

NUSPOJAVE KOD LIJEČENJA RAKA DOJKE U KLINIČKOJ PRAKSI

Vidmar, Ariana

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:038288>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Ariana Vidmar

NUSPOJAVE KOD LIJEČENJA RAKA DOJKE U KLINIČKOJ PRAKSI

Završni rad

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
UNDERGRADUATE STUDY OF RADIOLOGIC TECHNOLOGY

Ariana Vidmar

SIDE EFFECTS OF BREAST CANCER TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE

Undergraduate Thesis

Rijeka, 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ingrid Belac Lovasić, dr. med.

Završni rad obranjen je dana _____ na Fakultetu zdravstvenih studija u

Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Izješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
Studij	PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE
Vrsta studentskog rada	PREGLEDNI RAD
Ime i prezime studenta	ARIANA VIDMAR
JMBAG	0351004864

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	NUSPOJAVE KOD LIJEČENJA RAKA DOJKE U KLINIČKOJ PRAKSI
Ime i prezime mentora	Izv.prof.dr.sc.INGRID BELAC-LOVASIĆ,dr.med.
Datum zadavanja rada	
Datum predaje rada	13.07.2021.
Identifikacijski br. podneska	
Datum provjere rada	12.07.2021.
Ime datoteke	Vidmar_Ariana_završni.docx
Veličina datoteke	801.48K
Broj znakova	51410
Broj riječi	8028
Broj stranica	42

Podudarnost studentskog rada:

PODUDARNOST	
Ukupno	14%
Izvori s interneta	1%
Publikacije	<1%
Studentski radovi	<1%

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

Rijeka, 13.07.2021.

Potpis mentora

Prof.dr.sc. Ingrid Belac-Lovasić, dr.med.
 Specijalista radioterapije i onkologije
 0132691

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ingrid Belac-Lovasić na ukazanoj pomoći, trudu, razumijevanju i velikom strpljenju. Hvala mojim roditeljima i sestri koji su mi ovo omogućili, na njihovoj neizmjerljivoj podršci kroz moje cijelo studiranje. Također se zahvaljujem svim zaposlenicima i suradnicima Fakulteta zdravstvenih studija u Rijeci. Veliko hvala svim prijateljima i kolegama, a posebice Loreni i Lovru. Bez vas ovo ne bi bilo moguće.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA
SAŽETAK.....
SUMMARY
1. UVOD	1
2. OPĆENITO.....	2
2.1. Anatomija dojke	2
2.2. Epidemiologija raka dojke.....	3
2.3. Rizični čimbenici.....	3
2.4. Patologija	4
2.5. Širenje	4
2.6. Klinička slika	4
2.7. Dijagnostika.....	5
2.8. Skupine.....	5
3.TERAPIJA	5
3.1. Liječenje po stadijima.....	6
3.1.1. Neinvazivni karcinom dojke	6
3.1.2. Rani rak dojke	7
3.1.3. Lokalno uzapredovali rak dojke.....	7
3.1.3. Metastatski rak dojke	8
3.2. Prognostički čimbenici	8
4. KIRURŠKI ZAHVATI.....	8
4.1. Poštedni kirurški zahvati	9
4.2. Radikalni kirurški zahvati.....	10
4.3. Zahvati na limfnim čvorovima	11
5.NUSPOJAVE KIRURŠKOG LIJEČENJA.....	12
5.1. Bol.....	12
5.2. Aksilarni mrežni sindrom.....	12
5.3. Limfedem	12
5.4. Mondorova bolest	13
5.5. Fibroza dojke	13
6. KEMOTERAPIJA	14
7. NUSPOJAVE KEMOTERAPIJE	15
7.1. Rane nuspojave.....	15

7.2. Kasne nuspojave	15
7.2.1. Kardiovaskularne bolesti	16
7.2.2. Kognitivna disfunkcija	16
7.2.3. Sekundarni karcinomi	16
7.2.4. Spolni sustav	17
8. HORMONSKA TERAPIJA	17
8.1. Ablativna terapija	17
8.2. Kompetitivna terapija	18
8.3. Aromatazni inhibitori i inaktivatori	18
9. NUSPOJAVE HORMONSKE TERAPIJE	18
10. IMUNOTERAPIJA	19
10. 1. Aktivna imunoterapija	19
10. 2. Pasivna imunoterapija	20
11. NUSPOJAVE IMUNOTERAPIJE	20
12. RADIOTERAPIJA	21
13. NUSPOJAVE RADIOTERAPIJE	21
13.1. Kožne promjene	22
13.2. Hematološke promjene	23
13.3. Limfedem	23
13.4. Središnji živčani sustav	24
13.5. Probavni sustav	24
13.6. Kardiovaskularni sustav	24
13.7. Radijacijski pneumonitis	25
13.8. Sekundarni karcinomi	25
14. PSIHOLOŠKE POSLJEDICE NA BOLESNICE	25
14.1. Emocionalni problemi	25
14.2. Socijalni problemi	26
14.3. Problemi sa slikom tijela	26
14.4. Kvaliteta života	26
15. ZAKLJUČAK	28
LITERATURA	28
PRIVITCI	31
ŽIVOTOPIS	32

POPIS KRATICA

TNM – tumor, čvor, metastaza (eng. *tumor, node, metastases*)

DCIS - duktalni karcinom *in situ*

LCIS - lobularni karcinom *in situ*

ER - estrogen receptor

CMF - ciklofosamid, metotreksat, 5-fluoruracil

LHRH - gonadotropin-oslobađajući hormon (eng. *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*)

TSB – tumor specifični biljezi

TPB – tumorima pridruženi biljezi

VEGF - vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

SAŽETAK

Karcinom dojke je najučestaliji tumor u ženskog spola. Za liječenje karcinoma dojke koristi se nekoliko različitih terapijskih modaliteta, a to su kirurški pristup, radioterapija, kemoterapija, hormonska terapija i imunoterapija. Postoje dvije vrste kirurškog liječenja, a to su poštediti i radikalni kirurški zahvati. Poštediti zahvati u kombinaciji s adjuvantnom radioterapijom donose iste rezultate kao i radikalni zahvati. Sustavna terapija se također daje adjuvantno kod ranog karcinoma dojke, prije ili nakon kirurškog zahvata. Kemoterapija se provodi citostaticima koji sprječavaju diobu zloćudnih stanica. Nuspojave kemoterapije su najčešće gubitak kose, mučnina, povraćanje, hematološke promjene, a od kasnijih nuspojava ističu se kardiotoksičnost i kognitivna disfunkcija. Hormonska terapija moguća je kod tumora koji imaju estrogen receptore, a najčešće nuspojave su osteoporoza, valovi vrućine, te je povećan rizik za nastanak karcinoma endometrija. Imunoterapija je nov pristup u liječenju karcinoma dojke te se ta grana još uvijek istražuje. Nuspojave imunoterapije su upale, gastrointestinalne tegobe i kožne promjene. Od nuspojava radioterapije najčešće su kožne promjene poput crvenila, eritema i deskvamacije, zatim limfedem, a rjeđe pojava sekundarnih karcinoma.

Ključne riječi: *karcinom dojke, terapija, nuspojave, kvaliteta života*

SUMMARY

Breast cancer is the most common tumor in females. Several different therapeutic modalities are used to treat breast cancer and they consist of surgical approach, radiotherapy, chemotherapy, hormone therapy, and immunotherapy. There are two types of surgical treatment, breast conserving surgery and mastectomy. Breast conserving surgery in combination with adjuvant radiotherapy brings the same results as mastectomies. Systemic therapy is given adjuvantly with early breast cancer, before or after surgery. Chemotherapy is performed with cytostatics that prevent the division of malignant cells. Side effects of chemotherapy are most often hair loss, nausea, vomiting, hematological changes. Long term side effects include cardiotoxicity and cognitive dysfunction. Hormone therapy can be used for tumors that have estrogen receptors, the most common side effects are osteoporosis, heat waves, and there is also an increased risk of developing endometrial cancer. Immunotherapy is a new approach in the treatment of breast cancer and is still being explored. Side effects of immunotherapy include inflammation, gastrointestinal problems, and skin changes. The most common side effects of radiotherapy are skin changes such as redness, erythema and desquamation, followed by lymphedema, and less frequently secondary cancers.

Key words: breast cancer, treatment, side effects, quality of life

1. UVOD

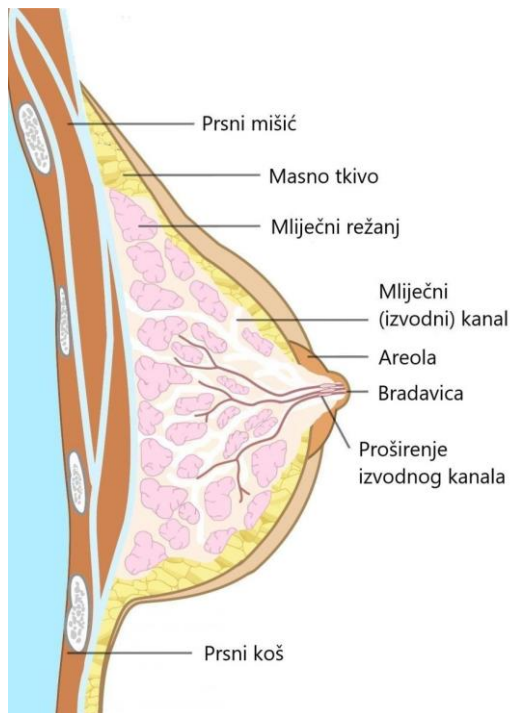
Maligne bolesti jedan su od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Nalaze se na drugom mjestu po učestalosti u svijetu, a prethode im kardiovaskularne bolesti. Incidencija je u stalnom porastu, no mortalitet opada u razvijenim zemljama. Rak dojke je najčešći tumor u žena. Uzrok je 7% svih smrti od malignih bolesti u općoj populaciji, a 15% svih smrti od raka u žena. (1) Rak dojke je heterogena skupina tumora, dijeli se na više histoloških tipova i podtipova. Sadašnja molekularna podjela dijeli rak dojke na četiri podtipa: luminalne podtipova A i B, HER2-pozitivne i trostruko negativne tumore. Strategija liječenja ovisi upravo o tim podtipovima, procjeni stadija bolesti, općem stanju bolesnika i dostupnosti pojedinih terapija. Terapijske mogućnosti sastoje se od lokalnih i sustavnih terapija. Lokalne terapije obuhvaćaju kirurško liječenje i radioterapiju, dok sustavnu čine kemoterapija, hormonska terapija i imunoterapija. Neoadjuvantna terapija sastoji se od sustavne terapije ili radioterapije koja se aplicira prije izvođenja kirurškog zahvata. Adjuvantna terapija daje se nakon kirurškog zahvata u svrhu sprječavanja povrata bolesti. Svaki od terapijskih modaliteta može nositi određene nuspojave.

2. OPĆENITO

Rak je skup različitih bolesti koje nastaju od zdravih stanica zloćudnom pretvorbom, tj. nekontroliranom diobom zloćudnih stanica. Monoklonalnog je podrijetla, što znači da nastaje transformacijom samo jedne stanice. U terapiji malignih bolesti, glavnu ulogu ima destrukcija matične stanice. Rak dojke je drugi po redu po incidenciji u svijetu, odmah nakon raka pluća, a prvi u ženskoga spola. Na nastanak samog utječe velik broj rizičnih čimbenika od kojih su samo neki spol, dob, pretilost i nuliparnost. Postoji više različitih pristupa u liječenju raka dojke, npr. kemoterapija, radioterapija, kirurško liječenje, hormonska terapija i imunoterapija. Prognoza je relativno dobra, petogodišnje preživljenje iznosi oko 90%. (2) Naravno, sama prognoza ovisi o stadiju bolesti, proširenosti, zahvaćenosti limfnih čvorova, te stanju bolesnice.

2.1. Anatomija dojke

Dojka se kod žena proteže od drugog do šestog rebra. Sačinjena je od 15 do 20 segmenata koji se zrakasto šire od bradavice koju okružuje areola. Dojku se može podijeliti na središnji dio i četiri kvadranta: gornji i donji vanjski kvadrant, te gornji i donji unutarnji kvadrant. (1) Najčešći su tumori koji se nalaze u gornjem vanjskom kvadrantu. Mliječna žlijezda sastoji se od 15 do 20 režnja s različitim brojem kanala i lobula. Te strukture okružene su kolagenskim vezivnim tkivom. Svi terminalni kanali u lobulima zajedno se spajaju u duktalnom kanalu koji ide prema bradavici. U bradavici se nalazi 15 do 20 duktalnih kanalića. Tijelo mliječne žlijezde ugrađeno je u masno tkivo. Opskrbljuje se mrežom krvnih i limfnih žila. Može varirati u veličini, obliku i sastavu, konvergira prema bradavici i većinom je simetrično. Duktalni sustav postaje razgranatiji pod utjecajem hormona kao što su estrogen, progesteron, prolaktin i dr. Taj proces rasta traje do 30.-ih godina života. (3)



Slika 1. Anatomija dojke. Preuzeto sa: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevencija-raka/1321> (22.05.2021.)

2.2. Epidemiologija raka dojke

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor u žena, te čini 13% svih dijagnosticiranih malignih bolesti u žena. (1) Rak dojke češće se pojavljuje u razvijenim zemljama zapada. U Republici Hrvatskoj, rak dojke je prvi po incidenciji i prvi po smrtnosti od malignih bolesti u ženskoj populaciji. Karcinom dojke danas se relativno dobro liječi te je stopa preživljenja u porastu zahvaljujući metodama probira, poboljšanih pristupa liječenja te multidisciplinarnog liječenja.

2.3. Rizični čimbenici

Rak dojke mnogo je češći u ženskog spola, kod muškaraca se rijetko javlja. Sam rizik nastanka povećava se s dobi. Reproductivni čimbenici bitni su rizični čimbenici za nastanka karcinoma dojke. Rana menarha i kasna menopauza predstavljaju rizične čimbenike za razvoj karcinoma dojke. Kasna dob pri prvom porođaju (više od 40 godina) i nuliparitet također predstavljaju povećan rizik. Još neki od rizičnih čimbenika jesu podložnost benignim promjenama na dojci, izloženost zračenju kod liječenja drugih malignoma (npr. Hodgkin limfom), egzogena

hormonska terapija, prehrambeni čimbenici te genetski čimbenici. Debljina povećava rizik za rak dojke zbog povećane koncentracije estradiola. Pretjerana konzumacija alkohola je jedan od rizičnih čimbenika. Žena čija je srodnica u prvom koljenu bolovala od raka dojke ima veći rizik za nastanak. Taj rizik se povećava ako je srodnica oboljela u mlađoj životnoj dobi ili ako je oboljelo više srodnica. (4)

2.4. Patologija

Gotovo svi karcinomi dojke su adenokarcinomi nastali od epitelnih stanica koje oblažu terminalne duktuse u lobulima. Duktalni karcinom karakteriziran je abnormalnim stanicama koje su nalaze u mliječnim kanalićima, a može biti invazivan i neinvazivan. Lobularni karcinom je tip karcinoma kod kojeg se nekontrolirano množe stanice u režnjevima tkiva dojke, i također se dijeli na invazivne i neinvazivne. Neinvazivni tumori, ili *carcinoma in situ* znači da tumor nije probio bazalnu membranu te se ne širi u okolna tkiva. (5) Multicentrični tumori su oni smješteni u različitim kvadrantima, a multifokalnim tumorima se dva ili više žarišta nalaze u istom kvadrantu. Prognoza ovisi o kliničkim i patološkim osobnostima kao što su veličina, status limfnih čvorova, izraženost estrogenskih receptora, procjena statusa HER2 i histološki gradus. (1)

2.5. Širenje

Putevi širenja karcinoma dojke uključuju lokalno širenje na stijenku prsnog koša te limfogeno i hematogeno širenje. Kod limfogenog širenja tumor se širi u regionalne aksilarne, unutrašnje mamarne, infraklavikularne i supraklavikularne limfne čvorove. Ako se metastaza nalazi u nekom drugom limfnom čvoru, smatra se udaljenom. Karcinom dojke se hematogeno širi u pluća, kosti, jetru, mozak, kožu, itd. Lobularni invazivni tip raka dojke uglavnom se širi na gastrointestinalni trakt i jajnike. (1)

2.6. Klinička slika

Karcinom dojke može se manifestirati kao solidna, nepravilna kvržica u dojci. Maligni tumor je obično bezbolan, nepomičan, tvrd i unilateralan. Promjene na koži dojke mogu obuhvaćati zadebljanje kože, crvenilo, udubljenje ili upalu. Promjena oblika dojke je prisutna u oko 25%

bolesnica s malignim karcinomom dojke. Izravnjanje ili inverzija bradavice također može upućivati na tumor u dojci. Spontani iscjedak iz bradavice najčešće je uzrokovan karcinomom. Maligna aksilarna limfadenopatija također može upućivati na prisutnost istostranog karcinoma dojke. Ponekad su prvi simptomi raka dojke prouzročeni sa strane metastatske bolesti. (1)

2.7. Dijagnostika

Dijagnostika se provodi procjenom koja obuhvaća fizikalni pregled, radiološku dijagnostiku (mamografija, ultrazvuk i magnetna rezonanca) i biopsiju širokom iglom. Tijekom dijagnostike također se moraju učiniti dodatni testovi koji uključuju kompletnu krvnu sliku, testove funkcije jetre te određivanje razine kalcija u serumu. Ostale pretrage poput kompjutorizirane tomografija, magnetske rezonance, scintigrafije kosti, ultrazvuka jetre i biopsije koštane srži mogu se zatražiti ukoliko postoji sumnja na proširenu bolest. (1)

2.8. Skupine

Rak dojke je heterogena skupina tumora, dijeli se na nekoliko histoloških tipova i podtipova. Sadašnja molekularna podjela dijeli rak dojke na četiri podtipa: luminalne podtipova A i B, HER2-pozitivne i trostruko negativne tumore. Strategija liječenja ovisi upravo o tim podtipovima, procjeni stadija bolesti, općem stanju bolesnice i dostupnosti pojedinih terapija. (1)

3.TERAPIJA

Terapijski pristup određuje se po stadiju bolesti. Sam stadiji određuje se prema AJCC-u (American Joint Committee on Cancer). Riječ je o sustavu zasnovanom na TNM (tumor, node, metastases) klasifikaciji koja uključuje procjenu tumora, zahvaćenost limfnih čvorova i postojanje udaljenih metastaza. (Slika 2.)

TNM	Promjene Na Dojki
Tis	Ca in situ.
T1	Karcinom dojke
	T1a Karcinom dojke
	T1b Karcinom dojke > 0,5 cm - 1 cm.
	T1c Karcinom dojke > 1 cm - 2 cm.
T2	Karcinom dojke > 2 cm - 5 cm.
T3	Karcinom dojke > 5 cm.
T4	Prisutnost plućnih metastaza s ili bez sigurne prisutnosti tumora u genitalnom području.
	T4a Karcinom dojke koji se širi na stijenku toraksa.
	T4b Karcinom dojke koji zahvaća kožu: edem kože/ulceracije/satelitski čvorovi na koži.
	T4c T4a + T4b
	T4d Karcinom dojke s upalnim promjenama.
N1	Povećani, pokretni aksilarni limfni čvorovi.
	pN1 postoperativni nalaz: povećani pokretni aksilarni limfni čvorovi.
	pN1a postoperativni nalaz: mikrometastaze
	pN1b postoperativni nalaz: makrometastaze i 1-3 limfna čvora > 0,2 - < 2 cm; ili ≥ 4 limfna čvora $>0,2 - < 2$ cm; ili zahvaćena kapsula limfnih čvorova < 2 cm ili limfni čvorovi ≥ 2 cm.
N2	Fiksirani aksilarni limfni čvorovi
	pN2 Postoperativni nalaz: fiksirani aksilarni limfni čvorovi
N3	Zahvaćeni limfni čvorovi duž a.mammaria int.
	pN3 Postoperativni nalaz: zahvaćeni limfni čvorovi duž a.mammaria int.
M	Udaljene metastaze.

Slika 2. TNM klasifikacija raka dojke. Preuzeto sa: <https://poliklinika-harni.hr/ginekologija/pregled/stadiji-karcinoma-dojke> (22.05.2021.)

3.1. Liječenje po stadijima

Liječenje karcinoma dojke ovisi o stadiju bolesti, tipu tumora i općem stanju bolesnice. Prije odluke mora se odrediti klinički stadij bolesti, a nakon biopsije slijedi određivanje patološkog stadija bolesti. Od opcija liječenja imamo lokoregionalno liječenje, koje uključuje kirurški zahvat i zračenje, ili sistemsko liječenje – kemoterapiju, hormonoterapiju i imunoterapiju. U liječenju je važan i osoban izbor bolesnice, osobito u slučajevima kada različite terapijske mogućnosti donose podjednake rezultate. Kod liječenja karcinoma dojke važan je multidisciplinarni tim koji zajedno donosi odluku o planu liječenja. (1)

3.1.1. Neinvazivni karcinom dojke

Neinvazivni karcinom dojke obuhvaća duktalni karcinom *in situ* (DCIS), lobularni karcinom *in situ* (LCIS), te Pagetovu bolest bradavice. Najbolja opcija liječenja za DCIS jest lokalna ekscizija praćena adjuvatnom terapijom. Mastektomija se preporučuje samo ukoliko tumor zahvaća 2 ili više kvadranta, ili ako se ne može postići negativan rub resekcije. Disekcija ili

biopsija aksile se ne preporuča kod DCIS-a. Iako LCIS nije prava premaligna lezija, predstavlja rizik za nastanak karcinoma. Što se tiče liječenja, bolesnice se većinom samo prate zbog relativno niskog rizika za nastanak karcinoma. (1) Petogodišnje preživljenje kod ranog karcinoma dojke iznosi 100%. (6)

3.1.2. Rani rak dojke

Rani rak dojke može se širiti lokoregionalno, invazivan je ali nije lokalno uznapredovao. Liječi se kirurški, radikalnom mastektomijom ili pošteđnim kirurškim zahvatom. Uz kirurško liječenje, adjuvantno se preporuča radioterapija i oblici sustavne terapije kao što su kemoterapija i hormonska terapija. Radioterapija je indicirana nakon svakog pošteđnog kirurškog zahvata, a za aplikaciju sustavne terapije treba pratiti određene smjernice. (1) Kod tumora većih od 2 centimetra i/ili pozitivnih limfnih čvorova u aksili moguća je primjena neoadjuvantne terapije. Petogodišnje preživljenje iznosi 98% kod lokalnog karcinoma, a 83,6% kod regionalno proširene bolesti.(6)

3.1.3. Lokalno uzapredovali rak dojke

Lokalno uzapredovali rak dojke se definira kao neoperabilna metastatska bolest i obuhvaća stadije IIIa (T0-3,N2,M0), IIIb (T4, N0-2, M0) i IIIc (bilo koji T, N3). (1) Kod bolesnica kod kojih kirurški zahvat nije izvediv indicirana je preoperativna, neoadjuvatna terapija-kemoterapija ili hormonska terapija. Ova terapija primjenjuje se u svrhu smanjenja tumora kako bi se lakše izveo pošteđni zahvat ili izbjegla mastektomija. Neoadjuvantno liječenje također omogućuje procjenu osjetljivosti tumora na sustavnu terapiju praćenjem odgovora prije operacije. Najčešće se primjenjuje neoadjuvantna kemoterapija zasnovana na antraciklinima i taksanima nakon koje slijedi pošteđni kirurški zahvat. Sljedeći korak je adjuvatna radioterapija ponekad u kombinaciji s hormonskom terapijom. Petogodišnje preživljenje iznosi 57%. (6)

3.1.3. Metastatski rak dojke

Cilj liječenja ovog tipa karcinoma dojke jest kontrola bolesti, produljenje života, smanjenje simptoma i općenito bolja kvaliteta života bolesnice. Često se daje hormonalna terapija kod bolesnica koje imaju estrogen-receptor (ER) pozitivnu metastatsku bolest. Bolesnicama s koštanim metastazama trebalo bi ordinirati bifosfonat koji smanjuje učestalost koštanih prijeloma i smanjuje bol. U bolesnica koje razviju moždane metastaze standardni pristup je palijativna radioterapija. Metastatska bolest je neizlječiva, moguće je samo smanjiti simptome bolesti te produljiti život. Petogodišnje preživljenje iznosi 23,4%. (6)

3.2. Prognostički čimbenici

Najvažniji prognostički čimbenik je zahvaćenost limfnih čvorova te je s ukupnim preživljenjem bolesnica. Prisutnost pozitivnih limfnih čvorova povezuje se s lošijom prognozom. Još jedan prognostički čimbenik je veličina samog tumora. Ona korelira s mogućnošću za nastanak metastaza ali i zahvaćenosti limfnih čvorova. Mlađe bolesnice općenito imaju lošiju prognozu od onih starijih. Također imaju veći rizik od povrata bolesti – kod mlađih bolesnica šansa za recidiv nakon pet godina iznosi 17%, dok kod starijih taj broj iznosi 6%. (1) Bolesnice s pozitivnim ER (estrogen receptor) tumorima vjerojatnije će reagirati na hormonsku terapiju. Dakle, imaju bolje preživljenje. Histološki tip karcinoma dojke također ima važnu ulogu u predviđanju preživljenja bolesnice. Najlošiju prognozu ima inflamatorni karcinom dojke. Limfatična ili vaskularna invazija povezana je s udvostručenjem stope lokalnih recidiva. Prekomjerni izražaj HER2 receptora nositelj je loše prognoze i prediktivan čimbenik boljeg odgovora bolesnica na anti-HER2 terapiju. Karcinomi s višim stupnjem proliferacije također imaju lošiju prognozu za preživljenje. (1)

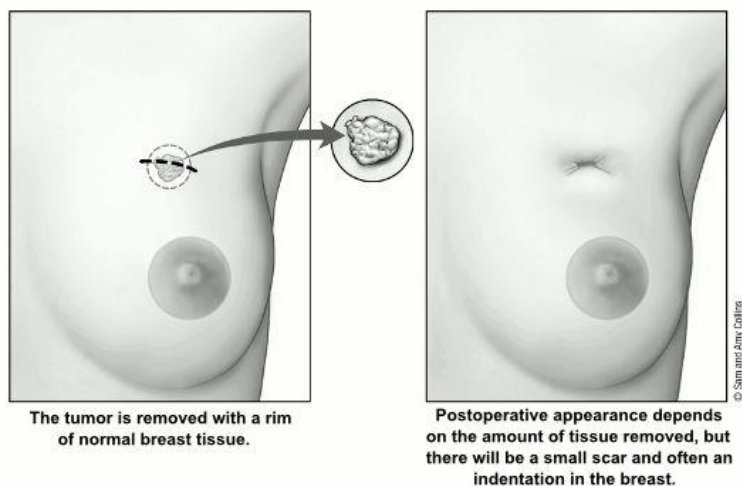
4. KIRURŠKI ZAHVATI

Kao najranija metoda liječenja raka dojke, kirurški zahvati izvode se još od 19. stoljeća. Od tada se kirurško liječenje raka dojke neprestano razvija. Danas postoje dvije metode zahvata: poštediti ili radikalni kirurški zahvat. Na izbor same metode utječe nekoliko faktora, kao što su

veličina tumora, zahvaćenost okolnog tkiva, proširenost bolesti, ali i želja bolesnice. Kirurški zahvat je praktički neizostavan terapijski modalitet u liječenju nediseminiranih tumora. (2)

4.1. Poštedni kirurški zahvati

Kod poštedne kirurgije postoji nekoliko vrsta zahvata. Segmentektomija je zahvat kojim se uklanja maligni tumor zajedno sa odsječkom kože i pektoralne fascije. Kod kvadrantektomije uklanja se čitav kvadrant dojke u kojemu se nalazi maligni tumor, također uključujući odsječak kože i pektoralne fascije. Ukoliko je tumor otkriven u ranoj fazi, može se ukloniti samo tumorsko tkivo, i taj zahvat nazivamo tumorektomijom. Nakon poštednog zahvata obavezna je i adjuvantna radioterapija. U novija vremena poštedni zahvati i briga o estetskim rezultatima zauzimaju sve veći prostor, što uzrokuje veći interes za onkoplastične kirurške zahvate kojima se dojka odmah nakon zahvata preoblikuje do zadovoljavajućeg izgleda. Poštedno liječenje dojke sastoji se od široke lokalne ekscizije tumora i postoperativne radioterapije. Najvažniji kirurški čimbenik koji utječe na lokalni povrat bolesti jesu negativni kirurški rubovi. U slučaju pozitivnih rubova potrebno je učiniti dodatnu eksciziju. Poštedni kirurški zahvati mogući su pod uvjetom da je tumor lokaliziran, da se mogu postići negativni resekcijski rubovi, te da se ne radi o inflamatornom ili multicentričnom karcinomu. Apsolutne kontraindikacije za poštednu operaciju dojke i radioterapiju jesu već izvođena radioterapija dojke ili prsnog koša, radioterapija tijekom trudnoće, te široko proširena bolest dojke. U relativne kontraindikacije ubrajamo bolest vezivnih tkiva, tumor veći od 5 centimetara i fokalno pozitivan rub. (1,2)



Lumpectomy/partial mastectomy

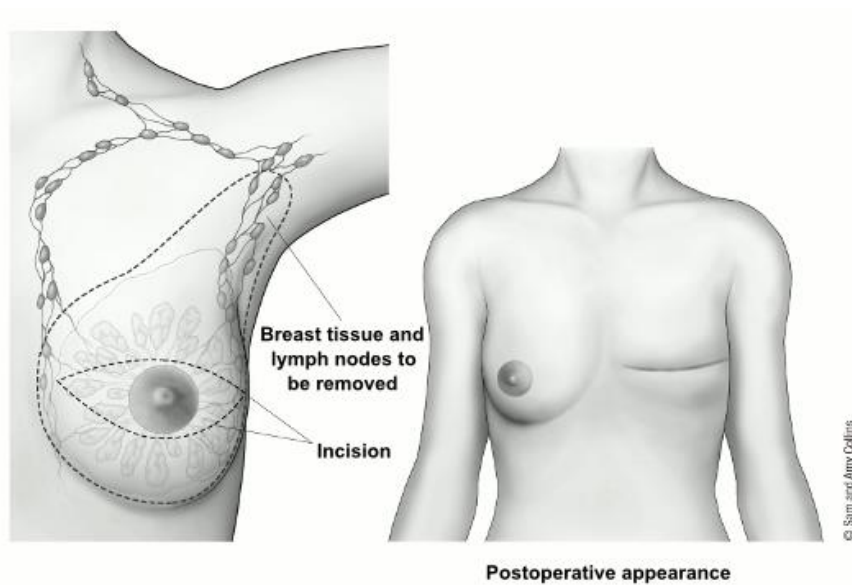
Slika 3. Poštedni kirurški zahvat – segmentektomija.

Preuzeto sa: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/breast-conserving-surgery-lumpectomy.html> (02.05.2021.)

4.2. Radikalni kirurški zahvati

Mastektomija je uklanjanje cijele dojke do velikog prsnog mišića. (Slika 2.) Mastektomija s poštedom kože je radikalni kirurški zahvat kod kojeg se uklanja žljezdano tkivo dojke do prsnog mišića. Modificirana radikalna mastektomija podrazumijeva uklanjanje cijele dojke, bradavice i areole i obično se kombinira s disekcijom aksilarnih limfnih čvorova. (1) Nakon zahvata, dojka se može rekonstruirati vlastitim tkivom ili postavljanjem implantata. Uz to se ponekad preporučuje korektivni zahvat na operiranoj ili drugoj dojci, u svrhu postizanja simetrije. Indikacija za radikalni kirurški zahvat jest lokalno ili lokoregionalno proširena bolest. Novija istraživanja pokazala su slične ishode nakon poštedne operacije dojke i mastektomije.

(6)



Modified radical mastectomy

Slika 4. Radikalni kirurški zahvat- mastektomija

Preuzeto sa: <https://purefireca.com/2019/11/12/treating-early-stage-invasive-breast-carcinoma/> (02.05.2021.)

4.3. Zahvati na limfnim čvorovima

Invazivni karcinomi dojke mogu se širiti lokoregionalno, i mogu zahvaćati okolne limfne čvorove. Za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova kod karcinoma dojke radi se biopsija limfnog čvora stražara i disekcija pazušnih limfnih čvorova. Limfni čvorovi u aksili opisani su kao etaže I, II i III. Iako su ti čvorovi u međusobnom kontinuitetu, koncept etaža koristan je kada se raspravlja o opsegu kirurškog zahvata. Potpuna disekcija aksile uključuje evakuaciju sadržaja pazuha od volumena lateralno omeđenog kožom pazuha. Disekcija nosi više komplikacija te je ograničena na prve dvije etaže pazušne jame. Često se smatra prekomjernim liječenjem jer 60-80% žena nema tumorsku bolest u aksili. (1) Biopsija limfnog čvora čuvara, eng. *sentinel lymph node biopsy* (SLNB) jest minimalno invazivni zahvatji procjenjuje status aksilarnih limfnih čvorova. Limfni čvor čuvar predstavlja prvi limfni čvor u području tumorske limfne drenaže. U bolesnica s pozitivnom SLNB potrebno je učiniti disekciju aksile kao zaseban zahvat. Jedna od opcija jest intraoperativna analiza čvora sentinela, što bi značilo da se biopsija vrši u toku kirurškog zahvata na dojci što omogućuje neposrednu disekciju limfnih čvorova bez potrebe za drugim zahvatom. (1)

5. NUSPOJAVE KIRURŠKOG LIJEČENJA

5.1. Bol

Bol nakon operacije karcinoma dojke može biti posljedica ozljeda mišića i ligamenata, koje obično zacjeljuju i vjerojatno su prolazne. s druge strane, razlog tomu može biti i neuropatska bol koja nastaje zbog oštećenja živčanog tkiva. ta bol može postati trajniji problem. Ona se najviše širi kroz ruku i rame, posebno kod bolesnica koji je rađena aksilarna disekcija. U nedavnom istraživanju u Danskoj 47% bolesnica prijavilo je bolove nakon operacije karcinoma dojke, kod 13% bolesnica bol je kategorizirana kao teška. (7) Pokazalo se da žene mlađe od 40 godina češće prijavljuju bol u usporedbi sa starijima. Metoda zahvata nije utjecala na pojavu bolnosti područja. Bolesnice obično dobro reagiraju na terapiju lijekovima kao što su paracetamol ili ibuprofen. (7) Kirurško liječenje također može smanjiti mobilnost ruke i ramena, što se može spriječiti fizioterapijom. Česta komplikacija kirurških zahvata jest i infekcija rane.

5.2. Aksilarni mrežni sindrom

Aksilarni mrežni sindrom je komplikacija koja može nastati u bolesnica nakon liječenja karcinoma dojke. To je pojam čiji je uzrok, tijek i način liječenja relativno nedefiniran. Pojam sindroma aksilarne mreže prvi se put spominje 2001. godine gdje se definira kao pipljiva vrpca koji započinje u aksili i proteže se duž ruke. (8) Smatra se odgovornim za smanjenje mobilnosti ramena nakon operacije karcinoma dojke koje nastaje usred aksilarnog seciranja limfnih čvorova. Sindrom se najčešće javlja nakon tjedan dana od operacije, a rješava se u sljedećih nekoliko mjeseci. (8) Nastanak samog sindroma uzrokuje šteta na limfni sustav te hiperkoagulacija u aksilarnom žilju.

5.3. Limfedem

Edem je oticanje koje nastaje zbog zadržavanja tekućine u tijelu. Problemi s limfedemom se javljaju zbog oštećenja limfne vaskulature kod disekcije limfnih čvorova, što otežava protok limfe iz ruke, vrata, dojke i prsa. Uobičajeno se javlja nakon jedne do pet godina nakon kirurškog zahvata (4). U jednoj kohortnoj studiji 49% bolesnica prijavilo je osjećaj limfedema a 13% je prijavilo ozbiljno oticanje ruke. (9) Najsuvremenije liječenje limfedema sastoji se od

fizikalne terapije. Kirurški i farmakološki pristupi u liječenju su se uglavnom pokazali neuspješnima. Istraživanja nisu pokazala razliku u pojavi limfedema između žena koje jesu i nisu fizički aktivne. (7)



Slika 5. Limfedem ruke. Preuzeto sa: <https://encorerehab.blog/2016/07/29/risk-of-lymphedema-following-cancer-interventions/> (05.06.2021.)

5.4. Mondorova bolest

Mondorova bolest ili površna venska tromboza je rijetka nuspojava kirurškog liječenja karcinoma dojke ili iglene biopsija. Uzrok nastanka je upala vene koja se nalazi odmah ispod kože u dojci, najčešće sa strane ili oko bradavice. (10)

5.5. Fibroza dojke

Nakon izvedenih kirurških zahvata formiraju se ožiljci i mogu se pojaviti distrofične kalcifikacije. U nekih bolesnica može doći do fibroze dojke. Fibroza dojke je pipljiva i

manifestira se povećanom konzistencijom parenhima. Često je izražena u donjoj polovici dojke i oko ožiljka. (3)

6. KEMOTERAPIJA

Kemoterapija je sustavna metoda u liječenju karcinoma primjenom citostatika. Osnovna podjela citostatika prema mehanizmu djelovanja i kemijskom sastavu dijeli ih na alkilirajuće spojeve, neki od kojih su ciklofosfamid i ifosfamid. Citostatici mogu biti i antimetaboliti (metotreksat, fluorouracil). Nazivaju se još i inhibitorima. Biljni alkaloidi sadrže alkaloide Vinkristin, Vinblastin i Paklitaksel. Citostatski antibiotici dijele se na: daunorubicin, doksorubicin, epirubicin i dr. U skupini ostalih citostatika prema različitim mehanizmima djelovanja nalaze se: cisplatina, karboplatina, trastuzumab i dr.. (11) Često se koriste zajedno kako bi se postigla veća učinkovitost i smanjio intenzitet nuspojava. Kemoterapija je standardni protokol za žene s karcinomima dojke koji imaju pozitivne limfne čvorove ili kod tumora većih od 1 centimetar. Preoperativna kemoterapija pridonosi smanjenju tumora i često omogućuje pošten kirurški zahvat. Kod rano otkrivenog raka dojke kemoterapija se aplicira radi uništavanja mikropresadnica koje je nemoguće dijagnostički dokazati. Adjuvantna kemoterapija indicirana je kod svih bolesnica s visokim rizikom povrata bolesti te razvoja udaljenih metastaza. Najčešći protokoli koji su se koristili jesu CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluoruracil), različiti antraciklinski protokoli i taksani. Jedna od najučinkovitijih kombinacija u terapiji je kombinacija antraciklina i taksana. Protokol CMF predstavlja prvu generaciju kemoterapijskih protokola, prvi put se javlja 1980-ih godina. Protokol je smanjio rizik od povratka bolesti i doveo do poboljšanja stope preživljenja. (2) Uvođenje antraciklina u terapiju dovelo je do velikog pomaka u liječenju karcinoma dojke. Doksorubicin je jedan od najučinkovitijih citotoksičnih lijekova, ali njegova primjena ograničena je kumulativnom dozom. Može se aplicirati u maksimalnoj dozi do 550 mg/m^2 tijekom života. (2)

Otkrićem taksana još je dodatno povećana učinkovitost adjuvantne terapije. Njihov dodatak terapiji antraciklinima doveo je do značajnog učinka na ukupno preživljenje bolesnica s ranim karcinomom dojke, te sada čini standardnu kombinaciju u kemoterapiji. (2)

7. NUSPOJAVE KEMOTERAPIJE

Kemoterapija se povezuje sa velikom incidencijom akutne toksičnosti organizma. Većina nuspojava se povuče s vremenom, ali neke ostaju i mogu imati utjecaj na kvalitetu života bolesnice. Mogu se podijeliti na rane i kasne nuspojave. (12)

7.1. Rane nuspojave

Rane nuspojave se javljaju tokom primanja terapije i generalno se povlače nekoliko mjeseci nakon prestanka terapije. Najčešće rane nuspojave su umor, mučnina, povraćanje, alopecija, neutropenija ili trombocitopenija te periferna neuropatija. Rane nuspojave javljaju se češće kod terapije antraciklinima nego kod drugih protokola. Kod terapije CMF-om često se javljaju mučnina, povraćanje, mijelosupresija i rjeđe alopecija, dok se periferna neuropatija uglavnom povezuje s taksanima. Alopecija ili gubitak kose se također javlja u svim antraciklinskim protokolima, kao i mijelosupresija. U nekoliko studija javio se povećan rizik za rizikom tromboze u ruci, no samo dok su bolesnice primale terapiju. (12) Kod kemoterapije najviše stradavaju stanice koje se brzo dijele, kao što su spolne stanice i stanice probavnog sustava, stoga su česte nuspojave upravo u tim sustavima. Od oralnih nuspojava imamo mukozitis, upalu sluznice usne šupljine. Također se mogu javiti promjene okusa. Kserotomija ili suhoća ustiju, koja se također javlja kod radioterapije, još jedna je od oralnih nuspojava. (13) Neposredno nakon infuzije kemoterapije kod bolesnica se javljaju mučnine, drhtavice, glavobolje i vrućice. (14) Kao nuspojava kemoterapije javlja se i hiperpigmentacija kože, osobito noktiju i duž vena. Može doći do razvoja teleangiektazije, proširenja krajnjih grana krvnih žila. Bolesnice koje primaju kemoterapiju osjetljivije su na sunčane zrake te mogu razviti kožne promjene. (15)

7.2. Kasne nuspojave

Kasne nuspojave mogu se javiti do nekoliko mjeseci nakon terapije, a mogu trajati i do nekoliko godina. Od kasnih nuspojava najčešće su kardiotoksičnost, kognitivna disfunkcija, neplodnost i preuranjena menopauza, dobivanje na težini. Kemoterapija može oštetiti gastrointestinalnu sluznicu i dovesti do ulkusa ili upale svih dijelova probavne cijevi. Najčešća pojava je stomatitis. U ove nuspojave spadaju i gastritis i disfagija jednjaka. Moguće su promjene u peristaltici kao posljedica oštećenja crijevne sluznice. (15) Hematološke promjene koje se javljaju kao nuspojava kemoterapije jesu mijelosupresija, anemija i trombocitopenija. Mijelosupresija se manifestira kao smanjena aktivnost koštane srži. Rezultira smanjenjem

eritrocita, leukocita i trombocita. Malo smanjenje broja leukocita dogodi se 10-14 dana nakon svakog ciklusa kemoterapije. Kod većine žena taj broj se ponovno podigne do sljedećeg ciklusa. (16)

7.2.1. Kardiovaskularne bolesti

Kemoterapijom se povećava rizik od disfunkcije lijeve klijetke, ishemija srca, te poremećaji ritma i provođenja koji mogu dovesti do zatajivanja srca. (17) Posebno razvijena monoklonska protutijela ometaju rad mehanizama ključnih za kardiovaskularno zdravlje. Kardiotoksičnost je česta nuspojava kod kemoterapije antraciklinima. Pojava kardiotoksičnosti ovisi o dozi i može se pojaviti tijekom liječenja ili latentno. Još neki faktori mogu utjecati na razvijanje kardiotoksičnosti, kao kardiovaskularne bolesti u obiteljskoj anamnezi, dob, spol i hipertenzija. Utvrđeno je da je učestalost kardiotoksičnosti povezana sa smanjenom funkcijom lijevog ventrikla i aritmijama. (11)

7.2.2. Kognitivna disfunkcija

Kognitivne disfunkcije kao zaboravljanje, manjak koncentracije, tinitus i dr. također mogu biti nuspojava kemoterapije. Kognitivne disfunkcije nakon adjuvatne terapije zamijećene su kod nekih žena nakon primanja terapije. Jedna studija pokazala je da su žene koje su primile šest ciklusa CMF-a imale više poteškoća s koncentracijom, pamćenjem, pronalaženjem riječi i motorikom od onih u kontrolnoj skupini. Dvije godine nakon kemoterapije poremećaji kognitivne funkcije zabilježeni su kod 32% bolesnica koje su primale visoku dozu kemoterapije, 17% bolesnica koje su primale standardnu dozu kemoterapije i 9% bolesnica koje nisu primale kemoterapiju. (12) Mogućnost trajnog oštećenja kognitivne funkcije je jako bitna bolesnicama, ali u ni jednoj studiji ne postoje definitivni dokazi o nastanku iste kao nuspojave kemoterapije. (12)

7.2.3. Sekundarni karcinomi

Ne postoji puno dokaza za rizik od nastajanja sekundarnih karcinoma nakon kemoterapije. Leukemija je rijetka, ali moguća nuspojava adjuvatne terapije. Pojava leukemije ovisi o dozi, vrsti lijeka, i trajanju same terapije. Incidencija leukemije može biti povećana ukoliko bolesnica simultano prima i terapiju zračenjem. (12)

7.2.4. *Spolni sustav*

U oko 20% bolesnica rak dojke je dijagnosticiran prije njihove 50-te godine života. Amenoreja ili izostanak menstruacije dešava se kod 55% bolesnica mlađih od 40 godina, te čak 90% bolesnica starijih od 40 dvije godine nakon prestanka kemoterapije. (7) Kemoterapija antraciklinima i ciklofosfamidom toksična je za gonade, te može uzrokovati neplodnost. Stimulacija jajnika kao liječenje plodnosti je kontraindikacija kod liječenja karcinoma dojke zbog oslobađanja velike količine estrogena. Kemoterapija također može dovesti do ranijeg stupanja u menopauzu, što sa sobom povlači određene zdravstvene rizike. (7)

8. HORMONSKA TERAPIJA

Hormonska terapija je vrlo učinkovit način liječenja hormonski ovisnih karcinoma dojke. Preduvjet za liječenje je postojanje estrogenskih i/ili progesteronskih receptora koji se moraju odrediti kod svakog raka dojke. Hormonski ovisni karcinomi čine oko 75% ukupnog broja karcinoma dojke. (2) Takvom terapijom nastoji se smanjiti razina estrogena u krvi ili spriječiti njihov učinak. Terapija se primjenjuje peroralno, ima dobru učinkovitost te nisku cijenu. Hormonska adjuvantna terapija uključuje tamoksifen, inhibitore aromataze te ovarijalnu supresiju ili ablaciju. (2)

8.1. Ablativna terapija

Ablativna terapija rabi se u liječenju i kao adjuvantna terapija žena u premenopauzi koje su imale hormonski ovisan karcinom dojke. Jajnici, koji su glavni izvor estrogena, uklanjaju se i to dovodi do smanjene razine estrogena u krvi. Osim kirurškog zahvata, jajnici se mogu i zračiti, što ima isti učinak. Obje su metode danas relativno napuštene, s obzirom da su njihovi učinci ireverzibilni i mogućih kasnijih nuspojava. (1)

U novije vrijeme koristi se kemijska kastracija primjenom gonadotropin-oslobađajućeg hormona (LHRH) -agonista. LHRH-agonisti su sintetički spojevi koji imaju istu strukturu kao istoimeni hormon. Ova metoda ima isti učinak kao i kirurška ili radijacijska kastracija, a njena prednost je da je učinak reverzibilan.

8.2. Kompetitivna terapija

Najpoznatiji predstavnik kompetitivne terapije je tamoksifen, koji se natječe s estradiolom u vezanju za estrogenski receptor u tumorima dojke. Kada se veže za estrogenski receptor onemogućuje vezanje estradiola, a istodobno ne proizvodi estrogenski učinak na stanicu. Tamoksifen se rabi u liječenju hormonski ovisnih karcinoma dojke i kao adjuvantna terapija u premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena. Osim pozitivnog djelovanja na rak dojke, tamoksifen pridonosi i smanjenju ukupne razine kolesterola te očuvanju gustoće kostiju kod žena u postmenopauzi. (1)

8.3. Aromatazni inhibitori i inaktivatori

Najveći dio estrogena kod žena u menopauzi ne potječe iz jajnika, već pretvorbom muškog spolnog hormona androstendiona, koji se izlučuje u nadbubrežnoj žlijezdi. Glavni enzim u toj pretvorbi je aromataza, koja se u najvećoj količini može pronaći u masnom tkivu i jetri. Učinak inhibitora aromataze se temelji na natjecanju s androstendionom za vezno mjesto na aromatazi. Postoje dvije podskupine ovih lijekova a to su steroidni i nesteroidni inhibitori aromataze. Oba se rabe samo kod žena koje su već u menopauzi. (1)

9. NUSPOJAVE HORMONSKE TERAPIJE

Nuspojave hormonske terapije uglavnom se svode na malaksalost, smanjenje libida, iznenadne vrućice, iscjedke, glavobolje i slično. (16) Moguć je i razvoj osteoporoze ili smanjene gustoće kostiju. Primjena hormonske terapije povećava rizik za nastanak karcinoma endometrija zbog zadebljanja endometrija kao posljedice djelovanja estrogena na sluznicu maternice. Primjena tamoksifena povećaje rizik za razvoj tromboembolije te u manjoj mjeri ishemijske bolesti srca. Nesteroidni aromatazni inhibitori mogu uzrokovati periferne edeme, bolove u kostima i mišićima te porast tjelesne mase i kolesterola. Slične učinke imaju i steroidni aromatazni inhibitori, osim što oni mogu uzrokovati i androgeni učinak (povećanu dlakavost, akne). (4)

10. IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija je relativno nov pristup u liječenju karcinoma dojke. Temelji se na (re)aktivaciji imunološkog sustava kod onkoloških bolesnika koja se postiže primjenom humaniziranih monoklonalnih protutijela te se olakšava aktivacija ili reaktivacija T-limfocita koji imaju sposobnost djelovati protiv tumora. Protutijela ne djeluju izravno na tumorske stanice, već aktiviraju zakočeni imunološki sustav. (2) Pretpostavka na kojoj se temelji imunoterapija tumora glasi da su autologne tumorske stanice različite od vlastitih, zdravih stanica i da ih imunološki sustav zato može prepoznati i eliminirati.

Ipak, naš imunološki sustav puno lakše prepoznaje i bori se protiv stranih mikroorganizama, a tumorske stanice potječu od zdravih vlastitih stanica na koje je imunološki sustav tolerantan. Stoga je imunološko prepoznavanje i pokretanje zaštitne imunološke reakcije neizvjesnije protiv autolognih tumorskih stanica u odnosu na mikroorganizme. Tumorske okolišne stanice mogu vrlo često imati negativan učinak na imunosne stanice koje su usmjerene protiv rada tumorskih. Nadalje, mikrookoliš tumorskih stanica, pa tako i onih imunosnih može čak poticati rast i razmnožavanje tumora. (1)

Tumorske stanice mogu posjedovati posebne molekule koje nastaju tijekom zloćudne transformacije. Mnoge od njih su antigenične, tj. mogu potaknuti imunosnu reakciju. Tumorske biljege možemo svrstati u dvije skupine: tumor specifične biljege (TSB) i tumorima pridružene biljege (TPB). Za stvaranje imunološkog odgovora važniji su tumor specifični biljezi jer mogu pobuditi imunosnu reakciju prema tumorskoj stanici. (1)

10. 1. Aktivna imunoterapija

U aktivnu imunoterapiju spadaju nespecifični imunomodulatori, interferoni, interleukin-2 i cijepljenje. (4) Nespecifični imunomodulatori su supstancije koje izravno potiču ili pojačavaju imunosni odgovor. Interferoni spadaju u skupinu citokina. U stanicama nastaju kao odgovor na virusnu infekciju i strane antigene. Interleukin-2 označava veliki napredak u terapiji karcinoma. Riječ je o citokinu koji nema izravan učinak na tumorske stanice. On postiže protutumotski učinak stimulacijom imunosnih stanica. Metoda cijepljena kao načina liječenja tumora još

uvijek je u fazi istraživanja. Za imunizaciju se rabe ozračene autologne tumorske stanice, koje se dobivaju biopsijom ili resekcijom solidnih tumora, i izolirani tumorski biljezi. (1)

10. 2. Pasivna imunoterapija

Monoklonska protutijela vrsta su pasivne imunoterapije. Ona djeluju na više načina: blokiraju čimbenike rasta, povećavaju imunološki odgovor na tumor, i vežu protutumorske lijekove. Kod terapije raka dojke koji je HER-2 pozitivan i veći od 1 centimetar primjenjujemo adjuvatnu terapiju trastuzumabom nakon kemoterapije, te istodobno s hormonskom terapijom i radioterapijom ako su indicirane. Još jedan primjer monoklonskog protutijela je bevacizumab, kojeg također koristimo u terapiji raka dojke. Bevacizumab je protutijelo usmjereno na vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) čije vezanje za ciljni receptor onemogućuje. Od 2019. godine primjenjuje se lijek koji sadrži djelatnu tvar atezolizumab za liječenje trostruko negativnog karcinoma dojke. Koristi se u liječenju uzapredovalog karcinoma dojke, a može se koristiti samostalno ili u kombinaciji sa drugim lijekovima. Primjenjuje se u kombinaciji s nab-paklitakselom. (18)

11. NUSPOJAVE IMUNOTERAPIJE

Kao i sve ostale vrste terapije, i imunoterapija nosi neke nuspojave. Često se manifestiraju u obliku autoimunih bolesti. Najčešće dolazi do gastrointestinalnih tegoba, reumatskih promjena ali i kožnih poremećaja poput osipa, svrbeža i crvenila. Najvažnija nuspojava aplikacije trastuzumaba jest kardiotoksičnost, zbog čega bolesnice trebaju proći provjeru funkcije lijeve klijetke prije uzimanja terapije. Rizik je povećan ako su bolesnice istodobno primale i antracikline. Od ostalih nuspojava ističu se hipertenzija, krvarenje, otežano cijeljenje rana i dr. (1) Nuspojave imunoterapije povezane su s aktivnošću imunološkog sustava koji može uzrokovati upale tjelesnih organa i tkiva. Većina nuspojava je reverzibilna i blaga. Obično se javljaju nekoliko tjedana nakon liječenja. (19)

12. RADIOTERAPIJA

Radioterapija je modalitet liječenja koji se koristi ionizirajućim zračenjem u terapiji tumora i drugih bolesti. Pri liječenju radioterapijom, bolesno tkivo zračimo visokoenergijskim fotonskim zračenjem, uz što bolje očuvanje okolnog, zdravog tkiva. Ionizirajuće zračenje djeluje na DNK (deoksiribonukleinsku kiselinu) na dva načina: jednostruki i dvostruki lom. Jednostruki lom predstavlja cijepanje samo jednog lanca zavojnice DNK, a dvostruki oba. Jednostruki lom se može popraviti u stanici, dok dvostruki može rezultirati smrću stanice ili mutacijama koje mogu uzrokovati karcinogenezu. Tumorske stanice pokazuju nešto veću osjetljivost na zračenje od onih zdravih. Radioterapija se najčešće provodi u frakcijama, što znači da se ukupna doza potrebna za terapiju podijeli u nekoliko odvojenih tretmana. (1)

Uloga radioterapije je iznimno bitna u liječenju raka dojke. U razvijenim zemljama otprilike 50% oboljelih od raka dojke prima radioterapiju. (20) Ona se pokazala kao izvrstan modalitet koji smanjuje rizik od povrata bolesti i smrti, te poboljšava kvalitetu života. Prema cilju razlikujemo dvije vrste radioterapije: kurativnu i palijativnu. Kurativna radioterapija ima u cilju izliječenje, a može biti primarna, neoadjuvantna i adjuvantna. Primjenom adjuvantne radioterapije smanjuje se mogućnost lokalnog recidiva nakon kirurškog zahvata i povećava se ukupno preživljenje. Bez tog oblika terapije poštena operacija dojki u velikom broju slučajeva ne bi bila moguća. Kod lokalno uznapredovale bolesti radioterapija povećava kontrolu same bolesti i preživljenje. Palijativna radioterapija je bitan dio terapije kod bolesnica s metastatskom bolešću. Ovdje se primjenjuju manje doze zračenja. (1)

13. NUSPOJAVE RADIOTERAPIJE

Nuspojave radioterapije se najčešće dijele na rane i kasne. Rane ili akutne nuspojave javljaju se neposredno nakon ili tijekom zračenja, a kasne ili kronične nekoliko mjeseci ili godina nakon završetka zračenja. Akutne nuspojave su većinom reverzibilne, dok kronične nažalost, nisu. Kod radioterapije karcinoma dojke najčešće nailazimo na kožne promjene, vrlo rijetko na posljedice zračenja na pluća i srce, no mogu se očitovati i nuspojave na dijelovima tijela koje zračimo zbog udaljenih presadnica. (21)

13.1. Kožne promjene

Kožne promjene su jedan od češćih efekata zračenja, pojava ovisi o dozi koju apliciramo bolesnicama. Najčešća su nuspojava radioterapije. Osim o dozi, ovise i o duljini terapije te o ciljnom volumenu tkiva koje moramo ozračiti. Radioterapija može izazvati hiperemiju uzrokovanu vaskularnim širenjem i oštećenjem kapilara. To dovodi do eritema, zadebljanja kože i oticanja cijele dojke. zračeno tkivo, posebno ako je prethodno operirano pokazuje usponu resorpciju tekućine. Kod bolesnica se može javiti svrbež na području gdje se tkivo zračilo. (Slika 3.A) Eritem (Slika 3.B) nastaje zbog začepljenja dermalnih kapilara. Uobičajeno se pojavi unutar 24 sata od početka zračenja, te nestaje unutar dva do tri dana. Suha deskvamacija (Slika 3. C) ili ljuštenje kože nastaje kao posljedica razmnožavanja uništenih stanica germinativnog sloja kože. Vlažna deskvamacija (Slika 3.D) nastaje zbog uništenja stanica bazalnog sloja kože, zbog kojeg dermis postaje izložen i luči serum. Pigmentacija kože nastaje kao posljedica pojačane produkcije melanocita. Melanin putuje u gornje slojeve kože i ona postaje tamnija. Epilacija je posljedica oštećenja folikula dlake. Nakon terapija dlaka može ponovno narasti, ali nije iste kvalitete i gustoće kao prije. Neke od kasnijih kožnih reakcija su drvenasti fibrozni infiltrat, teleangiektazija i hiperpigmentacija kože. Bitno je da bolesnice održavaju dobru higijenu zračenih područja kako bi smanjile rizik od nastanka infekcije. Također je bitno kožu čuvati od vanjskih podražaja, osobito od sunca. (9)



Slika 6. Kožne reakcije na radioterapiju A. Svrbež B. Eritem C. Suha deskvamacija D. Vlažna deskvamacija. Preuzeto sa: https://www.researchgate.net/figure/Common-skin-reactions-in-patients-receiving-breast-radiation-therapy-Notes-A_fig1_316944513 (14.05.2021.)

13.2. Hematološke promjene

Koštana srž je vrlo radiosenzibilno tkivo, što znači da je osjetljivo na zračenje. Tijekom terapije zračenjem potrebno je pratiti krvnu sliku bolesnice, jer može doći do smanjenja broja krvnih stanica, a najčešće su to leukociti. Pad broja leukocita povećava rizik od infekcija. Pad broja trombocita ima negativan učinak na brzinu zgrušavanja krvi. Pad broja eritrocita se može manifestirati umorom. Većina hematoloških nuspojava povlači se dva mjeseca nakon prestanka zračenja. (22)

13.3. Limfedem

Kao i kod kirurških zahvata, jedna od nuspojava radioterapije može biti limfedem. Polje

zračenja zahvaća i limfne čvorove u aksili, te se pritom oštećuje limfni sustav i sužavaju se limfne žile. Radioterapija također oštećuje same limfne stanice, čime je njihova funkcija ugrožena. Liječenje edema dojke posebno je sporo oko areola i u donjem unutarnjem kvadrantu. (1)

13.4. Središnji živčani sustav

Pri radioterapijskom liječenju moždanih metastaza može doći do pojave neželjenih posljedica radioterapije na središnjem živčanom sustavu. Rane nuspojave se obično manifestiraju kao povišen intrakranijalni tlak do kojeg dolazi zbog razvoja moždanog edema. Za liječenje koristimo kortikosteroide i ostalu antiedematoznu terapiju. Kao odgođene reakcije se mogu javiti mučnina, povraćanje, disartrija, disfagija, ataksija i nistagmus. S druge strane, rijede kasne reakcije su pretežito ireverzibilne i jako progresivne. Neke od najčešćih su nekroza ili atrofija mozga, ili glioma koja u nekim slučajevima može oponašati intrakranijalni tumorski proces. Nakon radioterapije javljaju se umor, glavobolja, problemi s pamćenjem, epileptični napadaji i slično. (23)

13.5. Probavni sustav

Kod radioterapije grudnih organa može doći do pojave radijacijskog ezofagitisa. On se klinički očituje kao otežano i bolno gutanje, te može rezultirati u značajnom gubitku tjelesne mase kod bolesnica zbog otežane probave. (7)

13.6. Kardiovaskularni sustav

Radioterapija može povećati rizik od nastanka srčanih bolesti. U jednom istraživanju koje je uključivalo čak 40 000 žena u 78 randomiziranih procesa pozitivan učinak radioterapije narušen je zbog porasta smrtnosti radi ishemijske bolesti srca od 30%. (20) Opasnost od nastanka ishemijske bolesti srca ovisi o dozi koju je bolesnica primila, lokaciji tumora kojeg zračimo, te o prisutnosti već postojećeg rizika za razvijanje srčanih bolesti. Ipak, komplikacije kardiovaskularnog sustava nisu česte kod radioterapije. (16)

13.7. Radijacijski pneumonitis

Radijacijski pneumonitis je upalna reakcija pluća koja nastaje nakon što je dio volumena pluća bio izložen ionizirajućem zračenju. Kronična upala pluća može dovesti do plućne fibroze, trajnog oštećenja tkiva pluća. Nastanak radijacijskog pneumonitisa povezuje se s većim dozama pri radioterapiji ili ako je veće područje izloženo ionizirajućem zračenju. Također, neke vrste kemoterapije mogu povećati rizik za nastanak radijacijskog pneumonitisa, osobito kada se daje konkomitantno s radioterapijom. Simptomi se najčešće manifestiraju kao kašalj, vrućica, kratkoća daha, bol u prsima. Liječi se farmakološki: bronhodilatatorima, antitusicima, kortikosteroidima ili kisikom. (24) Istraživanja su pokazala da je radijacijski pneumonitis rijetka nuspojava radioterapije, a češće se javlja ukoliko se bolesnici konkomitantno daju i kemoterapija. (16,25)

13.8. Sekundarni karcinomi

Kao što je ranije spomenuto, ionizirajuće zračenje može imati karcinogeni učinak na prethodno zdrava tkiva. Zbog toga nakon radioterapije, iako rijetko, može doći do pojave sekundarnih malignoma, ponajprije u područjima koja su zračena, kao što su kontralateralna dojka, jednjak i pluća. Zbog toga je bitno prilagoditi svaki plan radioterapije individualnoj anatomiji bolesnice. (26) Sarkomi su vrlo rijetka nuspojava radioterapije. (16)

14. PSIHOLOŠKE POSLJEDICE NA BOLESNICE

Dijagnoza raka dojke ima značajan utjecaj i na psihološko stanje bolesnica. Često se nakon dijagnoze bolesnicama promjeni cijeli život, mogu postati anksiozne, depresivne, mijenja im se slika o sebi i socijalni aspekt života.

14.1. Emocionalni problemi

Nekoliko studija je pokazalo povećanu incidenciju depresije među bolesnicama s rakom dojke u usporedbi sa općom populacijom. Rizik od depresije nakon dijagnoze karcinoma dojke bio je

veći kod mlađih bolesnica, bolesnica s anamnezom psihičkih bolesti i onih sa nižim socijalnim statusom. Kada se bolesnicama prvi put dijagnosticira rak dojke, često im se promjeni stav i opći pogled na život. Učestalo se javlja strah od povratka bolesti. Ovaj strah se uobičajeno smanjuje s vremenom, ali postaje dio svakodnevnog života. Pokazalo se da je strah češća posljedica kod mlađih žena i onih s djecom. (21) Neki od čestih pokazatelja lošeg emocionalnog zdravlja u bolesnica su usamljenost, poricanje, tuga, bijes. Kada se bolesnici postavi dijagnoza ona se često osjeća zbunjeno, zabrinuto, i bespomoćno. (27)

14.2. Socijalni problemi

Bolesnice s dijagnosticiranim karcinomom se često osjećaju izolirano. Smanjuje im se potreba za socijaliziranjem, mijenjaju im se odnosi sa bliskim ljudima poput obitelji, ali i partnera. Bolesnice također mogu imati problema na radnom mjestu zbog duže odsutnosti, osjećaja nepripadanja i diskriminacije na radnom mjestu. (27)

14.3. Problemi sa slikom tijela

Nakon terapije karcinoma dojke, uobičajeno je smanjeno samopouzdanje kod žena. Ta posljedica ovisi o terapijskim modalitetima, a ponajprije o metodi kirurškog zahvata. Problemi sa slikom tijela češći su kod žena kojima je rađena mastektomija, nego što je to slučaj u žena kojima je rađen pošteđni zahvat. (28) Bez obzira na kasniju rekonstrukciju dojke, žene kojima je rađena mastektomija susreću se sa nesigurnostima, što posljedično utječe na njihovu kvalitetu života.

14.4. Kvaliteta života

Kvaliteta života složen je pojam koji se bazira na psihološkom aspektu života, radije no na fizičkom zdravlju. Sama kvaliteta života nije točno mjerljiv pojam, već se procjenjuje po subjektivnim kriterijima bolesnica. Općenito se procjenjuje zadovoljstvo životom kod bolesnica koje su preboljele rak dojke. Čimbenici koji bi mogli utjecati na zadovoljstvo životom nakon terapije karcinoma dojke jesu: umor, bol, nedostatak energije, smanjena poslovna sposobnost

te smanjena socijalna interakcija. Na kvalitetu života utječu i stadij bolesti, modaliteti liječenja, te nuspojave terapije. Bolesnice se mogu suočavati s poremećajima spavanja, smanjenjem libida, problemima za fizičkim izgledom, problemima sa mentalnim zdravljem, točnije razvojem depresije, anksioznosti i straha. Studije su pokazale da se kvaliteta života poboljšava nakon prestanka uzimanja terapije. Žene sa ranim stadijem raka dojke često se vrte svome prvotnome životu unutar jedne godine od postavljanja dijagnoze. (12) Prilično je jasno kako dijagnoza karcinoma dojke uvelike može utjecati na kvalitetu života bolesnica. (27)

15. ZAKLJUČAK

Rak dojke je učestala bolest koja pretežno zahvaća ženski spol. Suvremeni načini liječenja značajno su napredovali i doveli do velikog porasta u petogodišnjem preživljenju bolesnica. Terapija raka dojke se, ovisno o stadiju, sastoji od kirurškog liječenja, radioterapije, sustavnim terapijama poput kemoterapije i hormonske terapije, te kombinacijama istih. Novitet u liječenju karcinoma dojke jest imunoterapija. Svaki od ovih modaliteta nosi nuspojave. Nuspojave koje se mogu javiti nakon kirurškog liječenja jesu bol, limfedem, aksilarni mrežni sindrom i infekcije rane. Nuspojave radioterapije su brojne, neke od kojih su razna oštećenja kože, limfedem, radijacijski pneumonitis, i dr. Rane posljedice kemoterapije jesu alopecija, mučnina, povraćanje, umor, ali i hematološke promjene poput mijelosupresije i trombocitopenije. Kasne nuspojave mogu biti kardiotoksičnost, kognitivna disfunkcija, neplodnost, itd. Nakon terapije aromataznim inhibitorima može doći do smanjene gustoće kostiju. Nuspojave imunoterapije mogu biti razne upale tkiva i organa, najčešće na koži i u gastrointestinalnom sustavu. Sama dijagnoza karcinoma dojke značajan je psihološki teret za bolesnicu, pa je važno imati na umu i posljedice na psihičko stanje bolesnice. U žena kojima je dijagnosticiran karcinom dojke može doći do depresije, anksioznog poremećaja, osjećaja manje vrijednosti i straha te izolacije od društva. Iako nije rečeno da će svaka bolesnica razviti nuspojave nakon bilo kakvog oblika terapije, poželjno je da je ona informirana o svim mogućim posljedicama kako bi mogla s liječnikom doći do najboljeg modaliteta liječenja za nju samu.

LITERATURA

1. Hanna L, Crosby T, Macbeth F. Praktična klinička onkologija. 2nd ed. 2015.
2. Beketić-Orešković L, Šantek F. Karcinom dojke: multidisciplinarno liječenje. 2018.
3. Heywang-Koebrunner SH, Schreer I, Barter S. Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures, 3rd edition. Vol. 22, Ultrasound. 2014. 182–183 p.
4. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. 2013.
5. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Rak dojke [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/bolesti-dojke/rak-dojke>
6. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician*. 2010;81(11):1339–46.
7. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol (Madr)*. 2011;50(2):187–93.
8. Leduc O, Sichere M, Moreau A, Rigolet J, Tinlot A, Darc S, et al. Axillary web syndrome: Nature and localization. *Lymphology*. 2009;42(4):176–81.
9. Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M, Soergel P, Kundu S, Klapdor R, et al. Spätnebenwirkungen der Bestrahlung, kosmetisches Ergebnis und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Chirurgie und dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie: Risikomodifizierende Faktoren. *Strahlentherapie und Onkol*. 2016;192(1):8–16.
10. Ramani K V, Ramani H, Alurkar SS, Ajaikumar BS, Trivedi RG. Breast Cancer: Medical Treatment, Side Effects, and Complementary Therapies.
11. Jakovljević K. Uloga medicinske sestre u primjeni kemoterapije. 2019;
12. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;02115(30):135–42.
13. Hećimović I. Oralne nuspojave kao posljedica liječenja karcinoma dojke. 2016;
14. Džaja S. Nuspojave citostatske terapije u hematoloških bolesnika - uloga medicinske sestre. 2016;
15. Kučan N. Poteškoće i komplikacije kod liječenja kemoterapijom. 2020;
16. Wood AJJ, Shapiro CL, Recht A. SIDE EFFECTS OF ADJUVANT TREATMENT OF BREAST CANCER. *J Med*. 2001;344(26):1997–2008.
17. Gabri ID. Kardiotsičnost kao posljedica biološke terapije tumora Cardiotoxicity due to biological cancer therapy. 2017;12:16–22.
18. EMA podsjeća liječnike na primjenu lijeka Tecentriq u kombinaciji s nab-paklitaxelom u liječenju raka dojke - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2020/EMA-podsjeća-liječnike-na-primjenu-lijeka-Tecentriq-u-kombinaciji-s-nab-paklitaxelom-u-liječenju-raka-dojke/2438>

19. Nuspojave imunoterapije - Onkologija [Internet]. [cited 2021 Jun 5]. Available from: <https://www.onkologija.hr/imunoterapija/nuspojave-imunoterapije/>
20. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol* [Internet]. 2015;27(11):621–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.007>
21. Newhauser WD, De Gonzalez AB, Schulte R, Lee C. A review of radiotherapy-induced late effects research after advanced technology treatments. *Front Oncol*. 2016;6(FEB):1–11.
22. Radioterapija u liječenju zloćudnih bolesti – Koalicija udruga u zdravstvu [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://www.kuz.hr/radioterapija-u-lijecenju-zlocudnih-bolesti/>
23. Komljenović A-M. Liječenje palijativnom radioterapijom metastaza u središnjem živčanom sustavu. 2020;
24. Radiation pneumonitis - Canadian Cancer Society [Internet]. [cited 2021 Jun 5]. Available from: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/radiation-pneumonitis/?region=on>
25. Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(2):355–60.
26. Zhang P, Liang Y. China's National Health Guiding Principles: a perspective worthy of healthcare reform. *Prim Health Care Res Dev* [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2019 Mar 24];19(01):99–104. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1463423617000421/type/journal_article
27. Rendić P. Kvaliteta života oboljelih od karcinoma dojke. 2021;
28. Collins KK, Liu Y, Schootman M, Aft R, Yan Y, Dean G, et al. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(1):167–76.

PRIVITCI

Slika 1. Anatomija dojke. Preuzeto sa: https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevenција-raka/1321 (22.05.2021.)	3
Slika 2. TNM klasifikacija raka dojke. Preuzeto sa: https://poliklinika-harni.hr/ginekologija/pregled/stadiji-karcinoma-dojke (22.05.2021.)	6
Slika 3. Poštedni kirurški zahvat – segmentektomija.....	10
Slika 4. Radikalni kirurški zahvat- mastektomija	11
Slika 5. Limfedem ruke. Preuzeto sa: https://encorerehab.blog/2016/07/29/risk-of-lymphedema-following-cancer-interventions/ (05.06.2021.).....	13
Slika 6. Kožne reakcije na radioterapiju A. Svrbež B. Eritem C. Suha deskvamacija D. Vlažna deskvamacija. Preuzeto sa: https://www.researchgate.net/figure/Common-skin-reactions-in-patients-receiving-breast-radiation-therapy-Notes-A_fig1_316944513 (14.05.2021.)	33

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14. lipnja 1999. u Puli. Osnovnu školu Matije Vlačića u Labinu završila sam 2014. godine. Nakon toga pohađala sam opću gimnaziju u Srednjoj školi Mate Blažine u Labinu. Godine 2018. upisujem Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, smjer radiološke tehnologije. Nakon studija planiram se zaposliti u struci.