

Dopolnilna hormonska terapija bistveno izboljša izid bolezn pri hormonsko odvisnem vnetnem raku dojke

Adjuvant hormonal therapy significantly improved outcome in patients with hormonal receptor positive inflammatory breast cancer

Cvetka Grašič Kuhar*, Branko Zakotnik

Onkološki inštitut, Sektor internistične onkologije / Zaloška 2, 1000 Ljubljana

E-mails: cgrasic@onko-i.si ; bzakotnik@onko-i.si

*Avtor za korespondenco; tel.: +386 1 5879 282, fax.: +386 1 5879 305

Povzetek

OSNOVE: Vnetni rak dojke (VRD) je redka, vendar zelo agresivna oblika raka dojke. Pri več kot polovici bolnic so ob postavitvi diagnoze prisotni zasevki v pazdušnih bezgavkah, pri tretjini tudi oddaljeni zasevki. Izid VRD je kljub multimodalnemu zdravljenju, ki vključuje sistemsko zdravljenje, operacijo in obsevanje, slab.

NAMEN: retrospektivno ugotoviti izid zdravljenja pri bolnicah z VRD v dveh različnih časovnih obdobjih ter vpliv zdravljenja z dopolnilno hormonsko terapijo (HT) na izid VRD.

BOLNICE: Vključili smo 118 bolnic z VRD, ki ob diagnozi niso imele oddaljenih zasevkov in so se zdravile na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1983-87 (skupina A) in 2001-05 (skupina B).

REZULTATI: Bolnice skupine A so bile zdravljene s kemoterapijo po shemi CMF, skupine B z antraciklini (56%), kombinacijo antraciklinov in taksanov (36%) ali CMF (7%). Večina bolnic je imela operacijo (100 vs. 83%) in dopolnilno obsevanje (73 vs. 81% bolnic; skupina A vs. B). Dopolnilno HT je prejelo 7/27 bolnic skupine A oz. 28/31 bolnic skupine B s hormonsko odvisnim VRD (srednje trajanje 5 mes. v skupini A, 44 mes. v skupini B). Srednji čas do ponovitve je bil 16,9 (skupina A) in 34,2 mes. (skupina B; $p=0,01$). Srednje celotno preživetje skupine A je bilo 33,8 mes., skupine B pa 56,6 mes. ($p=0,06$). Bolnice s hormonsko odvisnim VRD, zdravljene z dopolnilno HT, so imele najdaljši čas do ponovitve bolezn (89 mes.) in celotno preživetje (91 mes.).

ZAKLJUČKI: Preživetje brez ponovitve bolezn in celotno preživetje se je od obdobja 1983-87 do 2001-05 podaljšalo, najbolj pri bolnicah s hormonsko odvisnim VRD, ki so prejele dopolnilno HT.

Ključne besede: vnetni rak dojke; dopolnilna hormonska terapija; preživetje brez ponovitve bolezn

Abstract

BACKGROUND: Inflammatory breast cancer (IBC) is a rare but very aggressive subtype of breast cancer. More than half of patients have already axillary lymph node metastasis and a third have distant metastasis at the time of diagnosis. Despite multimodality therapy, which include systemic chemotherapy, surgery and radiation therapy, the outcome of IBC is still poor.

AIM: retrospective evaluation of outcome of patients with IBC treated in two different time periods and impact of adjuvant hormonal treatment (HT) on the outcome of IBC.

PATIENTS AND METHODS: we included in our study 118 pts with nonmetastatic IBC, treated in period 1983-87 (group A) and 2001-05 (group B)

RESULTS: patients in group A have been treated with CMF chemotherapy, in group B with anthracyclines (56%), anthracyclines and taxanes in sequence (36%) or CMF (7%). Most of patients had definitive surgery (100 vs. 83%) and adjuvant radiation (73 vs. 81% pts; group A vs. B). Adjuvant HT received 7/27 pts in group

A and 28/31 pts in group B with hormonal receptor positive IBC (median duration 5 months in group A, 44 months in group B). Median time to recurrence was 16.9 (group A) and 34.2 months (group B; $p=0.01$). Median overall survival was 33.8 vs. 56.6 months ($p=0.06$) in group A vs. B, resp. Patients with endocrine responsive IBC, treated with adjuvant HT, had the longest relapse free and overall survival (89 and 91 months, resp.).

CONCLUSION: Relapse free and overall survival improved from period 1983-87 to 2001-05. The greatest improvement was in endocrine responsive IBC who received adjuvant HT.

Key words: inflammatory breast cancer; adjuvant hormonal therapy; relapse free survival

Uvod

Vnetni rak dojke predstavlja redko obliko raka dojke (1-5% vseh rakov dojke)¹. To je klinično-patološka entiteta, ki se kaže s klinično sliko nenadnega povečanja dojke, rdečino in limfedemom kože dojke, sam tumor v dojki pa pogosto ni jasno tipen. Diagnoza se postavi s pomočjo biopsije dojke in/ali povečanih pazdušnih bezgavk^{1,2}. Pri več kot polovici bolnic so ob postavitvi diagnoze prisotni zasevki v pazdušnih bezgavkah, pri tretjini tudi oddaljeni zasevki. V primerjavi z operabilnim rakom dojke je VRD pogosteje visokega gradusa, s prekomerno izraženim HER2 receptorjem, redkeje pa ima izražene hormonske receptorje. Zdravljenje VRD je multimodalno. Začetno zdravljenje je sistemska kemoterapija, ki ji ob zadovoljivem regresu rdečine, limfedema in tumorja ter ob odsotnosti oddaljenih zasevkov sledi operacija (mastektomija in disekcija pazdušnih bezgavk), nato pa še dopolnilno obsevanje mamarne regije in nadključnične kotanje. Če tumor izraža hormonske receptorje, se zdravljenje nadaljuje z dopolnilno HT. Od leta 2005 dalje bolnice s prekomerno izraženim HER2 receptorjem prejema tudi dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom².

Preživetje bolnic z VRD je bilo v začetku 20. stoletja le nekaj mesecev³. Z operativnim zdravljenjem, ki mu je sledilo obsevanje, bolnice prav tako niso dočakale dolgega preživetja (12 mes)⁴. Z uporabo kemoterapije, ki ji je sledila operacija in obsevanje (multimodalno zdravljenje), se je preživetje bolnic z VRD bistveno izboljšalo. Z multimodalnim zdravljenjem je petletno preživetje 44%, desetletno pa 32%⁵.

Bolnice s hormonsko odvisnim rakom dojke v 80. letih prejšnjega stoletja še niso prejemale dopolnilne HT ali so jo prejemale glede na sedanje znanje premalo časa. Premenopavzne bolnice prav tako niso prejemale dopolnilne HT. Od začetka 21. stoletja pa HT prejema vse bolnice, ne glede na menopavzni status, če so v tumorju izraženi hormonski receptorji⁶.

Pri VRD je bila paradigma, da je učinkovita sistemska terapija predvsem kemoterapija. Hormonska terapija ni

veljala za pomembno pri tej vrsti raka dojke. Cilj naše raziskave je bil ugotoviti vpliv dopolnilne HT na izid bolnic z VRD. Predvidevali smo, da dopolnilna HT prinaša dobrobit (podaljšanje časa do ponovitve bolezni in preživetja) tudi bolnicam z VRD.

Bolnice in metode

V raziskavo smo vključili dve skupini bolnic zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Prva skupina so bolnice z VRD, diagnosticirane v obdobju 1983-87 (skupina A), druga pa v obdobju 2001-05 (skupina B). Za diagnozo VRD so morali biti zadoščeni naslednji klinični pogoji: anamneza hitrega povečanja dojke, klinični znaki eritema in/ali limfedema kože dojke. Klinična diagnoza je morala biti potrjena s citološko punkcijo (skupina A) oz. širokoigelnno biopsijo (skupina B). Bolnice so pred uvedbo zdravljenja opravile preiskave za oceno stadija bolezni: rentgen pljuč, ultrazvočno preiskavo trebuha, scintigrafijo okostja in laboratorijske krvne preiskave. V analizo smo vključili le bolnice, ki niso imele oddaljenih zasevkov (stadij T4d NX M0). Večina bolnic v obeh skupinah je prejela multimodalno terapijo, ki je vključevala predoperativno kemoterapijo, operacijo, obsevanje, dopolnilno HT in nekatere v skupini B dopolnilno terapijo s trastuzumabom.

Bolnice so prejemale različne sheme predoperativne kemoterapije: CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-florouracil), FAC (5-florouracil, doksorubicin, ciklofosfamid), FEC (5-florouracil, epidoksorubicin, ciklofosfamid), 3FEC→3T (T: docetaxel). Po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo so prejele radikalno lokalno zdravljenje z operacijo (odstranitev celotne dojke in pazdušnih bezgavk) ter obsevanje. Dopolnilno enoletno zdravljenje s trastuzumabom je bilo uvedeno v Sloveniji oktobra 2005. Podatke smo zbrali retrospektivno. Iz zapisov v popisih smo pridobili podatke o karakteristikah bolnic, tumorja in načinu zdravljenja, podatek o ponovitvi (čas, mesto ponovitve) in morebitni smrti bolnice. Izračunali smo preživetje brez ponovitve bolezni (PBP: čas od začetka zdravljenja s predoperativno

kemoterapijo do ponovitve bolezni) in celotno preživetje (CP: čas od začetka zdravljenja s predoperativno kemoterapijo do smrti ali zadnje kontrole bolnice). Srednji čas spremljanja bolnic je bil 79 mesecev. Za izvajanje raziskave smo za mnenje zaprosili Komisijo za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravstvo (pisno soglasje št. 121/07/02).

Statistično analizo smo opravili s pomočjo statističnega paketa SPSS v. 16. Kategorične spremenljivke smo analizirali s χ^2 testom, numerične spremenljivke z Mann-Whitnejevim U-testom. Preživetje (PBP in CP) smo prikazali s Kaplan-Meierjevo krivuljo preživetja. Za primerjavo univariatnih učinkov na krivuljo preživetja smo uporabili log rank test. Multivariatno analizo smo opravili s Coxovo analizo.

Rezultati

V letih 1983-87 in 2001-05 se je zdravilo na Onkološkem inštitutu zaradi nerazsejanega VRD 118 bolnic. Karakteristike bolnic in tumorja so prikazane v tabeli 1. Vnetni rak dojke je bil pogostejši pri pomenopavznih ženskah, največ okrog 55. leta starosti. V skupini B je ob operaciji manj bolnic imelo zasevke v pazdušnih bezgavkah kot v skupini A (83 vs. 93%). Način zdravljenja bolnic obeh skupin je prikazan v tabeli 2. Bolnice skupine A so bile zdravljene s kemoterapijo po shemi CMF, medtem ko so bolnice v skupini B imele bolj učinkovito kemoterapijo z antraciklini±taksani. Nekaj HER2+ bolnic skupine B je prejelo tudi tarčno zdravljenje s trastuzumabom. Bolnice skupine A so v zelo nizkem odstotku prejele dopolnilno HT in le-ta je bila kratkotrajna (tabela 2). Delež kompletnih patoloških odgovorov v dojki pri skupini A je bil le 5%, pri skupini B pa 30%.

Srednje PBP za vse bolnice je znašalo 19,4 mesecev, srednje CP pa 40,6 mesecev. Petletno PBP in CP je bilo 28 oz. 41%. Bolnice v skupini B so imele glede na skupino A dvakrat podaljšano PBP oz. za tretjino podaljšano CP, kar je razvidno iz krivulj preživetja (PBP in CP; slika 1 in 2). Vpliv zdravljenja z dopolnilno HT na PBP pri bolnicah z VRD, ki so imele izražene hormonske receptorje, je prikazan na sliki 3. Petletno PBP je znašalo 77%, če so prejele HT in le 22%, če je niso prejele. Pri tem smo kot zdravljene s HT upoštevali bolnice, ki so prejemale HT vsaj 2 leti. Rezultati multivariatne analize so prikazani v tabeli 3. Razvidno je, da je sta neodvisna napovedna dejavnika za PBP in CP prejemanje HT in zasevki v pazdušnih bezgavkah. Bolnice z višjim stadijem bezgavk imajo za 60% oz. 50% večje ogroženost za ponovitev oz. smrt. Bolnice zdravljene s HT imajo za 80% manjšo ogroženost za ponovitev in smrt glede na bolnice, ki HT niso prejemale.

Razprava

Retrospektivna analiza rezultatov preživetja bolnic z nerazsejanim VRD je pokazala, da se PBP in CP pri bolnicah z VRD, ki prejemajo dopolnilno HT ustreznega trajanja, značilno podaljšata. Bolnice skupine B so imele dvakrat daljše PBP in za več kot tretjino daljše CP glede na bolnice skupine A. Stadij pazdušnih bezgavk in zdravljenje z dopolnilno HT sta neodvisna napovedna dejavnika za podaljšanje PBP kot CP.

Srednje preživetje bolnic z VRD se je z uporabo sistemske kemoterapije iz 15 mesecev⁴ podaljšalo na preko 40 mesecev⁴. Srednje celotno preživetje naših bolnic z VRD (vseh 118) je primerljivo s poročili drugih avtorjev^{4,7,8}. Bolnice v skupini B so imele ob operaciji nižji stadij pazdušnih bezgavk, skoraj vse hormonsko odvisne so bile zdravljene z dopolnilno HT. To nam razloži razlike v preživetju med skupinama A in B. Manj zasevkov v pazdušnih bezgavkah verjetno odraža bolj učinkovito kemoterapijo, ki je bila v obdobju B antraciklinska ali kombinacija antraciklinov in taksanov. Zdravljenje s kemoterapijo CAF, ki ji je sledil paklitaksel glede na sam CAF je imelo več kompletnih patoloških remisij (25% vs. 10%), kar se je odražalo v podaljšanem PBP in OS⁹. Tudi pri naših bolnicah je bilo ob terapiji, ki je vključevala antracikline, več kompletnih patoloških remisij v dojki, vendar kompletna patološka remisija ni bila neodvisni napovedni dejavnik za preživetje. Podobno je ugotavljal tudi Harris s sodelavci⁷. Verjetno je tudi nižji stadij pazdušnih bezgavk (večji delež bolnic brez zasevkov ali zasevki le v 1-3 bezgavkah v skupini B) odraz bolj učinkovite kemoterapije, čeprav bi lahko bil nižji delno tudi na račun morebitne zgodnejše diagnoze. Metaanaliza raziskav na bolnicah, ki so prejemale dopolnilno HT pri operabilnem raku dojke, je pokazala, da HT z antraciklini glede na CMF izboljša 5-letno PBP za 4%¹⁰.

Tudi drugi avtorji opisujejo, da skoraj polovica bolnic z VRD nima izraženih hormonskih receptorjev (46%, 31 – 42%)^{8,11}. Metaanaliza zdravljenja z dopolnilno HT pri operabilnem raku dojke je pokazala, da se s petletnim zdravljenjem zmanjša ogroženost za ponovitev za 42%¹⁰. Raziskave z dopolnilno HT so se pričele sredi 80. let prejšnjega stoletja, tako da imamo v skupini A bolnice, ki niso prejemale HT ali so jo prejemale prekratek čas. Večina razen treh bolnic v skupini B je prejela dopolnilno HT ustrezen čas oz. do progressa bolezni. Glede na našo analizo imajo bolnice z VRD celo za 80% nižjo relativno ogroženost za ponovitev in smrt, če prejemale dopolnilno HT glede na bolnice, ki HT ne dobijo (tabela 3). Izid hormonsko odvisnih VRD, ki ne dobijo HT, je praktično enako slab kot pri hormonsko neodvisnem VRD. Omejitve naše raziskave je nizko število bolnic s hormonsko

odvisnim rakom dojke, ki so prejemale dopolnilno hormonsko terapijo.

Večina ponovitev se je zgodila v prvem in drugem letu po začetku zdravljenja (slika 1). Bolnice, ki so preživele 3 leta, se jim je bolezen le redko ponovila, oz. so bile to najverjetneje ponovitve kot pri nevnetnih rakih dojke, to je na račun hormonsko odvisnih rakov¹². Verjetno se bo znatna korist izboljšane PBP izkazala tudi za bolnice s HER2+ rakom, za katere zadnja 4 leta obstaja tarčno zdravljenje s trastuzumabom.

Zaključimo lahko, da je dopolnilna HT najpomembnejša komponenta pri zdravljenju bolnic s hormonsko odvisnim VRD. Izboljšanje PBP in CP pripisujemo učinkovitejšemu sistemskemu zdravljenju, pri bolnicah s hormonsko odvisnim vnetnim rakom dojke pa predvsem zdravljenju s HT.

Literatura:

- Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin* 2010; doi: 10.3322/caac.20082
- Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22 (3): 515-23.
- Lee B, Tannenbaum N. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of Memorial hospital. *Surg Gynecol Obstet* 1924; 39: 580.
- Bozzetti F, Saccozzi R, Lena MD, Salvadori B. Inflammatory cancer of the breast: analysis of 114 cases. *J Surg Oncol* 1981; 18: 355-61.
- Baldini E, Gardin G, Evangelista G, Prochilo, T Collecchi P et al. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 358-363.
- Aebi S, Davidson T, Gruber G and Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supl 5): v9-v14.
- Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4067-74.
- Harris EER, Schultz D, Bertsch H, Fox K, Glick J et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003; 55 (5): 1200-8.
- Cristofanill M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK et al. Paclitaxel improved prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004. 4: 415-9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
- Bristo IJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D et al. Locoregional outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2008; 72 (2): 474-84.
- Grašič Kuhar C. Napovedni dejavniki za pozno ponovitev bolezni in smrt pri operabilnem raku dojke. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. Ljubljana, 2009

TABELE IN GRAFI

Tabela 1. Značilnosti bolnic in tumorja pri vnetnem raku dojke v letih 1983-87 ter 2001-05.

<i>Značilnosti</i>	<i>Skupina A (1983-87)</i>	<i>Skupina B (2001-05)</i>	<i>p vrednost</i>
<i>Starost</i>	28-74 (mediana 53,7)	34-83 (mediana 55,2)	0,171
<i>Menopavzni status</i>			
<i>Premenopavzne</i>	21 (35,6)	24 (40,7)	0,568
<i>Pomenopavzne</i>	38 (64,4)	35 (59,3)	

Gradus tumorja			
Gradus 1	3 (5,1)	2 (3,4)	0,128
Gradus 2	25 (42,4)	14 (23,7)	
Gradus 3	16 (27,1)	24 (40,7)	
Neznano	15 (25,4)	19 (32,2)	
Histološki tip			
IDC	47 (79,7)	46 (78,0)	0,689
ILC	4 (6,8)	3 (5,1)	
Drugo, neznano	8 (13,6)	10 (17)	
Hormonski receptorji			
Negativni	23 (39,0)	27 (45,8)	0,837
Pozitivni	27 (45,8)	31 (52,5)	
Neznani	9 (15,3)	1 (1,7)	
Limfovaskularna invazija (LVI)			
LVI-	26 (44,1)	13 (22,0)	0,204
LVI+	33 (55,9)	30 (50,8)	
Neznano	0	16 (27,1)	
HER2 -	Ni določeno	30 (50,8)	Ni določeno
HER2 +		22 (37,3)	
Neznano		7 (11,9)	
Stadij pazdušnih bezgavk ob operaciji			
N0 (ni zasevkov)	4 (6,8)	11 (18,6)	0,019
N1 (1-3 bezgavke)	10 (16,9)	12 (20,3)	
N2 (4-9 bezgavk)	19 (32,2)	13 (22,0)	
N3 (≥ 10 bezgavk)	25 (42,4)	13 (22,0)	
Neznano	1 (1,7)	10 (16,9)	

IDC – invazivni duktalni karcinom, ILC – invazivni lobularni karcinom; HER2+: prekomerna izraženost receptorja HER2 (iz angleščine: Human Epidermal growth factor Receptor 2)

Tabela 2. Vnetni rak dojke. Način zdravljenja v dveh časovnih obdobjih.

Vrsta zdravljenja	Skupina A (1983-87)	Skupina B (2001-05)	p vrednost
Vrsta kemoterapije			
Nič	4 (6,8)	0	<0,001
CMF	55 (93,2)	5 (8,5)	
Antraciklini	0	33 (55,9)	
Antraciklini + taksani	0	20 (33,9)	
Drugo	0	1 (1,7)	

Dopolnilna HT

Da	7 (25,9)	28 (90,3)	<0,001
Srednje trajanje (mesece)	5 (1-19,3)	44,1 (1-94)	

Dopolnilno obsevanje

Ne	16 (27,1)	11 (18,6)	0,247
Mamarna regija	10 (16,9)	6 (10,2)	
Mamarna+supraklavikularna	26 (44,1)	42 (71,2)	
Drugo/neznano	7 (11,9)	0	

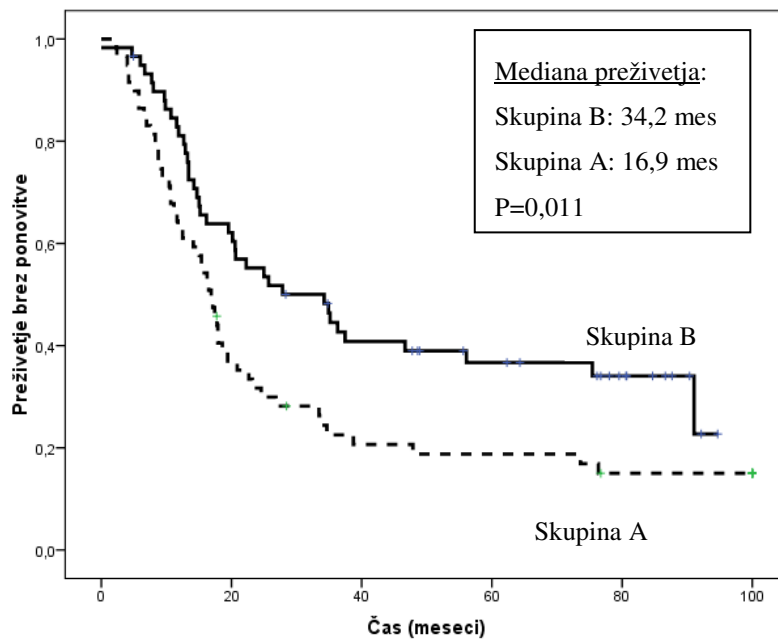
Dopolnilno zdravljenje s trastuzumabom

Da	Ne	7 (31,8)	Ni določeno
Srednje trajanje (mesece)		12 (2-12)	

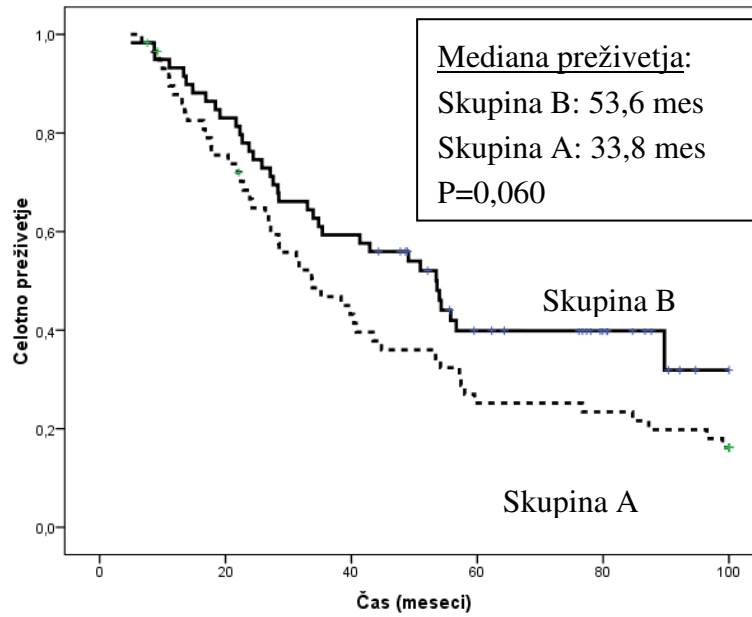
Operacija Dojke

Ne	0	10 (16,9)	0,002
Da	59 (100)	49 (83,1)	

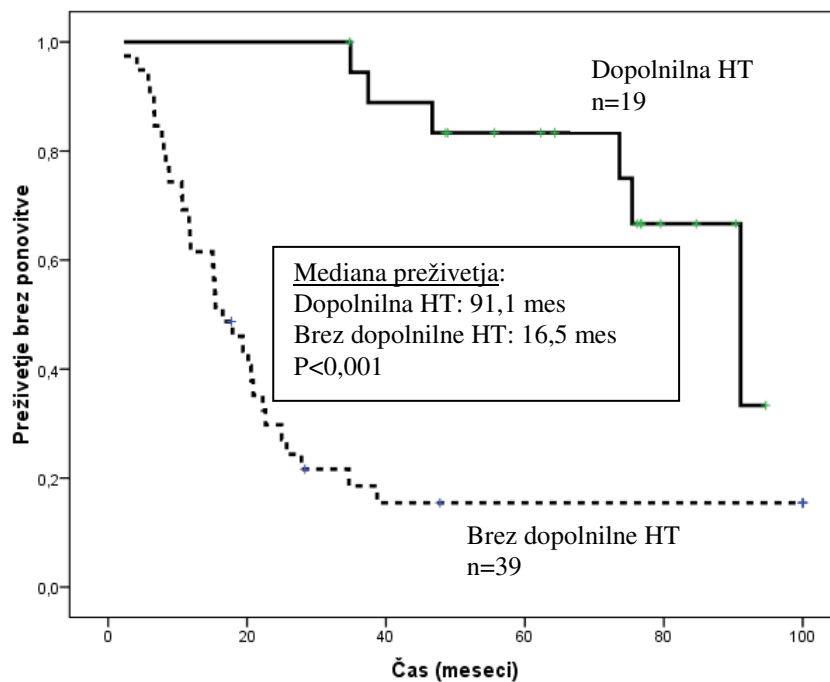
HT – hormonska terapija, trastuzumab – tarčno zdravljenje pri bolnicah s HER2+ raki



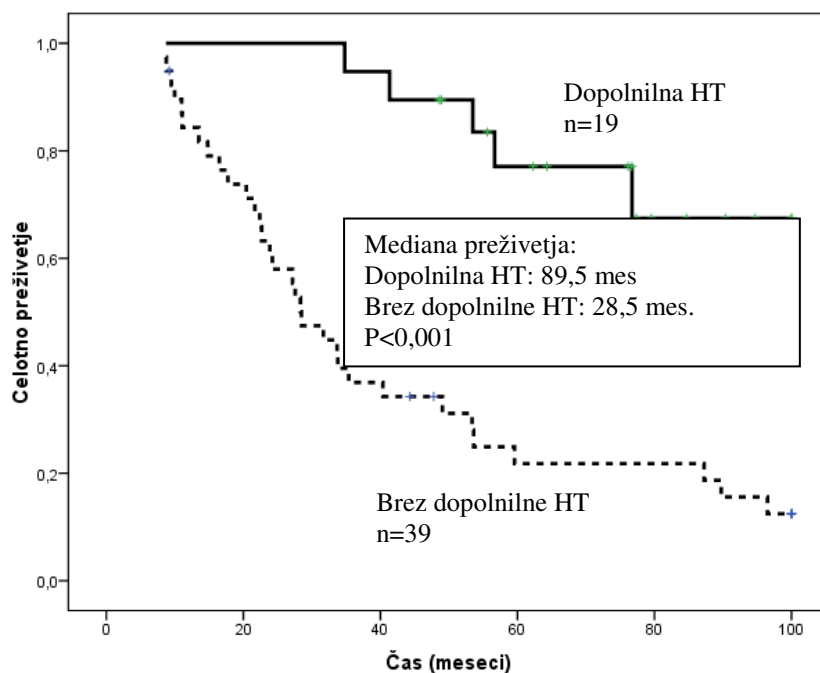
Slika 1. Preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnicah z vnetim rakom dojke, zdravljenih v obdobju 1983-87 (skupina A) in 2001-05 (skupina B).



Slika 2. Celotno preživetje pri bolnicah z vnetnim rakom dojke, zdravljenih v obdobju 1983-87 (skupina A) in 2001-05 (skupina B).



Slika 3. Preživetje brez ponovitve pri bolnicah s hormonsko odvisnim vnetnim rakom dojke glede na zdravljenje s hormonsko terapijo (HT).



Slika 4. Celotno preživetje pri bolnicah s hormonsko odvisnim vnetnim rakom dojke glede na zdravljenje s hormonsko terapijo (HT).

Tabela 3. Rezultati multivariatne analize preživetja brez ponovitve in celotnega preživetja pri bolnicah z vnetnim rakom dojke.

	Preživetje brez ponovitve		Celotno preživetje	
	HR (95% IZ)	p	HR (95% IZ)	p
Dopolnilna HT (da:ne)	0,2 (0,07-0,54)	0,001	0,21 (0,08-0,6)	0,003
Stadij bezgavk (N0:N1:N2:N3)	1,62 (1,26-2,11)	<0,001	1,5 (1,12-2)	0,001
KT z antraciklini proti ne-antraciklini	1,0 (0,6-1,68)	0,996	0,86 (0,5-1,5)	0,571
Menopavza (postmenopavzne: premenopavzne)	1,9 (0,72-1,98)	0,497	1,4 (0,84-2,35)	0,191

HT – hormonska terapija, KT – kemoterapija, HR (hazard ratio – razmerje ogroženosti), 95% IZ – 95% interval zaupanja.

