

Projekt VIRUS predstavlja:

## 2. študentski kongres o reproduktivnem zdravju



# RAK DOJK

ZBORNİK PRISPEVKOV



Ljubljana, februar 2017

## 2. ŠTUDENSKI KONGRES O REPRODUKTIVNEM ZDRAVJU: RAK DOJK

Zbornik prispevkov

**Organizator:** člani Projekta VIRUS, ki deluje v okviru Društva študentov medicine Slovenije

### **Založnik:**

Društvo študentov medicine Slovenije

Korytkova 2

1000 Ljubljana

info@dsms.net

www.dsms.net

**Vodja Projekta VIRUS v letu 2017:** Jaka Šikonja

**Urednik:** Anže Jerman

**Lektoriranje:** Staša Čopi

**Oblikovanje naslovne in zadnje strani:** Sara Škarica

**Leto izdaje:** 2017

**Kraj izdaje:** Ljubljana

Dostopno na: [http://virus.dsms.net/dokumenti/zbornik\\_rd\\_2017.pdf](http://virus.dsms.net/dokumenti/zbornik_rd_2017.pdf)

Vse pravice pridržane

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.19-006(082)(0.034.2)

ŠTUDENSKI kongres o reproduktivnem zdravju (2 ; 2017 ; Ljubljana)

Rak dojk [Elektronski vir] : zbornik prispevkov / 2. študentski kongres o reproduktivnem zdravju, Ljubljana, februar 2017 ; [urednika Anže Jerman]. - El. knjiga. - Ljubljana : Društvo študentov medicine Slovenije, 2017

Način dostopa (URL): [http://virus.dsms.net/dokumenti/zbornik\\_rd\\_2017.pdf](http://virus.dsms.net/dokumenti/zbornik_rd_2017.pdf)

ISBN 978-961-93843-5-0 (pdf)

1. Gl. stv. nasl. 2. Jerman, Anže, dr. med.

288912128

2. študentski kongres o reproduktivnem zdravju

# RAK DOJK

Ljubljana, 2017



# KAZALO

PREDGOVOR.....	1
CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM DOJKE .....	2
RAK DOJKE ZA ZAČETNIKE .....	4
PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA.....	6
MITI IN RESNICE O RAKU DOJK.....	7
PRISTOPI K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK.....	9
VLOGA MEDICINSKEGA FIZIKA PRI OBSEVANJU DOJK.....	11
PREVENTIVNO ODSTRANJEVANJE DOJK .....	13
REKONSTRUKCIJA DOJKE PO ODSTRANITVI DOJKE .....	15
DEDNI RAK – ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE .	17
RAK DOJK NE IZBIRA STAROSTI.....	19
MOŠKI IN RAK DOJKE.....	21
VLOGA ORGANIZACIJ BOLNIC KOT JE EUROPA DONNA PRI ŽENSKAH Z DIAGNOZO RAK DOJKE.....	22
RAK DOJKE: KO POSEG NE GRE PO NAČRTU.....	24
ALTERNATIVNA MEDICINA IN RAK DOJKE .....	26
PSIHOLOŠKI VIDIKI RAKA DOJKE .....	28
RAK DOJKE - NOVOSTI, CILJI IN PRIHODNOST.....	30
NJENA ZGODBA.....	34
VIRI .....	36

# PREGOVOR

Z letošnjim 2. študentskim kongresom o reproduktivnem zdravju smo iz ustaljenih področij delovanja Projekta VIRUS zajadrali na z naše strani dosedaj še nepokrito področje reproduktivnega zdravja - rak dojk ter vse implikacije in zaplete za posamezne bolnice (oziroma bolnike) in za zdravje širše populacije, ki jih s seboj prinaša to prevalentno obolenje. Čeprav je zaenkrat za nas to področje še nekaj popolnoma svežega, se podajamo vanj z motivacijo in ambicijo, da bi se nekega dne lahko dogodka "2. študentski kongres o reproduktivnem zdravju - rak dojk" spominjali kot prvo izmed več uspešno izvedenih aktivnosti na tem področju. S tem bi kot projekt naredili velik korak bližje viziji, to je prispevati k večji osveščenosti širše populacije glede spolnega in reproduktivnega zdravja ter s tem tudi posledično manjši obolevnosti in umrljivosti.

Naj zaključimo z besedo, ki je preprosta, a hkrati pove vse: hvala. Hvala vsem predavateljem in sodelujočim strokovnjakom, ki nesebično prispevate svoj čas ter svoja leta znanja in izkušenj k uresničevanju tako kongresa samega kot tudi zbornika, ki ga imate sedaj pred seboj. Hvala mariborskim kolegicam iz projekta Dotik življenja za navdih, oporo in pripravljenost za sodelovanje. Hvala vsem sponzorjem in podpornikom kongresa ter samega projekta, brez vas bi številne aktivnosti za vedno ostale zgolj ideja. Hvala vsem prejšnjim, aktualnim in bodočim "Viruskom" za neskončne količine vašega časa, truda in za vso vašo srčnost. Hvala vsem kolegom študentom in študentkam, ker vsakič znova pokažete interes in nam s tem vlijete neskončno motivacije za vse, kar počnemo. Na koncu pa še hvala tebi, bralec, ker si pripravljen za svoje znanje narediti še nekaj več.

Iza Korpar, vodja organizacijskega odbora

# CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM DOJKE

Maja Krajec, dr.med., asist. dr. Sebastjan Merlo, dr.med., spec. ginekologije in porodništva

## UVOD

Rak dojke je v Sloveniji in povsod po svetu najpogostejši rak (1,2). Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo, ostaja rak dojke pri ženskah na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka. Osveščenost žensk in zgodnje odkrivanje bolezni omogočata izboljšanje preživetja, celostna rehabilitacija pa kvalitetnejše življenje po zdravljenju raka.

## PREVENTIVA IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJKE

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja rak dojke približno petino vseh primerov raka (1). Že od leta 1968 je najpogostejši ženski rak. Vsaka ženska se mora zavedati, da lahko zboli za rakom dojke. Ključno vlogo pri odkrivanju raka dojke ima tudi ženska sama. Samopregledovanje dojke naj se izvaja vsak mesec, 10. dan od začetka menstruacije, v menopavzi pa vedno isti dan v mesecu. Znanstvenih dokazov, da samopregledovanje znižuje umrljivost za rakom dojke sicer ni (isto velja tudi za klinični pregled zdravnika). Kljub temu sodi samopregledovanje med pomembno primarno skrb za svoje zdravje. Preventivni klinični pregled se v splošni populaciji opravi pri ženskah starih od 20 do 40 let na tri leta, pri ženskah starih nad 40 let pa enkrat letno. Dokazana priporočila za zniževanje tveganje nastanka raka dojke po NCCN (National Comprehensive Cancer Network - Breast Cancer Risk Reduction) smernicah so: vzdrževanje normalne telesne teže, pravilna prehrana, telesna aktivnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač (4). Korak dlje od samopregledovanja je odkrivanje predrakavih sprememb ali zgodnjih oblik raka dojke s slikovno diagnostiko (5,6). Osnovna preiskava, ki jo uporabljamo za redno pregledovanje zdravih žensk določene starosti, je mamografija. Več raziskav je pokazalo, da redna mamografija po 50. letu zmanjša umrljivost za okrog 25 do 30 odstotkov. V Sloveniji primarni ginekologi vsako žensko po 50. letu starosti napolitijo na presejalno mamografijo (7,8). Mamografija se opravi pri ženskah starih od 50 do 69 let enkrat na dve leti, pri ženskah starih od 40 do 49 let pa le po predhodni presoji zdravnika z napotnico (ženske z večjo ogroženostjo). Klinični pregled z mamografijo se sicer opravi ob vsakem sumu na bolezensko dogajanje v dojki (8). V primeru prvih kliničnih znakov je potreben čimprejšnji diagnostični postopek in hitro dostopen kurativni pregled (7,9).

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAKA DOJKE

Rak je etiološko heterogena bolezen. Med dokazane nevarnostne dejavnike raka uvrščamo tiste, za katere je ugotovljeno, da so s to boleznijo povezani v večini epidemioloških raziskav in za katere menijo, da je zveza vzročna. Poleg spola in starosti so najpomembnejši dejavniki tveganja za rak dojke prejšnji rak dojke, nekatere benigne spremembe v dojki, rak dojke v družini, starost ob prvi in zadnji menstruaciji, rodnost in starost ob prvem porodu ter število porodov, ionizirajoče sevanje, kontracepcijske tablete in hormonski nadomestki, debelost in alkohol (4, 5,10).

Približno 5-10 odstotkov žensk navaja pozitivno družinsko anamnezo (4,11,12). Rak dojke je tudi najpogostejše odkrito maligno obolenje pri nosečnicah. V nosečnosti odkrijemo približno tri odstotke vseh rakov dojke (13,14).

## OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM DOJKE

Tveganja žensk za rak dojke se v različnih starostnih obdobjih razlikujejo. Obnavna žensk deluje na osnovi dogovorjenih kliničnih poti in algoritmov za zagotavljanje kakovosti zdravljenja in diagnostike.

Vse bolnice morajo biti obravnavane v multidisciplinarnem timu, ki vključuje delo medicinske sestre, radiološkega inženirja in zdravnikov različne specialnosti: radiologa, patologa, internista, kirurga in radioterapevta. Vsaka ženska, ki potrebuje operacijo dojke ali katero koli drugo zdravljenje, mora biti obravnavana na konzilijih v okviru multidisciplinarnih timov pred in po operaciji (15).

Preventivne preglede dojke v Sloveniji opredeljujeta Navodilo o spremembah in dopolnitvah za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni in Strokovne smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke iz leta 2014 (9,15). Po omenjenih navodilih naj bi ginekologi na osnovni primarni ravni v okviru odkrivanja raka dojke opravili pri ženskah med 20. in 50. letom klinični pregled dojke enkrat na tri leta, čeprav je vloga kliničnega pregleda pri zgodnjem odkrivanju raka dojke s strokovnega vidika vprašljiva, saj trenutno ni dokazov o učinkovitosti te metode pri presejanju. Po 50. letu starosti naj bi se pregledi skupaj z mamografijo izvajali vsaki dve leti v centrih za dojke na osnovni ravni skladno s priporočili v strokovnih smernicah. Pregled pri ženskah med 20. in 50. letom starosti obsega: pregled zdravstvene dokumentacije, družinsko, osebno, ginekološko in porodniško anamnezo, opredelitev dejavnikov tveganja, klinični pregled dojke (inšpekcija in palpacija) in navodilo za samopregledovanje dojke. Za individualno oceno ogroženosti se uporablja matematične modele (GAIL, CLAU, Tyrer-Cuzick), ki omogočajo, z upoštevanjem nekaterih rizičnih faktorjev, izračun ogroženosti za konkretno osebo (16). Če ženska sodi v ogroženo skupino (ženska, ki ima mamo, sestro ali hčer zdravljeno zaradi raka dojke, ženska, ki je prvič rodila po tridesetem letu starosti, ženske z benignimi spremembami v dojki, ki večajo nevarnost raka dojke, ženske, ki so že bile zdravljene zaradi raka na eni dojki), po 40. letu starosti nadaljuje s pregledi v centrih za dojke vsakih 12 do 24 mesecev. Ženske, pri katerih je večja možnost, da so nosilke dedno spremenjenega gena, ki jim veča nevarnost raka dojke in/ali jajčnikov, se z napotnico napoti v Ambulanto za genetsko svetovanje na Onkološki Inštitut Ljubljana, kjer se na osnovi posebnega vprašalnika oziroma ankete izračuna tveganje za prisotnost mutiranega gena BRCA 1 in 2 ter glede na to priporoča oziroma odsvetuje genetsko testiranje (17).

V večini primerov raka dojke je kirurško zdravljenje prvi način zdravljenja. Po zaključku kirurškega zdravljenja sledi obsevanje bolnice ter sistemsko zdravljenje. Ženske z rakom dojke prejmejo kombinacijo zdravljenj. Vsako ima svoje posledice in vpliva na kakovost življenja. Celostna rehabilitacija bolnic z rakom dojke je pomembna, a premalo poudarjena. Organizirana je fizioterapija v času hospitalizacije in tudi možnost zdravljenja v zdravilišču. Skupine za samopomoč so dostopne v večjih mestih, a morajo to pomoč poiskati ženske same. Potreben bi bil celoten program celostne rehabilitacije, ki bi bil prilagojen posamezni bolnici in dostopen vsem bolnicam ter ustrezno financiran (18,19).

## **ZAKLJUČEK**

Rak dojke je še vedno vodilni rak pri ženskah. Demografski trendi kažejo stalno povečevanje tega pomembnega javnozdravstvenega problema (1). Organizirano zgodnje odkrivanje raka dojke s samopregledovanjem, presejanja, učinkovitimi diagnostičnimi postopki in optimalnim zdravljenjem lahko zmanjšajo trenutno stopnjo umrljivosti in breme te bolezni v populaciji (15).



# RAK DOJKE ZA ZAČETNIKE

Biljana Grčar Kuzmanov, dr. med., spec. patologije

## POVZETEK

Dojka je kompleksna tubuloalveolarna parna žleza sestavljena iz žleznihih režnjev, mlečnih vodov in strome. Dojka spolno zrele ženske se ciklično spreminja odvisno od menstrualnega ciklusa. Glavna funkcija dojke je tvorba mleka po porodu (1). Tumorji, ki lahko vzniknejo v dojki, izvirajo lahko iz vseh vrst tkiv, ki so v dojki prisotni, ter so lahko benigne in maligne narave (3). Tumorji dojke so po zadnji klasifikaciji svetovne zdravstvene organizacije razdeljeni na epiteljske, mioepiteljske in epiteljsko-mioepiteljske, mezenhimske, fibroepiteljske, tumorje bradavice, limfoidne in hematopoetske tumorje, sekundarne tumorje in tumorje dojke pri moških, posebej so navedeni tumorji dojke v sklopu dednih sindromov. Najbolj pogost maligni tumor je invazivni duktalni karcinom brez drugih oznak. Pri patohistološkem pregledu karcinoma ocenjujemo gradus in ostale prognostične dejavnike, ki so indikativni za prognozo ter osnova za izbor terapije. Morfološka diagnostika tumorjev dojke pred zdravljenjem obsega citološki in histološki pregled (2).

## UVOD

Dojka je kompleksna tubuloalveolarna parna žleza, ki leži na veliki prsni mišici v višini med 3. in 6. rebrom. Glavna funkcija dojke je tvorba mleka po porodu. Žlezni sistem je sestavljen iz žleznihih režnjev (lobulov). Iz žleznihih režnjev do prsne bradavice vodijo mlečni vodi (duktusi). Žlezno tkivo je obdano s pregradami opornega tkiva ali strome, ki ga sestavljata vezivo in maščevje. Žlezno tkivo od strome loči bazalna membrana. V stromi potekajo mezoepiteljske, žile in živci. Krvne žile so mrežasto razvejane in skoncentrirane v smeri prsne bradavice. Limfa se drenira v regionalne bezgavke; najprej v pazduho, potem v podključnično ter nadključnično kotanjo. Dojka spolno zrele ženske se ciklično spreminja odvisno od menstrualnega ciklusa (1).

## TUMORJI DOJKE

Tumorji, ki lahko vzniknejo v dojki, lahko izvirajo iz vseh vrst tkiv, ki so v dojki prisotni, ter so lahko benigne in maligne narave. Za diagnosticiranje tumorjev dojke je v uporabi 4. izdaja klasifikacije tumorjev dojke po Svetovni Zdravstveni Organizaciji (SZO) (2).

Tumorji dojke so razdeljeni na epiteljske, mioepiteljske in epiteljsko-mioepiteljske, mezenhimske, fibroepiteljske, tumorje bradavice, limfoidne in hematopoetske tumorje, sekundarne tumorje in tumorje dojke pri moških. Ločeno so obravnavani tumorji dojke v sklopu dednih sindromov (2).

Epiteljski tumorji so razdeljeni na benigne epiteljske proliferacije (ralične vrste adenoz, radialna brazgotina, tubularni adenom, laktacijski adenom, apokrini adenom, duktalni adenom, pleomorfni adenom), intraduktalne papilarne lezije (intraduktalni papilom, intraduktalni papilarni karcinom, intrakapsulirani papilarni karcinom, solidni papilarni karcinom), intraduktalne proliferativne lezije (običajna duktalna hiperplazija, kolumnarnocelične lezije, atipična duktalna hiperplazija, »flat« epiteljska atipija, duktalni karcinom in situ, lobularna neoplazija), invazivne karcinome (ne specialnega tipa in specialnih podtipov npr. lobularni, tubularni, kribriformni, mucinozni, metaplastični, idr.) (2, 3).

Najbolj pogost med invazivnimi je duktalni karcinom ne specialnega tipa ali t.i. invazivni duktalni karcinom brez drugih oznak (BDO). Pri patohistološkem pregledu karcinoma ocenjujemo gradus po Bloom-Richardson-Elstonovi lestvici (prisotnost tubulov – 1 do 3 točke, jedrni pleomorfizem –

1 do 3 točke in število mitoz – 1 do 3 točke), na osnovi česar jih razdelimo na dobro diferencirane (do 5 točk), zmerno diferencirane (6-7 točk), slabo diferencirane (8-9 točk). Določamo tudi ostale prognostične dejavnike in v izvidu navedemo velikost tumorja, limfovaskularno in perinevralno invazijo, limfocitno infiltracijo, izraženost hormonskih receptorjev (HR, estrogenskih in progesteronskih), vrednost proliferacijskega markerja MIB-1 in amplifikacijo gena HER2. Vsi prognostični dejavniki so pomembni za napoved poteka bolezni ter so osnova za izbor terapije (2).

Intraduktalne proliferativne lezije so povezane z zvišanim tveganjem za razvoj invazivnega karcinoma, vendar so stopnje tveganja različne. V tej skupini sprememb gradiramo le duktalni karcinom in situ (DCIS – razlikujemo med visokim, srednjim in nizkim jedrnim gradusom). Ob DCIS visokega gradusa je lahko prisoten začetni mikroinvazivni duktalni karcinom, pri katerem so žarišča invazije velikosti do 1mm (2).

Intraduktalne papilarne lezije imajo podoben biološki potencial kot intraduktalne proliferativne lezije (3).

Med bolj pogostimi lezijami v dojki so tudi fibroepitelijski tumorji (fibroadenom, filodni tumor različnega biološkega malignostnega potenciala) (2, 3).

Dedni sindromi pri katerih se pojavlja tudi karcinom dojke so: BRCA1 sindrom (vzniknejo tudi raki ovarijskega, debelega črevesa, jeter, materničnega vratu, endometrija, jajcevoda, peritoneja), BRCA2 sindrom (rak dojke pri ženskah in moških, rak jajčnikov, prostate, pankreasa, žolčnika, jajcevoda, želodca in melanom), Li-Fraumeni sindrom (poleg raka dojke, sarkomi, maligni tumorji možganov, nadledvičnice, levkemije), Cowden-ov sindrom (rak kože, ščitnice, dojke, mali možganov, debelega črevesa), Peutz-Jeghers-ov sindrom (hamartomatozni intestinalni polipi, rak dojke, ovarijskega, materničnega vratu, testisov, pankreasa) (2).

## ZAKLJUČEK

Morfološka diagnostika tumorjev dojke poteka pred odločitvijo o zdravljenju in zajema citopatološko in histopatološko preiskavo. Citopatološka preiskava je pregled vzorcev tipljivih sprememb v dojki, ki so bili odvzeti z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (pod kontrolo očesa ali ultrazvočno vodena) (3). Razvrstimo jih v pet kategorij od t. i. C1 (vzorec ni ustrezen za diagnozo) do C5 (malignom). Lahko določamo nekatere prognostične dejavnike (HR in HER2), ne moremo pa zanesljivo razlikovati med in situ in invazivnim karcinomom. Histopatološka diagnostika zajema pregled igelne biopsije odvzete pod kontrolo UZ ali vodene biopsije z vakuumom; lezije razvrstimo v pet kategorij, od B1 (ortotopne spremembe) do B5 (malignom).

# PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA

Katja Jarm, dr. med., spec. javnega zdravja, mag. Kristijana Hertl, dr. med, spec. radiologije, mag. Maksimilijan Kadivec, dr. med, spec radiologije

## POVZETEK

Državni program DORA (DOjka in RAK) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojke s presejalno mamografijo za ženske v starosti 50 do 69 let, ki so v program aktivno povabljene na dve leti.

Potem ko je bil program DORA od začetka 2008 do 2015 omejen le na dve območni enoti – Zavoda za zdravstveno zavarovanje (OE ZZZS) Ljubljano in Maribor, so se 2014 začele intenzivne priprave na širjenje programa po Sloveniji. Nastal je Strateški načrt programa DORA 2015-2020 (1), ki določa kriterije in postopke za širitev programa na vso državo z natančno opredelitvijo nalog in odgovornosti posameznih deležnikov in poudarkom na nadzoru kakovosti. Konec leta 2016 je program poleg omenjenih dveh potekal tudi v OE Kranj, OE Koper, OE Nova Gorica in OE Novo mesto. Tako program DORA trenutno vključuje 72 % ciljne populacije žensk. Presejalne mamografije se izvajajo na 14-ih mamografih v stacionarnih enotah v javnih zdravstvenih zavodih. Vsa nadaljnja obravnava v presejanju odkritih sprememb na dojkah in zdravljenje v presejanju odkritih rakov dojke se izvajata na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (presejalno-diagnostični center), ki je upravljavec in izvajalec programa DORA. Program poteka v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh: spremljajo se kakovost dela radioloških inženirjev in radiologov, kakovost mamografov in kazalniki kakovosti programa. Strokovne standarde programa DORA opredeljujejo Evropske smernice kakovosti (2). Med pomembne značilnosti kakovostnega organiziranega presejalnega programa spada tudi skrben odnos osebja do žensk, da bi zagotovili njihovo udeležbo, ki je pogoj za učinkovitost presejanja na ravni populacije. Zdrave ženske imajo drugačna pričakovanja od zdravstvenih storitev kot bolnice in nižji prag tolerance za neučinkovitost zdravstvenega sistema (3).

Dosedanji kazalniki kakovosti Programa nakazujejo približevanje cilju presejalnega programa, to je zmanjšanju umrljivosti za rakom dojke v ciljni populaciji (4).

Vključitev vseh ustreznih slovenskih žensk v program DORA, motiviranje neodzivnic, stabilna infrastruktura in oblikovanje strategij za povečanje udeležbe v programu so izzivi slovenskega presejalnega programa za raka dojke v prihodnosti.

# MITI IN RESNICE O RAKU DOJK

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., spec. internistične onkologije

## POVZETEK

Rak dojke predstavlja petino rakov pri ženskah. Med dejavnike tveganja za nastanek raka dojke spadajo celokupna izpostavljenost estrogenom tekom življenja, dedni dejavniki, starost, prekomerna prehranjenost in okolje. Na nastanek raka dojke pa ne vplivajo nošnja nedrčka s kostjo, prsni implantati, dezodoranti in antiperspiranti ali poškodba dojke. Z zdravim življenjskim stilom (redna fizična aktivnost, ustreza prehrana, ki ne povzroča prekomerne telesne teže, izogibanje alkoholu) lahko določen delež raka dojke preprečimo.

## UVOD

Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah. Predstavlja petino vseh rakov pri ženskah. V Sloveniji ima ženska 7,2 % tveganje, da bo do 75. leta zbolela za rakom dojke, kar pomeni vsaka 13. ženska (1). Poznavanje dejavnikov tveganja za njegov nastanek lahko pripomore k nižjemu bremenu tega raka.

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA DOJK

Rak dojke nima enega samega vzročnega dejavnika, temveč pri nastanku tega raka sodelujejo številni dejavniki 2-5. Med te štejemo pojavnost raka dojke in ostalih rakov v družini, starost, celokupno trajanje izpostavljenosti ženskim spolnim hormonom (endogenim in eksogenim), prehrano, okolje in benigne bolezni dojke. Več kot polovica žensk, ki zbolijo za rakom dojke, ima od dejavnikov tveganja le ženski spol in starost (2). V tabeli 1 so prikazani znani dejavniki za rak dojke. Razporejeni so glede na relativno tveganje za nastanek raka. Pomembno je celokupno trajanje izpostavljenosti estrogenom: čim daljše je, večje je tveganje za nastanek raka. Večje tveganje imajo poleg tistih žensk, ki niso nikoli rodile, tudi tiste, ki so imele prvo donošeno nosečnost po 30. letu starosti. Po sami nosečnosti tveganje za rak dojke prehodno naraste (2). Spontani ali inducirani splavi ne povečajo tveganja (6-7). Dojenje zmanjša tveganje raka dojke (2). Oralna kontracepcija s kombinacijo estrogena in progesterona ter nadomestna hormonska terapija v menopavzi zveča tveganje za rak dojke (8-10). Rak dojke je pogostejši pri ženskah, ki so že imele rak na dojki ali imajo benigne spremembe dojke (2). Življenjski stil lahko pripomore k zmanjšanemu riziku za nastanek raka dojke. Potrebna je redna fizična aktivnost, ki pripomore k ustrezni telesni teži (5). Prekomerno prehranjene ženske (indeks telesne mase preko 31) imajo večje tveganje za nastanek raka dojke v menopavzi (11-13).

Med ljudmi, v novejšem času pa po spletu, kroži precej mitov oz. neresnic o vzrokih za nastanek raka. Najpogostejše zmotne predstave o nastanku raka dojke so strnjene v tabeli 2. V tej tabeli so obenem predstavljene tudi odgovori na mite. Eden od razširjenih mitov je, da raka povzročajo perspiranti in dezodoranti. Aluminij v perspirantu naj bi povzročil začasen zastoj znojov in izvodilnih znojnic, vendar naj bi se tudi absorbiral preko kože in povzročal učinke podobne estrogenom, torej tudi raka. Podobne škodljive učinke pripisujejo tudi parabenu, ki so ga v preteklosti dodajali kot prezervativ v dezodoransu (14-16). Epidemiološke raziskave so to ovrgle, kljub temu pa je večina proizvajalcev umaknila iz dezodoransov aluminij in paraben. Tudi mit, da je večina rakov dojke dednih, ne drži. Le 5-10 % rakov dojke je dednih, kar pomeni, da se nenormalni geni prenašajo iz roda v rod. Le pri polovici teh odkrijemo, za katero dedno okvaro gre (BRCA, CHEK...), pri ostalih še ne poznamo okvare. Velika večina (90-95 %) vzrokov je v življenjskem stilu in okolju ter dejstvu, da se ženska stara. Na nekatere od teh dejavnikov lahko vplivamo.

Relativno tveganje < 2	Relativno tveganje 2-4	Relativno tveganje >4
Zgodnja menarha	En sorodnik v prvem kolenu z rakom dojke	Mutacija gena BRCA1 ali BRCA2
Pozna menopavza	Mutacija CHEK2	LCIS
Nulipara (brez otrok)	Starost > 35 let ob prvem porodu	Atipična hiperplazija
OKC z estrogenom in progesteronom	Proliferativna bolezen dojke	Obsevanje pred 40. letom
Nadomestna hormonska terapija v menopavzi	Mamografsko goste dojke	
Pitje alkohola		
Debelost v menopavzi		

Tabela 1: Dejavniki tveganja za nastanek raka dojke. Legenda: OKC: oralna kontracepcija, LCIS: lobularni karcinom in situ. Prirejeno po DeVita in sod (2).

## ZAKLJUČEK

Poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka dojke, ki predstavlja petino vseh rakov pri ženskah, je zelo pomembno. Z ozaveščanjem o dejavniki tveganja lahko vplivamo na tisti delež raka dojke, ki je posledica okolja in življenjskega stila. Z redno fizično aktivnostjo, ustrežno prehrano in izogibanju alkoholu lahko del raka dojke preprečimo. Ker se večino raka dojke še ne da preprečiti, je potrebno ženske osveščati o ukrepih za zgodnje odkrivanje raka, saj se ozdravljivost raka veliko večja, če je odkrit v zgodnjem stadiju.

Mit	Resnica
Večina rakov dojke je dednih	Le 5-10 % rakov dojke je dednih
Večina zatrdlin v dojki je malignih	80 % zatrdlin v dojki je benignih
Nedrček s kostjo preprečuje limfni odtok in zadržuje toksine v dojki, kar povzroča raka	Ni dokazov
Implanti v dojkah povzročajo raka	Ni dokazov
Dezodoransi in antiperspiranti (paraben, aluminij) povzročajo raka dojke	Ni dokazov
Fizična poškodba dojke (udarec ali brca) čez čas povzroči rak dojke	Gre za koincidenco. Ženska ponavadi takrat zatipa zatrdlino. Poškodba ne povzroči raka.
Na svoj riziko raka dojke ne moreš vplivati	Lahko vplivaš! Redno se gibaj, vzdržuj normalno telesno težo, odpovej se alkoholu.
Rak dojke se da povsem preprečiti	Ne. Pri 70 % ne poznamo vzroka.

Tabela 2: Miti in resnice o dejavniki tveganja za nastanek raka dojke.

# PRISTOPI K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

asist. dr. Tanja Marinko, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo

## POVZETEK

Zdravljenje raka dojk je multidisciplinarno. Sestavljeno je iz kombinacij systemskega onkološkega zdravljenja, kirurgije in radioterapije. Primerno zdravljenje izberemo na podlagi obsega bolezni in bioloških značilnosti tumorja, pri tem pa upoštevamo tudi bolnično starost, pridružene bolezni ter stanje telesne zmogljivosti.

## UVOD

Systemsko onkološko zdravljenje, kirurgija in radioterapija so trije temeljni načini zdravljenja raka dojk. Primerno zdravljenje izberemo na podlagi obsega bolezni (v grobem delimo rak dojk na lokalno omejeno oziroma operabilno bolezen, lokalno napredovalo bolezen ter razširjeno bolezen) in bioloških značilnosti tumorja (velikost tumorja, stopnja diferenciacije tumorja, hormonska odvisnost, HER2 status), pri tem pa upoštevamo tudi bolnično starost, pridružene bolezni ter stanje telesne zmogljivosti (1,2). Glede na vse naštetu izbiramo med več vrstami systemskega onkološkega zdravljenja: kemoterapijo, hormonsko terapijo (pri hormonsko odvisnih rakah dojk), anti-HER2 terapijo (pri HER2 pozitivnih rakah dojk) (1). Kirurgija in radioterapija sta lokalni vrsti zdravljenja. V kirurgiji raka dojk ločimo operacije dojke ter operacije področnih bezgavk. Operacija dojke je lahko le delna (ohranitvena operacija dojke) ali pa dojko odstranimo v celoti (mastektomija ali ablacija dojke). V kirurgiji področnih bezgavk uporabljamo biopsijo prve (sentinel) bezgavke ali pa odstranitev vseh pazdušnih bezgavk (2). Radioterapija ali zdravljenje z obsevanjem je način zdravljenja rakavih bolezni z visokoenergijskimi žarki. Glede na namen zdravljenja ločimo radikalno oziroma dopolnilno in paliativno (simptomatsko) radioterapijo. Dopolnilno obsevamo vse bolnice, ki so bile zdravljene z ohranitveno operacijo dojke, po mastektomiji pa tiste, ki so imele večji tumor ali s tumorjem preraščene bezgavke v pazduhi (1,2).

## ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA DOJK

Rak dojk, ki je lokalno omejen in operabilen, imenujemo zgodnji rak dojk (stadij I- IIIA). Običajno ga najprej zdravimo kirurško. Radikalni operaciji v večini primerov sledi dopolnilno obsevanje. Če gre za neinvazivni rak dojk, dopolnilna systemska terapija ni potrebna (1). Pri invazivnem raku dojk, ki je systemska bolezen, pa obstaja verjetnost, da so v telesu prisotni mikrozasevki tudi, če je bolezen omejena samo na dojko, zato skoraj vse bolnice prejmejo eno ali več vrst dopolnilne systemske terapije (2).

## ZDRAVLJENJE LOKALNO NAPREDOVALEGA RAKA DOJK

O lokalno napredovali bolezni govorimo, ko rak vrašča v kožo in/ali prsno steno in zajame tudi večje število pazdušnih bezgavk (stadij IIIB in IIIC). Posebno agresivna oblika je vnetni rak dojk. Pri teh bolnicah se odločamo za predoperativno (neoadjuvantno) systemsko onkološko terapijo, s katero želimo zmanjšati obseg bolezni v dojki in pazdušnih bezgavkah in s tem omogočiti operabilnost izhodiščno neoperabilnih tumorjev ali pa omogočiti ohranitveno operacijo dojke, če ta izhodiščno ni bila izvedljiva. Predoperativnemu systemskemu zdravljenju sledita operacija in dopolnilno obsevanje (2).

## ZDRAVLJENJE RAZSEJANEGA RAKA DOJK

Namen zdravljenja razsejane bolezni (stadij IV) je izboljšanje kakovosti življenja, preprečevanje ali lajšanje simptomov bolezni in podaljšanje preživetja. Bolnice zdravimo z zaporedjem več

različnih sistemskih zdravljenj (2). Če zasevki raka lokalno povzročajo težave, se odločamo za paliativno (simptomatsko) obsevanje. Najpogosteje obsevamo boleče kostne zasevke, mehkotkivne zasevke in možganske zasevke (1).

## **ZAKLJUČEK**

Za uspešno zdravljenje bolnic z rakom dojk je potrebno usklajeno delovanje specialistov internistične onkologije, kirurgije in radioterapije, ki ustrezno zdravljenje predlagajo po skupnem pregledu bolniščne dokumentacije na mamarnem konziliju.

# VLOGA MEDICINSKEGA FIZIKA PRI OBSEVANJU DOJK

Aljoša Polšak, mag. fizike

## POVZETEK

Medicinski fizik vstopa v proces zdravljenja na več mestih. Kot glavne naloge lahko izpostavimo izdelavo obsevalnih planov za vsakega bolnika, zagotavljanje kakovosti obsevalnih naprav ter uvajanje novih tehnik.

## UVOD

Vsak proces zdravljenja z radioterapijo zahteva vključenost večjega števila različnih zdravstvenih profilov. Bolniki se srečajo z zdravniki in radiološkimi inženirji, vendar pa je za uspešen potek zdravljenja potrebna še prisotnost medicinskih fizikov, katerih vloga pa je marsikomu manj poznana.

## NAČRTOVANJE OBSEVANJA

Obstaja več tehnik obsevanja raka dojk in vsak način ima svojstven pristop. Večina obsevanj se izvaja v t.i. 3D konformni tehniki obsevanja (1), začenja pa se tudi uporaba intenzitetno modulirane tehnike obsevanja (IMRT) (1). Ne glede na tehniko obsevanja je potrebno določiti smeri vpada žarkovnih snopov. Dobra izbira smeri vpada omogoča optimalno pokritost tarčnega volumna ob kar največjem ščitenu zdravih organov. V primeru 3D načrtovanja je načrtovalec tisti, ki določi obliko polja in prispevek k celokupni dozi, ki ga prispeva posamezno polje, samo dozno porazdelitev pa izračunamo s pomočjo algoritmov v načrtovalnem sistemu. IMRT tehnike obsevanja zahtevajo drugačen pristop, pri katerem načrtovalec določi cilje in omejitve, ki jih načrtovalni sistem z optimizacijo fluence žarkovnih polj poskuša doseči v največji meri.

## PREVERJANJE PRAVILNOSTI OBSEVANJA

Pri intenzitetno modulirani tehniki obsevanja (IMRT) je potrebno vsak obsevalni plan pred začetkom obsevanja verificirati na obsevalni napravi. V ta namen uporabimo namenske fantome ali portalno dozimetrijo (2). Pri 3D tehniki pravilnost obsevanja preverjamo z uporabo in-vivo dozimetrije (3).

## SKRB ZA KAKOVOST OBSEVALNIH NAPRAV

Nadzor kakovosti obsevalnih naprav je ključnega pomena za učinkovito in varno obsevanje. Z namenom večje preglednosti in usklajenosti zagotavljanja kakovosti obstajajo protokoli mednarodnih organizacij kot je na primer IAEA TRS 398 protokol (4), na podlagi katerih institucije pripravijo interne protokole. Kakovost obsevalnih naprav preverjamo z intervalnimi testi. Vsak teden je potrebno preveriti kalibracijo doznega izhoda vsake obsevalne naprave, vsak mesec pa geometrijske lastnosti kot so: natančnost vrtenja roke in kolimatorja obsevalne naprave, natančnost premikov obsevalne mize, natančnost položaja laserjev in podobno. Dodatno se izvajajo še letni testi, ki so pogoj za pridobitev dovoljenj za obsevalno dejavnost. Pooblaščen izvedenec medicinske fizike nosi odgovornost, da so vsi parametri obsevalnih naprav znotraj določenih toleranc in je dolžan vsako meritev beležiti, v primeru prekoračenih toleranc pa zagotoviti njihovo takojšnjo odpravo, sicer se obsevalna naprava ne more in ne sme uporabljati.

## RAZISKOVANJE IN UVAJANJE NOVIH TEHNIK V RADIOTERAPIJI

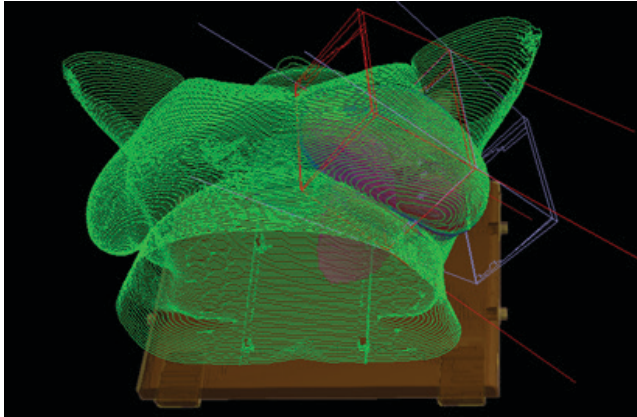
Pri prenosu novih tehnologij v klinično rabo je potrebno preveriti njihovo natančnost in skladnost



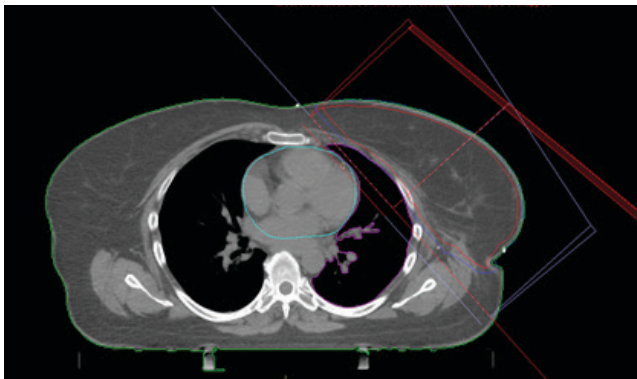
s preostalo opremo ter izdelati protokolov za njihovo varno uporabo. Pri zdravljenju raka dojk lahko izpostavimo razvoj sistemov za nadzor dihanja bolnic in razvoj slikovnih tehnik, ki nam omogočajo boljšo natančnost pri določanju položaja tarčnega volumna in zdravih organov med obsevanjem.

## ZAKLJUČEK

Medicinska fizika je neločljiv del radioterapije in njenega razvoja. Vloga medicinskega fizika se stalno spreminja in usklajuje z najnovejšimi spoznanji v radioterapiji. Samo stalno strokovno usposabljanje in natančnost pri delu zagotavljata visoko mero varnosti in uspešnosti zdravljenja.



*Slika 1: Prikaz postavitve obsevalnih polj v 3D pogledu.*



*Slika 2: Postavitev tangencialnih obsevalnih polj pri obsevanju dojke.*

# PREVENTIVNO ODSTRANJEVANJE DOJK

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med., spec. splošne kirurgije

## POVZETEK

Preventivno mastektomijo izvajamo predvsem pri ženskah, ki so nosilke mutacij genov, povezanih s pogostim zbolevanjem za rakom dojk, najpogosteje z BRCA 1 ali BRCA 2. Preventivna mastektomija zmanjša verjetnost bolezní za 90-95 %. Preventivna mastektomija tudi podaljšuje pričakovano življenjsko dobo nosilk mutacij, tako tistih, ki še niso zbolele za rakom dojk, kot tistih, ki so že prebolele raka dojk. Ker je preventivna mastektomija zelo agresiven poseg je pred dokončno odločitvijo nujno poglobljeno svetovanje in skrben premislek. Takojšnja rekonstrukcija dojk je v večini primerov sestavni del operacije. Pri nenosilkah mutacij preventivne mastektomije ne priporočamo. V Sloveniji trenutno zagotavljamo vse sodobne ukrepe za nosilke mutacij genov povezanih s pogostim zbolevanjem za rakom dojk.

## UVOD

Rak dojk je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah. Povprečna ogroženost žensk, da v svojem življenju zbolijo za rakom dojk, se med državami razlikuje. To lahko ocenjujemo ob upoštevanju številnih faktorjev (starost ob menarhi, starost ob prvem porodu, število otrok, skupna dolžina dojenja, starost ob mení, uporaba nadomestnega hormonskega zdravljenja, telesna teža), tudi družinske anamneze (1). Poznamo več matematičnih algoritmov, ki tako ogroženost lahko izračunajo in izračun lahko uporabimo za prilagojeno strategijo presejanja (2). Posebna podskupina žensk, ki so še posebej ogrožene za raka dojk, pa so nosilke mutacij nekaterih genov, ki so povezani s pogostim zbolevanjem za rakom dojk, med katere štejemo predvsem gena BRCA 1 in 2. Te ženske zbolijo za rakom dojk v 47-66 % pri mutacijah gena BRCA 1 in 40-57 % pri mutacijah genov BRCA 2 (3). V zadnjem času ob razvoju molekularne diagnostike pa spoznavamo številne nove gene, ki so povezani predvsem z zmernim povečanjem ogroženosti. Za ženske, ki so nosilke mutacij, povezanih z visoko penetranco raka dojk, uporabljamo njim prilagojene ukrepe.

Med ukrepe pri nosilkah mutacij genov z visoko penetranco prištevamo (i) poseben program pogostih kontrol, (ii) kemoprofilakso in kot najuspešnejšo (iii) preventivno odstranitev dojk (4). Slednjemu ukrepu je tudi namenjen pričujoči prispevek.

Namen preventivne odstranitve je odstraniti tkivo iz katerega lahko vznikne rak, v tem primeru žlezno tkivo dojk. Kljub še tako pozorni kirurški tehniki se vsega žleznega tkiva ne da tehnično odstraniti, zato je se verjetnost bolezní zmanjša za okoli 90-95% (5, 6). Gre seveda za bistveno zmanjšanje ogroženosti, kar se odraža ne samo na manjšem zbolevanju prizadetih žensk, temveč tudi na pričakovanem preživetju žensk. Pričakovana korist za preživetje je odvisna od več faktorjev: ali je šlo za preventivno odstranitev še preden je ženska že zbolela za rakom dojk, od mutiranega gena, starosti ob preventivni operaciji. Največ pridobljenih let življenja pridobimo pri ženskah, ki še niso zbolele za rakom dojk in nosijo mutacijo gena BRCA 1 (7). Pri ženskah, ki so opravile preventivno odstranitev druge dojke po tistem, ko so že zbolele, je 20 let po diagnozi pričakovana absolutna korist v preživetju v povprečju okoli 20 % (87% proti 66%) (8).

Preventivna odstranitev dojk je seveda drastičen poseg s številnimi posledicami, ena najpomembnejših je psihološka travma. Odločitev za tak nepovratni poseg mora biti zato skrbno pretehtana, vsaka ženska pa mora opraviti več posvetovanj pred dokončno odločitvijo. Opazujemo precejšnje razlike v deležu žensk po državah, ki se za tak poseg odločijo (9). V splošnem velja, da je za profilaktično kirurgijo odloči več žensk v zahodnih razvitejših državah. Za dosego čimboljše kakovosti življenja pri večini žensk opravimo tudi takojšnjo rekonstrukcijo dojk.

Tudi v Sloveniji opazujemo rast deleža žensk, ki odločijo za profilaktično odstranitev dojk in tudi za takojšnjo rekonstrukcijo.

Profilatična odstranitev dojk je povezana tudi z nekaterimi tehničnimi vprašanji. Vse pogosteje se izvaja odstranitev dojk z ohranitvijo kolobarja in bradavice (nipple sparing), čeprav je bilo do te vrste mastektomije do nedavna še precej zadržkov (10). V večini primerov se tudi izvaja biopsija prve bezgavke, zaradi (sicer nizke) možnosti neodkritega raka dojk na dojki, ki jo odstranjujemo.

Preventivne odstranitve dojk se vse pogosteje opravljajo tudi pri ženskah, ki nimajo dokazanih mutacij, ki povečujejo ogroženost za raka dojk, predvsem pri tistih, ki so že zbolele za rakom dojk na eni strani. Stroka je do te prakse zelo zadržana, ker tovrstno odstranjevanje dojk (za razliko od nosilk mutacij) ne podaljšuje pričakovanega preživetja (11). Kljub temu je tako operacij, predvsem v ZDA, vse več (12).

## **ZAKLJUČEK**

Preventivna odstranitev dojk pri nosilkah mutacij povezanih s pogostim zbolevanjem za rakom dojk je najpogostejši in tudi najučinkovitejši ukrep za preprečevanje bolezni. Delež žensk, ki se za tako operacijo odloči, raste. Tak trend lahko pričakujemo tudi v prihodnje, vse do odkritja kakšne druge, uspešnejše in manj agresivne metode preprečevanja raka, kar pa še ne bo zelo kmalu. V Sloveniji sledimo razvoju v svetu in zaenkrat ženskam lahko zagotovimo vse sodobne ukrepe, vključno s preventivnimi mastektomijami ter takojšnjo rekonstrukcijo.

# REKONSTRUKCIJA DOJKE PO ODSTRANITVI DOJKE

Klemen Rogelj, dr. med. spec. plastične rekonstrukcijske in estetske kirurgije

## POVZETEK

Rak dojke je v državah razvitega sveta med najpogostejšimi rakastimi obolenji. V Sloveniji je tako pri ženskah drugi najpogostejši rak in predstavlja 20 % novo odkritih rakov z grobo incidenco 120/100.000 (1). Osnovna terapija izbora je lokalna kontrola bolezni, ki jo zagotovimo s kirurškim posegom. Glede na velikost tumorja, histološke parametre ter prisotnost receptorjev se naknadno odloča o dodatni hormonski terapiji, kemoterapiji in obsevanju (2). Z ohranitveno kirurgijo se odstrani področje dojke s tumorjem, pri čemer se lahko uporabi tudi metode onkoplastične kirurgije in se s preoblikovanjem preostale dojke zagotovi boljši estetski rezultat (3).

V primerih obsežnejših področjih tumoroznih sprememb, relativni velikosti tumorja napram dojki in glede na citološke/histološke parametre, pa je pogosto še vedno najprimernejša odstranitev celotne dojke.

## UVOD

Rekonstrukcija dojke je v zadnjih desetletjih doživela velik napredek v različnih pogledih. Kirurško zdravljenje raka dojke z radikalno mastektomijo je zadnjih nekaj desetletji postalo vse bolj tarčno in omejeno na samo žlezno tkivo, ne pa na celotno področje dojke. To pomeni, da se pri posegu v primeru lokalne bolezni ohrani veliko prsno mišico, v večini primerov vso kožo dojke, vse pogostejša pa je tudi ohranitev bradavice, kar ima pomemben vpliv na možnosti in estetski rezultat morebitne rekonstrukcije (4, 5).

## JEDRO

Pri obravnavi bolnic z rakom dojke imamo med dvema ustanovama (OI in UKC Ljubljana) s strokovnjaki različnih področij utečen sistem multidisciplinarnega pristopa in individualne obravnave bolnic. O sami rekonstrukciji se na plastično-onkološkem konziliju ob prisotnosti specialista onkološke kirurgije in specialista plastične, rekonstrukcijske in estetske kirurgije odloči o najprimernejšem načinu rekonstrukcije ob sodelovanju in upoštevanju želja bolnice (Tabela 1). V zadnjih letih je v ospredju takojšnja rekonstrukcija, kjer v enem posegu onkološki kirurg odstrani dojko in kirurg plastik napravi predhodno izbrani način rekonstrukcije.

V ožjem pomenu rekonstrukcije sta v naši ustanovi najpogostejše uporabljeni avtologna rekonstrukcija z lastnim tkivom ali silikonski prsni vsadki.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Plastično-onkološki konzilij	250	310	300	326	316	343
Avtologna rekonstrukcija	125	99	115	97	109	115
Rekonstrukcija z vsadki	55	42	51	90	129	100

*Tabela 1:Število obravnavanih/operiranih bolnic naši ustanovi po letih. Avtologna rekonstrukcija: rekonstrukcije s prostim DIEP ali msTRAM režnjem. Rekonstrukcija z vsadki: operacije menjave tkivnega razširjevalca z vsadkom v sklopu dvostopenjske rekonstrukcije.*

V primerih avtologne rekonstrukcije z mikrokirurškim prenosom tkiva se najpogosteje uporabi tkivo s spodnjega dela trebuha, ki temelji na žilju spodnje epigastrične arterije in njenih prebodnic – ti. DIEP reženj (Deep Inferior Epigastric artery Perforator flap) z izpeljankami (6). V zadnjih nekaj letih je na naši kliniki letno tako rekonstruiranih približno 120 bolnic z uspešnostjo

rekonstrukcije nad 99 %. Tkivo s področja trebuha je po konzistenci najbolj primerljivo tkivu dojke, obenem pa pripomore k estetskemu in pogosto funkcionalnemu izboljšanju na odvzemnem mestu.

Drugi spekter rekonstrukcije predstavlja rekonstrukcija s pomočjo silikonskih vsadkov, kar najpogosteje izvedemo v dveh fazah. Med posegom odstranitve dojke kirurg plastik na mesto odstranjenega žleznega tkiva vstavi začasni tkivni razširjevalec, za kar je potrebno formiranje ležišča pod veliko prsno mišico in sprednjo nazobčano mišico. V tednih po prvotni operaciji se tekom ambulantnih posegov preko posebne valvule na tkivnem razširjevalcu z dodajanjem tekočine doseže raztezanje mehkih tkiv in kože, ki nam omoča dokončanje rekonstrukcije z odstranitvijo tkivnega razširjevalca in vstavitvijo anatomske oblikovanega silikonkega vsadka (7).

V obeh načinih rekonstrukcije je pogosto potrebno prilaganje in korekcije zdrave dojke za dosego boljše simetrije. Pri tem se izvajajo posegi dviga dojk, povečave dojk in zmanjšanja dojk. V določenih primerih se lahko uporablja tudi 3d skeniranje in računalniška analiza volumnov za planiranje posegov (8). Z računalniškim obdelovanjem 3d modelov in 3d tiskalnika lahko za lažje planiranje sekundarnih rekonstrukcij izdelamo kalup, s katerim si pomagamo pri oblikovanju nove dojke (9). Zaključna posega v okviru rekonstrukcije dojk sta običajno rekonstrukcija bradavice z uporabo lokalnih kožnopodkožnih režnjev ter simulacija obarvanega kolobarja s tetovažo.

V zadnjem desetletju so študije pokazale, da je v gotovih primerih varna ohranitev bradavice in kolobarja (10). To zagotavlja še boljši estetski rezultat. V primeru rekonstrukcije z lastnim tkivom, lahko celoten reženj skrijemo pod ohranjeno kožo dojke in kompleksa bradavice in kolobarja, pri čemer je diskretna brazgotina običajno skrita po spodnjem robu kolobarja. Pri rekonstrukciji s pomočjo silikonskega vsadka nam ohranitev bradavice in kolobarja omogoča takojšnjo enofazno rekonstrukcijo, pri kateri se pod pektoralno mišico takoj vstavi vsadek primerne velikosti. V teh primerih se za dodatno ojačanje spodnjega pola in primerno podporo vsadku v spodnjem polu uporablja acelularni dermalni matrix in različne mrežice iz umetnih nerazgradljivih materialov (5). Možnost rekonstrukcije tudi bistveno pripomore k lažji odločitvi za preventivno odstranitev dojk v primerih družinske obremenjenosti (11).

## **ZAKLJUČEK**

S sedanjimi tehničnimi možnostmi in znanjem je mogoče zagotoviti individualen pristop in zagotoviti telesnim danostim in željam posamezne bolnice prilagojen način rekonstrukcije, za kar pa je vseeno ključnega pomena multidisciplinarna obravnava.

# DEDNI RAK – ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE

doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., spec. javnega zdravja

## POVZETEK

Le štiri leta po odkritju *BRCA1* in *BRCA2* genov, ko so dodatni dokazi potrdili, da so za večino dednih rakov dojk in jajčnikov odgovorne mutacije v teh genih, smo tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana že leta 1999 začeli z raziskovalnim projektom, katerega cilj je bil vzpostavitev učinkovitega sistema za odkrivanje nosilcev mutacij in ustrezno svetovanje glede preventivnih ukrepov. Pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij v *BRCA1* in *2* genih ima velik pomen za preprečevanje in zgodnje odkrivanje dednih oblik raka dojk in jajčnikov ter prostate pri moških. Zato je bilo gensko testiranje in svetovanje leta 2008 uvrščeno med redne dejavnosti Onkološkega inštituta Ljubljana. Dejavnost od začetka vključuje multidisciplinarni pristop k obravnavi bolnikov, kar zagotavlja v skladu s klinično potjo primerno in kakovostno obravnavo pacientov.

## UVOD

V ambulanti poleg družin, kjer se pojavlja rak dojk in jajčnikov, obravnavamo tudi družine s sumom na dedni rak debelega črevesa ali sindrom Lynch, dedni maligni melanom, dedni rak ščitnice, dedne polipoze, sindrom Peutz-Jeghers, sindrom Muir-Torre, sindrom Li-Fraumeni in ostale, redkejšje dedne sindrome v smislu raka. Dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, genetski epidemiolog, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, pediater...), medicinska sestra, molekularni biolog s specializacijo medicinske genetike in klinični psiholog (1-7).

## JEDRO

Na genetsko svetovanje so napoteni posamezniki iz družin, kjer je postavljen sum, da se rak v družini pojavlja zaradi dedovanja genetske okvare. V teh družinah se rak pojavlja bolj pogosto, posamezniki pa zbolevajo mlajši, lahko tudi za več raki hkrati. Na genetski test so po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo kriterijem za testiranje (po sklepu multidisciplinarnega konzilija onkološkega genetskega svetovanja in testiranja). Pri odločitvah sledimo trenutno veljavnim mednarodnim smernicam in priporočilom.

## NAJPOGOSTEJE OBRAVNAVANI DEDNI SINDROMI

Na dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov pomislimo vedno, kadar je vsaj ena ženska od dveh bolnih v družini po isti krvni veji zboleva za rakom dojk pred 50. letom starosti. Za test na mutacije na *BRCA1/2* genih in genih, ki so tudi povezani s tem dednim sindromom, se lahko odloči vsak, ki je opravil temeljit pogovor v okviru genetskega svetovanja in ustreza kriterijem za gensko testiranje (1-5).

Sum na sindrom Lynch - dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke je postavljen, kadar vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom, kjer je en od treh bolnih sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh, med njimi pa je vsaj en zbolel za rakom pred 50. letom starosti (6,7).

Prav tako na onkološkem inštitutu zagotavljamo testiranje in spremljanje pri dednem malignem melanomu, na katerega pomislimo, kadar vsaj dva krvna sorodnika zbolita za tem rakom. Obravnavamo tudi družine, kjer se pojavlja medularni rak ščitnice (1).

Na onkološkem genetskem svetovanju posameznikom predstavimo tako prednosti kot omejitve genetskega testa. Seznanimo jih z njihovimi pravicami glede varovanja podatkov in jim razložimo

klinično pot obravnave.

V zadnjih dveh desetletjih smo z velikim napredkom molekularne genetike prišli do odkritij genov, ki so lahko povezani z večjo ogroženostjo za raka. Tako lahko med bolniki z rakom s pomočjo genetskih testov najdemo tiste, ki so najverjetneje zboleli zaradi podedovane genetske okvare določenega gena. Pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij ima velik pomen za preprečevanje, zgodnje odkrivanje in bolnikom prilagojeno zdravljenje dednih oblik raka.

## **ZAKLJUČEK**

Zdravi posamezniki lahko na podlagi genetskega izvida lažje in bolj informirano soodločajo pri programu preventivnih kontrolnih pregledov, bolni pa lahko poleg preventive tudi lažje soodločajo pri načrtovanju zdravljenja (1-7).

# RAK DOJK NE IZBIRA STAROSTI

dr. Simona Borštnar, dr. med., spec. interne medicine in internistične onkologije

## POVZETEK

Rak dojk (RD) je v mladosti redek, vendar pa se v večjem deležu pojavi v agresivnejši obliki. Delež bolnic s splošno ugodnejšimi, hormonsko odvisnimi raki je manjši, medtem ko je delež najagresivnejših t.i. trojno negativnih (hormonsko neodvisnih, HER2 negativnih rakov) višji. Zdravljenje mladih bolnic RD se ne razlikuje od splošnih priporočil za zdravljenje RD, saj izbor temelji na bioloških značilnostih tumorja. Kljub temu pa je celostna obravnava mladih bolnic kompleksna in multidisciplinarna ter zajema različna vprašanja značilna za to starostno obdobje.

## UVOD

RD je najpogostejši rak pri ženskah. Incidenca te bolezni v zadnjih letih je 1200 do 1300. Eden od dejavnikov tveganja za razvoj RD je starost. Verjetnost za razvoj RD pri mladih ženskah je majhna, vendar pa vsekakor ne zanemarljiva. V Sloveniji je v letu 2013 zbolelo 6 (0,5 %) bolnic mlajših od 30 let oziroma 60 (5 %) bolnic mlajših od 40 let, kar pa je hkrati četrtnina vseh rakov pri ženskah v tej starostni skupini (1). RD v mladosti je povezan s pozitivno družinsko anamnezo in gensko mutacijo BRCA1/2. Izraženost ključnih bioloških značilnosti, kot so hormonski receptorji, HER2 in proliferacijski markerji, je pri mladih bolnicah drugačna in je povezana z drugačno ekspresijo genov. Delež bolnic s hormonsko odvisnimi raki je manjši, medtem ko je delež najagresivnejših t.i. trojno negativnih (hormonsko neodvisnih, HER2 negativnih rakov) višji (2).

## JEDRO

Zdravljenje mladih bolnic z RD je v splošnem enako kot pri tistih, ki so starejše od 40 let (3). Zdravljenje je multidisciplinarno, sestoji iz lokalnega zdravljenja z operacijo in obsevanjem in sistemskega zdravljenja. Večino bolnic zdravimo najprej z operacijo, ki ji sledi sistemsko zdravljenje, pri dobri polovici bolnic pa tudi obsevanje. Izbor sistemskega zdravljenja temelji na bioloških značilnostih tumorja. Izbiramo med kemoterapijo (KT), hormonsko terapijo (HT) in tarčno anti-HER2 terapijo (TT). Lokalno napredovalega raka zdravimo najprej s KT (pri HER2 pozitivni bolezni tudi s TT, čemur sledi operacija in obsevanje). Zdravljenje se lahko po operaciji nadaljuje s TT pri HER2 pozitivnih rakah in/ali HT pri hormonsko odvisnih rakah (4).

Kemoterapija (KT) lahko povzroči odpoved jajčnikov, zato moramo tistim bolnicam, ki želijo po zdravljenju zanositi, nuditi možnost ohranjanja plodnosti pred uvedbo KT (5).

Nosečnost po prebolelem raku dojke ne zvišuje tveganja za ponovitev bolezni. Optimalen časovni interval zanositve po zaključenem zdravljenju ni določen, priporoča pa se, da bolnica vsaj dve leti po zaključenem zdravljenju počaka z zanositvijo. Kljub podatkom o varnosti zanositve, pa je delež mladih bolnic, ki zanosijo po zdravljenju raka dojke, komaj 3-15 %. Na ta nizek delež pa poleg z zdravljenjem povzročene neplodnosti vplivajo še drugi dejavniki kot sta strah pred ponovitvijo bolezni in pomankanje ustreznega svetovanja. Količina mleka po ohranitveni operaciji in obsevanju je manjša, vendar pa je dojenje izvedljivo in varno za otroka in mater (6).

Rak dojke je najpogostejši rak v nosečnosti in se razvije pri eni na tri tisoč nosečnic. Prekinitev nosečnosti ne izboljša izhoda bolezni. Rak dojke ne povzroči okvare ploda, ni opisanih primerov prenosa rakavih celic z matere na plod. Kemoterapija v drugem ali tretjem trimestrju nosečnosti je izvedljiva in ne poveča tveganja za okvaro ploda, vendar pa je lahko povezana s prezgodnjim porodom ali izgubo ploda (7).

Kontracepcija je med sistemskim zdravljenjem raka potrebna tudi takrat, ko so menstruacije



neredne in tudi, če izostanejo. Hormonski kontraceptivi so prepovedani. Priporočajo se ne-hormonske metode kot so: kondomi, diafragma, bakreni ne-hormonski maternični obroček.

Zaradi operacije in sistemskega zdravljenja se zmanjša libido, nožnica postane suha, spolni odnosi pa boleči. Potrebno je ustrezno svetovanje bolnici in partnerju (6).

## **ZAKLJUČEK**

Mlade ženske z rakom dojk potrebujejo posebno pozornost in multidisciplinaren pristop v zdravljenju, kot tudi genetsko svetovanje ter svetovanje o najprimernejši nehormonski kontracepciji, ohranitvi fertilitnosti in morebitni kasnejši nosečnosti.

# MOŠKI IN RAK DOJKE

prof. dr. Nikola Bešič, dr. med., spec. splošne kirurgije

## POVZETEK

Rak dojke pri moškem je redka bolezen. Pri moškem, ki je starejši od 50 let in ima tipno zatrdlino v dojki moramo s citološko punkcijo izključiti, da gre za raka dojke. Diferencialno diagnostično pride v poštev ginekomastija, ki pa je ponavadi obojestranska. Moške z rakom dojke zdravimo enako kot ženske. Svetujemo jim naj opravijo genetsko svetovanje in testiranje, saj je rak dojke pri moškem pogosto posledica prisotnosti mutacije gena BRCA 2

## UVOD

Rak dojke je najpogostejša maligna bolezen pri ženskah, pri moških pa se pojavlja dosti redkeje. Po podatkih registra raka za Slovenijo je leta 2013 zbolelo v Sloveniji zaradi raka dojke 1142 žensk in samo 7 moških. Po podatkih iz literature se manj kot 1% vseh rakov dojke pojavi pri moških (1).

## JEDRO

Srednja starost ob diagnozi raka na dojki, je nekoliko večja pri moških (67 let) kot pri ženskah (62 let) (2). Tipična za raka dojke pri moškem je enostranska neboleča tipljiva zatrdlina v osrednje subareolarnem področju, zato tumor že zgodaj lahko vrašča v prsno bradavico (3,4). Diferencialno diagnostično pride v poštev ginekomastija, benigno povečanje dojke pri moških, ki pa je največkrat obojestranska, a je lahko tudi asimetrična (5). Kar 24 do 65% moških starih 50-80 let ima ginekomastijo (5). Po podatkih iz literature, gre pri moških kar v 85-90% za invazivni duktalni karcinom (3, 6), ki je hormonsko pozitiven (7). Bolniki z rakom dojke imajo krajše preživetje v primerjavi z ženskami, zaradi bolj napredovale bolezni in višje starosti ob diagnozi (3). Moške z rakom dojke zdravimo po enakih principih kot ženske z rakom dojke. Tudi pri moških bi glede kirurškega zdravljenja prišla v poštev konzervirajoča kirurgija, a ker moramo po njej bolnika zdraviti še z obsevanjem, se večina kirurgov odloči za odstranitev celotne dojke. Kadar z ultrazvočno preiskavo in tankoigelnno aspiracijsko biopsijo ne dokažemo zasevkov v pazdušnih bezgavkah se odločimo za biopsijo varovalne bezgavke, če pa so v bezgavkah prisotni zasevki, moramo odstraniti vse pazdušne bezgavke (8). V literaturi so opisani primeri rekonstrukcije prsne bradavice (9), česar pa v Sloveniji ne prakticiramo. Tudi moške adjuvantno zdravimo s hormoni in citostatiki, a moške bolj kot ženske tare skrb, da bi prišlo do motenj pri spolnosti (9). Verjetnost za nastanek raka dojke pri moškem močno poveča mutacija gena BRCA 2. V desetletnem obdobju, od leta 1997 do leta 2006 je bilo na Onkološkem inštitutu zdravljenih samo 67 bolnikov zaradi novoodkritega raka dojke (10). Med moškimi z rakom dojke ima mutacijo gena BRCA 2 v Južni Kaliforniji 4%, v Sloveniji 16% in na Islandiji kar 40% bolnikov (10,11). Pri moških z rakom dojke je smiselno narediti genetsko svetovanje in testiranje, saj je kar pri polovici bolnikov, ki imajo v družinski anamnezi raka dojke, prisotna mutacija gena BRCA 2 (10,11).

## ZAKLJUČEK

Rak dojke pri moškem je redka bolezen. Pri moškem, ki je starejši od 50 let in ima tipno zatrdlino v dojki moramo s citološko punkcijo izključiti, da gre za raka dojke. Moške z rakom dojke zdravimo enako kot ženske. Svetujemo jim naj opravijo genetsko svetovanje in testiranje.

# VLOGA ORGANIZACIJ BOLNIC KOT JE EUROPA DONNA PRI ŽENSKAH Z DIAGNOZO RAK DOJKE

Mojca Senčar, dr. med., dr. Tanja Španić, dr. vet. med.

## IZVLEČEK

Vloga organizacij bolnikov kot civilne družbe je za bolnika ob diagnozi rak dojke zelo pomembna. Organizacije poznamo in prepoznamo težave bolnikov in njihovih najbližjih. Europa Donna prepoznava potrebe bolnic in bolnikov z rakom dojke, vemo kaj bolniki pričakujejo od zdravnikov in zdravstvenih delavcev ter spremljamo težave bolnikov in iščemo rešitve za njih.

## OB DIAGNOZI

Čeprav je danes rak dojke dobro ozdravljiva kronična bolezen, se večina žensk ob spoznanju, da so zbolele za danes najpogostejšim rakom pri ženskah, znajde v težki situaciji, saj bolezen pride mnogokrat nenadoma in iz polnega zdravja. Prvič začnejo razmišljati o svoji minljivosti, prvič pogledajo smrti v oči in so globoko ranjene ter ranljive.

Vsak doživlja bolezen na svoj način. Rak dojke je bolezen, ki običajno ne prizadene samo ženskega telesa. Je bolezen, ki globoko prizadene njeno dušo, omaja njeno samopodobo in ji vzbudi dvom ali je še vredna ljubezni. Ne prizadene pa samo nje, ampak prizadene njeno okolico, njene najbližje (partnerja, otroke, starše in prijatelje) in tudi širši krog ljudi (sodelavce, sosede in znanci).

Europa Donna je ena izmed organizacij, ki lahko pomaga bolnikom z rakom, da se lažje spoprimejo s težavami, ki jim jih je v življenje prinesel rak.

## O EUROPI DONNI

Slovenska ED je ena izmed številnih zagovorniških organizacij civilne družbe na področju onkologije. Je ena izmed 47 članic evropske zveze ED s sedežem v Milanu. Evropska zveza ED je bila ustanovljena leta 1994 in je neodvisna, neprofitna organizacija, ki širi osveščenost o raku dojke, podpira prizadevanja za izobraževanje o bolezni, si prizadeva za kakovostno presejanje v evropskem prostoru, optimalno zdravljenje v specialističnih centrih za zdravljenje raka dojke in celostno rehabilitacijo za vse bolnice. Podpira povečanje sredstev za raziskovanje bolezni in vključevanje bolnic v klinične študije.

Slovenska ED je bila kot samostojna organizacija ustanovljena leta 1997. Danes slovenska ED šteje približno 3500 članov – bolnic, zdravih žensk in drugih. Sledimo ciljem Evropske zveze ED in večino svojega dela posvečamo skrbi za bolnice. Sodelujemo s strokovno in politično javnostjo, mediji ter sorodnimi organizacijami. Izdajamo svoje novice, organiziramo predavanja, širšo javnost vzpodbujamo k zdravemu življenjskemu slogu in k skrbi za ohranjanje zdravja. Posebno skrb namenjamo bolnikom in njihovim svojcem, ne samo bolnicam z rakom dojke.

## ŽELJE IN PRIČAKOVANJA BOLNIKOV

Danes so bolniki vedno bolj seznanjeni s svojo boleznijo, z načini in možnostmi zdravljenja in z možnostjo soodločanja pri odločitvah o postopkih zdravljenja. Ko zbolijo, si želijo, da bi čim prej prišli v zdravstveno institucijo, ki najbolje zdravi njihovo bolezen. Želijo biti vključeni v svoje zdravljenje od začetka, od diagnostičnih postopkov dalje in imeti besedo tudi pri sprejemanju odločitev glede zdravljenja, zato jim mora lečeči zdravnik predstaviti vse možne načine zdravljenja in stranske učinke ter pričakovane rezultate.

## TEŽAVE BOLNIKOV

Rak dojke je zagotovo bolezen starejših žensk vendar pa jih nekaj več kot 60 na leto zboli mlajših od 40 let (register raka 2013). Velika večina teh bolnic je povedala, da jih družinski zdravniki niso jemali resno in jih niso napotili naprej takoj, zato so izgubljale dragoceni čas do zdravljenja. Velik problem je še vedno komunikacija. Zdravniki se z bolniki mnogokrat ne pogovarjajo na njim razumljiv način in nimajo dovolj časa zanje. Ne zavedajo se, kako lahko bolnika prizadene časovno napovedovanje preživetja.

Veliko težav je z obvladovanjem stranskih učinkov. Zdravniki nimajo dovolj posluha za lajšanje stranskih učinkov. Večina jih odklanja pogovor o komplementarnih metodah, pa čeprav vemo, da jih uporablja med 60-80 % bolnikov. Premalo posluha imajo za težave po zdravljenju, premalo pozornosti je posvečene preprečevanju limfedema in njegovemu zdravljenju. Še bolj pa pogrešajo psihosocialno podporo, ki bi jo moral dobiti vsak bolnik in njegovi svojci že v začetku bolezni. Prav tako pogrešajo nasvete o prehrani in telesni aktivnosti po bolezni.

## KAJ TOREJ PRIČAKUJEMO BOLNIKI?

- Zdravljenje v inštitucijah, ki so za raka dojke usposobljene in po možnosti akreditirane – celostna obravnava.
- Dobro in primerno komunikacijo vseh zdravstvenih delavcev z nami.
- Celostno psihosocialno podporo in rehabilitacijo.
- Večjo pozornost problemu limfedema, ki številnim bolnicah zmanjšuje kakovost življenja.
- Več pogovora o primernosti komplementarnih metod.
- Več pogovora, kako živeti z rakom naprej.

## KAJ JE VLOGA ORGANIZACIJ BOLNIC KOT JE EUROPA DONNA?

Ključno je prisluhniti bolnicam in njihovim težavam. Za te težave skušamo poiskati rešitve in jih v prihodnje zmanjšati. Smo pomembna povezava med strokovno javnostjo in bolniki. Skrbimo, da so bolnice in širša javnost opremljeni s svežimi in verodostojnimi informacijami iz področja raka dojke, o zdravem načinu življenja in preventivi pred kroničnimi boleznimi. Včasih pa pomanjkljivosti skušamo odpraviti tudi sami, predvsem s podporo bolnicam in svojcem tako po finančni kot psihosocialni plati. Predvsem pa je preko takšnih organizacij veliko bolj slišen glas bolnic.

# RAK DOJKE: KO POSEG NE GRE PO NAČRTU

asist. dr. Barbara Perić, dr. med., spec. splošne kirurgije

## POVZETEK

Preživetje bolnic z rakom dojke se ob vse bolj učinkovitem sistemskem zdravljenju podaljšuje. Ob tem je vse bolj pomembno zadovoljstvo bolnic po zaključku zdravljenja, ki je nemalokrat odvisno predvsem od uspeha kirurškega posega. Izid operacije pa žal ne ustreza vedno pričakovanjem kirurga ali bolnice. V kratkem prispevku so navedeni najpogostejši zapleti kirurških posegov opravljenih zaradi raka dojke.

## UVOD

Rak dojke predstavlja po podatkih Registra raka RS (RRRS) petino vseh rakov odkritih pri ženskah. Groba incidenčna stopnja tega raka narašča v zadnjem desetletju v povprečju za 1.3 % letno. Ob povečanju deleža omejene boleznin in napredku sistemskega zdravljenja, se izboljšuje tudi preživetje bolnic z rakom dojke; relativno 5-letno preživetje slovenskih bolnic zbolelih v letih 2008-2012 je bilo tako 86% (1). V ospredje tako vse bolj prihaja pomen kvalitete kirurškega zdravljenja ter zadovoljstvo bolnic po zaključku zdravljenja. Izkazalo se je namreč, da na zadovoljstvo bolnic po zaključku zdravljenja raka dojke znatno vpliva obseg in izid kirurškega posega (2).

## ZAPLETI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJKE

Kirurški posegi na dojkah so pravzaprav varni posegi, saj so zapleti redki, s čimer so med načrtovanjem posega seznanjene tudi bolnice. Kljub temu pa so nekatere bolnice po posegu razočarane, saj poseg in rehabilitacija ne gresta vedno po načrtu.

Številne bolnice so po prvem posegu na dojki soočene z novico, da bo potrebno poseg ponoviti. V primeru, da maligna sprememba v dojki ni odstranjena z ustreznim pasom zdravega tkiva med prvim ohranitvenim posegom, je namreč potrebno poseg ponoviti. Ponoven poseg tako je potreben kar pri 30 % bolnic z neinvazivnim rakom dojke (3). To pogosto vodi v nezadovoljstvo bolnic, ki težko sprejmejo, da prvič poseg ni bil zadosten ter bo potreben odlog nadaljevanja zdravljenja in rehabilitacije. Poleg tega je ob ponavljanju posegov tveganje za zaplet po operaciji večje.

Kot po vsakem posegu, se tudi po operativnem posegu na dojki lahko razvije hematoma v predelu operativnega področja. Ta zaplet najpogosteje zahteva zgolj konzervativne ukrepe, včasih pa tudi ponovno operacijo. Bolnica lahko namreč v votlino nastalo med posegom znatno zakrvari. S pooperativno krvavitvijo se soočamo v 3 % posegov zaradi raka dojke.

Redek zaplet kirurškega zdravljenja je tudi okužba pooperativne rane. Ta se razvije pri 4 % bolnic. Okužbe rane so pogostejše pri kadilkah, bolnicah z visokim BMI ter bolnicah s sladkorno boleznijo.

Po mastektomiji se lahko v približno 10 odstotkih razvije tudi nekroza kože. Najpogosteje je koža nekrotična tik ob kirurški rani in vodi v podaljšano celjenje (4).

Zaplet ali boljše posledica kirurškega posega na dojkah, ki lahko bolnice ovira pri vsakdanjem življenju je kopičenje seroma. Serom se po konzervirajoči kirurgiji razvije pri 6 % bolnic, po mastektomiji pa v 14-16 %. Razlog, da se ravno po posegih na dojkah serom najpogosteje kopiči, ni povsem jasen. Gotovo k temu prispeva izdatna limfna drenaža dojke, morda pa tudi nizek nivo fibrinogena in fibrinolitična aktivnost v nakopičeni limfi. Kopičenje seroma pomeni tudi 2-krat večje tveganje za okužbo pooperativne rane (5).

S krčenjem indikacij za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk, se zmanjšuje tudi pogostost kroničnega limfedema zgornje okončine. Do tega zapleta namreč pride pri 10-20 % bolnic po odstranitvi pazdušnih bezgavk. Tveganje je večje, če je potrebno obsevanje. Manj znano je, da se po posegu lahko razvije tudi kroničen limfedem dojke (6).

Večina bolnic je po kirurškem posegu presenečena nad hitrostjo okrevanja in blago bolečino. Kljub temu so raziskave pokazale, da polovica bolnic opisuje pekočo bolečino v operiranem predelu še leta po končanem zdravljenju. Pekoča bolečina je pogostejša pri bolnicah po operaciji pazdušnih bezgavk, zato raziskovalci menijo, da je posledica poškodbe drobnih senzoričnih in motoričnih živčnih vej v pazduhi (7). Do poškodbe večjih živcev pride redko, manj kot v 1 % posegov. Razvije se lahko atrofija velike prsne mišice, oslABLJENA abdukcija in notranja rotacija ramena ter deformacija lopatice imenovana »winged scapula«.

Ker je ob ohranitveni operaciji dojke moč pričakovati manjše število zapletov, preživetje bolnic pa je enako kot po mastektomiji, skušamo večini bolnic omogočiti ohranitveno operacijo. Kljub temu polovica žensk z rakom omejenim na dojko potrebuje ali pa si iz strahu pred ponovitvijo bolezni želi mastektomijo. V Sloveniji večini žensk pred predvideno mastektomijo ponudimo tudi možnost rekonstrukcije. Rekonstrukcije z vsadkom ali lastnim tkivom so posegi, ob katerih prav tako lahko pride do zapletov.

Raziskovalci poročajo o približno 5 % odmrtju presadkov po rekonstrukciji z lastnim tkivom ter 11-18 % potrebi po ponovnem kirurškem posegu. Že ponoven poseg, še posebej pa odmrtje rekonstruirane dojke sta za bolnico znaten stres.

Po rekonstrukciji z vsadkom pa poročajo o 6 % infektov ter o 12 % kontraktur kapsule vsadka. Nezadovoljstvo bolnic ob teh zapletih je seveda veliko.

Številne raziskave s področja raka dojk pa niso usmerjene le v analizo pooperativnih zapletov, zanima nas tudi zadovoljstvo bolnic po opravljenem posegu. Izkazalo se je, da so bolnice bolj zadovoljne s kvaliteto življenja po opravljenem ohranitvenem posegu, kot po mastektomiji (2).

Zanimivo je, da so bolnice enako zadovoljne z okrevanjem po operaciji ne glede na to ali je bila opravljena rekonstrukcija z vsadkom ali lastnim tkivom. So pa tiste po rekonstrukciji z lastnim tkivom bolj zadovoljne z izgledom in kvaliteto življenja. Rekonstrukcija dokazano izboljša bolničino čustveno sprejemanje bolezni in njeno samozavest (8).

## ZAKLJUČEK

Sodobni operativni posegi na dojkah so varni posegi z relativno nizkim deležem zapletov. Bolnice so pogosto presenečene, kako malo bolečin in kako preprosto okrevanje spremlja tak poseg. Kljub temu lahko ženski poseg na dojki pusti tako fizične kot čustvene posledice. Najbolj so te izrazite po mastektomiji in ob zapletih. Posledice skušamo vsaj delno omiliti tudi z ustreznimi izbiri rekonstrukcije. Temeljiti pogovor o načrtu kirurškega zdravljenja in morebitnih zapletih olajša bolnicam sprejemanje odločitev o operaciji in sprejemanje morebitnih težav nastalih po posegu.

# ALTERNATIVNA MEDICINA IN RAK DOJKE

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

## POVZETEK

Alternativna medicina, ki temelji na naravnih izvlečkih zdravilnih rastlin, se skozi stoletja uporablja pri zdravljenju različnih bolezni. V zadnjih nekaj letih tako zasledimo tudi poskuse alternativnega zdravljenja nekaterih rakavih bolezni, predvsem z izvlečki medicinskih gob, sladkega pelina in izvlečkov iz indijske konoplje. V predavanju bodo podani rezultati znanstvenih študij in maloštevilnih kliničnih raziskav z namenom kritičnega pogleda na uporabo alternativne medicine v onkologiji.

## UVOD

Pred razvojem kemoterapije, sinteznih in kasneje bioloških zdravil so bolniki pogosteje posegali po učinkovinah in izvlečkih iz raznih rastlinskih in živalskih virov. Sčasoma pa se je onkološko zdravljenje s sintezniimi zdravili tako razvilo, da so predvsem rastlinska zdravila prešla v pozabo. Vedno pa so bila prisotna v ljudskem zdravilstvu (1). V zadnjih nekaj letih je alternativno zdravljenje v onkologiji zopet močno prisotno, a žal velikokrat neučinkovito.

## PREGLED STANJA

Farmakološko zdravljenje je vsako leto bolj napredno, kar sicer velja za vse veje medicine, izrazito pa je razvoj zdravilnih učinkovin napredoval prav na področju onkologije, predvsem zaradi tarčnih učinkovin sinteznega in biološkega izvora. Pri tem učinkovine selektivno delujejo na tarčne proteine, ki so lahko v celici (sintezna tarčna zdravila) ali izven celice (biološka tarčna zdravila) in tako neposredno ali posredno omogočajo apoptozo in odstranitev rakavih celic. Poleg neposrednega delovanja na tarčne, rakave celce pa v zadnjem letu razpolagamo še z nadgradnjo bioloških zdravil, ki delujejo kot imunoterapevtiki in omogočajo bolnikovemu imunskemu sistemu razpoznavo ter uničenje nekaterih rakavih celic. Prav na tem področju pa delujejo tudi izvlečki iz medicinskih gliv, ki se že stoletja dolgo uporabljajo v alternativni ljudski medicini predvsem v Aziji, v zadnjih 20 letih pa tudi v zahodnem svetu. V Aziji največ uporabljajo svetlikavo pološčneko (*Ganoderma lucidum*), maitake (*Grifola frondosa*) in vrste *Cordyceps*, v Evropi pa se je v te namene uveljavila pisana ploskocevka (*Trametes versicolor*). Poznan je tudi molekularni mehanizem delovanja: glivni polisaharidi se vežejo na dektinske receptorje na antigen- prezentirajočih celcah imunskega sistema in tako omogočajo razpoznavo dediferenciranih rakavih celic (2-3). Žal je odstotek uspešno zdravljenih bolnikov relativno nizek, izgleda, da je ta način alternativnega zdravljenja uspešen predvsem v preventivi in začetnih fazah bolezni.

Druga zdravilna rastlina, ki je prav tako močno raziskovana kot potencialni vir učinkovin z delovanjem na nekatere rakave celice, je sladki pelin (*Artemisia annua*) (4). Znanstveni članki v zadnjih nekaj letih nakazujejo, da naj bi artemizinin, ki deluje sicer kot zdravilo proti razrastu parazita *Plasmodium falciparum*, deloval tudi na tiste rakave celice, ki imajo nadizražen receptor za transferrin in skupaj z dvovalentnimi železovimi ioni aktiviral apoptozo rakavih celic. Kliničnih študij, ki bi potrjevali to delovanje, še ni.

In nenazadnje, prav tako zelo aktualno je poskus zdravljenja nekaterih vrst raka z izvlečki iz indijske konoplje (*Cannabis sativa* var. *Indica*). Poznano je, da je na površini nekaterih rakavih celci več kanabinoidnih receptorjev, katerih aktivacija lahko vodi do apoptoze ali celo nekroze. V in vivo pogojih je narejenih več znanstvenih študij, prav tako pa obstaja tudi zdravilo na osnovi izvlečkov indijske konoplje, vendar za indikacije, kot so zmanjšanje kaheksije in bolečine, ne pa

za zdravljenje rakavih obolenj. V fazi kliničnih raziskav je več paralelnih študij, ki bodo pokazale smiselnost uporabe izvlečkov indijske konoplje pri rakavih bolnikih v bodoče (5).

## **ZAKLJUČEK**

Zdravljenje onkoloških bolnikov spada v roke zdravnikov onkologov. Pri tem jim enakovredno lahko pomagajo farmacevti s svojim velikim znanjem o optimalnih zdravilnih učinkovinah za določeno indikacijo. Če nek pripravek iz rastlin kaže nekatera pozitivna farmakološka dejstva, je potrebno izolirati učinkovine in opraviti strokovna, obširna testiranja, kjer poleg učinkovitosti preverjamo tudi varnost. V kolikor gre za sinergistični učinek več spojin iz ene ali več rastlin, lahko farmacevti pripravimo standardizirano zdravilo ali magistralni pripravek, ki ga predpiše zdravnik, naredi pa farmacevt. Močno pa moramo biti previdni pri uporabi nepreverjenih pripravkov, ki jih predvsem v želji po velikih zasluških, agresivno ponujajo v raznih medijih in medmrežju. Prav v onkologiji je ta agresivnost trženja nepreverjenih pripravkov največja, saj obupani bolniki posegajo po vsem, kar bi lahko izboljšalo njihovo bolezensko stanje. Žal velikokrat neuspešno. Še več, po nasvetih raznih mazačev bolniki opustijo uradno zdravljenje, kar pri rakavih bolnikih lahko vodi v tragične posledice.



# PSIHOLOŠKI VIDIKI RAKA DOJKE

Marija Batkoska, mag. Andreja Škufca Smrdel, klin.psih.

## POVZETEK

Z napredkom medicinske znanosti in izboljšanjem preživetja pri bolnikih z rakom, pridobivajo na pomenu tudi psihosocialne posledice in kakovost življenja. Rak dojk in njegovo zdravljenje vplivajo na številna področja življenja. Ob morfoloških posledicah raka in posledičnega zdravljenja, se pomembno spremeni tudi telesna samopodoba, lahko pride tudi do sprememb na področju spolnosti in rodnosti, kar lahko posebej veliko stisko povzroča mladim bolnicam, pa tudi v partnerskih, družinskih in drugih socialnih odnosih. Ob težavah v poklicni rehabilitaciji je lahko ogrožena tudi socialna in eksistenčna varnost. Vse to pa lahko pomembno znižuje kakovost življenja, tudi leta po končanem zdravljenju.

## UVOD

Spoprijemanje z maligno boleznijo in njenim zdravljenjem je dolgotrajen in postopen proces, v katerem se prepletajo različna doživljanja – šok, strah, negotovost, brezup, depresivnost. Bolniki se velikokrat sprašujejo »zakaj jaz« in »kaj sedaj«. Strah jih je, da bi nemoč lahko vplivala na slabši izid zdravljenja. Od leta 1999 se je v psihoonkološki literaturi za opis vseh teh odzivov na bolezen uveljavil izraz »psychological distress« - psihološki distress, psihološka stiska. Definiran je kot »neprijetna čustvena, psihološka, socialna ali duhovna izkušnja, ki interferira s sposobnostjo spoprijemanja z boleznijo in njenim zdravljenjem. Zajema cel kontinuum, od običajnih normalnih občutkov ranljivosti, žalosti, strahu, pa do ovirajočih problemov kot so velika depresija, anksioznosti, panika, občutek izoliranosti« (1). Strah pred ponovitvijo boleznij navaja kar 60–99 % žensk z rakom dojk, tudi še desetletja po zaključenem zdravljenju (10).

## JEDRO

Dejavniki, ki vplivajo na to, kako se bo bolnica spoprijemala z boleznijo, je ogromno. Razdelimo jih v tri skupine. Prva skupina zajema dejavnike, ki so povezani z boleznijo in njenim zdravljenjem – večkrat imajo več bolnice z napredovalo boleznijo (2) ob slabši prognozi (3), ob večjih fizičnih težavah, predvsem bolečini (3). V drugo skupino sodijo dejavniki, povezani z osebnostjo in življenjsko situacijo: posebej ranjive so mlajše bolnice (4,5), socialno izolirane, samske in razvezane (4), bolnice s slabimi predhodnimi izkušnjami z boleznijo, z anamnezo psihiatrične motnje, odvisnosti, drugimi stresnimi dogodki v življenju (6), širša in ožja socialna mreža, nekatere osebne poteze (pesimizem, način spoprijemanja z boleznijo, represija čustev), način spoprijemanja z boleznijo (7). V tretjo skupino štejemo sociokulturne dejavnike - socialna predstava o boleznij ter dostopnost zdravljenja (8).

Globljo čustveno stisko lahko bolnice doživljajo kadarkoli na poti zdravljenja in rehabilitacije, vendar so v nekaterih obdobjih ranjivejše. V obdobju diagnoze se največ distresa pojavi v obdobju čakanja rezultatov biopsije ter v obdobju med pozitivno biopsijo in začetkom zdravljenja (9). Globljo stisko večkrat doživljajo tudi v obdobjih med prehodi različnih oblik zdravljenja. Obdobje zaključevanja zdravljenja je obdobje, v katerem so bolnice najbolj čustveno ranjive, hkrati pa to obdobje je pogosto spregledano. Zelo težko je obdobje ob napredovanju boleznij ter prehodu na simptomatsko zdravljenje. Pri bolnicah s profilaktično odstranitvijo dojke zaradi velike družinske ogroženosti operacija (6) po eni strani močno zmanjša stisko, ker se strah pred rakom močno zmanjša, po drugi strani pa morebitne posledice operacije (bolečine, brazgotine, občutek nelagodja, dolgotrajno okrevanje, izguba naravne oblike dojke oz. neuspešna operacija) stisko močno poglobijo (9).

Psihična stiska ter psihosocialna morbiditeta imata lahko pomembne posledice, saj sta lahko povezani z manj funkcionalnimi načini spoprijemanja in bolezenskim vedenjem, negativno lahko vplivata na sodelovanje pri zdravljenju, povezani sta s slabšo kvaliteto življenja, večjim doživljanjem bolečine in manjšo zmožnost spoprijemanja z fizičnimi simptomi, večjim tveganjem za samomor, lahko pa vplivata tudi na izid zdravljenja – manj učinkovit odziv na kemoterapijo prvega reda, večje tveganje za ponovitev bolezni ter manjše preživetje itn. (9)

Pri organizaciji psihosocialne obravnave bolnic z rakom dojke so v ospredju potrebe bolnic (slika 1). Vsi zdravstveni delavci skrbijo za te osnovne psihosocialne potrebe preko dobrega informiranja, učinkovite komunikacije in osnovne podpore bolnicam. Bolj globoko stisko kot doživlja bolnica, bolj specializirane intervencije potrebuje – tako psihofarmakološke kot psihoterapevtske. Pri obravnavi vsebin, povezanih z rakom, so najpogostejše psihosocialne intervencije: vedenjsko kognitivna terapija, krizne intervencije, suportivna psihoterapija, psihoedukacija, skupinska ali individualna terapija ter partnerska/družinska obravnava, izhodišče so pa potrebe bolnice.

## ZAKLJUČEK

Dolgotrajne posledice raka dojke in posledičnega zdravljenja na področju telesnega, psihološkega in socialnega funkcioniranja lahko globoko posežejo v življenja bolnice in njene družine in pomembno znižujejo kvaliteto življenja tudi leta po zaključenem zdravljenju. Pomemben del celostne obravnave teh bolnic je tudi prepoznavanje tistih, ki imajo več težav v spoprijemanju s posledicami bolezni, ter oblikovanje ustreznih programov za nudenje psihosocialne pomoči.



Slika 1: Psihosocialna obravnava bolnice z rakom dojke. (11)

# RAK DOJKE - NOVOSTI, CILJI IN PRIHODNOST

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., spec. internistične onkologije

## POVZETEK

V preteklosti smo bili priča postopnemu razvoju manj agresivnih kirurških metod odstranitve tumorja dojke in pazdušnih bezgavk. Kirurgija in morebitno dopolnilno obsevanje pri zgodnjem (operabilnem) raku dojke ostajata temeljno zdravljenje. V sistemskem zdravljenju raka dojke je največ sprememb. Konec 20. stoletja je bilo sistemsko zdravljenje večinoma neusmerjeno (za vse enako). Z bolj natančno razdelitvijo raka dojke na intrinzične podtipa (luminalni A in B, HER2 pozitivni in bazalni podtip) pa je zdravljenje postalo usmerjeno glede na morebitne prisotne tarče v tumorju. V prihodnosti si veliko obetamo od 'tekoče biopsije' (neinvazivna določitev, posnetka raka' npr. iz krvnih vzorcev). Mesto tekoče biopsije bo morda že od zgodnje diagnoze, nato pa pri karakterizaciji podtipa raka, izbiri zdravljenja, detekciji ostanka bolezni, spremljanju in zgodnji detekciji morebitne ponovitve, ponovni izbiri vrste zdravljenja in spremljanju odziva na zdravljenje. Zdravljenje se torej premika iz nekdanjega neusmerjenega (za vse enakega) v današnje usmerjeno (tarčno zdravljenje) ter v smer povsem individualiziranega zdravljenja (pravo zdravilo za pravega bolnika ob pravem času – t.i. ,precision medicine').

## UVOD

Zdravljenje raka dojke je multimodalno, kar pomeni, da so pri zdravljenju udeleženi specialisti treh temeljnih področij: kirurgi, internisti onkologi in radioterapevti. Poleg teh pa seveda sodelujejo še ostali profili: ginekologi ali družinski zdravniki pri postavitvi suma na rak, citologi in patologi pri postavitvi citološke oz. histološke diagnoze in karakterizaciji raka, radiologi pri vedno bolj sofisticirani radiološki diagnostiki, anesteziisti pri operativnem posegu in terapiji bolečine, onkoplastični kirurgi v primeru rekonstrukcije dojke. Pomembni so tudi psihologi, fizioterapevti in fizioterapevti, ko se ženska sooča s posledicami zdravljenja in še številni drugi profili.

## ZGODOVINA

Za boljšo predstavbo, kakšni izzivi nas pri zdravljenju raka dojke čakajo v prihodnosti, je potrebno poznati določene zgodovinske mejnike pri obravnavi raka dojke in načinih zdravljenja.

Uspešno kirurško zdravljenje raka dojke v lokaliziranem stadiju se je lahko razvilo šele z razvojem anestezije (1846). Prvo stoletje po tem je bilo obdobje kirurškega zdravljenja. Še danes ima kirurško zdravljenje pri lokaliziranem raku poglavito vlogo. Najpomembnejši kirurg prvega obdobja je bil Halsted, ki je zagovarjal radikalno odstranitev cele dojke in regionalnih bezgavk. V 80. letih prejšnjega stoletja sta kirurga Fisher in Veronesi pričela z raziskavami in tudi potrdila, da je manj obsežna operacija dojke (lumpektomija), ki ji sledi obsevanje dojke, enako učinkovita kot odstranitev cele dojke (2, 3). Sledile so raziskave z manj agresivno kirurgijo pazdušnih bezgavk (biopsija prve drenažne bezgavke). Če je bila prva drenažna bezgavka brez zasevkov, ni bilo potrebno odstraniti ostalih pazdušnih bezgavk, kar je prihranilo morebitne kratkoročne in dolgoročne posledice odstranitve bezgavk (limfedem roke, bolečine). Kljub manj radikalni operaciji pazdušnih bezgavk sta bila preživetje in lokalna kontrola bolezni enako dobra (4).

Prva hormonska terapija pri raku dojke je bila kirurška odstranitev jajčnikov. Učinek tega posega na zmanjšanje raka dojke je že leta 1896 opisal britanski kirurg Beatson (5). Po odkritju antiestrogena tamoksifena (1969) so bili izpolnjeni pogoji za razmah raziskav z dopolnilno hormonsko terapijo. Prva objava sega v leto 1983 (6). V letu 1976 pa so objavili tudi prve raziskave o dobiti dopolnilne kemoterapije pri raku dojke (7). V letu 1988 je bila objavljena prva metaanaliza vseh raziskav dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo in hormonsko terapijo

pri zgodnjem raku dojk (8). Od takrat dalje se praktično vsaki bolnici z rakom dojk na podlagi karakteristik raka svetuje določeno vrsto dopolnilnega sistemskega zdravljenja. Razvili so se še novi preparati hormonske terapije (goserelin in inhibitorji aromataze) ter novi citostatiki (antraciklini, taksani) za dopolnilno zdravljenje raka dojk. Od leta 2005 je znana tudi dobrobit zdravljenja HER2 pozitivnih rakov z dopolnilno biološko terapijo (trastuzumab) (9, 10).

## SEDANJOST IN PRIHODNOST

Od leta 2000, odkar so odkrili človeški genom, je veliko napredka tudi na področju poznavanja genskih mehanizmov nastanka raka. Tako so v letih 2000 in 2001 že odkrili molekularni portret raka dojk in na podlagi genske ekspresije opredelili štiri različne molekularne podtipke raka dojk (11, 12). Genska ekspresija tumorjev se ne uporablja rutinsko, dostopne pa so imunohistokemične metode določanja hormonskih receptorjev in HER2 statusa ter Ki-67, ki opredelijo štiri intrinzične podtipke raka dojk (luminalni A, luminalni B, HER2 pomnožen in bazalni podtip). Od leta 2011 se na tej podlagi priporoča vrsto dopolnilne sistemske terapije (hormonska, kemoterapija, anti-HER2 terapija) (13, 14) – tabela 1. Če je bilo konec 20. stoletja sistemsko zdravljenje za vse bolnice z določenim stadijem raka dojk enako (t.i. „one size fit all“), je nato postalo bolj „usmerjeno“. V prihodnosti pa se obeta „personalizirano“ zdravljenje (angl. „personalized therapy“ oz. novejši pojem „precision therapy“) (15). Pod tem pojmom razumemo *pravo zdravilo za pravega bolnika ob pravem času* (tabela 2). Upošteva se ne le značilnosti tumorja, temveč tudi značilnosti bolnika (t.i. farmagogenetika - pripojene variacije v metabolizmu). Pomen pridobivajo novi profili strokovnjakov, kot so genetiki, biokemiki...

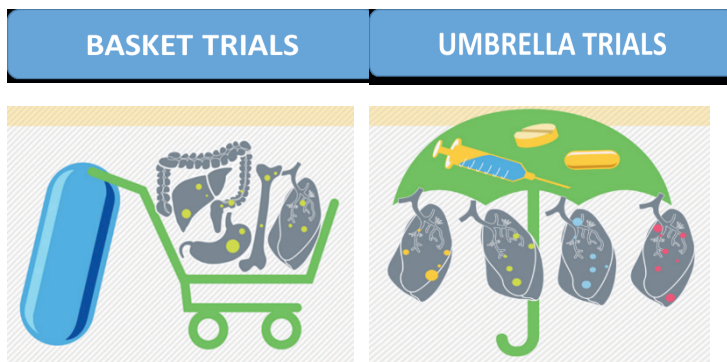
Podtip raka dojk	Značilnosti	Možna terapija
Luminalni A	ER+, PR+, HER2-, MIB-1 < 20 % (ponavadi < 5 %)	HT  KT le pri številnih pozitivnih pazdušnih bezgavkah
Luminalni B Luminalni B, HER 2 pozitiven	ER+ in/ali PR+, HER2-, MIB-1 > 20 %  HER2+, ER+ in /ali PR+	KT, HT  KT, anti HER2 th, HT
HER2 pozitiven	HER2+, ER-, PR-	KT, anti HER2 th
Bazalni (trojno) negativen	ER-, PR-, HER2-	Samo KT

Tabela 1: Štirje glavni podtipi raka dojk in možna sistemska terapija. Legenda: ER: estrogenski receptorji; PR: progesteronski receptorji; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; MIB-1: monoklonalna protitelesa proti Ki-67, označevalcu celične proliferacije; HT: hormonska terapija; KT: kemoterapija; antiHER2 th: terapija usmerjena proti receptorju HER2.

Trenutno je zdravljenje raka dojk usmerjeno zdravljenje (tabela 1). Pri individualiziranem zdravljenju se najprej z gensko analizo določi molekularni profil tumorja in najde potencialne tumorske biomarkerje. Bolnike se nato usmeri v klinično raziskavo. Poznamo dva glavna modela kliničnih raziskav: raziskave pod dežnikom („umbrella trials“) in raziskave s košarico („basket“ ali „bucket trials“) (16). Prve so namenjene le eni vrsti raka, preučuje se več različnih molekularnih sprememb. Druge so namenjene različnim vrstam raka, gre pa za isto molekularno spremembo (slika 1). Včasih bolnik nima nobene znane molekularne spremembe, za take bolnike je bolj primerna raziskava „v šotoru“ („tent protocol“ ali „master protocol“) (slika 2) (16).

NEUSMERJENO ZDRAVLJENJE	USMERJENO ZDRAVLJENJE	INDIVIDUALIZIRANO ZDRAVLJENJE
Za vse enaka terapija	Zdravljenje glede na prisotne tarče v tumorju.	Zdravljenje glede na tarče in individualne lastnosti bolnika.
'one size fit all' medicine	stratified medicine	personalized medicine precision medicine 'right drug to right person at right time'
Primer: kemoterapija	Primer: hormonska terapija, antiHER2 terapija	Izbira najbolj optimalne terapije za določenega bolnika na podlagi individualnih genetskih podatkov.

Tabela 2: Prikaz značilnosti neusmerjenega, usmerjenega in individualiziranega zdravljenja.



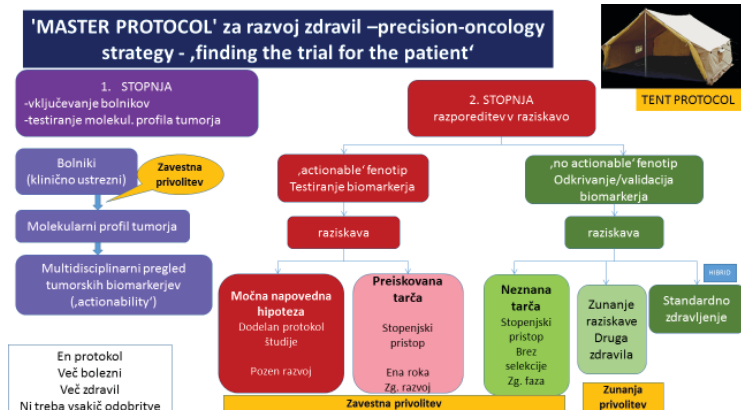
Slika 1: Shematski prikaz raziskav v košarici (basket trials) in raziskav pod dežnikom (umbrella trials).

Seveda se pojavljajo tudi kritike personalizirane medicine. Manj kot 5 % vključenih bolnikov naj bi imelo dobrobit od tovrstnega pristopa. Nekateri nimajo ustrezne tarče za zdravljenje, poleg tega pa imajo sedanja tarčna zdravila omejeno učinkovitost, saj tumor je heterogen, obenem pa se s časom spreminja (nastajajo nove gonilne mutacije) in se pojavi rezistenca na zdravljenje (17).

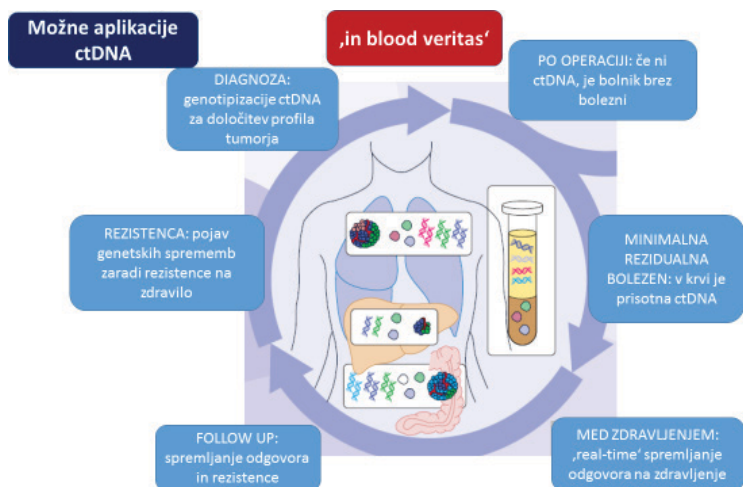
V letu 2016 so v ZDA začeli vladni projekt 'Cancer Moonshot Initiative'. Veliko denarnih sredstev bodo namenili preventivi, diagnozi in terapiji raka. Cilj je pospešiti tovrstne raziskave, da bi v petih letih naredili bistven premik v znanju (18, 19).

Kot je razvidno iz dosedanjega opisa, se je pristop k zdravljenju raka spremenil: medtem ko je bila nekoč pomembna le lokacija raka in histološka diagnoza, je sedaj pomembno tudi, katere molekularne poti so okvarjene. Danes se odloča o vrsti zdravljenja na podlagi lastnosti primarnega tumorja. Ko se rak ponovi v oddaljenih organih, zasevki niso nujno identični primarnemu tumorju. Lahko se naredi tudi biopsija dostopnega zasevka in se določi njegove lastnosti. Vendar je tumor heterogen in nam en vzorec tumorja morda ne odraža vseh lastnosti tumorja in vseh zasevkov. Tumor se tudi s časom spreminja (t.i. evolucija raka) ali pa se spreminja ob zdravljenju (pojav rezistence na zdravila). Zaradi tega je v razmahu t.i. 'tekoča biopsija', ko iz vzorca telesne tekočine (ponavadi kri, ascites, urin, likvor...) spremljamo stanje celotne rakave bolezni in uspešnost zdravljenja (20). Tekoča biopsija je manj invazivna metoda kot biopsija tumorja/zasevka in naj bi bolj natančno kot bioptični vzorec odražala celotno podobo razsejanega tumorja. V vzorcu tekoče biopsije bi se lahko spremljalo cirkulirajoče tumorske celice, prosto tumorsko DNK, mikro RNK... Te metode so še v fazi raziskav, niso še standardizirane in validirane. Pričakujemo pa, da se bodo tehnične zmožnosti detekcije še izboljšale, da bo to postalo del rutinske obravnave bolnikov z rakom. Tako vidimo pomen tekoče biopsije pri zgodnji diagnozi raka, opredelitvi raka

za izbiro tarčnega zdravljenja, spremljanju po začetnem zdravljenju (minimalni ostanek bolezni), zgodnji diagnozi morebitne ponovitve, ko tumorja nobena od radioloških metod še ne zazna, spremljanju odziva na zdravljenje ponovitve (odgovor na terapijo, pojav rezistence...) (21) – slika 2.



Slika 2: Predstavitve poteka raziskav pri individualiziranem zdravljenju ('master protocol'). Povzeto po Biankin, Nature 201516.



Slika 3: Vloga tekoče biopsije (določanja proste tumorske DNK) pri diagnozi, zdravljenju in spremljanju raka bolezni (povzeto po Diaz in Bardelli, JCO 2014) (21).

## ZAKLJUČEK

Največ novosti pri zdravljenju raka dojke se obeta v sistemskeem zdravljenju. Zdravljenje se premika k vedno bolj individualiziranemu zdravljenju, kjer pričakujemo razmah tekoče biopsije in sprotnega spremljanja posnetka tumorja.

# NJENA ZGODBA

Darja Molan

V maju 2013 sem otipala bulico v notranjem spodnjem kvadrantu leve dojke. Stara sem bila 30 let, moja hči pa je takrat štela šele 10 mesecev. Bila sem samska mamica, s sveže pridobljenim nazivom univerzitetne diplomirane inženirke elektrotehnikе.

Ginekologu, ki je naslednji dan pogledal zatrdlino pod UZ, se ni zdelo nič sumljivega. Videl je »lepo okroglo, 0.8 cm veliko črno bulico«, za katero je verjel, da gre za vodno cisto. Ambulanta za bolezni dojč, kamor sem odnesla napotnico pod hitro, je poslala napačen datum, tako da sem dva meseca po prvem obisku, zopet obiskala ginekologa, da bi dobila novo napotnico, ki bi jo odnesla v drugo ambulanto za bolezni dojč. Ekipe prve je namreč odšla na kolektivni dopust, vseeno so mi dejali, da bom dobila nov datum, ko se čez dober mesec ponovno vrnejo v službo. Tega datuma še do danes nisem dobila. Ginekolog je zopet pogledal zatrdlino pod UZ. Takrat je merila že 2 cm. Prosila sem ga, da bi mi napisal napotnico pod nujno, pa je dejal, da je ta le za rakave bolnike, kar pa jaz sigurno nisem in da lahko trdi na svoje 30-letne izkušnje, da gre le za nedolžno vodno cisto.

Na srečo je novomeška ambulanta za bolezni dojč, kamor sem odnesla svojo drugo napotnico, delovala v skladu z navodili onkološkega inštituta, ki pravijo, da se mora vsako novonastalo zatrdlino obravnavati v dveh tednih. Že v samo enem tednu sem prišla do prvega, drugega pregleda in tudi diagnoze. Pri samo tridesetih sem zbolela za rakom dojke.

Že naslednji dan sem se pojavila pred vrati triaže Onkološkega inštituta v Ljubljani. Pristop je bil zelo profesionalen. Takoj so se mi posvetili in tri tedne kasneje, je bila moja bulica, premera 2,8 cm, po opravljeni kvadrantektomiji, odstranjena. Histološki izvid je pokazal trojno negativni duktalni karcinom gradusa 3, z medularnim podtipom. MiB 80%. K sreči je bila varovalna bezgavka negativna.

Kmalu sem izvedela, da je tak tip raka v velikih primerih značilen za bolnice z mutacijo BRCA. Moja ekipa na onkološkem inštitutu se je potrudila, da so me primerno pripravili na možnost, da bo rezultat genetskega testiranja pozitiven. Ob potrditvi v času med kemoterapijami, sem že vedela, da bom v izogib ponovnem primarnem raku opravila obojestransko mastektomijo. Kasneje, po 40. letu, pa tudi odstranila jajčnike. Testirali so tudi moje bližnje sorodnike.

Slabo leto po moji zadnji kemoterapiji, malce zatem, ko so moje ekspande po obojestranski mastektomiji zamenjali s silikonskimi vsadki, je moja mama zaradi BRCA mutacije odšla na preventivno odstranitev jajčnikov. Izkazalo se je, da je rak že prisoten v jajcevodih. Čakala jo je podobna pot kot mene dobro leto pred tem, mene pa so na hitro pripravili na dejstvo, da bo potrebno preventivno odstraniti jajcevode, saj naj bi po zadnjih raziskavah rak nastajal prav tam, potem pa se še širil na jajčnike. Ker je zbolela moja mama, se je možnost, da zbolim tudi sama, povečala na 50%. Marca 2015 so opravili tubektomijo, čez dobrih 5 let pa me čaka še ovariektomija.

Moja zgodba se zaenkrat razvija uspešno, trenutno ni videti, da bi prišlo do razsoja boleznι. Za mano so 4 operacije in 8 kemoterapij. Ob diagnozi sem bila zaradi velikosti tumorja postavljena v stadij 2A. Imam veliko srečo, da sem še vedno tukaj – nekaj zaslug pripisujem mojem borbenem značaju, nekaj novomeški ambulanti za bolezni dojč in moji ekipi na Onkološkem inštitutu Ljubljana, nekaj pa tudi višji sili. Globoko me žalosti dejstvo, da rak še vedno velja za bolezen starejših ljudi, mlajše bolnice pa smo velikokrat prepuščene same sebi. In to v času, ko smo ravno postale mame, nekatere pa do tega naziva sploh še niso prišle. Največkrat gre za agresivne sorte, zato vsak dan čakanja na diagnozo, zmanjša možnosti preživetja.

Odkar sem zbolela, se povezujem z mlajšimi in starejšimi bolnicami. Se izobražujem, izobražujem ter upam, da bom lahko nekaj spremenila. Da se bodo ženske zavedale, kako pomembno se je redno samopregledovati, saj je prav vsaka od njih lahko ogrožena – že zato, ker je ženska. Izdala sem tudi knjigo svojih blogov od dneva, ko sem prejela diagnozo, ki je v podporo bolnicam in svojcem. Žal je večina smrti med mlajšimi bolnicami posledica prepozne diagnoze. Največjo oviro največkrat predstavlja primarna raven, saj nekateri splošni zdravniki in ginekologi posedujejo premalo znanja glede raka dojk. Želim si, da bi se jih ustrezno izobrazilo, ambulate za boleznj dojk po Sloveniji pa preverjalo, če ravnaajo v skladu z navodili Onkološkega inštituta ter če so ustrezno opremljene s strokovno podkovanim osebjem in možnostmi preiskav, ki jih vsaka ambulanta potrebuje.



*Slika 1 (levo): slika s hčerko, nastala 1 teden po diagnozi, še pred operacijo dojke (avgust 2013)*

*Slika 2 (desno): slika je nastala po 4. kemoterapiji (december 2013)*



*Slika 3: slikano 3 leta po diagnozi (junij 2016)*



**CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNICE Z RAKOM DOJKE**

1. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2016.
2. Osnovni epidemiološki podatki o raku DOJKA (C50). [internet] Dosegljivo na: [http://www.slora.si/c/document\\_library/get\\_file?uuid=4e2f0c00-dfd0-4400-b2cdf261c9b181c9&groupId=11561](http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=4e2f0c00-dfd0-4400-b2cdf261c9b181c9&groupId=11561), januar 2016
3. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002; 7: 179-81.
4. NCCN Guidelines Version 1.2017 Breast Cancer Risk Reduction. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#breast](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast), januar 2017
5. Žakelj Primic M., Zadnik V., Žagar T. Rak dojke – zbolevnost, preživetje in dejavniki tveganja. Pacientke z rakom dojk - trendi in novosti / Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji, 40. strokovni seminar, Ljubljana 2013: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, 2013
6. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al, editors. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Luxembourg: European Commission. Office for Official Publications of the European Communities; 2006
7. DORA. Državni presejalni program za raka dojke. Dosegljivo na: <http://dora.onko-i.si/dokumenti/index.html>, januar 2016
8. Europa Donna. Slovensko združenje za boj proti raku dojk. Dosegljivo na: <http://www.europadonna-zdruzenje.si/>, januar 2016
9. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ljubljana 2002. Uradni list RS, št. 33-1391/2002: 1-11.
10. Dumitrescu R.G. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005? Journal of Cellular and Molecular Medicine. Volume 9, Issue 1, January 2005: 208-221.
11. ANTONIOU, A., PHAROAH, P. D., NAROD, S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003; 72, 1117–30.
12. Krajc M. Dedni rak dojke. Pacientke z rakom dojk - trendi in novosti / Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji, 40. strokovni seminar, Ljubljana 2013: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, 2013

13. Bizjak N. Rak dojke v nosečnosti. [Obzornik zdravstvene nege](#), 2011, letnik 45, številka 3, 223-5.
14. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3158–68.
15. Krajc M., Žakelj Primic M., Zakotnik M.J. Povzetek evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejanja in daignostike raka dojka. *ISIS*, junij 2016: 48-54.
16. Gareth D., Evans R., Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res*, 2007. 9(5): 213.
17. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Onkološki inštitut Ljubljana, 2014. Dosegljiva na: [http://www.onko-i.si/fileadmin/migrated/content\\_uploads/Smernice\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2014.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf), januar 2016.
18. Šmit M. Doživljanje žensk, obolelih za rakom dojke, in načini pomoči medicinskih sester. [Obzornik zdravstvene nege](#), 2004, letnik 38, številka 2, str. 159-65.
19. Bešič N. Bolnice r rakom dojke in rehabilitacija – vidik onkološkega kirurga. *Rehabilitacija*. 2008. Suppl 2: S68-72.

## RAK DOJKE ZA ZAČETNIKE

1. Takač I.: Osnove anatomije, fiziologije in patologije dojke. *Obzor Zdr N* 1996; 30: 193–196.
2. WHO classificatin of tumors of the breast
3. Robbins : Pathologic basis of disease

## PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA DOJK DORA

1. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana; 2015.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (editors). *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th ed. 2006.
3. Jarm K, Kadivec M, Hertl K. Izkušnje in novosti v slovenskem presejalnem programu za raka dojke DORA. *Gastroenterolog*, ISSN 1408-2756, 2016, letn. 20, supl. 2, str. 62-67.
4. Kadivec M, Kurir M, Jarm K, Mate K, Duratović Konjić A, Krajc M, Šval C. Letno poročilo o Državnem presejalnem programu za raka dojke DORA v letu 2015. Onkološki inštitut: Ljubljana, 2016.

## MITI IN RESNICE O RAKU DOJK

1. [http://www.slora.si/c/document\\_library/get\\_file?uuid=4e2f0c00-dfd0-4400-b2cd-f261c9b181c9&groupId=11561](http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=4e2f0c00-dfd0-4400-b2cd-f261c9b181c9&groupId=11561); dostop 30. 12. 2016
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer. Principle & Practice of Oncology*. 8th Ed. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams&Wilkins. 2008. pp: 1606-1609.
3. <http://ww5.komen.org/BreastCancer/BreastCancerRiskFactorsTable.html>
4. Fatma P. Turkoza, Mustafa Solakb, Ibrahim Petekayab, Ozge Keskinb, Neyran Kertmenb, Furkan Saricib, Zafer Arikb, Taner Babacanb, Yavuz Ozisikb, Kadri Altundagb. Association between

common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2016; 49:65-76.

5. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, Peccatori FA, Azim HA Jr. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 31:83-89.

6. Michels KB1, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(8):814-20.

7. Reeves GK, Kan SW, Key T, et al. Breast cancer risk in relation to abortion: results from the EPIC study. *International Journal of Cancer* 2006; 119(7):1741–1745.

8. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(11):1931-43.

9. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16(6):631-50.

10. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, Steck SE. Progestin and breast cancer risk: a systematic review.

11. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer.* 2016 Nov 26;7(15):2346-2359.

12. Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Andò S, Catalano S. Leptin, obesity and breast cancer: progress to understanding the molecular connections. *Cancer Epidemiol.* 2016; 42:1-8.

13. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155(1):3-12.-

14. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Deodorant use and breast cancer risk. *Epidemiology.* 2013 Jan;24(1):172.

15. Darbre PD, Mannello F, Exley C. Aluminium and breast cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology. *J Inorg Biochem.* 2013; 128: 257-61.

16. Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhathi N, Wisniewski TM, Arnold IM, Momoli F, Krewski D. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol.* 2014; 44 Suppl 4:1-80.

## **PRISTOPI K ZDRAVLJENJU RAKA DOJK**

1. Žgajnar J, Bilban-Jakopin C, Čufer T. Rak dojok. V: Novaković S (ur.) et al. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka.* 1.izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009, str 298-315.

2. Borštnar S et al. Šola raka dojok. Zbornik prispevkov. Združenje za senologijo, SZD. Ljubljana, maj 2016, str 46-56.

## VLOGA MEDICINSKEGA FIZIKA PRI OBSEVANJU DOJK

1. Khan, Faiz M in Gibbons, John P. Physics of radiation therapy. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
2. Daci, Lulzime in Partizan, Malkaj. Implementation of IMRT and VMAT using Delta4 phantom and Portal dosimetry as dosimetry verification tools. AIP Conference Proceedings, 2016, Vv. 1722, 1.
3. Jan, Van Dam in Ginette, Marinello. Methods For In Vivo Dosimetry In External Radiotherapy. Bruselj : ESTRO, 2006.
4. Andreo, P. in drugi. Absorbed Dose Determination In External Beam Radiotherapy. Dunaj : IAEA, 2000.

## PREVENTIVNO ODSTRANJEVANJE DOJK

1. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana Eirr, Register raka, Republike Slovenije.
2. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in medicine*. 2004;23(7):1111-30.
3. Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2004;9(3):221-36.
4. [http://www.onko-i.si/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/Smernice\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2014.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf).
5. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(6):1055-62.
6. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *British journal of cancer*. 2005;93(3):287-92.
7. Sigal BM, Munoz DF, Kurian AW, Plevritis SK. A simulation model to predict the impact of prophylactic surgery and screening on the life expectancy of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(7):1066-77.
8. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g226.
9. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Moller P, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International journal of cancer*. 2008;122(9):2017-22.
10. Headon HL, Kasem A, Mokbel K. The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures. *Archives of plastic surgery*. 2016;43(4):328-38.

11. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chagpar AB, Feldman SM, Hansen NM, et al. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(2):375-97.

12. Cemal Y, Albornoz CR, Disa JJ, McCarthy CM, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Part 2. The influence of changing mastectomy patterns on reconstructive rate and method. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;131(3):320e-6e.

## REKONSTRUKCIJA DOJKE PO ODSTRANITVI DOJKE

1. V. Zadnik, Rak v Sloveniji 2013, vol. [http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP\\_2013.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2013.pdf).

2. J. A. Sparano, "Breast Cancer Treatment Protocols," <http://emedicine.medscape.com/article/2006464-overview>., Dec. 2016.

3. M. L. Piper, L. J. Esserman, H. Sbitany, and A. W. Peled, "Outcomes Following Oncoplastic Reduction Mammoplasty: A Systematic Review," *Ann. Plast. Surg.*, vol. 76 Suppl 3, pp. S222-226, May 2016.

4. R. James, S. J. McCulley, and R. D. Macmillan, "Oncoplastic and reconstructive breast surgery in the elderly," *Br. J. Surg.*, vol. 102, no. 5, pp. 480-488, Apr. 2015.

5. A. A. Salibian, J. D. Frey, M. Choi, and N. S. Karp, "Subcutaneous Implant-based Breast Reconstruction with Acellular Dermal Matrix/Mesh: A Systematic Review," *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*, vol. 4, no. 11, Nov. 2016.

6. C. Healy and R. J. Allen, "The Evolution of Perforator Flap Breast Reconstruction: Twenty Years after the First DIEP Flap," *J. Reconstr. Microsurg.*, vol. 30, no. 02, pp. 121-126, Feb. 2014.

7. K. Yano et al., "Options for Immediate Breast Reconstruction Following Skin-Sparing Mastectomy," *Breast Cancer*, vol. 14, no. 4, pp. 406-413, 2007.

8. K. Rogelj, "3d sufrace lisposuction," in *Fellows in science 2013 INTERNATIONAL CONGRESS OF PLASTIC SURGERY*, Slovensko združenje plastičnih, rekonstrukcijskih in estetskih kirurgov.

9. U. Ahan, D. Bracun, K. Zivec, R. Pavlic, and P. Butala, "The use of 3D laser imaging and a new breast replica cast as a method to optimize autologous breast reconstruction after mastectomy," *Breast Edinb. Scotl.*, vol. 21, no. 2, pp. 183-189, Apr. 2012.

10. H. L. Headon, A. Kasem, and K. Mokbel, "The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures," *Arch. Plast. Surg.*, vol. 43, no. 4, pp. 328-338, Jul. 2016.

11. K. Rhiem and R. Schmutzler, "Impact of Prophylactic Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers," *Breast Care*, vol. 9, no. 6, pp. 385-389, Dec. 2014.

## ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE – DEDNI RAK

1. Onkološki inštitut Ljubljana: Genetsko svetovanje [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na [http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena\\_dejavnost/skupne\\_zdravstvene\\_dejavnosti/genetsko\\_svetovanje/](http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/)

2. Krajc M, Novaković S, Žgajnar J, Blatnik A, Škof E, Vrečar A, Klopčič N, Duratović Konjević A. Dedni rak dojke in/ali jajčnikov : ambulanta za onkološko genetsko svetovanje. Ljubljana: Onkološki

inštitut: = Institute of Oncology, 2016. 20 str., ilustr.

3. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

4. National Cancer Institute, Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional>.

5. Smernice zdravljenja raka dojk, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014 [http://www.onko-i.si/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/Smernice\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2014.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf).

6. Onkološki Inštitut Ljubljana. Informacijska zbiranka za paciente - dedni rak debelega črevesa in danke. Ljubljana, 2013.

7. Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal, VII.2016, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.

## **RAK DOJK NE IZBIRA STAROSTI**

1. Rak v Sloveniji 2013. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Pompe-Kirn V, Strojani P, Zadnik V, Zakotnik B, Žagar T, eds.. Ljubljana: Onkološki Inštitut-Register raka za Slovenijo, 2016.

2. Azim HA., Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. Breast Cancer Res. 2014;16: 427.

3. Borštnar S. Posebnosti zdravljenja raka dojk pri mladih ženskah. V: ZAVRŠNIK, Jernej (ur.). Bolezni dojke : [simpozij, Maribor 2014]. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, 2014, str. 289-293.

4. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014. [http://www.onko-i.si/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/Smernice\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2014.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf).

5. Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer 2012; 48(18): 3355-77.

6. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). Breast 2016; 26: 87-99.

7. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. Obstet Gynecol Surv. 2010; 65(12): 786-93.

## **MOŠKI IN RAK DOJKE**

1. Sverdlov RS, Barshack I, Bar Sade RB, et al. Genetic analyses of male breast cancer in Israel. Genetic testing 2000; 4: 313-7.

2. Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al. Male breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 73: 141–55.

3. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet 2006; 367: 595–604.

4. Tan TJ, Leong LC, Sim LS. Male breast carcinoma. Singapore Med J 2013; 54: 47–352.

5. Braunstein GD. Clinical features, diagnosis, and evaluation of gynecomastia. <https://>

[www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-evaluation-of-gynecomastia?source=search\\_result&search=gynecomastia%20male%20adult&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-evaluation-of-gynecomastia?source=search_result&search=gynecomastia%20male%20adult&selectedTitle=1~150)

6. Patten DK, Sharifi LK, Fazel M. New approaches in the management of male breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 309–14.
7. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management. *Oncol Rep* 2010; 24: 1115–20.
8. Perhavec A, Gazić B, Vidergar B, Matos E, Žgajnar J, et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Onkološki inštitut Ljubljana 2014.
9. Giunta G, Rossi M, Toia F, et al. Male breast cancer: Modified radical mastectomy or breast conservation surgery? A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 30: 89-92.
10. Bešič N. Moški z rakom dojke in genetsko svetovanje. *Onkologija* 2007; 2: 123-124.
11. Besic N, Cernivc B, de Grève J, et al. BRCA2 gene mutations in Slovenian male breast cancer patients. *Genet Test* 2008; 12: 203-9.

## **RAK DOJKE: KO POSEG NE GRE PO NAČRTU**

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si)
2. Dahlbäck C, Manjer J, Rehn M, Ringberg A. Determinants for patient satisfaction regarding aesthetic outcome and skin sensitivity after breast-conserving surgery. *World J Surg Oncol*. 2016 Dec 7;14(1).
3. Toss MS, Pinder SE, Green AR, Thomas J, Morgan DA, Robertson JF, Ellis IO, Rakha EA. Breast conservation in ductal carcinoma in situ(DCIS): what defines optimal margins? *Histopathology*. 2016 Nov 7. Review.
4. Rao R, Saint-Cyr M, Ma AM, Bowling M, Hatef DA, Andrews V, Xie XJ, Zogakis T, Rohrich R. Prediction of post-operative necrosis after mastectomy: a pilot study utilizing optical diffusion imaging spectroscopy. *World J Surg Oncol*. 2009 Nov 25;7:91
5. Boostrom SY, Throckmorton AD, Boughhey JC, Holifield AC, Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Incidence of clinically significant seroma after breast and axillary surgery. *J Am Coll Surg*. 2009 Jan;208(1).
6. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1959-72.
7. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer*. 2005 Jan 31;92(2):225-30.
8. Benditte-Klepetchko HC, Lutgendorff F, Kästenbauer T, Deutinger M, van der Horst CM. Analysis of patient satisfaction and donor-site morbidity after different types of breast reconstruction. *Scand J Surg*. 2014 Dec;103(4):249-55.

## ALTERNATIVNA MEDICINA IN RAK DOJKE

1. Raina H., Soni G, Jauhari N, Sharma N, Bharadvaja N (2014). Phytochemical importance of medicinal plants as potential sources of anticancer agents. *Turk J Bot* 38: 1027-1035
2. Unlu A, Nayir E, Kirca O, Ozdogan M. (2016). *Ganoderma Lucidum* (Reishi Mushroom) and cancer. *J BUON* 21(4): 792-798
3. Torkelson CJ, Sweet E, Martzen MR, Sasagawa M, Wenner CA, Gay J, Putiri A, Standish LJ (2012). Phase 1 Clinical Trial of *Trametes versicolor* in Women with Breast Cancer, *ISRN Oncology*, Article ID 251632, 7 page: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/251632>
4. Ferreira JFS (2004). *ARTEMISIA ANNUA L.: THE HOPE AGAINST MALARIA AND CANCER. Medicinal and Aromatic Plants: Production, Business & Applications. Proceedings of the Jan 15-17/2004 meeting. Mountain State University, Beckley*
5. Kramer JL (2015). Medical Marijuana for cancer. *Cancer J for Clinicians*, 65, 109-122.

## PSIHOLOŠKI VIDIKI RAKA DOJKE

1. Holland JC. NCCN Practice Guidelines for the Management of Psychosocial Distress, *Oncology* 1999; 13: 113-147
2. Schnoll RA, Harlow LL, Stolbach LL, Brandt U. A Structural Model of the Relationship among Stage of Disease, Age, Coping and Psychological Adjustment in Women with Breast Cancer. *Psychooncology* 1998; 7(2): 69-77
3. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10: 19-28
4. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JF. Breast cancer in younger women: Reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4184-93
5. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial Problems Among Younger Women With Breast Cancer. *Psychooncology* 2004; 13: 295-308
6. Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ, Meisler E, Esselstyn CB, Herman RE, et al. Partial Mastectomy and Breast Reconstruction: A Comparison of Their Effect on Psychosocial Adjustment, Body Image and Sexuality. *Cancer* 1995; 75: 54-64
7. Watson M, Greer S, Rowden L, et al. Relationship between emotional control, adjustment to cancer and depression and anxiety in breast cancer patients. *Psychooncology* 1991;21:51-57
8. Massie MJ, Holland JC. Overview of Normal Reactions and Prevalence of Psychiatric Disorders. In: Holland JC, Rowland JH, eds. *Handbook of Psycho-oncology*. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 273-82
9. Holland JC, Breitbart WS. *Psycho-oncology*. Oxford university press; 2015. p.134-38
10. Vickberg SMJ. Fears About Breast Cancer Recurrence. *Cancer Practice* 2001; 9(5): 237
11. Hutchison, S., Steginga, S.K., & Dunn, J. (2006). The tiered model of psychosocial intervention in cancer: A community based approach. *Psycho-Oncology*, 15(6), 541-6.



## RAK DOJKE - NOVOSTI, CILJI IN PRIHODNOST

1. <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/thehistoryofcancer/the-history-of-cancer-cancer-treatment-surgery>; dostop 2.1.2107

2. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1233-42.

3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1227-32.

4. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10):927-33.

5. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet.* 1896;2:104-7.

6. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, et al. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. *Lancet.* 1983; 2:450-4.

7. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976;294:405-10.

8. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG). *N Engl J Med.* 1988;319:1681-92.

9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659-72.

10. Slamon D, Eirmann W, Robert N et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): Abstr. 52.

11. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-52.

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

13. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn H-J & Panel members.

14. St. Gallen Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1736–1747.

15. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24: 2206e23.

16. <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/News-Articles/Precision-medicine-Evolving-trial-design-for-targeted-treatment>
17. Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015; 526: 361–370.
18. Tannock IF, Hickman JA. Limits to Personalized Cancer Medicine. *N Engl J Med* 2016; 375:1289-1294.
19. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/01/fact-sheet-investing-national-cancer-moonshot>
20. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/10/17/fact-sheet-vice-president-biden-delivers-cancer-moonshot-report>
21. Swanton C, Soria JC, Bardelli A, Biankin A et al. Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol* 2016; 27(8):1443-8.
22. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014; 32(6): 579-586.





Kongres so omogočili:



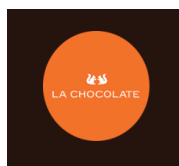
dotik  
življenja  
touch  
of life



Mestna občina  
Ljubljana



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE



Zahvaljujemo se tudi prof. dr. Urošu G. Ahčanu (Katedra za kirurgijo), prof. dr. Janezu Tomažiču (Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo), prof. K. G. v imenu Katedre za ginekologijo in porodništvo, MF ter Založbi Modrijan.

