

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Janez Žgajnar, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za kirurško onkologijo,

Povzetek

Zgodnji rak dojk pogosto najprej zdravimo kirurško. Zgodovinsko je razvoj zdravljenja potekal od obsežnejših posegov v smer manj invazivne kirurgije. V Sloveniji smo novosti v razvoju tudi soustvarjali in novosti hitro uvajali v klinično prakso. V kirurgiji raka dojk ločimo operacije dojke ter operacije področnih bezgavk. Pri tumorju v dojki želimo odstraniti celoten tumor skupaj z delom zdravega tkiva, t. i. varnostnim plaščem. Če je to mogoče in je obnem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se odločimo za ohranitev dojke. Pogosto je ob nekaterih indikacijah nujna odstranitev cele dojke, ki jo pogosto združimo z rekonstrukcijo. Netipne lezije dojk operiramo po predhodni slikovno vodeni lokalizaciji. V kirurgiji področnih bezgavk uporabljamo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk ali biopsijo varovalne bezgavke (angl. Sentinel). Če v varovalni bezgavki ni zasevkov ali pa so le-ti majhni oziroma jih je malo, lahko odstranitev vseh pazdušnih bezgavk opustimo. Indikacije za odstranitev vseh pazdušnih bezgavk se še naprej ožijo. V prihodnosti lahko pričakujemo nadaljnjo deeskalacijo kirurškega zdravljenja raka dojk.

Uvod

Kirurško zdravljenje raka dojk je del onkološke kirurgije in ga z njo povezuje skupen razvoj. Začetki sodobnega zdravljenja segajo v 19. stoletje in v prepričanju, da je rak vsaj sprva izključno lokoregionalna bolezen, je bilo tudi zdravljenje obsežno in mutilantno. Šele v drugi polovici 20. stoletja se je z drugačnim razumevanjem raka ter multidisciplinarno obravnavo zdravljenje prevesilo v manj obsežne posege. Spremenila se je tudi osnovna paradigma zdravljenja: iz maksimalnega, ki ga bolnik še prenese, v najmanj še potrebne za enak učinek zdravljenja. Pomemben je bil tudi razvoj minimalno invazivnih kirurških tehnik, ki so se uveljavile tudi v kirurgiji raka dojk.

V Sloveniji smo ves čas sledili razvoju zdravljenja v svetu s sorazmerno majhnim zaostankom, pogosto pa smo ta razvoj tudi soustvarjali. Letošnja 25-letnica ustanovitve Združenja za senologijo zanimivo sovпада z začetkom obdobja, ko smo v kirurško zdravljenje uvedli več novosti, predvsem izotopsko vodeno kirurgijo. V pričujočem prispevku si zato na kratko oglejmo zgodovino kirurškega zdravljenja raka dojk in nekatere izzive v prihodnje. V tem prispevku izpostavljam nekatere mejnike kirurškega zdravljenja v Sloveniji.

Kratek pregled razvoja kirurškega zdravljenja raka dojk

Začetnik sodobnega kirurškega zdravljenja raka dojk je William Halsted, ki je leta 1895 opisal t. i. radikalno mastektomijo, ki je bila skladna s takratnim pojmovanjem raka kot lokoregionalne bolezni. Radikalna mastektomija obsega izrez celotne dojke, ki vključuje tudi kožo dojke, regionalnih bezgavk v pazduhi in med prsnima mišicama, vključno z limfatičnimi potmi. Zaradi prepričljivih rezultatov se je Halstedova mastektomija ohranila kot zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojk več desetletij. Kasneje so preizkušali še obsežnejše operacije, t. i. razširjeno radikalno mastektomijo, z odstranitvijo bezgavk ob prsnici, kamor tudi vodijo limfni vodi iz dojke, ki pa niso dosegle boljšega preživetja bolnic, zato so jih opustili.

Počasi se je pričel uveljavljati drugačen pogled na raka dojk. Če torej obsežnejše kirurško zdravljenje ni izboljšalo preživetja bolnic, pa bi morda enako preživetje dosegli z manj obsežnimi kirurškimi posegi. Tako so radikalno mastektomijo pričeli opuščati, zlati standard pa je postala t. i. modificirana radikalna mastektomija (MRM), pri kateri odstranimo dojko skupaj s pazdušnimi bezgavkami, ohranimo pa obe prsni mišici. Uveljavitev nove, biološke teorije o raku dojk (Fisherjeva hipoteza), ki je temeljila na biologiji bolezni in je predvidevala, da je prognoza bolezni odvisna od pojava zasevkov v oddaljenih organih ter ni odvisna od obsežnosti lokoregionalnega zdravljenja, je odprla pot k ohranitvi organa, dojke. Dojko lahko varno ohranimo, če jo obenem tudi obsevamo. Danes veljavni koncept, ko govorimo o raku dojk, pa je t. i. hipoteza *spectrum*, ki predpostavlja, da je rak dojk krovni pojem za cel spekter različnih bolezni, ki se vklaplajo na eni strani v Halstedov in na drugi v Fisherjev koncept, velika večina pa jih je neke vmes, čemur poizkušamo vse bolj individualno tudi prilagoditi zdravljenje.

Skozi čas se je spreminjal tudi kirurški pristop do področnih bezgavk. Odstranitev pazdušnih bezgavk je bila zlati standard kirurškega zdravljenja raka dojk, predvsem zaradi svojega prognostičnega pomena.

V času ustanovitve Združenja za senologijo je bila v svetu in v Sloveniji izbira kirurških posegov sorazmerno skromna, čeprav smo že brali o prihajajočih novostih. »Delovni konj« sta bila MRM in kvadrantektomija z aksilarno disekcijo (QUAX); kvadrantektomija je eno (najstarejše) od številnih različnih poimenovanj za odstranitev dela dojke. Sorazmerno redko smo uporabljali metodo lokalizacije netipnih sprememb z žico, zelo malo je bilo tudi rekonstrukcij dojk.

Principi kirurškega zdravljenje raka dojk danes

Večino nerazsejanih rakov dojk zdravimo kirurško. Tako naj bi omogočili lokalni nadzor bolezni, pridobili tkivo za dokončno diagnozo, določili lokoregionalni

obseg bolezni in poizkusili doseči ozdravitev. Zgodnji rak dojk (stadij I in II) običajno zdravimo najprej kirurško, čeprav pogosto vrstni red zamenjamo in najprej zdravimo sistemsko (z zdravili): slednje velja, kadar razmerje velikosti tumorja in dojke ne omogoča ohranitve dojke ali pri določenih podtipih raka dojk stadija II (trojno negativni ali HER2-pozitivni tumorji). Pri raku dojk stadija III praviloma pričnemo s sistemskim zdravljenjem. Kirurško zdravljenje raka dojk je sestavljeno iz operacij dojke in operacij področnih bezgavk.

Kdaj ohranitev dojke in kdaj mastektomija

Namen kirurškega zdravljenja raka dojk je odstranitev tumorja skupaj z delom zdravega tkiva, tako imenovanim varnostnim plaščem. Če je to tehnično mogoče in je obenem preostanek dojke estetsko sprejemljiv, se kirurg odloči za ohranitev dojke. Pogosto pa radikalnosti operacije ne moremo zagotoviti drugače kot z odstranitvijo cele dojke, kar je še zlasti pogosto pri velikih tumorjih (pomembno je zlasti razmerje med velikostjo tumorja in dojke) ali kadar ima bolnica v dojki v različnih kvadrantih več kot en tumor.

Poznamo številna poimenovanja za odstranitev le dela dojke, v sodobni kirurgiji uporabljamo izraz »široki izrez tumorja v zdravo« (angl. wide local excision). S tem odstranimo tumor s plaščem zdravega tkiva. Trenutno velja konsenz, da je za invazivnega raka dovolj, če le raka mikroskopsko ni v kirurškem robu. Če želimo s to tehniko doseči zelo dober estetski rezultat, moramo zelo natančno načrtovati kirurški poseg. Pri tem uporabljamo tehnike t.j. onkoplastične kirurgije.

Odstranitev cele dojke (s tujko mastektomija) je bila dolga desetletja edina kirurška tehnika zdravljenja raka dojk. Čeprav je danes prevladujoča operacija v zdravljenju raka dojk ohranitev dojk, je tudi danes mastektomija ob pravilnih indikacijah zelo pogosto izbrana kirurška možnost. Iz različnih razlogov se delež mastektomij celo spet povečuje, in sicer predvsem zaradi pretirane uporabe MRI dojk v diagnostiki pred začetkom zdravljenja, zaradi profilaktičnih mastektomij tudi pri sporadičnih rakih in vse boljših možnosti rekonstrukcij dojk po mastektomijah. Poznamo več tipov mastektomij. Pri enostavni mastektomiji kirurg odstrani žlezno-maščobno tkivo dojke, z ovojnico velike prsne mišice ali brez nje, ter večino kože s kolobarjem in bradavico. Kasneje se je z razvojem rekonstruktivnih tehnik pojavila mastektomija z ohranitvijo kože (ang. skin sparing mastectomy), pri kateri še vedno odstranimo žlezno-maščobno tkivo s kolobarjem in bradavico. V zadnjem času čedalje več uporabljamo mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice (ang. nipple sparing mastectomy), pri kateri odstranimo samo žlezno-maščobno tkivo dojke ter ohranimo kožo dojke s kolobarjem in bradavico. Slednja omogoča estetsko lepšo rekonstrukcijo in je onkološko varna.

Kirurgija področnih bezgavk

Rak dojke pogosto zaseva v področne bezgavke. Med področne bezgavke štejemo: pazdušne bezgavke, bezgavke ob a. mamariji interni, bezgavke med obema prsnima mišicama ter supraklavikularne bezgavke. Podatek o morebitnih zasevkih v področnih bezgavkah je pomemben tako za prognozo bolezni kot za izbiro dodatnega zdravljenja. Danes je pozornost usmerjena v glavnem v pazdušne bezgavke. Odstranitev pazdušnih bezgavk pušča namreč resne trajne posledice, kot so: omejena gibljivost rame, motena občutljivost kože v pazduhi, morebitno otekanje roke (limfedem), večja občutljivost cele roke za okužbe in kronične bolečine. Zato se pri bolnicah, ki zasevkov nimajo, poizkušamo izogniti nepotrebnim odstranitvi vseh bezgavk. To je postalo možno s posebno kirurško tehniko, ki se imenuje odstranitev prve bezgavke (imenovane tudi varovalna bezgavka) ali angleško *sentinel node biopsy*, ki se je pojavila sredi 90. let prejšnjega stoletja.

Biopsija prve ali varovalne bezgavke (angl. sentinel) je bila v Sloveniji uvedena l. 1998

Biopsija varovalne bezgavke temelji na predpostavki, da prva bezgavka, v katero teče limfa iz tumorja, natančno napoveduje navzočnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Pri tej operaciji odstranimo samo prvo bezgavko/prve bezgavke (v povprečju odstranimo dve), v katero priteka limfa iz tumorja in jo pošljemo na patohistološki pregled. Če v njej ni zasevkov, lahko s približno 95-% zanesljivostjo trdimo, da jih tudi v drugih pazdušnih bezgavkah ni in zato drugih pazdušnih bezgavk ni potrebno odstranjevati. Na ta način bistveno zmanjšamo posledice odstranitve pazdušnih bezgavk pri bolnicah, ki od tega ne bi imele nobene koristi.

V svetu so se pojavile številne različne tehnike, s katerimi identificiramo in najdemo varovalno bezgavko. Na OI Ljubljana in kasneje drugod v Sloveniji smo uvedli dvojno amsterdamsko metodo (sprva intratumorsko injiciranje) z uporabo radioizotopa ^{99}Tc , vezanega na nanokoloid, ter Patentnega modrila. Nanokoloid je ravno pravšnje velikosti, da potuje po limfnih žilah do bezgavk, kjer se kopiči. Varovalno bezgavko lahko grobo lociramo s predoperativno limfoscintigrafijo. Dokončno jo najde kirurg pri operaciji z uporabo ročne gama kamere. Enako tehniko so uvedli v UKC Maribor leta 2004 in v SB Nova Gorica 2005.

Kirurgija netipnih lezij dojke

Z uvedbo presejalne mamografije se je močno povečalo odkrivanje rakov še v t. i. predklinični fazi, ko je bolezen še netipna. Kirurško zdravljenje netipnih

lezij dojke je tehnično in organizacijsko zahtevno in zahteva multidisciplinaren pristop različnih strokovnjakov, zato se lahko izvaja le v ustanovah, kjer je na voljo primeren tim strokovnjakov in potrebna oprema. Pri operacijah netipnih lezij dojke (za diagnostičen ali za terapevtski namen) uporabljamo specialne metode. Če želimo namreč odstraniti netipno spremembo, jo moramo pred operacijo označiti pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI-kontrolo. Opisane so številne tehnike za lokalizacijo netipnih tumorjev: injiciranja modrega barvila ali oglja, uporaba posebne žice za lokalizacijo, lokalizacije z radioizotopom, v novjšem času tudi s feromagnetnimi delci ali radarsko lokalizacijo. Lokalizacija z žico je v svetu še vedno danes najpogostejša tehnika, ki se uporablja po svetu. V nekaterih centrih za pomoč pri odstranjevanju netipnih solidnih tumorjev uspešno uporabljajo tudi intraoperativno ultrazvok.

Lokalizacija netipne lezije z izotopom (ROLL) je bila v Sloveniji uvedena leta 2001

Na OI smo se po analizi lastnih podatkov odločili, da bo naša standardna metoda ROLL, ki je bila razvita v Milanu in prvič uporabljena pri nas leta 2001. Pri tej tehniki kirurg s pomočjo ročne gama kamere odstrani označeno radioaktivno tkivo dojke. Omenjena tehnika je v primerjavi z lokalizacijo z žico za kirurga tehnično enostavnejša in po naših podatkih omogoča manjše vzorce.

Za operacije neinvazivnih rakov ali za diagnostične operacije uporabljamo z nizko dozo ^{99}Tc označeni makroalbumin, ki ostane na mestu, kamor je bil vbrizgan.

Modifikacija metode za netipne invazivne rake smo razvili in objavili leta 2003

Prilagojeno tehniko operacij netipnih rakov uporabljamo pri majhnih, netipnih invazivnih rakih, ko je potrebna tudi biopsija prve bezgavke. V tem primeru uporabljamo za označevanje enak koloid (nanokoloid), kot ga uporabljamo za biopsijo prve bezgavke: z radioaktivnim ^{99}Tc označen nanokoloid, ki (za razliko od makroalbumina) potuje po mezigovnicah do prve bezgavke.

Opuščanje odstranitve pazdušnih bezgavk tudi pri najdenih zasevkih v prvi bezgavki

Razvoj minimalno invazivnega kirurškega zdravljenja raka dojke gre naprej. Po uveljavitvi biopsije varovalne bezgavke smo še vedno odstranjevali vse pazdušne bezgavke pri vseh bolnicah, kjer smo našli kakršnekoli (tudi zelo

drobne) zasevke v varovalni bezgavki. Rezultati raziskav so pokazali, da lahko odstranitev pazdušnih bezgavk varno opustimo vselej, kadar je zasevek manjši od dveh milimetrov; pri ohranitvi dojke (ki ji sledi obsevanje) pa tudi, če najdemo zasevke večje od dveh milimetrov, da le niso prizadete več kot dve bezgavki in da zasevek ne prerašča kapsule bezgavke.

V nekaterih kliničnih okoliščinah lahko disekcijo pazdušnih bezgavk pri pozitivnih sentinel bezgavkah nadomestimo z obsevanjem.

Biopsija prve bezgavke po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju

Razvoj gre naprej predvsem v opuščanje odstranitve vseh pazdušnih bezgavk pri bolnicah po predoperativnem sistemskem zdravljenju. Še posebej je zanimiva skupina bolnic, pri katerih smo pred začetkom sistemskega zdravljenja dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah, po zdravljenju pa tumorskih celic ne najdemo več. Kirurški pristop do teh bolnic je še predmet potekajočih raziskav. Zdi se, da tudi v tem primeru lahko varno opustimo odstranitev vseh pazdušnih bezgavk, če smo uporabili dvojno metodo (izotop in modrilo), če smo odstranili vsaj tri sentinel bezgavke in v sentinel bezgavkah po končanem sistemskem zdravljenju ne najdemo zasevkov. Varna je tudi kombinacija biopsije prve bezgavke in uporaba katere od metod ciljne odstranitve pozitivnih bezgavk (označenih pred sistemskim zdravljenjem), t.i. »targeted axillary dissection«.

Prihodnost kirurškega zdravljenja – odgovori, na katere čakamo

Prihodnost lahko v veliki meri opišemo z eno besedo: deeskalacija kirurškega zdravljenja.

Opustitev biopsije prve bezgavke

Že dolgo čakamo objavo italijanske raziskave SOUND, v kateri primerjajo pri tumorjih do velikosti 2 cm in ultrazvočno negativnimi bezgavkami dosedanje rutino z biopsijo sentinel bezgavk ter opustitvijo biopsije. Predvidevamo, da pri teh bolnicah lahko biopsijo prve bezgavke varno opustimo.

Opustitev disekcije pazdušnih bezgavk pri makrozasevkih v sentinel bezgavkah in po mastektomiji

Poteka več raziskav, ki preučujejo opustitev disekcije v opisanih pogojih. Doslej imamo namreč podatke za bolnice po ohranitveni operaciji, po mastek-

tomiji pa moramo opraviti disekcijo pazdušnih bezgavk ali pazduho obsevati.

Zamenjava disekcije pazdušnih bezgavk pri metastaskih sentinel bezgavkah po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju z obsevanjem

Danes je standardno zdravljenje v opisanih okoliščinah kirurška odstranitev pazdušnih bezgavk, podobno kot obsevanje lahko uporabimo, kadar najprej zdravimo kirurško. Potekata dve raziskavi, ki preučujeta, ali lahko obsevanje varno zamenja kirurgijo in obenem omogoči manj posledic zdravljenja.

Opustitev kirurškega zdravljenja pri prognostično ugodnih neinvazivnih rakah

Neinvazivni raki so pogosto indolentna bolezen, ki ne bi zahtevala zdravljenja. Žal danes še ne zmoremo zanesljivo ločevati med tistimi, ki jih je potrebno zdraviti, in tistimi, ki jih ni potrebno. Potekajo raziskave, ki preučujejo, ali je v prognostično ugodnih skupinah zdravljenje mogoče varno opustiti.

Opustitev kirurškega zdravljenja v nekaterih okoliščinah po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju

Vse pogostejše ugotavljamo, da je ob neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju prišlo do popolnega patohistološkega odgovora, kar pomeni, da v ležišču tumorja ni več vitalnih tumorskih celic. Zato se postavlja vprašanje, ali je kirurška odstranitev v teh primerih sploh potrebna. Težava je v dovolj zanesljivi korelaciji med klinično, radiološko in igelno biopsijo ter kirurško biopsijo. Potekajo raziskave, pri katerih bolnicah bi operacijo po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju lahko opustili.

Zaključek

Kirurško zdravljenje vsekakor ostaja eden od temeljnih stebrov zdravljenja raka dojke. Njegova vloga je različna glede na anatomske stadij in biologijo bolezni. Opazujemo lahko razvoj v vse bolj vsaki bolnici posebej prilagojeno zdravljenje, ki mu sledi tudi kirurgija. In prav zato sodi kirurško zdravljenje raka dojke v specializirane ustanove z multidisciplinarno obravnavo ter vsem znanjem in zahtevano opremo.

Literatura

1. Bešić N, Žgajnar J, Hočevar M, Renner M, Frković Grazio S, Snoj N, Lindtner J: Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. Eur Radiol 12:11,2684-2689, 2002.
2. Čas Sikošek N, Dovnik A, Arko D, Takač I. The role of intraoperative ultrasound in breast-conserving surgery of nonpalpable breast cancer. Wien Klin Wochenschr 2014; 126: 90-94.

3. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 297–305.
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumenkrantz PW et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; 305: 569–75.
5. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497–555.
6. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
7. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_dijagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
8. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, Veronesi P, Viale G, Veronesi U. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86: 522–5.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguiar M, Marubini E. 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: 1227–32.
10. Wylde Lynda, Marcopoulos Christos, Leidenius Marjut, Senkus-Konefka Elzbieta (eds). *Breast cancer management for surgeons : a European multidisciplinary textbook*. Cham: Springer International Publishing. 2018
11. Zgajnar J, Besic N, Frkovic-Grazio S, Hocevar M, Videgar B, Renner M, Lindtner J. Radioguided excision of the nonpalpable breast cancer and simultaneous sentinel lymphnode biopsy using a single radiopharmaceutical: an original approach to accurate administration of the blue dye. *J Surg Oncol* 2003; 83: 48–50.
12. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Schwarzbartl-Pevce A, Schweiger E, Besic N: Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma*, 2004, letn. 51, št. 5, str.385-389.
13. Žgajnar J, Bešić N, Frković Grazio S, Hočevár M, Videgar B, Renner M, Lindtner J: Radioguided excision of the nonpalpable breast cancer and simultaneous sentinel lymphnode biopsy using a single radiopharmaceutical: an original approach to accurate administration of the blue dye. *J Surg Oncol* 83:1,48-50, 2003.
14. Žgajnar, Janez. *Kirurško zdravljenje raka dojk. V: TAKAČ, Iztok (ur.), ARKO, Darja. Ginekološka onkologija. 1. izd. Maribor: Univerzitetna založba Univerze, 2020. Str. 809-816*