonsko odvisnimi tumorji je smiselno zdraviti z dopolnilno kemoterapijo, tej pa nato sledi dopolnilna hormonska terapija.

Na podlagi dosedanjega vedenja moramo pri posamezni bolnici izbrati zanjo najprimernejšo terapijo. Velikokrat je to težka naloga, ker ostaja še vedno veliko število vprašanj brez odgovora na področju dopolnilne sistemske terapije raka dojk. Odločitev je še zlasti težka pri bolnicah z neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami. Pri teh je tveganje, da se bo bolezen ponovila manjše, vendar pa moramo izpostaviti stranskim sopojavom veliko število bolnic, da bi koristili le maloštevilnim. Zato skušamo na podlagi lastnosti primarnega tumorja, t.i. napovednih dejavnikov, ugotoviti, pri katerih bolnicah je tumor biološko agresivnejši in je tveganje, da se bo bolezen ponovila, večje, ter temu ustrezno bolnice zdraviti (4). Dopolnilno sistemske terapije morajo dobiti predvsem bolnice s slabšo prognozo bolezni, torej bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami, z večjimi tumorji, negativnimi hormonskimi receptorji, kajti verjetnost razsoja bolezni je pri teh bolnicah največja.

Zdravljenje raka dojk, ki je lokalno napredoval

Bolnice, pri katerih je rak dojk lokalno napredoval, zdravimo prav tako s kombinacijo sistemskega zdravljenja, kirurškega posega in obsevanja (Tabela 3). Med lokalno napredovale rake dojke sodijo tumorji, ki vraščajo v kožo in/ali tkivo, ki leži pod dojko, in jih je zato nemogoče radikalno operirati. V isto skupino sodi tudi vnetni rak dojke. To vrsto raka dojke sicer še vedno uvrščamo med rake dojk, ki so lokalno napredovali, čeprav ima prav vnetni rak povsem drugačen potek in prognozo od preostalih vrst lokalno napredovalih rakov dojk. Vnetni rak dojke se kaže v obliki rdečine ter pomarančaste kože, ki nastane kot posledica zamašitve limfnih žil dojke z biološko zelo agresivnimi tumorskimi celicami, ki v veliki meri prehajajo v limfne žile. Prognoza bolnic z vnetnim rakom dojk je zelo slaba. Ko smo te bolnice zdravili le s kirurškimi posegi, jih je manj kot desetina preživel 5 let. Danes vse bolnice z vnetnim rakom dojk zdravimo najprej s sistemsko terapijo, ker te bolnice ogrožajo predvsem oddaljeni zasevki. Šele nato začnemo lokalno zdraviti s kirurškim posegom in/ali obsevanjem. S takim načinom zdravljenja se je 5-letno preživetje teh bolnic močno izboljšalo in znaša okoli 40 %. S kombinacijo sistemske terapije, ki ji pozneje pridružimo še lokalno terapijo, zdravimo tudi vse preostale bolnice, pri katerih je rak lokalno napredoval. Lokalna terapija lokalno napredovalega raka je lahko kirurška, obsevalna ali pa kombinacija obeh načinov lokalnega zdravljenja. Izbor je odvisen od lokalne razširjenosti bolezni ter odziva na sistemsko zdravljenje.

Zdravljenje metastatske bolezni

Metastatski rak dojke je danes žal še vedno neozdravljiva bolezen. Ker pa je rak dojke na sistemsko zdravljenje občutljiva bolezen, lahko veliko večino bolnic s sistemsko terapijo in obsevanjem zazdravimo tudi za daljše časovno obdobje (Tabela 4). Rak dojke je bolezen, ki se dobro odziva na obe vrsti sistemskega zdravljenja, tako citostatsko kot hormonsko. Pri zdravljenju raka dojke so se izkazali za učinkovite številni citostatiki, za najučinkovitejše pa še vedno veljajo sheme CMF (ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil) ter kemoterapevtske sheme, ki vsebujejo antraciklinska antibiotika doksorubicin ali epidoksorubicin. Pri hormonski terapiji ima najpomembnejše mesto antiestrogen tamoksifen. Pri bolnicah, ki še niso v menopavzi, se je izkazala za učinkovito tudi kastracija (kirurška, obsevalna ali medikamentozna z agonisti LHRH), pri pomenopavznih pa so učinkoviti progestini (medoksiprogesteron acetat, megestrol) ter inhibitorji sinteze spolnih hormonov (aromatazni inhibitorji).

Metastatsko bolezen pogosto zdravimo tudi z obsevanjem. Obsevanje prizadetih kosti zmanjša bolečine in število patoloških fraktur. Obsevamo tudi metastaze, ki rastejo v področju vitalnih organov in s svojo rastjo bolnice življenjsko ogrožajo. Ker nobeden od citostatikov ne prehaja skozi hematoencefalno bariero, je obsevanje edino zdravljenje metastaz v centralnem živčnem sistemu.

Številnim bolnicam z metastatskim razsojem raka dojke sodobno zdravljenje omogoča večletno kvalitetno življenje. Po zaslugi učinkovitih zdravil za zdravljenje same bolezni, še zlasti pa učinkovitih zdravil za podporno in simptomatsko zdravljenje, lahko te bolnice opravljajo svoje delo ter se povsem normalno vključujejo v vsakodnevno življenje.

Zaključek

Rak dojke danes ni več neozdravljiva bolezen. K uspešnemu zdravljenju so v zadnjih desetletjih največ pripomogli: razvoj kirurške in obsevalne tehnike, uvedba učinkovitega sistemskega zdravljenja in predvsem kombinacija vseh teh treh načinov zdravljenja. Z uvedbo novih, učinkovitejših načinov sistemskega zdravljenja kot so visokodozna kemoterapija, terapija z monoklonalnimi protitelesi in imunska terapija, se bo učinkovitost zdravljenja v naslednjih letih zagotovo še izboljšala, presejalni programi pa bodo pomagali odkrivati bolezen v nižjih stadijih. To pa pomeni, da se bomo lahko uspešno borili proti tej bolezni, ki bo v prihodnjem stoletju brez dvoma prizadela veliko število žensk pri nas in po vsem svetu.

Tabela 1. Rak dojk - stadij po UICC

Operabilni rak

Stadij I:	T1 N0 M0
Stadij II:	T0, T1, T2 N1 M0 T2, T3 N0 M0
Stadij III a:	T3 N1 M0 T vsak N2 M0

Lokalno napredovali rak

Stadij III b:	T4 N vsak M0 T vsak N3 M0
---------------	------------------------------

Metastatski rak

Stadij IV:	T vsak N vsak M1
------------	------------------

Tabela 2. Zdravljenje operabilnega raka dojk - stadij I, II in III a

Kirurgija:	kvadrantektomija z disekcijo aksile ali modificirana radikalna mastektomija
Radioterapija:	obsevanje dojke (po kvadrantektomiji)
Sistemska terapija:	kemoterapija ali hormonska terapija (pri prizadetih pazdušnih bezgavkah in/ali drugih neugodnih napovednih dejavnikih)

Tabela 3. Zdravljenje lokalno napredujočega raka dojk - stadij III b

Sistemska terapija:	Kemoterapija ali hormonska terapija
Kirurgija:	Modificirana radikalna mastektomija ali higienska ablacija
Radioterapija:	Obsevanje dojke ali mamarne regije Obsevanje bezgavčnih lož

Tabela 4. Zdravljenje metastatskega raka dojk - stadij IV

Sistemska terapija:	Kemoterapija ali hormonska terapija
Radioterapija:	Paliativno obsevanje oddaljenih zasevkov

Literatura

1. Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the breast. In: DeVita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1997. p. 1541-616.
2. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 4th ed. Geneva: UICC; 1997.
3. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
4. Cufer T. Prognostic factors in breast cancer. *Radiol Oncol* 1995; 29:311-7.