

# PRIMARNA IN SEKUNDARNA PREVENTIVA RAKA DOJK

*Maja Primic Žakelj, Vera Pompe Kirn*

## UVOD

Rak dojk (RD) je v razvitem svetu najpogostejši ženski rak. Ocenjujejo, da se bo število novih primerov po svetu povečalo s 794.000 v letu 1990 na blizu 1.000.000 leta 2000. Incidenca je največja v Severni Ameriki in zahodni Evropi, srednja v srednji, južni Evropi in Latinski Ameriki, najmanjša pa v Aziji in Afriki.

Slovenija se po incidenci uvršča v srednjo tretjino svetovne lestvice. Po podatkih Registra raka za Slovenijo (Registra) je RD približno petina vseh rakov pri ženskah. Že od leta 1968 je najpogostejši ženski rak.

Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 27,4 na 100.000 žensk v obdobju 1961-65 na 70,9/100.000 v obdobju 1991-95. Leta 1995 je zbolelo za RD 784 žensk (76,7/100.000), 74 % po 50. letu starosti. Incidenca se s starostjo povečuje, vendar najbolj med 30. (14,4/100.000 v starosti 30-34 let) in 50. letom starosti (123,3/100.000 v starosti 45-49 let), po 50. letu pa manj (190/100.000 žensk v starosti 65-69 let).

V prihodnjih 10 letih bo zaradi staranja žensk in zaradi nevarnostnih dejavnikov, ko so vpleteni v današnji način življenja, incidenca še naraščala. Za obdobje 1995-99 je računsko predvidenih 4088 novih bolnic, torej okoli 1000 novih primerov povprečno letno.

Delež RD, odkritega v omejenem stadiju, se povečuje: leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih le 36 % primerov, leta 1995 pa že 44 %. Število primerov, odkritih v stadiju in situ, je še majhno, leta 1995 jih je bilo le 23.

Preživetje bolnic z invazivskim RD se ob povečevanju deleža odkrite omejene bolezni in ustreznem zdravljenju tudi v Sloveniji postopno izboljšuje: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1963-67 je bilo 46-odstotno, v letih 1983-87 62-odstotno, v letih 1988-92 pa 67-odstotno. Kljub izboljšanju preživetja pa RD ostaja še vedno prvi med vzroki smrti zaradi raka med ženskami. Leta 1995 je za njim umrlo 375 žensk.

Ker se bo breme RD tudi pri nas še povečevalo, preživetje bolnic pa je v razvitejši zahodni in severni Evropi boljše, bomo pregledali, kje so možnosti za čim učinkovitejše obvladovanje te bolezni.

## PRIMARNA PREVENTIVA RAKA DOJK

Primarna preventiva ima za cilj zmanjšati zbolevanje za RD in obsega odkrivanje nevarnostnih dejavnikov in zmanjševanje izpostavljenosti tem dejavnikom na najmanjšo možno mero.

Razlike v incidenci RD in umrljivosti za njim med različnimi svetovnimi področji, povečevanje incidence povsod po svetu in povečevanje zbolevnosti priseljenk s področij z manjšo ogroženostjo v področja z večjo nakazujejo, da na zbolevanje vplivajo dejavniki iz okolja in načina življenja.

Med dokazane nevarnostne dejavnike RD uvrščamo tiste, ki so jih ugotovili v večini epidemioloških raziskav in za katere menimo, da je zveza vzročna. Mednje poleg spola in starosti večina uvršča še poprejšnjega RD, nekatere benigne bolezni dojke, družinsko obremenitev, ionizirajoče sevanje in nekatere hormonske in reproduktivne dejavnike. Z RD so bolj ogrožene tiste ženske, ki so dobile prvo menstruacijo pred 11. letom starosti, izgubile pa so jo po 50. letu starosti in tiste, ki so prvič rodile po 30. letu starosti ali niso nikoli rodile.

V številnih epidemioloških raziskavah so proučevali vlogo oralnih kontraceptivov pri nastanku RD. Izsledki skupne analize podatkov o več kot 53.000 bolnicah z RD in 100.000 zdravih ženskah iz 54 raziskav, ki so jo opravili v Kraljevem skladu za raziskovanje raka (Imperial Cancer Research Fund) v Oxfordu in objavili leta 1996, z veliko zanesljivostjo nakazujejo, da dolgoročnih posledic ni. Ženske, ki so kdajkoli jemale kontracepcijske tabletko, najmanj 10 let po prenehanju jemanja niso nič bolj ogrožene z RD kot ženske, ki tabletk niso nikoli jemale. Neznatno pa je nevarnost RD povečana v času, ko ženske jemljejo tabletko, in 10 let potem, ko jih opustijo. Majhen porast števila rakov, ki jih odkrijejo pri uporabnicah tabletk, se prične kmalu po pričetku jemanja, in nanj ne vpliva trajanje jemanja ali vrsta tabletk. Zanimivo in pomembno pa je, da so raki, ki jih odkrijejo pri jemalkah, manj napredovali in nikoli razširjeni na druge organe, kar pomeni, da so bolj ozdravljivi. Analiza zbranih podatkov ne more razložiti, zakaj se pojavi presežek rakov v času jemanja tabletk. Gotovo ne gre za sprožitev novih sprememb v genih, pač pa za pospeševalni učinek. Ugotovitev, da so tumorji, ki jih odkrijejo pri jemalkah, manj napredovali, lahko kaže na to, da so jemalke tabletk bolj pozorne pri pregledovanju dojke in da bolezen odkrijejo prej v naravnem razvoju, kot bi jo, če na dojke ne bi bile dovolj pozorne. Danes tako še ni mogoče reči, ali je presežek rakov med jemalkami posledica biološkega učinka ali le zgodnejše diagnoze.

V letu 1997 so bili objavljeni izsledki skupne analize o hormonskem nadomestnem zdravljenju menopavznih težav na približno enakem številu bolnic in zdravih žensk kot v analizi oralne kontracepcije. Podobno kot tam, so ugotovili neznatno večje relativno tveganje RD pri ženskah v času jemanja hormonov in 1-4 leta po prenehanju jemanja.

Dejavniki, povezani z načinom življenja, obsegajo prehrano, telesno težo, telesno dejavnost in pitje alkoholnih pijač. Mednarodne korelacijske raziskave z boleznimi in umrljivosti za RD in porabe maščob nakazujejo povezavo med maščobami in RD, izsledki analitičnih epidemioloških raziskav pa niso skladni. Zagovorniki vpliva maščob domnevajo, da te delujejo kot promotorji in da je škodljivi učinek odvisen od sestave maščob. Ogroženost naj bi večal presežek živalskih maščob, polinenasičene maščobne kisline iz olivnega in nekaterih drugih rastlinskih olj pa naj bi ogroženost zmanjševale. V nekaterih raziskavah se kaže tudi zaščitna vloga zelenjave. Večje uživanje zelenjave naj bi spremljala tudi manjša raba energetske bogatih živil, s tem pa normalnejša telesna teža. Prevelika telesna teža po menopavzi namreč veča ogroženost z RD. Debelost naj bi bila nevarna, ker v maščevju nastajajo estrogeni in je zato pri debelih raven teh hormonov višja kot pri suhih. Telesna dejavnost naj bi pri odraščajočih deklicah povzročala kasnejšo menarho ali pa pogostejše anovulatorne menstruacijske kroge in jih s tem varovala pred RD v odrasli dobi, pri ženskah srednjih let pa naj bi omogočala vzdrževati energetske ravnovesje in normalno telesno težo in s tem posredno vplivala na ogroženost z RD.

Številne analitične epidemiološke raziskave in njihove metaanalize nakazujejo, da bi lahko bilo tudi pitje alkoholnih pijač povezano z RD. Vzročnost te zveze še ni dokončno priznana. Izsledki nedavno objavljene kohortne raziskave med 322.647 ženskami iz ZDA, Nizozemske, Švedske in Kanade, naprimer kažejo, da so tiste, ki dnevno popijejo 30-60 g alkohola (to je 3-6 dl vina) za 40 % bolj ogrožene z RD kot abstinentke.

V zvezi z RD proučujejo še morebiten zaščitni vpliv dojenja med predmenopavznimi ženskami, vlogo umetnih in spontanih splavov, pa tudi nekaterih kemikalij, ki so jim ženske lahko izpostavljene bodisi v delovnem ali bivalnem okolju. Največ raziskujejo organske klorove spojine, nekatere insekticide (DDT) in poliklorirane bifenile, vendar njihova vloga še ni pojasnjena. Prav tako ni pojasnjen morebiten škodljivi učinek elektromagnetnih polj nizkih frekvenc in tudi silikonskih vsadkov, ki so jih ženskam vstavili bodisi iz kozmetičnih razlogov ali po rekonstruktivnih operacijah zaradi RD.

Znani in domnevni nevarnostni dejavniki RD kažejo, da se je številnim težko ali nemogoče izogniti. Pa tudi sicer jih ne najdemo pri več kot polovici žensk, ki so vendarle zbolele za rakom dojke. V primarni preventivi RD lahko na osnovi današnjega znanja svetujemo ukrepe za zdrav način življenja, ki jih priporoča tudi Evropski kodeks proti raku.

Skupina strokovnjakov, ki deluje v okviru projekta o prehrani in raku pri Ameriškem inštitutu za raziskovanje raka, je leta 1997 zaključila, da so za preprečevanje RD pomembni hrana z veliko zelenjave in sadja, vzdrževanje normalne telesne teže, primerna telesna dejavnost in omejevanje pitja

alkoholnih pijač. Ocenili so, da bi lahko s temi ukrepi zmanjšali zbolewnost za RD za 33-50 %, če bi tak način življenja osvojila dekleta že pred puberteto in ga vzdrževala vse življenje. Če bi ga ženske privzele šele odrasle, pa bi se zbolewnost za RD lahko zmanjšala za 10-20 %.

Več študij preverja morebitno učinkovitost preventivnega jemanja zdravila tamoksifen, ki se že več let uspešno uporablja za zdravljenje raka dojke. V raziskavah, v katerih so proučevali učinkovitost tamoksifena pri zdravljenju RD se je namreč izkazalo, da so ženske, ki so ga jemale, manj zbolevale za rakom druge dojke. Tako so v ZDA pa tudi v Evropi pričeli klinično raziskovati, ali tamoksifen lahko pri zdravih ženskah z običajnim ali večjim tveganjem prepreči nastanek RD in ali bi bil primeren kot kemopreventivno sredstvo.

Veliko prahu so v strokovni in laični javnosti dvignili izsledki predčasno zaključene ameriške raziskave, ki so bili zaenkrat prikazani le na tiskovni konferenci aprila 1998. V dvojno slepi klinični študiji so sodelovale ženske z večjim tveganjem RD (starejše od 60 let, mlajše pa, če so računalniško ocenili, da so na osnovi drugih dejavnikov tveganja z RD najmanj tako ogrožene, kot če bi bile že stare 60 let). Po 4 letih se je izkazalo, da se je ogroženost žensk z RD, ki so sodelovale v študiji in jemale tamoksifen, zmanjšala za 45 %. Znanstveniki so zato menili, da je umestno študijo prekiniti in omogočiti tudi drugim ženskam v študiji, ki so do tedaj prejemale le placebo, da se odločijo, ali želijo poslej tudi one jemati tamoksifen.

Ti izsledki so na prvi pogled spodbudni, ne gre pa spregledati, da ima jemanje tamoksifena lahko številne stranske učinke. Le-ti so zanemarljivi s prednostmi zdravila pri bolnicah z RD. Vprašanje pa je, ali je prav, da se z njimi obremenjujejo zdrave ženske, pa čeprav samo tiste, ki so bolj ogrožene z RD. Danes namreč med ogroženimi še ni mogoče napovedati, katera od njih bo za rakom res zbolela. Poleg redkejših resnih zapletov, kot so rak materničnega telesa in krvni strdki, med stranskimi pojavi tamoksifena gotovo niso zanemarljive menopavzne težave, predvsem pri ženskah, mlajših od 50 let. Pomembno neodgovorjeno vprašanje, kakšne bodo še druge pozne posledice jemanja tamoksifena, ostaja. Preventivna sredstva je praviloma treba jemati vse življenje, doslej pa je minilo premalo časa, da bi lahko spoznali dolgoročne stranske posledice preventivnega jemanja tamoksifena.

Kot odziv na ameriško študijo so bili v juliju 1998 objavljeni vmesni rezultati dveh podobnih evropskih raziskav. V nobeni od njiju zaenkrat niso ugotovili zaščitnega učinka tamoksifena, res pa je, da se značilnosti proučevanih skupin razlikujejo. V italjansko multicentrično raziskavo so pritegnili 5408 prostovoljk ne glede na ogroženost. Edini pogoj je bil, da niso imele več maternice, da bi se tako izognili morebitnemu raku maternice zaradi tamoksifena. V celi skupini po povprečno manj kot 4 letih niso ugotovili zaščitnega vpliva tamoksifena; zaščitni vpliv se je nakazaval le med tistimi, ki so hkrati jemale tudi hormone za nadomestno zdravljenje menopavznih težav.

Tudi vmesni rezultati angleške študije, v kateri sodeluje 2471 prostovoljk z rakom dojke v sorodstvu, po petih letih še ne kažejo zaščitnega vpliva tamoksifena. Mnenje Onkološkega inštituta v Ljubljani in številnih strokovnjakov v tujini je, da zaenkrat, razen v kliničnih študijah, preventivnega jemanja tamoksifena ženskam z večjo ali običajno ogroženostjo z RD še ni mogoče priporočiti. Šele izsledki tekočih raziskav bodo pokazali, kateri skupini žensk, če sploh, bi svetovali preventivno jemanje tamoksifena. Tudi če bi ga ženske z veliko ogroženostjo želele jemati, bi morale biti dobro seznanjene ne le s prednostmi, ampak tudi s stranskimi učinki preventivnega jemanja tamoksifena. Morda se bo za sorodni raloksifen, ki se med pomenopavznimi ženskami uporablja za zdravljenje osteoporoze, izkazalo, da lahko preprečuje RD z manj stranskimi učinki. Vendar bo tudi to še treba preveriti v kliničnih raziskavah.

V kemopreventivi RD proučujejo še druge snovi. V Italiji, na primer, teče raziskava, v kateri proučujejo, ali retinoid fenretinid pri bolnicah z RD zmanjša zbolewnost za drugim primarnim RD.

## **SEKUNDARNA PREVENTIVA - PRESEJANJE**

Sekundarna preventiva raka pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje uspešnejše, če je rak odkrit v začetni stopnji. Klinični pregled dojke in samopregledovanje sta tako pomembna za čim zgodnejšo diagnostično razjasnitev tipnih sprememb v dojki.

V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje dojke z mamografijo, da bi med ženskami brez kliničnih težav odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami.

Več kot četr milijona žensk iz ZDA, Švedske in Škotske je sodelovalo v randomiziranih poskusih presejanja z mamografijo z dodatnim kliničnim pregledom dojke ali brez njega, v povprečju več kot 12 let. Študije so pokazale, da redna mamografija po 50. letu starosti zmanjša umrljivost za rakom dojke za okrog 30 %. Večinoma priporočajo, naj bi ženske v tej starosti hodile na mamografijo vsako drugo leto, ponekod po svetu (Švedska, Finska, Nizozemska, Anglija, Kanada, Avstralija) pa že imajo organizirane državne programe, v katerih ženske pisno vabijo na preventivne preglede. Na populacijski ravni se zmanjšanje umrljivosti lahko pokaže le, če je pregledan večji delež ciljnega prebivalstva in se vabilu odzove vsaj 70% žensk.

Ob tem, ko je dobrobit presejanja žensk po 50. letu starosti nedvomno potrjena in zato rutinsko populacijsko presejanje priporočajo tudi v Evropski skupnosti, pa o tem, kolikšna je učinkovitost presejanja pri ženskah med 40. in 50. letom starosti, še vedno tečejo številne razprave. Raziskave so pokazale,

da je zmanjšanje umrljivosti med njimi manjše, v povprečju 16-odstotno, z razponom ocen od 2 % do 28 % in se pokaže šele po 10 letih ali več po začetku presejanja. Na osnovi metaanaliz randomiziranih študij so ocenili, da redno presejanje 10.000 žensk, starih 40-49 let, podaljša življenje 0-10 ženskam.

Odgovoru na vprašanje, ali priporočati presejanje z mamografijo tudi ženskam med 40. in 50. letom starosti, je bilo namenjenih že več strokovnih srečanj v tujini, zaključki pa niso enotni. Presoja je namreč drugačna, ko gre za žensko kot posameznico, ki se za nasvet obrne na zdravnika, ali ko z javnozdravstvenega vidika strokovne skupine oz. države sprejemajo splošna priporočila oz. odločitve za določene skupine prebivalstva. Ob tem je treba poleg znanstvenih meril pretehtati predvsem etični pa tudi ekonomski vidik.

Glede na to, da sta pred 40. letom starosti verjetnost bolezni in moč mamografije majhni, se zdi, da mlajšim od 40 let preventivnih mamografskih pregledov ni utemeljeno priporočati.

Presejanje ima poleg številnih prednosti tudi nekaj pomanjkljivosti. Osnovna prednost je, da bolezen odkrije v zgodnji stopnji razvoja, s tem pa so večje možnosti ozdravitve z manjšim kirurškim posegom, kar ima za ženske tudi velik psihološki pomen.

Med pomanjkljivostmi je na prvem mestu lastnost vsake presejalne preiskave, namreč, da je treba pregledati veliko število zdravih, da med njimi odkrije nekaj bolnih in da so možni tudi lažni rezultati. Mnogim ženskam presejalna mamografija lahko povzroči svojevrstno stisko, zlasti tistim z lažno pozitivnim in lažno negativnim rezultatom. Psihološke težave in sevanje ob pregledu tako spet lahko ogrožajo zdravje. Po nekaterih ocenah se znajde med bolnicami z rakom dojk kar 10-15 % žensk vseh starosti, ki so jim manj kot leto poprej ob mamografiji zagotovili, da nimajo raka. Le nekatere od njih so žrtve hitro potekajoče oblike bolezni, ki je res nastala po preiskavi, večina pa je že ob njej imela tumor, vendar takega, da ga ni bilo mogoče videti na rentgenski sliki. Za pravičen rezultat sta seveda pomembni izkušnost radiologa in tehnična kakovost slike. Pri mlajših ženskah so dojke zaradi vpliva spolnih hormonov gostejše in manj pregledne, zato 10-25 % sprememb ni vidnih na rentgenski sliki. Mogoče pa jih je zatipati, zato priporočajo, naj mamografijo spremlja tudi klinični pregled dojk.

Mamografija da lahko tudi lažno pozitivne rezultate, zlasti med mlajšimi. Vsaka od 10-15% žensk, ki jim z mamografijo ugotovijo sumljive spremembe in priporočijo nadaljnje preiskave, zato lahko pričakuje, da bo med tistimi (60-93 %), ki jim bodo te preiskave zagotovile, da imajo le benigne spremembe in ne raka. Do tega zaključka bodo seveda morale prestati eno ali več bolj ali manj bolečih biopsij in se spopasti z negotovostjo in strahom v pričakovanju končnega izvida.

V organiziranih presejalnih programih imajo za vse postopke postavljena stroga merila kakovosti. Evropska komisija je leta 1996 izdelala Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju.

Preventivnim pregledom, ne glede na to, kako so organizirani, mora slediti čim hitrejša diagnostična razjasnitev morebitnih sumljivih sprememb in ustrezno in kakovostno zdravljenje.

V Sloveniji se povečuje število mest, kjer je mogoče opraviti preventivni pregled dojk z mamografijo na lastno pobudo, presejanje pa še vedno ni učinkovito organizirano, niti nadzorovano.

## **ZAKLJUČEK**

Tako kot v večini držav razvitega sveta tudi pri nas pričakujemo, da se bo breme raka dojk povečevalo. Najbolj smotno se mu je zoperstaviti celostno; s primarno preventivo, zgodnjo diagnostiko, sodobnim zdravljenjem.

### **Uporabljena literatura:**

- Boyle P, Primic Žakelj M. Evropski kodeks proti raku. Zdrav Vestn 1995; 64: 447-52.
- Bradbury J. Analysis implicates alcohol in breast cancer. Lancet 1998; 351 (9102-Internet).
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713-27.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59.
- de Wolf CJ, Parry NM eds. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.
- Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C et al. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum and breast. Epidemiology 1998; 9: 338-41.
- Forbes JF. The incidence of breast cancer: the global burden, public health considerations. Seminars in Oncology 1997; 24(Suppl 1): 20-35.
- Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1998.
- Lindtner J ed. Detekcija raka dojk. Detekcija ginekološkega raka. 8. onkološki vikend. Šmarješke toplice, november 1995. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 1995.
- National institutes of health consensus development panel. National institutes of health consensus development conference statement: breast cancer screening for women ages 40-49, January 21-23, 1997. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1015-26.

National Cancer Institute. Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. Press release. April 6, 1998 (<http://www.rex.nci.nih.gov>)

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J eds. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ 1997; 7: 143.

Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.

Powels T, Eles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998; 352: 98-101.

Primic Žakelj M, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast cancer and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25-54. Int J Cancer 1995; 62: 414-20.

Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998; 352: 93-7.

Wolff MS, Weston A. Breast cancer risk and environmental exposures. Environmental Health Perspectives 1997; 105: 891-6.

World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research: Washington DC 1997, 253.

Zwitter M, Čufer T, Primic-Žakelj M. Koliko koristi preprečevanje raka dojk s tamoxifenom? Delo 1998; 22. april: 11.