

Zdravljenje raka dojk Treatment of breast cancer

Iztok Takač*, Darja Arko**, Borut Gorišek***

Ključne besede
dojka novotvorbe – zdravljenje

Izvleček. Razlikujemo zdravljenje primarnega raka dojk in zdravljenje ponovitev, ki so lahko lokoregionalne ali sistemske. Večino primarnih rakov dojk zdravimo kombinirano, to je z operacijo, obsevanjem in zdravili. Operacija primarnega raka je lahko radikalna, pri njej dojko odstranimo v celoti, ali pa dojko konservirajoča. Pazdušna limfadenektomija je obvezen sestavni del operacij zaradi primarnega raka dojk, obsevanje obvezen sestavni del zdravljenja po konservirajočih operacijah, po odstranitvi dojke pa obsevamo le v nekaterih primerih. Sistemsko zdravljenje bolnic z rakom dojk sestoji iz zdravljenja s citostatiki in tamoksifenom. Namen sistemskega zdravljenja je povečati verjetnost preživetja. Tudi ponovitve raka dojk zdravimo kombinirano, to je z operacijo, obsevanjem in zdravili.

Key words
breast neoplasms – therapy

Abstract. Breast cancer is treated by various methods depending on whether we have to deal with primary cancer or recurrence, which may be either locoregional or systemic. In the majority of primary breast cancers, a combination treatment including surgery, irradiation and drug therapy is used. Operative treatment of primary cancer can be either breast-preserving, or radical, i. e. consisting of complete removal of the breast. Axillary lymphadenectomy should invariably be accomplished after each breast-preserving operation. Radiotherapy is only occasionally used after breast amputation. Systemic treatment of breast cancer patients includes chemotherapy plus tamoxiphene, and is aimed at improving the patient's survival rate. A combination treatment consisting of surgery, radiotherapy and medication, is also applied in recurrent breast cancer.

Zdravljenje primarnega raka dojk

Primarni rak dojk danes najpogosteje zdravimo kombinirano, to je kirurško, z obsevanjem, s citostatiki in hormonskim zdravljenjem. Z lokalnimi metodami (kirurško zdravljenje in obsevanje) skušamo preprečiti lokalno ali regionalno ponovitev, s sistemskimi metodami (citostatiki, hormonsko zdravljenje) pa povečati verjetnost ozdravitve.

Do začetka druge polovice 20. stoletja je veljalo prepričanje, da rak dojk sprva raste neposredno v okolna tkiva in bezgavke ter da relativno pozno zaseva v oddaljene organe. V skladu s tem prepričanjem so ženske z rakom dojk zdravili z radikalno mastektomijo, ki je bila splošno uveljavljena metoda do 70. let tega stoletja. Takrat so se pojavila številna poročila, iz katerih je bilo razvidno, da radikalno zdravljenje v primerjavi z neradikalnim preživetja bistveno ne poveča. Pričelo se je uveljavljati prepričanje, da je rak dojk lokalno obolenje le kratek čas in da zelo zgodaj limfogeno in hematogeno zaseva. V zadnjih desetletjih so se uveljavile številne nove kirurške metode, ki so v bistvu manj radikalne od klasične radikalne mastektomije. Uveljavilo se je tudi zdravljenje z ionizirajočim sevanjem, citostatiki in hormoni ter njihovimi antagonistami.

*Asist. mag. sc. Izток Takač, dr. med., Oddelek za ginekologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

**Darja Arko, dr. med., Oddelek za ginekologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

***Doc. dr. sc. Borut Gorišek, dr. med., Oddelek za ginekologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

Kirurško zdravljenje primarnega raka dojk

Pred operacijo izvršimo naslednje rutinske preiskave: mamografijo, rentgensko slikanje pljuč, laboratorijske preiskave krvi, teste delovanja in ultrazvok jeter ter scintigrafijo skeleta.

Nekatere raziskave so pokazale, da ni vseeno, v kateri fazi menstruacijskega ciklusa operiramo ženske z rakom dojk. Desetletno preživetje žensk, operiranih 0–2 ali 13–32 dni po zadnji menstruaciji, je bilo 84 %, tistih, operiranih 3–12 dni po zadnji menstruaciji, pa le 54 % (1).

Operacije raka dojk običajno opravljamo v splošni anesteziji.

Zaradi pomembnosti histološke ocene stanja bezgavk je pazdušna limfadenektomija obvezen sestavni del radikalnih in konservirajočih operacij.

Radikalna mastektomija (Halsted-Rotter-Meyer)

Ameriški kirurg William Halsted je leta 1891 poročal o operaciji raka dojk, pri kateri je odstranil celotno tkivo dojke, veliko pektoralno mišico in pazdušne bezgavke (2). Meyer je k temu dodal še odstranitev male pektoralne mišice (3). Nemeec Rotter je leta 1895 poročal o rezultatih zdravljenja z radikalno mastektomijo (4).

Pri radikalni mastektomiji odstranimo celotno tkivo dojke, veliko in malo pektoralno mišico ter vse pazdušne in podključnične bezgavke (nivo I–III). Dandanes se izvaja v primerih lokalno napredovalih tumorjev, večjih od 6 cm, tumorjev, fiksiranih na mišico, in v primeru zasevkov v intrapektoralne bezgavke.

Razširjena radikalna mastektomija

Pri tej operaciji odstranimo celotno tkivo dojke, veliko in malo pektoralno mišico, pazdušne, podključnične in nadključnične bezgavke ter bezgavke ob arteriji mamarji interni (5). Ta način operacije so izvajali v primerih vnetnega raka dojk ter lokalno napredovalega raka z razširjenimi satelitnimi zasevki v koži, razjedami kože in edemom roke. Takšni primeri veljajo danes za neoperabilne in se zdravijo drugače.

Modificirana radikalna mastektomija

Bistvo modifikacije je ohranitev velike ali velike in male pektoralne mišice (6, 7). Med operacijo se pregledajo interpektoralne (Rotterjeve) bezgavke. Če vsebujejo maligno tkivo, je treba odstraniti tudi obe pektoralni mišici, torej izvršiti radikalno mastektomijo.

Modificirana radikalna mastektomija je indicirana pri velikih operabilnih tumorjih, pri bolnicah z manjšimi tumorji v relativno majhnih dojkah in pri bolnicah, ki odklanjajo konzervativno zdravljenje.

Totalna (navadna) mastektomija

Od modificirane radikalne mastektomije se razlikuje po ohranitvi bezgavk. Odstrani se celotna dojka skupaj s fascijo pektoralne mišice. Najpogostejše indikacije za tovrstno operacijo so obsežni duktalni ali lobularni rak *in situ*, ponovitev po konservirajoči ope-

raciji, veliki ali ulcerirani tumorji pri bolnicah z oddaljenimi zasevki (izboljšana kvaliteta življenja), starejše bolnice in tiste z visokim operativnim tveganjem ter nekateri primeri, pri katerih je priporočljivo profilaktično odstraniti nasprotno dojko.

Lokalna ponovitev po modificirani in navadni mastektomiji nastopa v manj kot 10 % primerov (8).

Subkutana mastektomija

Pri tej operaciji odstranimo večino tkiva dojke, ohranimo pa bradavico, areolo, pektoralne mišice in pazdušne bezgavke. Operacija ni primerna za zdravljenje invazivnih rakov dojk. Lahko jo izvedemo v primeru lobularnega raka *in situ*, fibrocistične bolezni z atipičnimi proliferativnimi spremembami, razširjene papilomatoze in obsežne multinodularne makrocistične mastopatije. Zaradi slabih estetskih posledic in številnih zapletov se tovrstne operacije zelo redko izvajajo. Estetske pomanjkljivosti do neke mere popravijo vsadki (proteze), ki jih vstavimo pod kožo ali mišico.

Konservirajoče operacije

Zlato pravilo vseh tovrstnih posegov je kombinacija kirurškega zdravljenja in obsevanja z ionizirajočimi žarki (radioterapije) (9). V preteklosti so na ta način zdravili predvsem ženske s tumorji, manjšimi od 2 cm (stadij T1). Dandanes upoštevamo še ostale klinične, biološke in psihosocialne dejavnike. Upoštevajoč različne dejavnike lahko kandidatke za konzervirajoče operacije razdelimo v tri skupine (10). V prvo skupino, ki je primerna za tovrstne operacije, sodijo ženske z dobro omejenim tumorjem, manjšim od 3 cm, prostimi robovi okoli tumorja in histološko sliko medularnega, papilarnega, mucinoznega ali tubularnega raka. Manj primerno skupino predstavljajo ženske s sicer omejenim tumorjem, a duktalnim ali lobularnim rakom *in situ* v bližini robov, ter ženske s histološko sliko infiltrirajočega duktalnega ali lobularnega raka. Tretjo skupino, ki ni primerna za tovrstno zdravljenje, predstavljajo ženske z obsežnimi multifokalnimi in multicentričnimi raki, obsežno karcinomatozno limfangiozo ter histološko sliko infiltrirajočega duktalnega ali lobularnega raka in Pagetovo boleznijo. Ob naštetih dejavnikih, ki se nanašajo na tumor, upoštevamo še nekatere individualne dejavnike, med njimi tudi željo bolnice.

Bistvo tovrstnih operacij je odstranitev tkiva, ki vsebuje malignom, in ohranitev preostalega tkiva dojke, bradavice, areole in obeh pektoralnih mišic. Največ tkiva dojke odstranimo pri kvadrantektomiji, manj pa pri tumorektomiji. Kvadrantektomija obsega odstranitev celega kvadranta dojke, v katerem je lokaliziran rak, fascije pektoralne mišice in ovalnega segmenta kože (11). Podobni operaciji sta segmentektomija in delna mastektomija.

Sinonimi za tumorektomijo so še lumpektomija, tilektomija in lokalna ekscizija (12). Med operacijo odstranimo tumor z vsaj 1–2 cm makroskopsko vidnimi prostimi robovi okolnega tkiva dojke. Če je rak blizu kože ali fascije velike pektoralne mišice, odstranimo še del kože ali mišice, kar pa ni nujno. Estetski učinek teh operacij je dober, vendar z manjšo radikalnostjo narašča verjetnost mikroskopsko pozitivnih robov preparata.

Za konzervirajoče zdravljenje je potreben multidisciplinarni pristop – dobro sodelovanje med kirurgom in patologom ter radioterapevtom (13).

Pazdušna limfadenektomija

Pazdušna limfadenektomija bi morala biti sestavni del vsakega primarno kirurškega zdravljenja raka dojke. Edino histološka preiskava bezgavk omogoča pravilno oceno razširjenosti bolezni (staging) in s tem napoved poteka bolezni (prognozo). Omogoča tudi izbiro bolnic za zdravljenje po operaciji, saj moramo bolnice z zasevki v bezgavkah zdraviti tudi sistemsko. Odstranitev prizadetih bezgavk je tudi terapevtski poseg, saj zmanjša pogostnost lokoregionalnih ponovitev.

Pazdušne bezgavke se nahajajo v treh ravneh:

- raven I: lateralno od lateralnega roba male pektoralne mišice,
- raven II: za malo pektoralno mišico in
- raven III: medialno od medialnega roba male pektoralne mišice.

S pazdušno limfadenektomijo odstranimo pazdušne (raven I) ter podključnične (raven II in III) bezgavke. Prikažemo si veliko in malo pektoralno mišico, mišico latissimus dorsi, nervus thoracicus longus ter torakodorzalni živec in žile. Zgornjo mejo limfadenektomije predstavlja aksilarna vena. V primeru radikalne mastektomije se navadno odstranijo vsi nivoji bezgavk. Pri modificirani mastektomiji in konservirajočih operacijah se običajno odstranijo ravni I in II, raven III pa le, kadar sta predhodni ravni klinično sumljivi na zasevke.

Rezultati operativnega zdravljenja

Radikalnost operacij raka dojke ni vedno povezana s podaljšanim preživetjem, pač pa značilno vpliva na manjšo pogostnost lokoregionalnih ponovitev. Vse bolj se uveljavlja načelo kombiniranega zdravljenja, to je konservirajočih operacij in obsevanja. Opustitev obsevanja poveča pogostnost lokoregionalnih ponovitev. Fisher in sodelavci so ugotovili, da je bilo 90 % bolnic, zdravljenih s tumorektomijo in obsevanjem, po osmih letih brez znakov lokoregionalne ponovitve. Pri bolnicah, ki niso bile obsevane, pa je bilo takšnih le 61 % (14). Kombinirano zdravljenje (konservirajoča operacija in obsevanje) v primerjavi z radikalnim kirurškim zdravljenjem ne zmanjša petletnega in desetletnega preživetja. Ženske po konservirajoči operaciji sicer imajo povečano tveganje za lokoregionalno ponovitev, ki pa bistveno ne vpliva na preživetje, saj se lahko uspešno zdravi.

Genz in sodelavci so ugotovili, da je pet let preživel 98 % bolnic s tumorektomijo in obsevanjem in le 85 % bolnic z radikalno mastektomijo in obsevanjem (15). V isti raziskavi je bilo desetletno preživetje v prvi skupini 84 %, v drugi pa 75 %. Po petnajstih letih je živel 61 % bolnic iz prve in 63 % iz druge skupine, kar ni statistično značilna razlika.

Zapleti

Zdravljenje raka dojke s konservirajočo operacijo in obsevanjem v okoli 80 % poteka brez zapletov. Kirurški zapleti nastopajo v okoli 10 %. Med njimi so najpogostejši hematomi, okužbe, motnje celjenja, edemi dojke, seromi pazduhe in krvavitve, zaradi katerih je večsah potrebna sekundarna hemostaza.

Zapleti zaradi obsevanja se pojavijo pri okoli 10 % bolnic. Najpogosteje opazamo edem in zatrditev tkiva dojke (sklerozo), eritem kože, spremembe pigmentacije, radiacijski dermatitis, teleangiektazije in nekrozo kože.

Pri manj kot 4 % bolnic je še več mesecev po operaciji in obsevanju prisoten zmerni edem roke.

Zdravljenje z obsevanjem (radioterapija)

Mnenja o koristnosti obsevanja po mastektomiji so deljena. V primeru konservirajočih operacij pa je kooperativno obsevanje nujni sestavni del zdravljenja, saj bistveno zmanjša možnost lokoregionalnih ponovitev. Z obsevanjem ne zmanjšamo pogostnosti sistemskega širjenja raka in s tem preživetja bolnic.

Med potekom svoje bolezni potrebuje radioterapijo približno 70 % bolnic (16).

Obsevanje po mastektomiji

Dilema, ali obsevat bolnice po radikalni ali modificirani mastektomiji, je stara več kot pol stoletja. Številne raziskave so namreč pokazale dokaj nasprotujoča si dejstva. Mnoge kritike so bile namenjene tudi slabi tehniki obsevanja in neprimerni statistični obdelavi rezultatov. Nekateri avtorji so ugotovili, da obsevanje ne zmanjša pogostnosti lokoregionalnih ponovitev in skupnega preživetja po mastektomiji (17, 18). Drugi poročajo o daljšem obdobju do ponovitve po obsevanju (19, 20). Če upoštevamo vsa dejstva, ki govorijo za ali proti kooperativnemu obsevanju, lahko zaključimo, da obsevanje lahko zmanjša pogostnost lokoregionalnih ponovitev, ne podaljša pa preživetja bolnic. Preživetje je odvisno od sistemskega širjenja bolezni, na katerega ne moremo vplivati samo z operacijo ali obsevanjem, ki sta lokalna posega, pač pa z dodatnim sistemskim zdravljenjem (kemoterapijo in hormonskim zdravljenjem). Dandanes prevladuje prepričanje, da se o kooperativnem obsevanju po mastektomiji odločamo individualno. Priporočamo ga bolnicam z visokim tveganjem lokoregionalne ponovitve. V to skupino sodijo bolnice s številnimi zasevki v pazdušnih bezgavkah, še posebej, če so zasevki v nivoju III, pozitivnimi robovi operativnega preparata ter zajetjem kože ali stene prsnega koša. Pri bolnicah z negativnimi bezgavkami se odločamo o obsevanju na osnovi velikosti tumorja (pT2 in pT3) in njegove diferenciacije (G2 in G3). V večini centrov so rutinsko obsevanje po mastektomiji opustili.

Obsevanje po konservirajočih operacijah

Številne prospektivne randomizirane raziskave so dokazale pomembnost obsevanja preostalega tkiva po konservirajočih operacijah (21–24). Takšno je tudi priporočilo ameriškega Nacionalnega inštituta za zdravje iz leta 1990 (25). Obsevat prične 3–4 tedne po operaciji. Dojko obsevamo z medialnimi in lateralnimi tangencialnimi polji, pri čemer skušamo pljuča, rebra in srce čim manj obsevat. Obsevanje je prikrojeno stadiju in razširjenosti malignoma. Običajno uporabljamo frakcionirano megavoltno obsevanje, pri katerem tkivo dojke prejme 45–60 Gy. Nekateri priporočajo dodatni bolus 10–20 Gy, ki ga usmerijo v ležišče tumorja z vsaditvijo iridija ali snopom elektronov (26).

Če je bila izvršena pazdušna limfadenektomija in so bile bezgavke ravni I in II negativne, se področje bezgavk rutinsko ne obseva.

Pri zasevkih v bezgavkah ravni I–III je priporočljivo obsevanje apeksa aksile in supra-klavikularnega področja z odmerkom vsaj 50 Gy.

Sistemsko zdravljenje raka dojk

S sistemskim zdravljenjem skušamo uničiti preostale maligne celice po primarni odstranitvi tumorja.

Številne raziskave so dokazale zanesljiv učinek sistemskega zdravljenja na podaljšanje preživetja bolnic z rakom dojk. Izoblikovane so tudi smernice za tovrstno zdravljenje različnih skupin bolnic.

Zdravljenje bolnic, ki nimajo zasevkov v bezgavkah

Desetletno preživetje bolnic, ki nimajo zasevkov v bezgavkah, je 65–80 %. Trenutno ne znamo zanesljivo napovedati, katere bolnice bodo preživele, katere pa ne. Poznamo pa določene dejavnike, ki povečujejo tveganje ponovitve bolezni. Ti dejavniki so klinični (starost, anamneza, velikost in lega tumorja), histološki (vrsta, velikost in diferenciacija tumorja, mikroskopski zasevki, prodor v krvne žile, stopnja proliferacije) in biokemični (hormonski receptorji, onkogeni, tumorski označevalci, katepsin D, cAMP, nekatere beljakovine).

Verjetnost ponovitve narašča z velikostjo tumorja. Bolnice s tumorji, v katerih so prisotni estrogenski (ER) in progesteronski (PR) receptorji, imajo boljše možnost preživetja, obratno velja za bolnice s slabo diferenciranimi tumorji. Visoke vrednosti katepsina D, amplifikacija onkogene HER-2/neu, pozitivni receptorji za epidermalni rastni faktor in visoke vrednosti beljakovin, odpornih na toploto, so neugodni napovedni dejavniki.

Na osnovi prospektivnih randomiziranih raziskav so bile izdelane smernice dodatnega zdravljenja bolnic, ki nimajo zasevkov v bezgavkah (27, 28). Bolnice pred menopavzo, ki imajo nizko tveganje, zdravimo s tamoksifenom ali analogi gonadotropin sproščujočega hormona, tiste z visokim tveganjem pa s citostatiki. Pomenopavzalne bolnice z nizkim tveganjem zdravimo s tamoksifenom, tiste z visokim tveganjem pa s citostatiki.

Zdravljenje bolnic z zasevki v bezgavkah

Pri tej skupini bolnic dosežemo s citostatiki in tamoksifenom podaljšanje ponovitve prostega intervala ter skupnega preživetja. To velja za bolnice pred menopavzo in po njej. Pri predmenopavzalnih bolnicah daje kombinirano zdravljenje z več citostatiki boljše rezultate od zdravljenja z enim samim citostatikom. Polikemoterapija naj bi trajala 6 mesecev.

Odstranitev jajčnikov pred menopavzo izboljša preživetje bolnic z rakom dojk. Enako velja za uporabo tamoksifena pri bolnicah po menopavzi. Zdravljenje s tamoksifenom bi naj trajalo vsaj 2 leti. Učinkovit je pri bolnicah s pozitivnimi ER, verjetno pa tudi pri tistih z negativnimi ER.

Za bolnice pred menopavzo z zasevki v bezgavkah se priporoča kemoterapija, ne glede na prisotnost receptorjev. Po menopavzi se pri negativnih ER priporoča kemoterapija, pri pozitivnih ER pa tamoksifen (29).

Dokončnega stališča o prednosti tamoksifena pred kemoterapijo po menopavzi ali kemoterapije pred tamoksifenom pred menopavzo zaenkrat ne moremo zavzeti (30). Tudi vprašanje kombiniranega zdravljenja s citostatiki in tamoksifenom ostaja odprto (31).

Tabela 1. Priporočila za zdravljenje operabilnega raka dojke (36).

OPERACIJA	totalna mastektomija in izpraznitev pazduhe	parcialna mastektomija in izpraznitev pazduhe
OBSEVANJE	indicirano le pri rezidualnem infiltratu v mamarni regiji ali pri masivni infiltraciji bezgavk v apeksu aksile	obsevamo samo dojko
KEMOTERAPIJA	indicirana je pri:	
	– premenopavzalnih bolnicah z zasevki v pazdušnih bezgavkah	
	– premenopavzalnih bolnicah z visoko malignim karcinomom brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah	
	– postmenopavzalnih bolnicah z visoko malignim karcinomom, negativnimi hormonskimi receptorji in zasevki v pazdušnih bezgavkah	
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	indicirano je pri postmenopavzalnih bolnicah z zasevki v pazdušnih bezgavkah in pozitivnimi hormonskimi receptorji v tumorskem tkivu	

Tabela 2. Priporočila za zdravljenje razširjenega raka dojke (36).

OBSEVANJE	dojko in regionalne bezgavke obsevamo preoperativno, pooperativno ali, če je bolezen tehnično neoperabilna, radikalno
OPERACIJA	indicirana je, kadar:
	– tumor ne raste v steno prsnega koša
	– koža ni obsežneje prizadeta
KEMOTERAPIJA	vedno
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	indicirano je pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji in pri tistih, katerih stanje hormonskih receptorjev v tumorskem tkivu ni znano

Stranski učinki sistemskega zdravljenja

Stranski nezaželeni učinki sistemskega zdravljenja s hormoni so zmerni, česar pa ne moremo trditi za zdravljenje s citostatiki (32).

Zgodnji učinki citostatikov so levkopenija, slabost, bruhanje in izpadanje las. Pogosto nastopi amenoreja, ki je predvsem po 40. letu starosti navadno trajna. Indukcija sekundarnih tumorjev je možna, vendar zelo redka. Prav tako ni dokazov za pogostejši nastanek levkemije.

Tamoksifen povzroča pojav pomenopavzalnih simptomov. Najpogostejši med njimi je suhost nožnice. Obstaja povečano tveganje za razvoj raka endometrija, na kar moramo pomisliti pri vseh bolnicah z nepravilno krvavitvijo iz maternice (33).

Zdravljenje s citostatiki pred operacijo in obsevanjem

V zadnjem času se izvaja tudi neoadjuvantna kemoterapija, to je zdravljenje s citostatiki pred kirurškim zdravljenjem in obsevanjem. Na ta način skušamo zmanjšati velikost primarnega tumorja in izboljšati preživetje bolnic (34). Ker je metoda relativno nova, še nimamo ustreznih podatkov o njeni učinkovitosti, čeprav so prva poročila ohrabrujoča (35).

Priporočila Razširjenega strokovnega kolegija za področje onkologije za zdravljenje primarnega raka dojke

Leta 1988 je Razširjeni strokovni kolegij za področje onkologije republike Slovenije izdal Doktrinarna izhodišča za diagnostiko in zdravljenje raka dojke (36). V njih so pregledno navedeni diagnostični postopki, osnovna klinična klasifikacija, zdravljenje in nadzor bolnic z rakom dojke.

Priporočila Kolegija za zdravljenje operabilnega raka dojke (T_0 - T_{3a} , N_0 - N_{1b} , M_0) prikazuje tabela 1. V tabeli 2 so prikazana priporočila Kolegija za zdravljenje razširjenega (T_{3b} - T_4 , N_0 - N_3 , M_0), v tabeli 3 pa razsejanega ($T_{(0-4)}$, $N_{(0-3)}$, M_1) raka dojke.

Tabela 3. Priporočila za zdravljenje razsejanega raka dojke (36).

OBSEVANJE in/ali OPERACIJA	boleči kostni predeli, metastaze v centralnem živčevju, kompresije, metastaze v koži in mehkih tkivih
KEMOTERAPIJA	indikacije: <ul style="list-style-type: none"> - akuten potek bolezni, metastaze v jetrih, pljučih, limfangioza kože, metastaze v centralnem živčnem sistemu - kratek prosti interval bolezni (manj kot 2 leti) - negativni hormonski receptorji v tumorskem tkivu ali neuspešna primarna hormonska terapija
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	indikacije: <ul style="list-style-type: none"> - kroničen potek bolezni, metastaze v mehkih tkivih in/ali skeletu - dolgi prosti interval bolezni (več kot 2 leti) - pozitivni hormonski receptorji v tumorskem tkivu ali dober odgovor na hormonsko terapijo prvega reda

Zdravljenje ponovitve raka dojk

Ponovitev (recidiv) pomeni ponovni pojav raka na mestu ali v bližini primarnega tumorja ali kjerkoli drugod v organizmu. V prvem primeru govorimo o lokalni ali lokoregionalni, v drugem pa o sistemski ponovitvi. Ponovitve, ki se pojavijo do dve leti po primarnem zdravljenju, označujemo kot zgodnje. V tem obdobju se pojavi 70–80 % vseh ponovitev (37). Ponovitve se lahko pojavijo tudi do dvajset let po primarnem zdravljenju. Najpogostejša mesta lokoregionalne ponovitve so stena prsnega koša, koža, pazduha, obključnične in notranje mamarne bezgavke ter, v primeru konservirajočih operacij, dojka. Ponovitev je navadno posledica stalne prisotnosti in ne novega pojava malignih celic. Možen pa je tudi pojav novega raka in te bolnice imajo boljše možnosti preživetja kot tiste, pri katerih gre za ponovitev.

Dejavniki povečanega tveganja za lokoregionalno ponovitev so: nezadostno kirurško izrezanje tumorja, nezadostno pooperativno obsevanje, intraduktalna razširjenost malignih celic, zasevki v bezgavkah, starost pod 40 let in obremenjenost z rakom dojke v družini. Po mastektomiji se pojavi lokoregionalna ponovitev pri bolnicah z negativnimi bezgavkami v 3–10 %, s pozitivnimi bezgavkami pa v 15–30 % (38, 39). Po konservirajočih operacijah in obsevanju se lokoregionalna ponovitev pojavi v 4–20 % (40). Srednje preživetje bolnic z lokoregionalno ponovitvijo je dve do štiri leta. Oddaljeni zasevki (kosti, jetra, pljuča, možgani) so znak neozdravljive sistemske bolezni.

Kirurško zdravljenje ponovitve raka dojk

Kirurško zdravljenje lokoregionalnih ponovitev ima omejen pomen, saj je znano, da tudi s kombinacijo operacije, obsevanja in sistemskega zdravljenja ne moremo bistveno izboljšati preživetja bolnic s ponovitvijo raka dojk. Lokoregionalne ponovitve, ki se pojavijo v predelu brazgotine ali stene prsnega koša, široko izrežemo (ekscidiramo). Enako velja za ponovitev v pazduhi. Pri ponovitvi v ohranjeni dojki izvršimo široko ekscizijo, pogosteje pa mastektomijo.

Lokalna ekscizija

Je operacija, ki jo izvršimo pri približno tretjini bolnic z lokoregionalno ponovitvijo. Običajno jo kombiniramo s kasnejšim obsevanjem. Če robovi preparata ne vsebujejo tumorskih celic, so uspehi zadovoljivi (41).

Radikalna operacija

Predstavlja obsežno izrezanje tkiva, v katerem je prišlo do ponovitve. Pogosto je treba rekonstruirati obsežna področja s presadki. Uporabljajo se kožni (torakoepigastrični) in mišičnokožni (latissimus dorsi ter rectus abdominis) presadki. Slednji so primerni predvsem za korekcijo nepravilnosti stene prsnega koša. Učinkovitost kasnejšega obsevanja ali sistemskega zdravljenja po radikalnih operacijah lokoregionalnih ponovitev zaenkrat še ni pojasnjena.

Zdravljenje ponovitve raka dojk z obsevanjem

Obsevamo lahko lokoregionalne ponovitve ali oddaljene zasevke.

Lokoregionalna ponovitev

Principi zdravljenja lokoregionalnih ponovitev so enaki, kot velja za primarno obsevanje po operaciji. V primeru prizadetosti stene prsnega koša in popolnega izrezanja ponovitve obsevamo področje z odmerkom 50 Gy. Polje mora vsebovati tudi področja regionalnih bezgavk. Če izrezanje ni bilo popolno, se odmerek poveča na 60–70 Gy (42). Ponovno obsevanje predhodno obsevanih ponovitev se ne priporoča.

Oddaljeni zasevki

Rak dojke z oddaljenimi zasevki je neozdravljiva bolezen. V tem primeru ima obsevanje le paliativno vlogo. Lahko se doda sistemskemu zdravljenju z zdravili za izboljšanje počutja in kvalitete življenja bolnice. Obsevanje zasevkov v kosteh z odmerkom 30–36 Gy v okoli 80 % odpravi bolečine, ki jih imajo bolnice. Manj uspešno je obsevanje zasevkov v jetrih, saj jetra prenesejo odmerek le 20–24 Gy. Tudi omejeno polje v jetrih daje slabe rezultate (43).

Zasevke v pljučih obsevamo z odmerki 40–44 Gy. Pri teh bolnicah zasevki pogosto povzročajo zaporo dihalnih poti. Zasevki v možganih so pogosto multipli, zato se priporoča obsevanje celotnih možganov v odmerku 30 Gy. Če so zasevki še kje drugje, obsevanje običajno opustimo.

Sistemsko zdravljenje ponovitve raka dojk

Učinkovitost sistemskega zdravljenja v primeru lokoregionalne ponovitve, zdravljene s popolnim izrezanjem ter obsevanjem (ali brez njega), ni jasna. Oddaljeni zasevki se lahko pojavijo pred lokoregionalno ponovitvijo, hkrati z njo ali po njej. Nekateri so mnenja, da je v primeru oddaljenih zasevkov potrebno najprej uvesti hormonsko zdravljenje (44). V primeru slabega odgovora na hormonsko zdravljenje ali ob prisotnosti številnih zasevkov uvedemo zdravljenje s citostatiki. Uporabljamo ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil, doksorubicin, epirubicin, mitoksantron, vindezin in mitomicin C. V zadnjem času se je tem preparatom pridružil še paklitaksel. Za vse preparate velja, da še niso znane najboljše kombinacije, odmerki, trajanje in sheme zdravljenja z njimi.

Zaključek

Dandanes velja prepričanje, da je rak dojk sistemsko obolenje in da vseh bolnic ne moremo ozdraviti s še tako agresivnim lokalnim zdravljenjem. Posledica tega je konzervativnejši pristop k zdravljenju. Na kirurški način zdravljenja vplivajo številni dejavniki, med katerimi so najpomembnejši velikost in histološki tip tumorja, spretnost in znanje multidisciplinarne ekipe strokovnjakov in, nenazadnje, želje in pričakovanja bolnice. Konzervativno zdravljenje postaja vse pogostejša alternativa mastektomiji. Prednosti tovrstnega zdravljenja so predvsem večji nadzor nad tumorjem in boljši estetski učinek. Sistem-

sko zdravljenje ima ugoden učinek na potek raka pri mnogih bolnicah pred menopavzo in po njej.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo prevajalki Marijani Gajšek Marchetti za pomoč pri obdelavi rokopisa.

Literatura

1. Badwe RA, Gregory WM, Chaudary MA, et al. Timing of surgery during menstrual cycle and survival of premenopausal women with operable breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 1261–4.
2. Halsted WS. The treatment of wounds, 4: operations for carcinoma of the breast. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1890–91; 2: 255.
3. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec* 1894; 46: 746–9.
4. Rotter J. Günstige Dauererfolge durch ein verbessertes Operationsverfahren der Mammakarzinome. *Berliner Klin Wochenschr* 1986; 33: 69–75.
5. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy with a bloc resection of the internal mammary lymph node chain. *Cancer* 1952; 5: 992–8.
6. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1947; 2: 7–12.
7. Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1963; 158: 37–44.
8. Marchant DJ. Invasive breast cancer. In: Marchant DJ, ed. *Contemporary Management of Breast Disease II: Breast Cancer*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 659–79.
9. Mustakallio S. Treatment of breast cancer by tumour extirpation and roentgen therapy instead of radical operation. *J Fac Radiol* 1954; 6: 23–32.
10. Kindermann G, Genz T. Long-term complications of surgery and associated irradiation as breast-conserving therapy. In: Kubli F, von Fournier D, eds. *Breast diseases*. Berlin: Springer, 1989: 324–8.
11. Veronesi U, Saccozzi R, Del-Vecchio A, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6–11.
12. Kindermann G, Genz T. A comparison between the results of simple mastectomy and tumorectomy for breast cancer: the problem of local recurrence. *Arch Gynecol* 1985; 237: 67–74.
13. Eržen D. Kirurški posegi pri operabilnem raku dojke. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, 1994: 183–4.
14. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Eight years' results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822–8.
15. Genz T, Schmidt-Golliwitzer M, Pachaly J, Meyer RD, Lax H, Kindermann G. Die brusterhaltende Karzinomchirurgie: Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung (Berliner Studie, 1963–82). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986; 46: 567–72.
16. Majdič E. Radioterpija pri raku dojke. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, 1994: 185–90.
17. Lewitt SH, Mc Hugh RB, Song CW. Radiotherapy in the postoperative treatment of operable cancer of the breast. *Cancer* 1977; 39: 933–9.
18. Pierquin B, Owen R, Maylin C, et al. Radical radiation therapy of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 17–33.
19. Fletcher GH, Montagne ED. Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 4: 481–9.
20. Tapley N, Du V, Spanos WJ, et al. Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1316–22.
21. Amalric R, Santamaria F, Robert F, et al. Conservation therapy of operable breast cancer: results of 5, 10 and 15 years in 2216 consecutive cases. In: Harris HR, Hellman S, Silen W, eds. *Conservative management of breast cancer: new surgical and radiotherapeutic techniques*. Philadelphia: Lippincott, 1983: 15–34.

22. Clark RM, Wilkinson RH, Mahoney LJ, et al. Breast cancer: a 21-year experience with conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 967–78.
23. Hellman S, Harris JR, Levene MD. Radiation therapy for early carcinoma of the breast without mastectomy. *Cancer* 1980; 46: 988–98.
24. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less: the experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984; 53: 1209–18.
25. National Institute of Health. *Consensus development conference statement: treatment of early-stage breast cancer*. Washington, DC: National Institutes of Health, 1990.
26. Bedwinek J, Perez C, Kramer S, et al. Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast. *Cancer Clin Trials* 1980; 3: 11–26.
27. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 485–90.
28. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: an intergroup study. *N Engl J Med* 1989; 320: 485–90.
29. Glick JH. Closing summary and outlook. In: Senn HJ, Goldhirsch A, Gelber RD, Osterwalder B, eds. *Adjuvant therapy of primary breast cancer: recent results in cancer research*. Berlin: Springer, 1989: 283–92.
30. Boccardo F, Rubagotti A, Bruzzi P, et al. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer patients: results of a multicentric Italian study. *J Clin Oncol* 1990; 5: 1310–20.
31. Tournay DC, Gray R, Gilchrist K, et al. Adjuvant chemohormonal therapy with cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, and prednisone (CMFP) or CMFP plus tamoxifen, compared with CMF for premenopausal breast cancer patients: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Cancer* 1990; 65: 200–6.
32. Lindtner J. Raki dojlk. *Med Razgl* 1991; 30: 263–77.
33. Fornander T, Cedermark B, Mattsson A, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; ii: 117–20.
34. Muggia FM. Primary chemotherapy: concepts and issues. In: Wagedner DJJ, Blijham GH, Smeets JBG, et al., eds. *Primary chemotherapy in cancer in medicine*. New York: Liss, 1985: 377–83.
35. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1989; 82: 1539–45.
36. Črvek J, Cerar O, Golouh R, Lukič F, Majdič E. Zdravljenje raka dojlk. In: Lindtner J, ed. *Doktrinar-na izhodišča za diagnostiko in zdravljenje raka dojlk*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1988: 5–13.
37. Madoc-Jones H, Nelson AJ III, Montague ED. Evaluation of the effectiveness of radiotherapy in the management of early nodal recurrences from adenocarcinoma of the breast. *Breast* 1976; 2: 31–45.
38. Haagensen CD. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Saunders, 1971: 617–28.
39. Rosenman J, Bernard S, Kober C, Leland W, Varia M, Newsome J. Local recurrences in patients with breast cancer at the North Carolina Memorial Hospital (1970–1982). *Cancer* 1986; 57: 1421–34.
40. Veronesi U, Luini A, del Vecchio M. Local recurrence and new primary ipsilateral carcinomas after conservative treatment of breast carcinoma. In: Kubli F, von Fournier D, Bauer M, Junkermann H, Kaufmann M, eds. *Breast diseases*. Berlin: Springer, 1989: 301–7.
41. Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cardy B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58: 1214–21.
42. Patanophan V, Salazar OM, Poussin-Rosillo H. Prognostic factors in recurrent breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 228–37.
43. Webber BM, Soderberg CH Jr, Leone LA, et al. A combined treatment approach to management of hepatic metastases. *Cancer* 1978; 42: 1087–98.
44. Kaufmann M, Henderson IC, Enghofer E. *Therapeutic management of metastatic breast cancer*. Berlin: de Gruyter, 1989: 56–78.