

# POSEBNOSTI ZDRAVLJENJA RAKA DOJKE PRI MLADIH ŽENSKAH

**Dr. Simona Borštnar, dr. med.**

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

Pet odstotkov bolnic z rakom dojke je mlajših od 40 let. Zaradi pomika rodnega obdobja v višjo starost narašča število bolnic, ki zbolijo, preden rodijo otroke. Rak dojke se razvije pri eni na 3000 nosečnic in je najpogostejši rak v nosečnosti.

Pri mladih bolnicah je pogosteje prisotna mutacija gena BRCA 1 in gena BRCA 2. Rak dojke je pri mladih bolnicah agresivnejši. Starost 35 let in manj je vključena v St.Gallenska priporočila zdravljenja operabilnega raka dojke kot neugoden napovedni dejavnik izhoda bolezni. Izbor dopolnilnega sistemskega zdravljenja, ki je lahko citostatsko, hormonsko in biološko, je prilagojen vsaki posamezni bolnici in je odvisen predvsem od bioloških značilnosti tumorja. Večina neželenih učinkov kemoterapije ni odvisnih od starosti. Pri mladih bolnicah pa lahko kemoterapija povzroči spremembe v menstrualnem ciklusu zaradi delovanja na jajčnike. Neželeni učinki hormonske terapije so posledica znižanja ravni estrogenov v krvi in so pri mladih bolnicah izrazitejši. Nastanejo lahko vročinski oblivi, potenje, zmanjšana spolna sla, motnje koncentracije, razdražljivost, depresija, suha nožnica in boleči spolni odnosi. Nosečnost in porod ne spremenita prognoze bolnic, ki so se v preteklosti zdravile zaradi karcinoma dojke.

**Ključne besede:** rak dojke, mlade bolnice, premenopavza, nosečnost, neželeni učinki sistemskega zdravljenja

## Uvod

Pogostost raka dojke narašča s starostjo, vendar pa lahko tudi mlade ženske zbolijo za rakom dojk. Približno 5 % bolnic z rakom dojke je mlajših od 40 let (1). V Sloveniji je bilo med 1084 bolnicami, ki so za rakom dojke zbolele v letu 2005, 61 mlajših od 40 let (2). Ker se rodno obdobje pomika v višjo starost, rojeva se po tridesetem ali celo štiridesetem letu, narašča tudi število bolnic, ki so zbolele, še preden so si ustvarile družino in rodile.

## **Posebnosti raka dojk pri mladih ženskah**

Pri mladih bolnicah je pogosteje prisotna mutacija genov BRCA 1 in BRCA 2, gre torej pogosteje za tako imenovani »dedni« rak (3). Odkrivanje raka dojk pri mladih ženskah je težje, ker so dojke drugačne, gostejše strukture. Zatrddline se težje zatipajo. Mnogokrat mlade ženske zanemarijo morebitno zatrdlino ali spremembo v dojki z mislijo, da je verjetno to benigna sprememba, ki bo izginila sama po sebi, kar lahko privede do razmeroma pozne postavitve diagnoze in s tem do odloga začetka zdravljenja.

Glede na znane izsledke mnogih kliničnih raziskav vemo, da je pri mladih ženskah rak dojke agresivnejši. V večjem deležu kot pri starejših bolnicah je to hormonsko neodvisen rak (4).

## **Zdravljenje raka dojk pri mladih ženskah**

Starost 35 let in manj je vključena v St.Gallenska priporočila kot neugoden napovedni dejavnik izhoda bolezni (5). Vse bolnice z zgodnjim, operabilnim rakom dojke poleg operacije potrebujejo tudi dopolnilno sistemsko zdravljenje. Izbor tega je odvisen predvsem od bioloških značilnosti tumorja, pa tudi od samega obsega bolezni in od morebitnih spremljajočih bolezni. Bolnice s hormonsko odvisnim rakom dojke, teh je približno dve tretjini, morajo biti zdravljene z dopolnilno hormonsko terapijo, največkrat v kombinaciji z zdravili, ki vplivajo na delovanje jajčnikov (t. i. medikamentozna ovarijska kastracija), in pa antiestrogena tamoksifena. Prvo zdravilo, agonist LHRH (luteinizirajoče hormone sproščujoči tumor), zavre sproščanje LHRH iz možganov. Ta hormon ima sicer vlogo spodbujanja nastajanja estrogenov v jajčnikih. Ker tega spodbujanja ni več, nivo estrogenov v krvi pade. Zdravilo se daje v obliki podkožnih injekcij 1x mesečno. Enak učinek, ki pa je nepovraten, trajen, dosežemo tudi z odstranitvijo ali obsevanjem jajčnikov. Ta dva načina hormonskega zdravljenja prav zaradi tega pri mladih ženskah redko uporabljamo. Antiestrogen tamoksifen zasede receptorje za estrogene v tumorskih celicah. Bolnice ga jemljejo v obliki tablet. Del bolnic s hormonsko odvisnimi raki, predvsem tiste s slabo diferenciranimi, velikimi tumorji ali zasevki v pazdušnih bezgavkah, pa potrebujejo tudi kemoterapijo. Bolnice s hormonsko neodvisnim rakom dojke praviloma potrebuje dopolnilno kemoterapijo. Približno petina bolnic ima prekomerno izražen receptor HER-2 na tumorskih celicah. Večina teh bolnic potrebuje poleg kemoterapije in v primeru hormonske odvisnosti hormonske terapije tudi tarčno zdravljenje, usmerjeno proti temu receptorju, z biološko terapijo z trastuzumabom.

## **Neželeni učinki sistemskega zdravljenja pri mladih ženskah**

Mnogo mladih žensk se težje spopade z neželenimi učinki zdravljenja v primerjavi z ženskami v menopavzi. Bolezen jih prizadene na vrhuncu življenjske moči, sredi vzpona kariere. Vpliv na samopodobo in spolno življenje je še izrazitejši in bolj moteč kot pri starejših bolnicah.

Večina neželenih učinkov kemoterapije je neodvisna od starosti. To so: slabost, bruhanje, izguba apetita, sprememba okusa in vonja, okvara sluznic, motnje prebave, bolečine v mišicah in sklepih, kožne spremembe, delovanje na kostni mozeg, dovzetnost za okužbe, izguba las, spremembe nohtov, utrujenost, kognitivne motnje in drugi.

Pri mladih bolnicah pa lahko kemoterapija poleg zgoraj naštetih neželenih učinkov povzroči spremembe v menstrualnem ciklusu in s tem povezane neželene učinke. Neredne menstruacije ali izostanek menstruacije med kemoterapijo so posledica zavrtega delovanja jajčnikov zaradi kemoterapije. Ali bodo bolnici izostale menstruacije, je odvisno od vrste in trajanja kemoterapije, od starosti bolnice ob začetku kemoterapije in od nekaterih individualnih razlik. Pred začetkom kemoterapije ne moremo napovedati, ali bo bolnica izgubila menstruacijo ali ne. Nekatere izgubijo menstruacijo med zdravljenjem in se jim nato povrne takoj po končanem zdravljenju, nekaterim šele po letu dni ali celo po več letih po zaključku zdravljenja.

Med zdravljenjem nikakor ni priporočljivo zanositi, zato morajo bolnice z redno menstruacijo v času zdravljenja uporabljati zanesljive metode kontracepcije.

Bolnice izgubijo menstruacijo tudi pri zdravljenju s hormonsko terapijo, ko z zdravljenjem znižujemo raven estrogenov v krvi, kar pravzaprav pri hormonsko odvisnih rakih tudi želimo doseči.

Najpogostejši neželeni učinki so vročinski oblivi, potenje in zmanjšana spolna sla. Prav pri mladih ženskah so ti neželeni učinki izrazitejši in bolj moteči. Pogostokrat se tem težavam pridružijo še motnje koncentracije, razdražljivost, depresija. Poveča se lahko telesna teža. Nožnica postane suha, spolni odnosi pa boleči.

## **Rak dojke med nosečnostjo in dojenjem**

Rak dojke se razvije pri eni na 3000 nosečnic in je najpogostejši rak v nosečnosti. Povprečna starost bolnic z rakom dojke med nosečnostjo je med 32-38 let (6). Glede na višanje starostne meje prve nosečnosti je pričakovati višanje incidence raka dojke v nosečnosti.

Dojke so med nosečnostjo povečane in občutljivejše. Te spremembe so lahko vzrok tega, da je težje zatipati in odkriti morebitne tumorske spremembe, kar lahko odloži čas do postavitve diagnoze in od začetka zdravljenja. Tumorje tako v povprečju najdemo v

višjem stadiju v primerjavi z raki nenosečih bolnic v isti starostni skupini (7). Pomembno je, da si ženske v nosečnosti redno samopregledujejo dojke, pregled dojk pa mora biti tudi del rednih pregledov pri ginekologu med nosečnostjo in dojenjem. Če se odkrije sprememba v dojki, je nujna nadaljnja diagnostika z ultrazvokom dojk in biopsija sprembe v dojki. Izvedbo preiskav, ki jih običajno uporabljamo za določitev razširjenosti bolezni, moramo med nosečnostjo skrbno pretehtati. Izotopne preiskave, kot sta scintigrafija skeleta in rentgensko slikanje, v nosečnosti odsvetujemo, saj lahko škodujejo plodu. Take preiskave v prvem trimesečju nosečnosti lahko povzročijo kongenitalne okvare, duševno zaostalost in večje tveganje za razvoj raka pri otroku.

Preživetje bolnic z rakom dojke v nosečnosti je slabše kot pri drugih mladih ženskah iste starosti, predvsem na račun pozno odkritega in s tem večkrat lokalno napredovelega raka (8).

Pri zgodnjih rakah dojke je podobno kot pri ženskah, ki niso noseče, potrebno kirurško zdravljenje, bodisi odstranitev cele dojke bodisi odstranitev dela dojke z obsevanjem, ki pa mora biti odloženo na čas po porodu. Če je potrebno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo, je to izvedljivo, vendar ne v prvem trimesečju nosečnosti. V prvih treh mesecih namreč lahko kemoterapija škodljivo vpliva na plod (9–12). Podatki o varnosti hormonske terapije s tamoksifenom med nosečnostjo so skopi, tako da je treba to zdravljenje med nosečnostjo skrbno pretehtati ali pa ga odložiti na čas po porodu (13). Prekinitev nosečnosti ne spremeni prognoze bolezni (7, 14, 15).

Če je rak dojke odkrit po porodu, med dojenjem in je potrebna operacija, je smiselno zavreti izločanje mleka. S tem se doseže zmanjšanje velikosti in prekrvavljenosti dojk. Prekinitev izločanja mleka je priporočljiva tudi med kemoterapijo, sta se nekateri citostatiki izločajo v materino mleko. Porodnice na kemoterapiji naj zato ne dojijo.

## **Nosečnost in porod po zdravljenju raka dojke**

Nosečnost in porod ne spremenita prognoze bolnic, ki so se v preteklosti zdravile zaradi karcinoma dojke. Prvi dve leti po končanem zdravljenju ne priporočamo nosečnosti. To pa predvsem zato, ker so ponovitve raka dojke najpogostejše v prvih dveh letih, morebitna ponovitev pa bi lahko vplivala na odločitev o zanositvi (10, 15–19).

## **Zaključek**

Rak dojke pri mladih ženskah ni pogost, vendar pa zahteva vso našo pozornost tako pri zgodnjem odkrivanju kot pri pravilnem zdravljenju. Bolezen prizadene samopodobo bolnice, prekriža njene načrte pri načrtovanju povečanja ali celo ustvarjanja družine in zmoti ritem gradnje njene poklicne kariere. Bolnici moramo ponuditi najboljše možno zdravljenje raka in ji pri spopadanju z boleznijo in z neželenimi učinki le-tega stati ob

strani. Po zaključenem zdravljenju lahko bolnice ponovno načrtujejo otroke in iščejo nove izzive v življenju in poklicu.

## Literatura:

1. Hankey BF, Miller B, Curtis R et al. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;(16): 7-14.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki Inštitut-Register raka za Slovenijo, 2008.
3. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, et al. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279(12):922-929.
4. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, Cangiarella J, Guth AA. Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg.* 2008 Jun;206(3):1193-203.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights. International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583.
6. Hoover HC Jr: Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1990; 70 (5): 1151-63.
7. Clark RM, Chua T: Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989; 1 (1): 11-8.
8. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67 (4): 869-72.
9. Kal HB, Struikmans H: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6 (5): 328-33.
10. Gwyn K, Theriault R: Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Huntingt)* 2001; 15 (1): 39-46.
11. Nettleton J, Long J, Kuban D, et al.: Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (3): 414-8.
12. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, et al.: Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131 (1): 108-10.
13. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K: Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy-case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80 (3): 405-8.
14. Hoover HC Jr.: Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1990; 70 (5): 1151-63.
15. Rugo HS: Management of breast cancer diagnosed during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4 (2): 165-73.

16. Kroman N, Mouridsen HT: Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast* 2003; 12 (6): 516-21.
17. Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, et al.: Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996; 53 (6): 471-5.
18. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al.: Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (6): 1671-5.
19. Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al.: Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87 (7): 3045-52.