

Rak dojke

Breast Cancer

Tanja Čufer

Onkološki inštitut

1000 Ljubljana, Zaloška 2, Slovenija

Sažetak Rak dojke najčešća je maligna bolest žena a incidencija se i povećava. Međutim, smrtnost od raka dojki počela se smanjivati. Razlozi su u boljem ranom otkrivanju bolesti i u učinkovitijem liječenju. Rak dojki može se otkriti u ranom stadiju, kad još nije opipljiv i kada su mogućnosti izlječenja velike. Rano otkrivanje provodi se redovitim pregledima i mamografskim snimanjima dojki. Višegodišnja praćenja potvrdila su racionalnost organiziranoga traženja raka dojki ponajprije u skupinama žena s velikim rizikom od obolijevanja. Danas je nuždan organizirani nadzor žena u dobi od 50 do 69 godina, kad je i rizik od obolijevanja najveći. Liječenje raka dojki je multidisciplinarno. Kombinacija kirurškoga liječenja, zračenja i sistemskoga liječenja osigurava najveću učinkovitost. Vrsta i redosljed pojedinih postupaka liječenja moraju biti planirani u multidisciplinarnom timu uz strogo individualan pristup. Uz specifično liječenje jednako je važno i pravilno vođeno sistemsko. Pojavljuju se novi, djelotvorni lijekovi za simptomatsko liječenje, kao što su primjerice bisfosfonati, koji znače velik napredak u kvaliteti života tih bolesnica. Uskoro očekujemo razvoj novih bioloških lijekova za rak, koji će u kombinaciji s drugim, standardnim postupcima još i poboljšati učinkovitost te omogućiti izlječenje a time i puno uključivanje u normalan, svakodnevni život sve većem broju žena s rakom dojki.

Ključne riječi: rak dojke, rano otkrivanje, liječenje raka

Summary Breast cancer is the most frequent malignant disease in women, with increasing incidence. However, the mortality of breast cancer has started to decrease. The reasons are better early detection of the disease and more efficacious treatment. The breast cancer can be detected in an early stage, without being palpable yet, when the possibilities of curing are great. Early detection is performed by regular check-ups and mammography tests of the breast. Follow-ups through a number of years have confirmed the rationality of organized check-ups in groups of women with great risk of the disease. Today the organized control is needed for women aged from 50 to 69 years, when the risk is the highest. The treatment of breast cancer is multidisciplinary. The combination of surgical treatment, radiation and systemic treatment ensures the best results. The type and order of particular treatment procedures must be planned within an interdisciplinary team with strictly individual approach. Along with specific treatment, equally important is also a regular systemic one. New, efficacious drugs for symptomatic treatment are emerging, as are for example bisphosphonates, which present a great advantage in the quality of life of such patients. Soon we are expecting the development of new biological medications for cancer, that will, in combination with other, standard procedures, further improve the efficacy and thus enable curing and with it also a full involvement in normal, everyday life for a growing number of women with breast cancer.

Key words: breast cancer, early detection, cancer treatment

Rak dojke najčešći je rak žena u razvijenim zemljama. Ocjenjuje se da je 2000. godine od raka dojki na svijetu oboljelo više od milijun žena, 579.285 u razvijenim zemljama i 471.063 u zemljama u razvoju (1). Incidencija bolesti u Europi je različita: od 120/100.000 žena u Nizozemskoj, gdje se počelo s aktivnim traženjem bolesti i probirom, do 61, odnosno 63/100.000 žena u Španjolskoj i Grčkoj (2). Budući da je rak dojki najčešća maligna bolest žena, on je i najčešći uzrok smrti od raka. Godine 1999. u svijetu je od te bolesti umrlo 467.000 žena, a to je 1,7% svih smrti u žena. Smrtnost od raka dojki još je uvijek velika i u razvijenim zemljama iznosi oko 40/100.000 žena (3). Ohrabruje podatak da se smrtnost od te bolesti u nekim razvijenim zemljama u kojima je najviša počela smanjivati (4). Razlozi su bolje rano otkrivanje bolesti probirom (screening) i učinkovitije liječenje bolesti. Metodom probira rak dojki može se otkriti u ranom stadiju, kad još nije opipljiv, i mogućnosti izlječenja su velike. Usavršeni načini liječenja

u zadnjem desetljeću još su poboljšali izlječivost raka dojki. Tako u bolesnica s operabilnim rakom dojki koje su liječene u skladu s najnovijim spoznajama postoji 70-postotna mogućnost da se bolest u pet godina neće ponoviti ni lokalno ni u obliku udaljenih metastaza, što znači da su vrlo vjerojatno izlječene. Bez obzira na poboljšane mogućnosti liječenja prognoza bolesnica s lokalno uznapredovalim ili čak metastatskim rakom dojki još je uvijek slaba. Zato je pri traženju djelotvornijega liječenja izuzetno važno i osiguravanje mogućnosti ranoga otkrivanja bolesti svim ženama.

Čimbenici rizika

Najvažniji je čimbenik rizika spol. Žene sto puta češće od muškaraca obolijevaju od raka dojki. Iako od raka dojki žena može oboljeti u bilo kojem razdoblju života, obolijevanje se počne strmo povećavati nakon 40. godine života

i postiže vrhunac između 60. i 70. godine. Češće oboljevaju žene s rakom dojki u obitelji (2). Rak dojki i/ili rak jajnika u obiteljskoj anamnezi, ponajprije kod rođakinja u prvom koljenu (majka, kći), znači oko četiri puta veći rizik obolijevanja. Danas već poznajemo neke genske značajke koje mogu biti uzrok povećanog obolijevanja od raka dojki. U obiteljima čiji članovi češće od obične populacije oboljevaju od raka dojki često otkrijemo prisutnost određenih gena, kao što su BRCA1 i BRCA2. Te gene metodama molekularne biologije danas nije teško otkriti, ali se pojavljuje problem što i kako savjetovati članovima obitelji s tim genima. Vjerojatnost obolijevanja kod žena s genom BRCA1 vrlo je velika, čak 80% nositeljica gena BRCA1 do 80. godine života oboli od raka dojki. Na žalost, ne poznajemo načine sprječavanja bolesti. Bez obzira na prisutnost gena BRCA svim ženama s porodičnom opterećenošću treba **savjetovati redovito samopregledavanje dojki** i redovite radiološke (mamografske i/ili ultrazvučne) preglede dojki već rano, nakon 25. godine. Učinkovitost i sigurnost kemoprevencije raka dojki još uvijek nije posve objašnjena. Jedino o čemu žene s prisutnim genom BRCA mogu razmišljati jest obostrana supkutana mastektomija, koja međutim ne znači potpunu zaštitu od raka dojki, a uopće ne štiti te žene od drugog raka koji ih isto tako ugrožava jače nego druge: raka jajnika. Budući da rak dojki ne možemo spriječiti i budući da potvrda nositeljstva određenih gena može biti povezana sa psihosocijalnim posljedicama, određivanje gena BRCA1 i BRCA 2 nije dopušteno ako ženama nisu osigurani daljnje genetičko savjetovanje i pomoć.

Već je dugo poznato da od raka dojki češće oboljevaju žene s ranom menarhom i kasnom menopauzom, dakle žene s više menstrualnih ciklusa i uz to vezanim proliferacijama žljezdanog epitela dojke. I nefiziološki uvjeti kod reproduktivnih funkcija žena, kao što su neradaanje, kasan prvi porođaj, nedojenje i dugotrajnije uzimanje kontracepcijskih tableta prije prvog porođaja, povećavaju rizik obolijevanja od raka dojki (2). Nadomjesna hormonska terapija povećava rizik kod žena u postmenopauzi. Suvremeni način života tjera žene u nefiziološke uvjete reprodukcije i zato u bližoj budućnosti ne možemo očekivati smanjenje bolesti. Od raka dojki češće oboljevaju i žene koje su već preboljele rak na jednoj dojci i žene s već utvrđenim prekanceroznim promjenama, kao što su hiperplazija i atipija žljezdanog epitela dojki (2). Tim ženama savjetujemo redovite kliničke i radiološke preglede dojki.

Na žalost, malo je čimbenika rizika za rak dojki na koje žene mogu utjecati, a postoje i slabi čimbenici. Rak dojki u obiteljskoj anamnezi znači oko 4 puta veći rizik, a pretlost, pretjerani unos masnoća ili pretjerana konzumacija alkohola povećavaju rizik od obolijevanja za svega nekoliko postotaka (2). To međutim ne znači da ženama i zbog drugih razloga ne treba savjetovati zdrav način života.

Rano otkrivanje i probir

Usprkos sve boljim mogućnostima liječenja mogućnosti izlječenja svake pojedine bolesnice uvelike ovise o opsegu i stadiju bolesti. Što je bolest manje napredovala, veća je vjerojatnost izlječenja. Zato je izuzetno važno

osvješćivanje svih žena, a osobito žena s većim rizikom od obolijevanja, o važnosti redovitoga samopregledavanja dojki jedanput na mjesec. Žena sama najbolje poznaje svoje dojke i može prije od iskusnog, a kamoli neiskusnog liječnika napipati male promjene u dojci (slika 1). Ako napipa ili drukčije primijeti promjene, ženi mora biti omogućen što hitniji klinički i radiološki pregled u provjerenoj instituciji. Za učinkovito otkrivanje, a zatim i liječenje raka dojki potrebni su znanje i iskustvo pa se zato dijagnostika i liječenje trebaju provoditi samo u za to osposobljenim centrima (Breast Cancer Clinics), a ne gdje god.

Još mnogo veću uspješnost ranoga otkrivanja raka dojki osigurava organizirano traženje bolesti, takozvano probiranje ili probir (screening) u općoj populaciji. Probir raka dojki provodi se redovitim mamografskim slikanjima dojki određene populacije žena. Mišljenja o racionalnosti dodatnoga kliničkoga pregleda, koji naravno povećava troškove organiziranoga probiraa još su podijeljena. Što je veći odaziv žena na pozive za pregled, veća je učinkovitost probira u populaciji. Kako se i očekivalo, višegodišnja praćenja potvrdila su racionalnost organiziranoga traženja raka dojki ponajprije u skupinama žena s velikim rizikom obolijevanja. Dobrobit probira, dakle smanjena smrtnost od raka dojki, kod tih žena opravdava cijenu, u koju ne pripadaju samo financijska sredstva potrebna za organiziranje probira nego i cijena koju zbog izloženosti rendgenskim zrakama i psihičkim stresovima zbog čestih dodatnih pretraga plaća svaka žena. Organizirani probir danas se preporučuje ženama od 50 do 69 godina, kad je rizik od obolijevanja najveći (5). Na žalost, u Europi je malo država i regija s organiziranim probirom raka dojki i zato je zadatak svih stručnih i civilnih udruga osvješćivanje širih zajednica o racionalnosti i potrebi toga probira te najčešće



Slika 1. Samopregled dojki

kancerodne bolesti suvremenih žena. U državama s tako organiziranim probirom raka dojki, kao što su Amerika i Velika Britanija, smrtnost od te maligne bolesti već opada (4).

Liječenje raka dojki

Liječenje raka dojki je multidisciplinarno. Kombinacija kirurškoga liječenja, zračenja i sistemskoga liječenja osigurava najveću učinkovitost. Vrsta i redosljed pojedinih načina liječenja prije početka liječenja svake bolesnice moraju biti planirani u multidisciplinarnoj skupini kirurga-onkologa, radioterapeuta i internista-onkologa. Samo takav pristup osigurava najbolje mogućnosti liječenja svakoj bolesnici. Izbor i redosljed prvoga liječenja, koje je za prognozu bolesnice svakako najvažnije, zasniva se još i sad ponajprije na raširenosti bolesti, a pri izboru liječenja sve se više prate i biološka svojstva tumora svake bolesnice.

Liječenje operabilnoga raka dojki

Lokalno liječenje

O operabilnome raku dojki govorimo kad se bolest još može kirurški radikalno odstraniti, to jest kad bolest ne urasta u kožu i/ili strukture prsne stijenke ispod dojke, u pazušnim limfnim čvorovima ne stvara metastaze ni udaljene metastaze koje su pričvršćene na podlogu i kirurški neodstranjive. Prvo liječenje operabilnoga raka dojki u pravilu je još kirurško odstranjenje tumora sa zaštitnim rubom zdravoga tkiva (sinonimi: tumorektomija, kvadrantektomija, lumpektomija) ili pak čitave dojke (mastektomija). Mastektomija je metoda izbora ako očuvanje dojke zbog prevelikoga tumora u usporedbi s veličinom dojke nije moguće. Mastektomija je potrebna i kod multifokalnih tumora. Ako je patohistološkim pregledom utvrđen rak dojke invazivnoga tipa, treba odstraniti pazušne limfne čvorove. Taj zahvat smanjuje vjerojatnost ponavljanja bolesti u pazuhu i kod bolesnica s klinički neopipljivim limfnim čvorovima te regije. Jednakovrijedno je po učinkovitosti i nuspojavama i zračenje pazuha. Brojna ispitivanja priznatih centara u Europi i Americi te zajednička analiza (metaanaliza) velikoga broja ispitivanja neosporno je pokazala da je preživljavanje bolesnica liječenih očuvanjem dojke jednako preživljavanju bolesnica liječenih odstranjenjem dojke (6).

Kod bolesnica koje su zadržale dojku potrebno je i zračenje dojke. Zračenje dojke nakon radikalnog odstranjenja tumora smanjuje mogućnost lokalnoga recidiva u dojci a poboljšava i preživljavanje bolesnica. U posljednje dvije godine na osnovi podataka danskog i kanadskog ispitivanja te metaanalize većih ispitivanja postalo je jasno da i dodatno zračenje nakon mastektomije smanjuje vjerojatnost lokalnoga recidiva i poboljšava preživljavanje bolesnica (7). To je zračenje na

žalost povezano i s neželjenim učincima koji ugrožavaju život, ponajprije kardiovaskularnim, zato ga za sada preporučujemo samo bolesnicama s većim rizikom od lokalnog ponavljanja bolesti, dakle bolesnicama s velikim tumorima i/ili bolesnicama s velikim brojem oboljelih pazušnih limfnih čvorova kod kojih koristi zračenja opravdavaju eventualnu štetu. Može se očekivati da će se s razvojem boljih tehnika zračenja indikacije za zračenje još povećati.

Dodatno sistemsko liječenje

Žene ne ugrožava samo tumor u dojci nego i udaljene metastaze, koje se i kod vrlo opsežnih kirurških zahvata s godinama razvijaju u više od polovice bolesnica s rakom dojki. To je sistemsko bolest i hematogeno širenje ugrožava sve bolesnice. Mikrometastaze koje se na operaciji još ne vide tijekom godina mogu se razviti u udaljene metastaze, zbog kojih bolesnice obično i umiru. Zato je važno sistemsko liječenje raka dojki, za koji se na temelju brojnih ispitivanja i opsežne metaanalize mnogih pokusa u koje je bilo uključeno nekoliko desetaka tisuća bolesnica pokazalo da za približno trećinu smanjuje rizik od razvoja udaljenih metastaza (8, 9). Ne znamo uništava li sistemsko liječenje i zadnju kanceroznu stanicu ili samo smanjuje njihov broj do te mjere da tijekom ostatka života bolesnice ne izrastu u vidljive metastaze. Važno je da sistemsko liječenje nakon radikalnoga kirurškog odstranjenja tumora, takozvano adjuvantno ili dopunsko sistemsko liječenje, smanjuje rizik od širenja bolesti za trećinu. Rizik od širenja kod svih bolesnica nije jednak, pa zato i apsolutna korist kod svih bolesnica nije jednaka. Vjerojatnost mikrometastaza i kasnijega širenja bolesti veća je u bolesnica s većim tumorima i bolesnica s većim brojem pazušnih limfnih čvorova. I neka biološka svojstva tumora, kao što su histološki tip i stupanj, hormonski receptori, sadržaj proteaze, karakteristično utječu na rizik od širenja bolesti. Osim nabrojanih traže se i brojni novi čimbenici na osnovi kojih bi se bolje prognozirao tijek bolesti i tomu prilagodilo liječenje. I u bolesnica s vrlo malim tumorima i bez metastaza u pazušnim limfnim čvorovima pri operaciji već mogu biti prisutne mikrometastaze, što potvrđuje konstatacija da se kod čak 10% bolesnica s tumorom manjim od 1 cm s godinama javljaju udaljene metastaze. I te bolesnice adjuvantno sistemsko liječenje održava na životu. Teško je pitanje kod kojih žena dobit adjuvantnoga sistemskoga liječenja opravdava tegobe nastale zbog neželjenih učinaka liječenja. I europski i američki stručnjaci redovito se sastaju i na osnovi najnovijih spoznaja, zajedno s predstavnicima žena, odlučuju o tome. Prema zadnjim preporukama redovite europske konferencije u St. Gallenu (10) i američkoga NCI (National Cancer Institute) dopunsko sistemsko liječenje s obzirom na širenje bolesti preporučljivo je kod svih bolesnica s rakom dojki, osim kod bolesnica **s prognostički vrlo povoljnim tumorima**, a to su tumori manji od 1 cm, malog stupnja malignosti i hormonski ovisni, i to samo ako bolesnice nisu mlađe od 35 godina.

Na osnovi brojnih pojedinih ispitivanja i metaanalize znamo da dopunsko liječenje citostaticima poboljšava preživljavanje svih bolesnica s rakom dojki bez obzira na oboljelost pazušnih limfnih čvorova i bez obzira na status menopauze. Zadnji rezultati potvrdili su da su kemoterapijske sheme s antraciklinima nešto djelotvornije od dosad najčešće primjenjivane kombinacije u adjuvantnom liječenju CMF-a, koja sadržava citostatike ciklofosamid, metotreksat (Methotrexate, PLIVA) i 5-fluorouracil (8). Antraciklinsko adjuvantno liječenje zbog eventualne kardiotoksičnosti preporučuje se ponajprije kod mladih bolesnica s većim rizikom od širenja bolesti. Tim bolesnicama i u većoj mjeri od CMF-a omogućuje očuvanje reproduktivnih funkcija. Očekujemo da će uvođenje novijih aktivnijih citostatika, kao što su taksani, još poboljšati učinkovitost adjuvantnoga liječenja (tablica 1). Prema dosadašnjim podacima istodobna ali uzastopna primjena taksana i antraciklina navodno poboljšava učinkovitost liječenja ponajprije kod bolesnica s hormonski neovisnim rakom. Za sada nema dovoljno podataka za uvođenje taksana u standardno adjuvantno liječenje raka dojki, ali svi jedva čekamo rezultate brojnih ispitivanja koja su u tijeku (za pregled vidi tablicu). Isto tako za sada još ne poznajemo nikakva biološka svojstva tumora na temelju kojih bismo mogli prognozirati učinkovitost pojedinoga citostatskog liječenja. Bolesnice s prisutnim receptorom za faktor rasta *erb B-2* trebale bi bolje odgovoriti na antraciklinsko liječenje i na CMF-sheme, ali podaci o tome ni izdaleka nisu jednoznačni. Uz trastuzumab, protutijelo za receptor faktora rasta HER2, može se postići remisija metastatske bolesti, no uloga toga lijeka u adjuvantnom liječenju još se proučava.

Već nekoliko desetljeća poznajemo prognostički čimbenik odgovora na hormonsko liječenje raka dojki, a to su hormonski receptori. Bolesnice s hormonski ovisnim

tumorima većinom odgovaraju na hormonsko liječenje, a bolesnice s hormonski neovisnim tumorima u pravilu ne odgovaraju na takvo liječenje. I metaanaliza je jasno pokazala dobiti adjuvantnoga hormonskoga liječenja antiestrogenom tamoksifenom kod svih bolesnica s rakom dojki, i to prije i poslije menopauze (9). Zato se dopunsko hormonsko liječenje danas preporučuje svim bolesnicama s hormonski ovisnim tumorima. Dokazana je učinkovitost tamoksifena. Ostaje međutim pitanje da li kirurška ili medikamentna kastracija LHRH-agonistima dodana tamoksifenu poboljšava učinkovitost hormonskoga adjuvantnoga liječenja kod bolesnica prije menopauze i hoće li novi hormonski lijekovi, kao što su selektivni inhibitori aromataza, još poboljšati učinkovitost liječenja kod bolesnica poslije menopauze.

Adjuvantno sistemsko liječenje raka dojki može obuhvatiti liječenje citostaticima ili hormonsko liječenje ili oboje. Izbor liječenja ovisi prije svega o dobi bolesnice i sadržaju hormonskih receptora u tumoru, a u manjoj mjeri i o opsegu bolesti (za pregled vidi 11). Svim bolesnicama s hormonski ovisnim tumorima preporučuje se dopunsko hormonsko liječenje. Kod bolesnica prije menopauze i mladih bolesnica poslije menopauze racionalno je kombinirano citostatsko i hormonsko liječenje, a bolesnicama s hormonski neovisnim tumorima preporučuje se citostatsko liječenje. U svakom slučaju izbor liječenja zasniva se na ocjeni dobiti i rizika dopunskoga sistemskoga liječenja za svaku bolesnicu.

Liječenje lokalno napredovaloga raka dojki

O lokalno napredovalom raku dojki govorimo kad je bolest lokalno tako napredovala da radikalno kirurško odstranjenje tumora nije moguće, a udaljenih metastaza

Tablica 1. Pregled postupaka liječenja u odnosu na smanjenje stope rekurencije po dobi

Postupci liječenja		Smanjenje rekurencija % (srednja - SD)		
		godine < 50	godine \geq 50	sve dobi
Tamoksifen (Tam)	Tam vs bez Tam	12 \pm 4	29 \pm 2	25 \pm 2
	Tam vs ništa	27 \pm 7	30 \pm 2	29 \pm 3
	PKT + Tam vs PKT	7 \pm 4	28 \pm 3	24 \pm 3
Tamoksifen prema veličini čvorova	N -	22 \pm 8	28 \pm 4	26 \pm 4
	N +	11 \pm 4	33 \pm 2	28 \pm 2
Tam u različitim stadijima	ER - (< 10 fmol/mg)	3 \pm 8	16 \pm 5	13 \pm 4
	ER + (- 10 fmol/mg)	19 \pm 6	36 \pm 3	32 \pm 3
Ovariektomija (O)	O vs isto bez O	26 \pm 6	NE	NE
PKT	PKT vs bez PKT	28 \pm 4	17 \pm 3	21 \pm 2
	PKT vs ništa	37 \pm 5	22 \pm 4	27 \pm 3
	Tamoksifen + PKT vs Tam.	NE	26 \pm 5	28 \pm 6
PKT prema veličini čvorova	N -	NE	NE	26 \pm 7
	N +	41 \pm 5	23 \pm 4	30 \pm 3

Legenda: PKT = polikemoterapija, SD = standardna devijacija, ER = estrogeni receptori, NE = nije dobvatljiv, uzorak je premalen za valjani zaključak.

bolesti još nema. Za lokalno napredovali rak treba smatrati i poseban oblik raka dojki - upalni rak dojki - koji se manifestira crvenilom i/ili kožom poput narančine kore, a koji je posljedica karcinomske limfangioze u koži dojke. Prognoza bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom dojki slaba je, a petogodišnje preživljavanje bolesnica samo je oko 20%. Preživljavanje poboljšava predoperativna (neoadjuvantna) sistemska terapija. Ako je učinkovita, omogućuje radikalno uklanjanje bolesti. U tom slučaju racionalno je dodatno zračenje marnarne regije ili čak očuvane dojke i regionalnih limfnih čvorova. Petogodišnje preživljavanje tako liječenih bolesnica iznosi do 40% (12). Za neoadjuvantno liječenje upotrebljavamo najučinkovitije kemoterapijske sheme, tj. sheme s antraciklinima. Kod hormonski ovisnog raka nakon završenog citostatskog liječenja savjetuje se i hormonsko liječenje. Vrlo zahtjevno i dugotrajno liječenje, praćeno brojnim neželjenim učincima, kod tih je rakova, osobito kod upalnog raka, smisljeno jer bolesnicama nudi bolje preživljavanje.

Liječenje metastatskoga raka

Metastatski rak dojke još je na žalost neizlječiva bolest. Iako su kod raka dojke učinkoviti brojni citostatici i hormonsko liječenje, ipak se metastatska bolest ne može posve uništiti i izliječiti. Kod većine bolesnica i citostaticima i hormonskim liječenjem mogu se postići potpuni ili djelomični nestanci metastaza koji traju i nekoliko mjeseci - takozvana remisija bolesti - ali bolest se uvijek ponovno razvije i bolesnica na kraju umre.

Brojni su se citostatici pokazali uspješnima u liječenju metastatskoga raka dojki. Među najučinkovitije citostatike spadaju oni iz sheme CMF, antraciklini, taksani, pa i platinol, vinorelbin i drugi. Udio remisija postignutih kemoterapijskom shemom CMF ako je to prvo citostatsko liječenje jest oko 40%, a udio remisija postignut shemama s antraciklinima nešto je veći, i to oko 50% (13). Još se veći udio remisija može postići kombinacijom antraciklina i taksana. Veći udio remisija na žalost ne znači i bolje preživljavanje pa zato postoji dilema da li primijeniti i što više učinkovitih citostatika odmah ili uzastopce. Mišljenja o racionalnosti jednog ili drugoga pristupa i o kvaliteti života bolesnica podijeljena su. Kad bolest napreduje nakon prve linije liječenja, drugom ili trećom linijom kemoterapije može se ponovno postići remisija bolesti, ali se udio i trajanje remisija skraćuju. Iako dolaze novi citostatici koji puno obećavaju, kao što su taksani, kojima se može postići remisija bolesti kod velikog broja bolesnica (do 40%) koje ne reagiraju na inače vrlo učinkovite antraciklinske citostatike, bolest prije ili poslije postaje rezistentna na većinu citostatika (13).

Rak dojke jest hormonski ovisan rak kod kojega je učinkovito hormonsko liječenje. Prednost hormonskoga liječenja pred citostatskim jest to što su neželjeni učinci liječenja blaži i prihvatljiviji. Kod bolesnica s hormonski ovisnim rakom hormonskim liječenjem može se postići remisija kod približno 60% bolesnica (13). Remisije

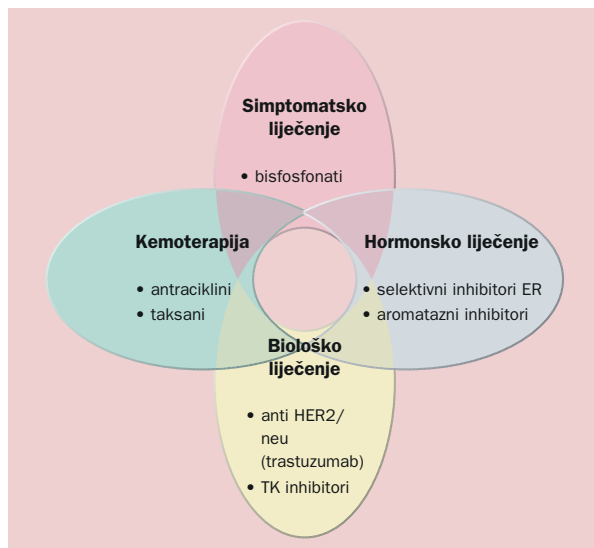
postignute hormonskim liječenjem u pravilu traju duže od remisija postignutih citostaticima. Budući da treba više vremena da se učinak pokaže, za hormonsko liječenje odlučujemo se ponajprije u bolesnica koje nisu akutno životno ugrožene zbog metastaza, a to su bolesnice s metastazama u kostima i mekim tkivima. Hormonsko liječenje bolesnica prije menopauze jest tamoksifen u kombinaciji s kirurškom ili medikamentnom kastracijom, a izbor liječenja kod bolesnica poslije menopauze je širi. Mogu se davati ili antiestrogeni, kao što je tamoksifen, ili noviji inhibitori aromataza, kao što su anastrozol, letrozol ili egzemestan, ili pak progesteroni, kao što je medoksiprogesteron. Izbor i redosljed hormonskoga liječenja ne mijenjaju preživljavanje, učinkovitije su prve linije liječenja, a s brojem hormonskih liječenja smanjuje se vjerojatnost učinkovitosti liječenja.

Kod bolesnica s metastatskom bolesti često je racionalno i zračenje. Zračenje ublažava simptome bolesti. Kod bolesnica s koštanim metastazama zračenje olakšava boli, sprječava i patološke frakture te tako poboljšava kvalitetu života bolesnica. Radi sprječavanja patoloških fraktura smisljena su u prvom redu zračenja dugih kostiju i kralježnice. Metastaze u središnjem živčanom sustavu, u koji citostatici zbog hematoencefalne barijere ne ulaze, pametno je zračiti pa se tako na neko vrijeme može zaustaviti napredovanje bolesti.

Simptomatsko liječenje raka dojki

Za bolesnice s metastatskom bolesti kao specifično liječenje jednako je važno i pravilno vođeno simptomatsko liječenje. Metastatski rak dojke kronična je bolest i mnogim bolesnicama potrebno je i višegodišnje simptomatsko liječenje, koje im olakšava tegobe nastale zbog bolesti. Važno je pravilno vođeno analgetičko liječenje. U zadnjem desetljeću na tržištu su se pojavili novi oblici nesteroidnih antireumatika koji učinkovito i sigurno svladavaju boli zbog raka. Velik napredak znače i opijati dugog djelovanja, kao što su kodein dugog djelovanja, morfin i fentanil, koji i bolesnicama s jako uznapredovalom bolesti nude mogućnost dobre kontrole boli kod kuće. Osim analgetičke terapije svaka bolesnica mora imati pristup i ostaloj hitnoj simptomatskoj terapiji, kao što su liječenje dispneje, smušenosti, probavnih tegoba itd. Poželjno je da simptomatsko liječenje vodi obiteljski liječnik. Samo dobar nadzor obiteljskog liječnika osigurava djelotvorno ublažavanje različitih tegoba koje se javljaju tijekom bolesti te boravak u poznatoj okolini - kod kuće.

Velik napredak u poboljšanju kvalitete života bolesnica s rakom dojki znače novi, učinkoviti lijekovi za simptomatsko liječenje raka. Takvi su lijekovi bisfosfonati. Bisfosfonati djelovanjem na osteoblaste i osteoklaste pspješuju stvaranje nove koštane mase, koja je kod koštanih metastaza otežana. Dokazano je da liječenje bisfosfonatima bolesnicama s koštanim metastazama ublažava boli, smanjuje broj patoloških fraktura i zračenja te smanjuje vjerojatnost razvoja hiperkalcemije (14). Bisfosfonati su učinkoviti ponajprije kod bolesnica s



Slika 2. Sistemske liječenje raka dojke u novom tisućljeću

pretežno osteolitičkim metastazama u kostima. Uloga bisfosfonata u sprječavanju koštanih metastaza u okviru adjuvantnoga liječenja još se proučava. Bolesnice s rakom dojke nemaju tegobe samo zbog bolesti. Velike teškoće mogu izazvati i nuspojave liječenja. Danas postoje brojni lijekovi i metode za ublažavanje tih tegoba. Poznajemo nove, učinkovitije lijekove za sprječavanje mučnine i povraćanja, kao što su setroni, a dolaze još djelotvorniji NK1-antagonisti. Faktorima rasta mogu se spriječiti teže neutropenije i anemija te tako poboljšati kvaliteta života tijekom liječenja. Vrlo je važno i ublažavanje kroničnih tegoba nastalih zbog liječenja. Jedna je od najčešćih tegoba prerana menopauza

povezana s klimakterijskim tegobama, osteoporozom, kardiovaskularnim bolestima itd. Iako je rak dojke hormonski ovisan rak, nadomjesno hormonsko liječenje danas se više ne smatra apsolutno zabranjenim. Kod vrlo velikih tegoba koje se ne mogu suzbiti drugim metodama bolesnicama se propisuje nadomjesno hormonsko liječenje, a liječenje mora voditi samo za to obrazovan onkolog ili ginekolog.

Rak dojke u novom tisućljeću

S obzirom na način života suvremene žene ne možemo očekivati smanjenje broja slučajeva raka dojki u novom tisućljeću. Međutim, opravdano očekujemo da će se probirom otkrivati sve raniji stadiji bolesti, što će voditi prema većoj izlječivosti bolesnica i smanjenju smrtnosti zbog raka dojki. Očekujemo i razvoj novih, uspješnijih načina hormonskoga i citostatskoga liječenja. Dolaze i biološki lijekovi za rak i upravo je za bolesnice s rakom dojki već na raspolaganju prvi biološki lijek za rak - trastuzumab (slika 2). To je protutijelo protiv posebnog faktora rasta na membrani kanceroznih stanica zvanog HER2, koji je prisutan kod približno četvrtine bolesnica s rakom dojki. Kod tih bolesnica lijek sâm ili u kombinaciji s citostaticima može biti djelotvoran. Proučavaju se i traže i novi biološki lijekovi koji djeluju ciljano na određeni faktor rasta ili na određeni enzimski put u kanceroznoj stanici i s obzirom na dosadašnje rezultate očekujemo da će ti lijekovi u kombinaciji s drugim, standardnim načinima liječenja znatno poboljšati učinkovitost liječenja raka dojki u novom tisućljeću. Mnogo obećavaju i novi lijekovi za simptomatsko liječenje tegoba nastalih zbog bolesti ili liječenja, koji će dodatno poboljšati kvalitetu života bolesnica i omogućiti im učinkovito uključivanje u svakodnevni život.

Literatura

1. Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press, 2001.
2. SASCO AJ. Epidemiology of breast cancer: an environmental disease? APMIS 2001; 109: 321-32.
3. World Health Organization. Annex. Table 2. Mortality by sex, cause and WHO region, estimates for 1998. In: The world Health Report 1999. Making a difference. Geneva: World Health Organization, 1999: 98-9.
4. PETO R, BOREHAM J, CLARKE M, DAVIES C, BERAL V. UK and USA breast cancer deaths down 25 % in year 2000 at ages 20-69 years. Lancet 2000; 355: 1822.
5. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. Eur J Cancer 2000; 36: 1473-8.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. N Engl J Med 1995; 333: 1444-55.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000; 355: 1757-70.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-42.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-67.
10. GOLDHIRCH A, GLICK JH, GELBER RG, SEN HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1601-8.
11. ČUFER T. Adjuvant therapy of breast cancer: update. Ann Oncol 1999; 10 (Suppl 6): 129-37.
12. BOOSTER DJ, HORTOBAGYI GN. Treatment of locally advanced breast cancer. Semin Oncol 1992; 19: 278-85.
13. GOLDHIRCH A. Breast Cancer. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. Textbook of Medical Oncology. Martin Dunitz Ltd, 2000: 137-83.
14. HILLNER BE, INGLE JN, BERENSON JR et al. American society of clinical oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 1378-91.