

Novi primarni zločudni tumori nakon dijagnoze raka dojke: međuodnos naslijeđa, rizičnih čimbenika i modaliteta liječenja

Dedić Plavetić, Natalija; Barić, Marina; Solarić, Mladen; Vrbanec, Damir

Source / Izvornik: Liječnički vjesnik, 2013, 135, 27 - 33

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:257747>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine](#)
[Digital Repository](#)



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

NOVI PRIMARNI ZLOČUDNI TUMORI NAKON DIJAGNOZE RAKA DOJKE: MEĐUODNOS NASLIJEĐA, RIZIČNIH ČIMBENIKA I MODALITETA LIJEČENJA

NEW PRIMARY MALIGNANCIES AFTER BREAST CANCER DIAGNOSIS:
INTERPLAY OF GENETICS, RISK FACTORS AND TREATMENT MODALITIES

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, MARINA BARIĆ, MLADEN SOLARIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Tumori dojke – farmakoterapija, kirurgija, radioterapija; Sekundarni tumori, primarni – epidemiologija, etiologija, genetika; Radioterapija – neželjeni učinci; Tumori izazvani zračenjem – etiologija; Protutumorski lijekovi – neželjeni učinci

Sažetak. Značajan napredak u ranom otkrivanju i kvalitetnije liječenje oboljelih rezultirali su činjenicom da u najrazvijenijim zemljama gotovo 90% žena s dijagnozom raka dojke preživi duže od 5 godina nakon dijagnoze i liječenja. Kod jedne od dvadeset žena oboljelih od raka dojke unutar 10 godina od postavljanja dijagnoze razvit će se novi primarni tumor čije sijelo nije dojka. Mutacije gena BRCA 1 i 2, RAD51C, MMR, p53, CDKN2A te 113insArg povezuju se s povećanim rizikom od razvoja raka dojke i drugih zločudnih tumora. Čini se da i modalitet liječenja utječe na povećanje rizika od razvoja novoga zločudnog tumora. Tako je nakon radioterapije primjećen povećan rizik za tkiva koja primaju višu dozu zračenja, osobito kod mladih bolesnica, desetak godina nakon zračenja. Nađena je povećana incidencija leukemije i mijelodisplastičnog sindroma nakon liječenja kemoterapijom u odnosu na opću populaciju, ali smanjen rizik od razvoja zločudnih tumora ostalih sijela. Odranjene poznate povećane rizike od razvoja raka endometrija nakon hormonske terapije tamoksifenom potvrđen je i u novijim studijama. Mechanizam nastanka novih primarnih zločudnih tumora nije potpuno razjašnjen. Koliki udio u tome imaju zajednički nasljedni čimbenici, mogući zajednički okolišni rizični čimbenici ili neželjene nuspojave specifičnog onkološkog liječenja tek se treba otkriti.

Descriptors: Breast neoplasms – drug therapy, surgery, radiotherapy; Neoplasms, secondary primary – epidemiology, etiology, genetics; Radiotherapy – adverse effects; Neoplasms, radiation-induced – etiology; antineoplastic agents – adverse effects

Summary. Significant advances in early breast cancer detection and increased quality of care within developed countries resulted in longer than five years survival in almost 90% of women diagnosed and treated for breast cancer. One in twenty women diagnosed with breast cancer will develop a new primary non-breast malignancy within 10 years from initial diagnosis. Mutations in BRCA 1 & 2, RAD51C, MMR, p53, CDKN2A and 113insArg genes are linked with increased risk of breast cancer and other cancer sites. It seems that treatment modalities also play significant role in development of new primary malignancies. Tissues that receive higher doses of radiation during radiotherapy of breast cancer are under increased risk of developing new primary tumor, especially in younger women, ten years after the treatment. Chemotherapy may cause higher incidence of leukemia and myelodysplastic syndrome but lower overall risk for development of other malignancies. Connection between tamoxifen therapy and increased risk of endometrial cancer is well known and confirmed also in recent studies. The true mechanism of cancer development is still unclear. Significance of hereditary factors, possible common environmental risk factors or unwanted side effects of the specific anticancer treatments are yet to be discovered.

Liječ Vjesn 2013;135:27–33

Rak dojke najčešći je zločudni tumor i drugi uzrok smrtnosti od zločudnih tumora kod žena te je velik javnozdravstveni problem. Svake se godine u svijetu dijagnosticira oko 1,2 milijuna novih slučajeva i svake godine umre oko 500 000 oboljelih.¹ Sukladno podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj je 2009. od svih novootkrivenih zločudnih tumora udio raka dojke bio 25% te je bio najčešće novootkriveno sijelo u žena. Zabilježeno je ukupno 2 424-ero novooboljelih od raka dojke, od čega 2 390 žena i 34 muškarca. Ukupna incidencija iznosila je 54,6 na 100 000 stanovnika, odnosno 103,8 na 100 000 žena i 1,6 na 100 000 muškaraca. Istodobno, smrtnih ishoda od te bolesti u 2009. bilo je 917 (1,75%), od čega 898 kod žena (3,40%) i 19 kod muškaraca (0,07%).² Razvojem probirnih (*screening*) programa za rano otkrivanje raka dojke povećao se broj novootkrivenih zločudnih tumora u ranom stadiju, što je uz napretke u liječenju povećalo stopu preživljivanja oboljelih. Tako se stopa desetogodišnjeg preživljavanja, neovisno o stadiju bolesti u trenutku

dijagnoze, u posljednjih 60 godina utrostručila s 25,1%, u razdoblju od 1944. do 1955. na 76,5% u razdoblju od 1995. do 2004.³ U Republici Hrvatskoj prihvaćen je 2006. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke – mamografski probir. Podaci pokazuju da mamografija može smanjiti smrtnost od raka dojke za 35% kod žena obuhvaćenih *screeningom* u dobi od 50 do 69 godina.⁴

Značajan napredak u ranom otkrivanju i kvalitetnije liječenje oboljelih od raka dojke rezultirali su činjenicom da

* Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med., prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; prim. Mladen Solarić, dr. med.), Poliklinika Maja i Krešimir Čavka za radiologiju i internu medicinu, Zagreb (Marina Barić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: natalija.dedic-plavetic@zg.t-com.hr

Primljeno 15. srpnja 2012., prihvaćeno 4. siječnja 2013.

u najrazvijenijim zemljama gotovo 90% žena s dijagnozom raka prezivju duže od 5 godina nakon dijagnoze i liječenja.⁵ Trenutačno u Sjedinjenim Američkim Državama živi gotovo 2,5 milijuna osoba prezivjelih nakon dijagnoze raka dojke. Jasno je stoga i javnozdravstveni interes za pažljivo dugogodišnje praćenje njihova zdravstvenog stanja.⁶ Producenjem očekivanog trajanja života oboljelih od raka dojke povećao se rizik da te žene nakon dijagnoze i liječenja raka dojke obole od novih primarnih zločudnih tumora. Kakav je rizik od obolijevanja od tih zločudnih tumora u odnosu na rizik opće populacije? Koji su to zločudni tumori? Povezuju li se njihov nastanak s prethodno primijenjenim modalitetima liječenja oboljelih od raka dojke? Koliki udio u tom povećanom riziku nosi liječenje, a koliko genski i okolišni čimbenici koji mogu biti zajednički za više vrsta zločudnih tumora? Odgovore na prethodna pitanja pokušala su dati brojna i opsežna istraživanja provedena diljem svijeta, a pregled njihovih rezultata, osobito onih najvažnijih za postupke u kliničkom praćenju prezivjelih bolesnica, bit će prikazan u ovome preglednom članku.

Općenito o riziku od razvoja novih primarnih zločudnih tumora nakon dijagnoze raka dojke

Brojne su do sada provedene studije pokazale da je rizik obolijevanja od novoga zločudnog tumora bolesnica s rakom dojke veći od rizika kod opće populacije.^{7,8} Prije nekoliko godina objavljeni su rezulati deskriptivne analize SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program) prema kojima populacija koja je prezivjela rak dojke ima 18% veći rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora u odnosu na opću populaciju. Najveći je bio rizik od razvoja novog raka dojke, vjerojatno zbog genskih, hormonalnih i okolišnih učinaka te pojačanog *screeninga* kontralateralne dojke. Genska predispozicija, osobito vezana za gene BRCA 1 i BRCA 2, vjerojatno pridonosi većoj incidenciji novonastalog raka dojke i raka jajnika kod žena mlađih od 50 godina. Naden je također povećan rizik od razvoja raka trupa maternice povezan s terapijom tamoksifenum. U žena liječenih radioterapijom nađen je povećan rizik od razvoja raka jednjaka, pluća, kosti i mekih tkiva, dok je kemoterapija vjerojatno bila uzrok povećanoj incidenciji akutne nelimfocitne leukemije. Veća incidencija raka štitne žlijezde i melanoma nakon raka dojke, kao i jednak povećanje rizika od sekundarnog razvoja raka dojke nakon raka štitne žlijezde, odnosno melanoma, upućuje na zajedničke etiološke čimbenike za razvoj ovih zločudnih tumora, osobito na gensku predispoziciju. Ipak, među ovim je ženama nađen smanjen rizik od razvoja nekoliko drugih zločudnih tumora, kao što je rak gušterića, vrata maternice, pluća, ne-Hodgkinova limfoma te kronične limfocitne leukemije.⁷ Osim genskih i okolišnih čimbenika, ovim razlikama rizika u odnosu na zdravu populaciju vjerojatno pridonose i različiti kasni učinci terapijskih postupaka kojima su žene oboljele od raka dojke bile podvrgнутne (zračenja, kemoterapija, hormonsko liječenje).⁹ Druga velika studija koja je uključila 527 527 žena praćenih nakon dijagnoze raka dojke iz 13 registara raka u Evropi, Kanadi, Australiji i Singapuru, u periodu od 1943. do 2000. godine, ustanovila je 25%-tno povećanje rizika od razvoja novoga primarnog zločudnog tumora izvan dojke u usporedbi sa ženama bez anamneze raka dojke.⁶ Ukupni se rizik povećava s povećanjem vremenskog intervala od dijagnoze raka dojke, a smanjuje s povećanjem dobi bolesnica u vrijeme postavljanja dijagnoze primarnoga zločudnog tumora. Taj je nalaz u suglasju s rezultatima dru-

gih dviju studija koje su našle povećan rizik kod žena mlađih od 40 godina, neovisno o menopauzalnom statusu.^{10,11} Povećanje rizika nađeno je za različita sekundarna sijela, a među njima je najveće povećanje rizika od: mekotkivnih sarkoma (hazard ratio, HR=2,25), raka štitnjače (HR=1,62), nemelanomskog raka kože (HR=1,58), leukemije (HR=1,52), raka endometrija (HR=1,52), raka jajnika (HR=1,48), raka želuca (HR =1,35), melanoma (HR=1,29), raka bubrega (HR=1,27), raka pluća (HR=1,24) i kolorektalnog raka (HR=1,22).⁸ Zanimljivo je da se povećanje rizika ne nalazi samo kod žena s dijagnozom invazivnog karcinoma dojke, nego i kod onih s tzv. *in situ* karcinomom dojke.¹² Otprikljike 33 dodatna slučaja novih primarnih zločudnih tumora na 10 000 žena na godinu javljaju se u populaciji žena koje su imale rak dojke, a tijekom prvih deset godina nakon dijagnoze nisu imale novi malignom.⁸

Rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora ovisno o modalitetu liječenja raka dojke

1. Učinak isključivo kirurškog pristupa na rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora

Studije koje su se bavile proučavanjem rizika od novih primarnih zločudnih tumora kod bolesnica liječenih isključivo kirurškim pristupom bitno su manje zastupljene svojom brojnošću od onih koje su proučavale utjecaj pojedinih modaliteta specifičnog onkološkog liječenja: zračenja, kemoterapije i hormonske terapije raka dojke. Tako je provedena velika studija u Danskoj, zahvaljujući činjenici da se svi slučajevi raka dojke od 1977. prijavljuju u registar Danske kooperativne grupe raka dojke (DBCCG – Danish Breast Cancer Cooperative Group), kojom su skupljeni podaci o 15 290 žena s niskim rizikom liječenih samo kirurškim zahvatom u periodu od 1977. do 2006. Iz studije su isključene 1 244 žene koje su imale neželjeni događaj u periodu do godine dana od dijagnoze raka dojke te se dobila populacija za daljnje praćenje sastavljena od 14 151 žene. Prema rezultatima ove studije premenopauzalne žene s rakom dojke imaju 18% veći rizik od razvoja novoga primarnog zločudnog tumora, dok je rizik postmenopauzalnih bolesnica jednak riziku opće populacije.¹³ Viši se rizik veže ponajprije uz rak endometrija (HR=1,5; 95% CI, raspon 1,0 do 2,0) i jajnika (HR=1,8; 95% CI, raspon 1,2 do 2,4). Danskoj su studiji prethodile tri studije, od kojih su dvije ispitivale rizik od nekoliko pojedinačnih vrsta zločudnih tumora.^{14,15} Čini se da je kod pacijentica koje su liječene zbog raka dojke samo kirurški povećan rizik od razvoja mijeločnih neoplazma, što bi moglo upućivati na to kako spomenuti neoplastični procesi dijele iste faktore rizika.¹⁶ Rubino sa suradnicima ne nalazi povećan rizik od zločudnih tumora općenito (HR=1,0; 95% CI, raspon 0,7 do 1,4).¹⁰

2. Učinak radioterapije na rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora

Učinak radioterapije većinom se odnosi na prevenciju lokalnog povrata bolesti u ipsilateralnoj dojci te se sukladno tomu češće primjenjuje nakon poštrednih zahvata na dojci nego nakon mastektomije. Terapija zračenjem preporučuje se sama ili u kombinaciji s kemoterapijom kao dio protokola poštredne operacije dojke te nakon mastektomije kod bolesnica koje su pod povećanim rizikom od povrata bolesti zbog veličine primarnoga zločudnog tumora (ukupna veličina 5 cm ili više). Nadalje se preporučuje kod većeg broja zahvaćenih limfnih čvorova (4 ili više čvorova, najmanje 1 čvor kod premenopauzalnih žena), mikroinvazije limfnog ili

vaskularnog tkiva, neadekvatnoga slobodnog ruba na odstranjenom tkivu te kod lokalno uznapredovaloga zločudnog tumora s invazijom u kožu. Rabi se i kao osnovna terapijska mjera ako se iz bilo kojeg razloga ne može učiniti kirurški zahvat te kao palijativna mjera kod metastaza u kostima ili mozgu.^{17,18,19} Smjernice National Comprehensive Cancer Network (NCCN) za liječenje raka dojke iz 2012. različite su za duktalni *in situ* karcinom i invazivni karcinom te su zračenjem obuhvaćene različite regije ovisno o faktorima rizika.²⁰

Ionizirajuće zračenje poznati je rizični čimbenik karcinogeneze. Prema Američkom registru za rak (US SEER) u razdoblju od 1972. do 2002. pojave novoga zločudnog tumora zabilježena je u 9% od 676 672 bolesnice koje su liječene zbog zločudnog tumora i živjele nakon dijagnoze i liječenja više od 5 godina. Od toga se broja u 8% novooboljelih pojava novoga primarnog malignoma veže uz primjenu radioterapije. Procijenjeno je da se u 0,5% zračenih bolesnika može očekivati pojava novoga zločudnog tumora unutar 15 godina od postavljanja dijagnoze. Rizik od pojave zločudnog tumora posebice se povećava u organima koji su primili dozu zračenja višu od 5 Gy.²¹ U Ujedinjenom je Kraljevstvu 2007. u 1 346 bolesnika pojave zločudnog tumora bila vezana uz prethodno provedenu radioterapiju, što iznosi oko 0,45% od ukupnog broja oboljelih od zločudnih bolesti.²²

S obzirom na ulogu zračenja u liječenju raka dojke mnoge su studije pokušale utvrditi u kojoj je mjeri značajan rizik od pojave novoga primarnog zločudnog tumora u žena koje su liječene radioterapijom. Prema podacima iz Američkog registra za rak relativni rizik (RR) od pojave novoga zločudnog tumora u bolesnica s rakom dojke u kojih je provedena radioterapija, u odnosu na one u kojih radioterapija nije primijenjena, iznosi je samo 1,1 (raspon 1,07 do 1,13).²¹ U manjoj kohortnoj studiji iz Italije relativni rizik od pojave svih novih primarnih zločudnih tumora u bolesnicama koje su primile radioterapiju, u odnosu na one koje su nisu primile, nešto je veći i iznosi 1,22 (raspon 0,88 do 1,69).²³ Najčešća sijela novih primarnih zločudnih tumora određena su dozom zračenja u okolnom tkivu. U tkivima koja su primila dozu zračenja višu od 1 Gy relativni rizik od pojave novih zločudnih tumora iznosi 1,45 (raspon 1,33 do 1,58).²⁴ Ovu dozu primaju jednjak, pleura, pluća, kost i vezivno tkivo. Ona je to viša što je veći ciljni volumen, tako da se veći rizik može očekivati u bolesnicama u kojih se uz dojku zrači i regionalna limfna drenaža. Prema podacima iz Američkog registra za rak relativni rizik od pojave raka pluća iznosi je 1,38 (raspon 1,26 do 1,51) u bolesnica koje su primile radioterapiju u odnosu na one koje nisu. Povećani je rizik zabilježen u bolesnica koje su primile radioterapiju i za rak jednjaka uz relativni rizik 1,99 (raspon 1,37 do 2,88) i sarkome mekih tkiva uz relativni rizik 2,52 (raspon 1,67 do 3,81). Posebice je zabilježen velik relativni rizik od angiosarkoma (RR=13,7).²⁴ Ove nalaze potvrđuje i retrospektivna studija 16 705 bolesnica liječenih od 1981. do 1997. u Institutu Curie u Parizu koja je pokazala značajno veću pojavnost raka pluća i sarkoma mekih tkiva nakon zračenja. Analiza 58 068 bolesnica s rakom dojke liječenih u Nizozemskoj u razdoblju od 1989. do 2003. također pokazuje da je uz zračenje značajno veći rizik od raka pluća (HR=2,31, raspon 1,15 do 4,6) i sarkome mekih tkiva (HR=3,43, raspon 1,46 do 8,04).²⁵ Na susjednu dojku obično se bilježi doza zračenja od oko 1 Gy. Prema studiji temeljenoj na Američkom registru za rak relativni rizik od pojave kontralateralnog raka dojke u bolesnica koje su primile radioterapiju, u odnosu na

one koje su nisu primile, iznosi je 1,09 (raspon 1,04 do 1,15).²⁴ U tkivima koja primaju dozu nižu od 1 Gy ne bilježi se veća pojavnost novih zločudnih tumora induciranih zračenjem.

Osim o dozi zračenja rizik od pojave sekundarnoga zločudnog tumora nakon radioterapije ovisi i o ostalim čimbenicima. Rizik je to manji što je dob bolesnica koja se liječe zračenjem veća. Rizik se povećava to više što je duže razdoblje od provedenog liječenja. U većini studija latentni period između zračenja i pojave novih primarnih zločudnih tumora iznosi je oko 10 godina. Rizik je manji u bolesnica koje su liječene unatrag 20-ak godina u usporedbi s prije liječenim bolesnicama. Prema studiji temeljenoj na podacima iz Američkog registra za rak u bolesnica liječenih zračenjem nakon 1993. nije se bilježio povećani rizik u odnosu na one koje su nisu primile radioterapiju.²⁴ Jedan od razloga je napredak tehnike zračenja koji je smanjio volumen ozračenih tkiva. Međutim novije tehnike zračenja nisu kod svih dijagnoza bile praćene smanjenjem rizika od razvoja novih zločudnih tumora. Zračenje snopovima promjenjiva intenziteta povećava rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora u bolesnika s rakom pluća, glave i vrata i prostate, dok se ovakav učinak u bolesnica s rakom dojke ne bilježi.²⁶

Problem velikih studija s dugim razdobljem praćenja bolesnica koje podatke prikupljaju iz postojećih registara u dinamičkim promjenama je načina liječenja zbog čega je teško dobiti uniformnu skupinu na kojoj bi se napravilo ispitivanje. Iako je u velikom dijelu njih nađen povećan rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora nakon zračenja raka dojke, potrebno je naglasiti da apsolutna incidencija ostaje niska. Procjenjuje se da godišnji apsolutni rizik od pojave raka susjedne dojke iznosi 0,02%, a od pojave ostalih zločudnih tumora tek 0,04%.²⁴ Ovakav mali apsolutni rizik te napredak tehnika zračenja razlog su što mnoge suvremene studije više ne pokazuju razlike u pojavnosti novih primarnih zločudnih tumora u bolesnica koje su liječene radioterapijom u odnosu na one koje nisu. Npr. rezultati 25-godišnjeg praćenja u randomiziranoj studiji bolesnica liječenih poštrenom kirurgijom dojke i zračenjem nasuprot liječnicima samo mastektomijom nisu pokazali razlike u pojavnosti novih primarnih zločudnih tumora.²⁷ Nedavno provedena studija pokazala je da zračenje nakon poštrenoga kirurškog zahvata, u usporedbi s kirurškim zahvatom kao jednim načinom liječenja duktalnog *in situ* karcinoma dojke, ne povećava ukupni rizik od razvoja novih zločudnih tumora.²⁸ Uzveši u obzir dosadašnje spoznaje ostaje, nepotrebno da korist radioterapije nadilazi moguće rizike. Iako su rizici od pojave zločudnih tumora izazvanih zračenjem male, liječnicima se savjetuje obratiti pozornost na simptome od strane sijela koja su pod povećanim rizikom od razvoja novih primarnih zločudnih tumora nakon zračenja, posebice u mlađih bolesnica, 10-ak godina nakon zračenja.

3. Učinak kemoterapije na rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora

Posljednjih godina došlo je do znatnih izmjena u liječenju raka dojke kemoterapijom. Prema sadašnjim smjernicama kemoterapija se provodi kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija kod bolesnica koje za to imaju odgovarajuću indikaciju. Nekadašnji kriterij pozitivnih limfnih čvorova više nije jedini kriterij za primjenu kemoterapije te se kemoterapija danas indicira i u dijela bolesnica s negativnim limfnim čvorovima. Terapija antraciclinima pokazala se uspješnijom u usporedbi s protokolom CMF (ciklofosfamid, metotreksat,

5-fluorouracil), osobito u HER-pozitivnih zločudnih tumora te znači preporuku prve kategorije. Učinak na poboljšani ishod uz liječenje antraciklimima izraženiji je ako se kombiniraju s taksanima.

Cini se da je učinak kemoterapije na razvoj novih primarnih zločudnih tumora povezan većinom s razvojem leuke-mije inducirane kemoterapijom i mijelodisplastičnog sindroma.^{8,29} Od 3 026 pacijenata kod kojih je posljednjih desetljeća dijagnosticiran AML njih je 200 bilo izloženo citotoksičnim agensima, od kojih su 142 prethodno imala neki tip solidnoga zločudnog tumora. U 52% slučajeva radio se o raku dojke.¹⁶ Lyman i suradnici nedavno su objavili pregledni članak o 25 randomiziranih studija koje su procjenjivale razliku rizika od razvoja AML/MDS-a u bolesnica koje su primale samo kemoterapiju u odnosu na one koje su uz kemoterapiju primale i G-CSF. U 53 mjeseca, koliki je bio medijan praćenja, kod 22 bolesnice u skupini koja je primala samo kemoterapiju odnosno, 43 bolesnice u skupini koja je primala kemoterapiju i G-CSF došlo je do razvoja AML/MDS-a. Procijenjen relativni rizik od posljednje je 1,92, dok je apsolutno povećanje rizika 0,41%. Istodobno je u istoj skupini zabilježeno smanjenje mortaliteta (RR=0,897; AR=3,40%).³⁰ Kako su upozorili Valentini i suradnici, slaba je točka ovih studija u činjenici da su bolesnice koje su primale G-CSF primile i intenzivnije doze kemoterapije te je teško ocijeniti utjecaj samog G-CSF-a. Usposredujući rezultate dosadašnjih studija, cini se da primjena G-CSF-a, kao potporne mjere kojom je omogućena primjena intenzivnije adjuvantne kemoterapije, zbog mogućeg utjecaja na povećanje rizika od razvoja AML/MDS-a, treba biti oprezna i ograničena indikacijama za koje su dostupni čvrsti dokazi.¹⁶

Za ostale su solidne zločudne tumore pojedine studije pokazale da kemoterapija čak smanjuje rizik od njihova nastanka. Tako je u studiji koju su proveli Schaapveld i suradnici nađen smanjen ukupni rizik od razvoja svih novih primarnih nehematoloških zločudnih tumora kod bolesnica koje su primale adjuvantnu kemoterapiju, a koje su u trenutku postavljenе dijagnoze raka dojke bile mlađe od 50 godina. Moguće je objašnjenje protektivni učinak putem prerane depresije funkcije jajnika ili djelovanje na nove primarne zločudne tumore u supkliničkoj fazi. Smanjenje rizika bilo je najveće za rak debelog crijeva.²⁵ Rubino i suradnici, kao i Yadav i suradnici, također su utvrdili da kemoterapija nije nepovoljno utjecala na ukupni rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora.^{31,32} U studiji koju su proveli Yadav i suradnici većina bolesnica primala je protokol CMF koji nije jasno povezan s leukemijom te su bolesnice imale znatno manju sklonost razvoju raka jajnika, vjerojatno zbog direktnе supresije funkcije jajnika. To je moglo utjecati na ukupno smanjenje rizika od razvoja novih primarnih zločudnih tumora. Ne uključujući rak dojke, primjećen je dva puta niži rizik od razvoja novoga solidnog zločudnog tumora kod bolesnica koje su primale kemoterapiju (1,7% vs. 0,7%).³²

4. Učinak hormonske terapije na rizik od razvoja novih primarnih zločudnih tumora

Hormonska se terapija rabi u liječenju hormonski ovisnih zločudnih tumora dojke, i u adjuvantnom liječenju ranog raka dojke i u liječenju uznapredovale metastatske bolesti. Lijekovi koji se rabe smanjuju razinu estrogena u tijelu i blokiraju učinak estrogena na malignomske stanice. Ovisno o načinu djelovanja razlikuju se inhibitori aromataze, zatim selektivni modulatori estrogenskih receptora (tzv. SERM, ta-

moksifen) te lijekovi koji smanjuju izražaj estrogenskih receptora (fulvestrant). Budući da je tamoksifen selektivni antagonist estrogenskih receptora, na tkivu dojke izražava antiestrogeno djelovanje, dok na kostima, kardiovaskularnom sustavu i endometriju ima estrogeno djelovanje.

Endometrij izložen tamoksifenu pokazuje sklonost značajnim histološkim promjenama.³³ Brojne su studije pokazale da tamoksifen u liječenju raka dojke povećava rizik od razvoja raka endometrija.^{34,35} Veza tamoksifena i raka endometrija prvi put je opisana još 1985.³⁶ Velika studija Curtisa i suradnika objavljena 1996. potvrđuje navedenu vezu s relativnim rizikom 2 u odnosu na 1,2 kod bolesnica s rakom dojke koje su nisu liječene tamoksifenum.³⁷ Ovaj nešto povećan rizik od razvoja raka endometrija kod žena koje su nisu liječene tamoksifenum mogao bi se objasniti istim rizičnim čimbenicima za razvoj raka endometrija i dojke.³¹ Biološke karakteristike raka endometrija povezane s tamoksifenum mogle bi objasniti donekle lošiju prognozu tih zločudnih tumora od onih sporadično nastalih.³⁸ Nađena je povezanost između kumulativne doze tamoksifena i raka endometrija, bez istog učinka na ostala sijela novih primarnih zločudnih tumora.³¹

Posljednjih godina kod postmenopauzalnih žena hormonska se terapija često započinje inhibitorima aromataze. Prema rezultatima brojnih studija oni uzrokuju manje nuspojava od tamoksifena. Tako je i incidencija raka endometrija manja prilikom liječenja inhibitorima aromataze nego kod uporabe tamoksifena.³⁹ Prošle godine provedena je randomizirana, dvostruko slijepa studija kontrolirana placebom o učinkovitosti eksemestana (inhibitor aromataze) u preventiji raka dojke kod postmenopauzalnih žena. Obuhvaćene su postmenopauzalne žene starije od 35 godina s najmanje jednim od ovih rizičnih faktora: 60 godina ili starije, petogodišnji rizik od razvoja raka dojke po Gailovu modelu veći od 1,66%, prije dijagnosticiranu duktalnu ili lobularnu hiperplaziju ili karcinom *in situ*, duktalni karcinom *in situ* i mastektomija. Randomizirano ih je sveukupno 4 560 s medijanom praćenja od 35 mjeseci. U tom je periodu 11 žena iz skupine koja je primala eksemestan i 32 žene iz placebne skupine oboljelo od invazivnog raka dojke (0,19% vs. 0,55%; HR, 0,35; 95% CI, raspon 0,18 do 0,70; p=0,002). Nuspojave su zabilježene u obje skupine, 88% u grupi koja je primala eksemestan te 85% u placebojnoj grupi (p=0,003). Nije bilo značajne razlike u incidenciji drugih zločudnih tumora (50 [2,2%] vs. 44 [2,0%]) niti u razdoblju kada su bili dijagnosticirani (1,8 god. vs. 1,6 godina).⁴⁰

U postmenopauzalnih žena kod kojih je zabilježena progresija nakon primijenjene endokrine terapije, učinkovitim se pokazao i fulvestrant. Prema dosadašnjim saznanjima terapija fulvestrantom ne uzrokuje zadebljanje endometrija.⁴¹ U premenopauzalnih bolesnica hormonsko liječenje uglavnom uključuje davanje tamoksifena. Adjuvantno liječenje tamoksifenum u ovih žena smanjuje smrtnost i incidenciju povrata bolesti, ipsilateralno te u kontralateralnu dojku.⁴²

Genska podloga razvoja multiplih primarnih zločudnih tumora

Dobro je poznato da u obiteljima u kojima se prenosi mutacija gena BRCA 1 i BRCA 2 postoji značajno veći rizik od razvoja raka dojke i raka jajnika. Pokazalo se da mutacija ovih gena povećava rizik od razvoja i drugih zločudnih tumora, i to ponajprije raka pankreasa⁴³ i prostate.^{44,45} Prešle je godine objavljen pregledni članak o mutacijama gena BRCA 1 i BRCA 2 u kojemu je sažeta važnost otkrivanja ovih mutacija sa svrhom boljeg probira bolesnica koje su pod povećanim rizikom.⁴⁶ Haffty i suradnici u svojoj su stu-

Tablica 1. Rizik od razvoja novoga primarnog zločudnog tumora nakon karcinoma dojke, neovisno o modalitetu liječenja (pregled važnih studija)

Table 1. Risk of new primary malignancies after breast cancer, independent of treatment modalities (review of important studies)

Izvor Source	Sijelo novoga primarnog zločudnog tumora Sites of new primary malignancy	Broj zabilježenih slučajeva Number of recorded cases	SIR*	Broj ispitanica (ukupan broj novih zločudnih tumora) Number of subjects (total number of new malignancies)	Referenca Reference
Berrington de Gonzalez i sur./et al. (isključeni tumori dojke) (excluded breast tumors)	Pluća/Lungs Endometrij/Endometrium Kolon/Colon Jajnik/Ovary Melanom/Melanoma Mokraći mjeđur /Urinary bladder	814 421 364 219 125 125	1,21 1,40 0,94 1,43 1,06 1,10	328 691 (2 929)	24
Morris Brown i sur./et al. (isključene hematološke malignosti i tumori dojke) / (excluded hematologic and breast tumors)	Kolon/Colon Trup maternice/Uterine corpus Pluća/Lungs Jajnik/Ovary Želudac/Stomach	3352 2526 2104 1967 1789	1,12 1,41 1,25 1,38 1,28	376 825 (23 158)	55
Schaapveld i sur./et al. (isključeni tumori dojke i nemelanomski tumori kože) / (excluded breast tumors and non-melanoma skin tumors)	Kolon/Colon Trup maternice/Uterine corpus Pluća/Lungs Jajnik/Ovary Melanom/Melanoma	436 310 301 201 164	1,14 1,91 1,22 1,52 1,69	58 068 (2 578)	25
Lee i sur./et al. (isključeni tumori dojke i melanomi) / (excluded breast tumors and melanoma)	Kolon i rektum /Colon and rectum Pluća/Lungs Vrat maternice/Cervix Jetra/Liver Trup maternice/Uterine corpus	151 122 112 109 84	0,92 1,07 0,71 0,94 2,75	53 783 (1 085)	11
Langballe i sur./et al. (isključeni tumori dojke; žene liječene samo kirurški) / (excluded breast tumors; women were treated only surgically)	Pluća/Lungs Jajnik/Ovary Trup maternice/Uterine corpus Kolon i rektosigmoid /Colon and rectosigmoid Rektum/Rectum	57 38 36 34 23	1,1 1,8 1,5 1,1 1,5	15 290 (343)	13
C. Rubino i sur./et al. (isključeni tumori dojke i nemelanomski tumori kože) / (excluded breast tumors and non-melanoma skin tumors)	Maternica/Uterus Kolon i rektum /Colon and rectum Jajnik/Ovary Leukemija/Leukemia Meko tkivo/Soft tissue Želudac/Stomach	45 35 19 14 11 11	1,9 1,1 2,0 3,1 13,0 1,2	4 416 (193)	10

*SIR = Standardized Incidence Ratio

diji pokušali procijeniti povezanost mutacija BRCA 1 i BRCA 2 s dobi, obiteljskom anamnezom i eventualnim povećanjem rizika od razvoja novih primarnih zločudnih tumora u bolesnica s rakom dojke. Mutacije BRCA 1 i BRCA 2 nadalje su klasificirane kao mutacije divljeg tipa (WT), varijante mutacije neodređenog značaja (VUS) ili štetne mutacije (DEL). U razdoblju od 10 godina rizik od razvoja novoga primarnog malignoma nakon raka dojke bio je dva puta veći u skupini koja je imala mutaciju DEL u odnosu na skupinu koja je imala WT, odnosno mutaciju VUS. Čini se da je mutacija VUS mnogo češće pratila mutacije WT, što govori u prilog tomu da su mutacije VUS većinom nefunkcionalne te u manjoj mjeri povezane s pojavljenjem zločudnih tumora unutar određenih obitelji.⁴⁷ Osim mutacija BRCA za mutacije još nekih gena poznato je da u manjoj mjeri utječu na povećan rizik od razvoja multiplih zločudnih tumora. Tako mutacija na malignomskom proteinu p53 (TP53), poznata kao Li-Fraumenijev sindrom, povećava rizik od razvoja ponajprije raka dojke, sarkoma, zločudnih tumora mozga i nadbubrežne žlijezde.⁴⁸ Coulet i suradnici u svojoj su studiji pokazali da je u obiteljima s

povećanom incidencijom raka dojke i jajnika, bez prisutne mutacije gena BRCA 1 i BRCA 2, često prisutna mutacija gena RAD51C te bi u ovih obitelji trebala biti dio genskog probira.⁴⁹ Potvrđen je i povećan rizik od razvoja više primarnih zločudnih tumora u ljudi koji su nosioci mutacije na genu MMR (mismatch repair), među kojima i za rak dojke (standardized incidence ratio, SIR=3,95), rak endometrija (SIR=30,62), kolorektalni rak (SIR=20,48), rak jajnika (SIR=18,81), rak bubrega (SIR=11,22), rak gušterače (SIR=10,68), rak želuca (SIR=9,78) te rak mokraćnog mjeđura (SIR=9,51).⁵⁰ Nadalje, značajan porast incidencije melanoma kod žena oboljelih od raka dojke u odnosu na zdravu populaciju upućuje na povezanost ovih neoplazma s mutacijama BRCA2 i CDKN2A.^{51,52} Mutacija CDKN2A 113ins-Arg povezana je s povećanim rizikom od razvoja multiplih melanoma, raka gušterače i dojke.⁵³

Veći broj gena mogao bi imati ulogu u nastanku multiplih primarnih zločudnih tumora, što govori u prilog tomu da mnogi zločudni tumori, barem u genetskom smislu, dijele iste faktore rizika čije bi bolje poznavanje dovelo do bolje definiranog probira, ranijeg dijagnosticiranja, usmjerenije

ga terapijskog pristupa i općenito redukcije rizika od razvoja novih zločudnih tumora u tim rizičnim skupinama.

Zaključak

Brojni se izazovi nalaze pred liječnicima uključenima u dugogodišnje praćenje preživjelih nakon dijagnoze raka dojke, i u smislu samog praćenja (follow-up) i u općenitom optimiziranju zdravstvenog stanja te populacije. Dugotrajno praćenje nakon dijagnoze raka dojke obično zahtijeva multidisciplinarni pristup kako bi se zadovoljili brojni zahtjevi, i u *sensu stricto* onkološkom praćenju i u rješavanju brojnih menopausalnih, psihoseksualnih i ostalih zdravstvenih tegoba.⁵⁴ Godišnje se probirne mamografije preporučuju za otkrivanje novih zločudnih tumora dojke. Kod jedne od dvadeset žena oboljelih od raka dojke, unutar 10 godina od postavljanja dijagnoze, pojavit će se novi primarni zločudni tumor čije sijelo nije dojka. Prikaz važnijih studija koje su se bavile ovom temom pregledno je dan u tablici 1. Redoviti i pažljivi liječnički pregledi, osobito u slučaju pojave novih simptoma, važni su za otkrivanje udaljenog rasapa bolesti. Liječnici bi trebali posebnu pozornost обратити na ginekološke, gastrointestinalne simptome te simptome urinarnog trakta. Detaljno utvrđivanje rizika od razvoja pojedinih vrsta zločudnih tumora kod žena koje su već imale rak dojke pomaže u razjašnjavanju mehanizama koji se nalaze u podlozi pojave zločudnih tumora na više primarnih sijela. Isto vrijedi bilo da je riječ o zajedničkim nasljednim čimbenicima, mogućim zajedničkim okolišnim rizičnim čimbenicima ili o neželjenim nuspojavama specifičnog onkološkog liječenja.

LITERATURA

- Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva F, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. *Lancet* 2009;373:1463–79.
- Registar za rak. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. URL: <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm> (20.03.2012.)
- Buzdar A, Hunt K, Buchholz TA, Taylor SH, Hortobagyi GN, Hess KR. Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *ASCO Breast 2010*. http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmyview=abst_detail_view&confID=100&abstractID=60172, (20.03.2012.)
- International Agency for Research on Cancer. URL: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2002/pr139.html> (20.03.2012.)
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK i sur. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784–92.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho AP i sur. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. National Cancer Institute: Bethesda, MD 2008. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E i sur. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. Bethesda, Maryland: National Institute of Health; 2006. Publ. No. 05–5302.
- Mellemkjaer L, Friis S, Olsen JH i sur. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2006;118:2285–9.
- Clarke M, Collins R, Darby S i sur. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366: 2087–106.
- Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Lé MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2000;61:183–95.
- Lee KD, Chen SC, Chan CH i sur. Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10): 2647–55.
- Soerjomataram I, Louwman WJ, van der Sangen MJ, Roumen RM, Coebergh JW. Increased risk of second malignancies after *in situ* breast carcinoma in a population-based registry. *Brit J Cancer* 2006;95:393–7.
- Langballe R, Olsen JH, Andersson M, Mellemkjaer L. Risk for second primary non-breast cancer in pre- and postmenopausal women with breast cancer not treated with chemotherapy, radiotherapy or endocrine therapy. *Eur J Cancer* 2011;47:946–52.
- Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H. Radiation induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit J Cancer* 2004;91:868–72.
- Kirova YM, De Rycke Y, Gambotti L, Pierga JY, Asselain B, Fourquet A. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. *Brit J Cancer* 2008;98:870–4.
- Valentini CG, Fianchi L, Voso MT, Caira M, Leone G, Pagano L. Incidence of acute myeloid leukemia after breast cancer. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011069.
- BreastCancer.org. URL: http://www.breastcancer.org/treatment/radiation/when_appropriate.jsp (20.03.2012.)
- National Guideline Clearinghouse. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14248> (20.03.2012.)
- Vilarino-Varela M, Chin YS, Makris A. Current indications for post-mastectomy radiation. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 5.
- The National Comprehensive Cancer Network. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (20.03.2012.)
- Berrington de Gonzales A, Curtis RE, Gilbert E i sur. The proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a prospective cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12(4):353–60.
- Maddams J, Parkin DM, Darby SC. The cancer burden in the United Kingdom in 2007 due to radiotherapy. *Int J Cancer* 2011;129(12): 2885–93.
- Zhang W, Becciolini A, Biggeri A i sur. Second malignancies in breast cancer patients following radiotherapy: a study in Florence, Italy. *Breast Cancer Res* 2011;13(2):R38.
- Berrington de Gonzales A, Curtis RE, Berg CD i sur. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Brit J Cancer* 2010;102:220–6.
- Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ i sur. Risk of new primary non-breast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1239–46.
- Stathakis S, Roland T, Papanikolaou N i sur. A prediction study on radiation-induced second malignancies for IMRT treatment delivery. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(2):141–8.
- Simone NL, Dan T, Shih J i sur. Twenty-five year results of the national cancer institute randomized breast conservation trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(1):197–203.
- Shaitelman SF, Grills IS, Kestin LL i sur. Rates of second malignancies after definitive local treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1244–51.
- Bernard-Martý C, Mano M, Paesmans M i sur. Second malignancies following adjuvant chemotherapy: 6-year results from a Belgian randomized study comparing cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) with an anthracycline-based regimen in adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14: 693–8.
- Lyman GH, Dale DC, Wolff DA i sur. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914–24.
- Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Lé MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer* 2003;89:840–46.
- Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, Ghoshal S, Kapoor R, Kumar R. Non-breast second malignancies after treatment of primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1489–92.
- Pérez-Medina T, Salazar FJ, San-Frutos L i sur. Hysteroscopic dynamic assessment of the endometrium in patients treated with long-term tamoxifen. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(3):349–54.
- Negoită M, Terinte C, Mihailovici MS. Tamoxifen and endometrial pathology. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010;114(4):1114–7.
- Karimi Zarchi M, Behtash N, Sekhavat L, Dehghan A. Effects of tamoxifen on the cervix and uterus in women with breast cancer: experience with Iranian patients and a literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10(4):595–8.
- Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:237–8.
- Curtis RE, Boice JD, Shriner DA i sur. Second cancers after adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;8:332–4.
- Yasue A, Hasegawa K, Udagawa Y. Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity. *Hum Cell* 2011;24(2): 65–73.
- Tomao F, Spinelli G, Vici P i sur. Current role and safety profile of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(8):1253–63.
- Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE i sur. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364 (25):2381–91.

41. Croxtall JD, McKeeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Drugs 2011;71(3):36–80.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351:1451–67.
43. Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM i sur. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. Cancer 2012;118(2):493–9.
44. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. Asian J Androl 2012;14(3):409–14.
45. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M i sur. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. Br J Cancer 2012 Apr 19. doi:10.1038/bjc.2012.146. [Epub ahead of print]
46. Bougie O, Weverpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. Int J Surg Oncol 2011;2011: 374012.
47. Haffty BG, Choi DH, Goyal S i sur. Breast cancer in young women (YBC): prevalence of BRCA1/2 mutations and risk of secondary malignancies across diverse racial groups. Ann Oncol 2009;20(10): 1653–9.
48. Kast K, Krause M, Schuler M i sur. Late onset Li-Fraumeni syndrome with bilateral breast cancer and other malignancies: case report and review of the literature. BMC Cancer 2012;12(1):217.
49. Coulet F, Fajac A, Colas C i sur. Germinal RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. Clin Genet 2012; 22:9999(999A). doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x. [Epub ahead of print]
50. Win AK, Young JP, Lindor NM i sur. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2012;30(9):958–64.
51. Stracci F, D'Alò D, Cassetti T, Scheibel M, La Rosa F. Incidence of multiple primary malignancies in women diagnosed with breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2009;30(6):661–3.
52. Goggins W, Gao W, Tsao H. Association between female breast cancer and cutaneous melanoma. Int J Cancer 2004;111(5):792–4.
53. Borg A, Sandberg T, Nilsson K i sur. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. J Natl Cancer Inst 2000;92(15):1260–6.
54. Brennan ME, Houssami N. Overview of long term care of breast cancer survivors. Maturitas 2011;69:106–12.
55. Morris Brown L, Chen BE, Pfeiffer RM i sur. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat 2007;106:439–51.

SINDROM MIŠIĆA PIRIFORMISA: ETIOLOGIJA, PATOGENEZA, KLINIČKE MANIFESTACIJE, DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA I TERAPIJA

**PIRIFORMIS MUSCLE SYNDROME:
ETOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS,
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY**

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Sindrom mišića piriformisa – etiologija, dijagnoza, liječenje

Sažetak. Termin piriformisni sindrom (PS), koji je uveo Robinson 1947. godine, označava skup znakova i simptoma uzrokovanih poremećajima mišića piriformisa (MP). Budući da poremećaji MP-a dovode do iritacije/kompresije anatomske strukture koje prolaze ispod njegova trbuha, glavni klinički znakovi i simptomi PS-a zapravo su klinički znakovi i simptomi iritacije/kompresije živčanih i vaskularnih struktura koje prolaze kroz foramen infrapiriforme: ishijadični živac/IŽ, n. gluteus inferior, n. cutaneus femoris posterior, n. pudendus, a. i v. glutea inferior te a. i v. pudenda interna. U kliničkoj slici obično dominiraju znakovi i simptomi iritacije/kompresije IŽ-a (iritacija IŽ-a→bol u križima i stražnjici, ishialgija, parestezije u distribuciji IŽ-a; kompresija IŽ-a→bol u križima i stražnjici, ishialgija, parestezije i neurološki deficit u distribuciji IŽ-a). Iritacija/kompresija drugih struktura može rezultirati ovim znakovima i simptomima: n. gluteus inferior→atrofija glutealnih mišića; n. cutaneus femoris posterior→bol, parestezije i smetnje osjeta u stražnjem dijelu bedra; n. pudendus→pudendalna neuralgija, bol tijekom seksualnog odnosa (dispareunija), seksualna disfunkcija, teškoće s mokrenjem i stolicom; a. glutea inferior→ishemijska bol u stražnjici; a. pudenda interna→ishemijska bol u području vanjskih spolnih organa, medice i rektuma, seksualna disfunkcija, teškoće s mokrenjem i stolicom; v. glutea inferior→venska staza u glutealnom području; v. pudenda interna→venska staza u području vanjskih spolnih organa i rektuma. Funkcijski/neorganski i organski poremećaji MP-a mogu uzrokovati PS: spazam, skraćenje, hipertrofija, anatomske varijacije, edem, fibroza, adhezije, hematom, atrofija, cista, burzitis, apses, miozitis osifikans, endometriozna, tumor (funkcijski poremećaji: spazam i skraćenje MP-a). Najčešći uzroci PS-a su spazam, skraćenje i hipertrofija MP-a te anatomske varijacije MP-a i IŽ-a. U 5–6% bolesnika s križoboljom i ili unilateralnom ishialgijom uzrok boli su poremećaji MP-a. Dijagnoza PS-a može se postaviti na temelju anamneze, kliničke slike, kliničkog pregleda, EMNG-a, periishijadične anestetičke blokade MP-a i radioloških pretraga (MR zdjelice/MP-a; MR neurografija LS pleksusa i IŽ-a). Terapija PS-a uključuje medikamentnu terapiju, modifikaciju aktivnosti, fizikalnu terapiju, kineziterapiju, akupunkturu, terapijske periishijadične blokade, injekcije botulinskog toksina i kirurški tretman (tenotomija MP-a, neuroliza IŽ-a).

* Privatna liječnička ordinacija (Vjekoslav Grgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10000 Zagreb, e-mail: vjekoslav.grgic@zg.t-com.hr
Primljeno 8. veljače 2011., prihvaćeno 18. srpnja 2011.