

## KARCINOM DOJKE – KLINIČKE IMPLIKACIJE

### BREAST CANCER – CLINICAL IMPLICATION

*Slađana Filipović, Aleksandra Filipović, Vladimir Stojilković, Ivana Mišić,  
Vrbić Svetislav, Pejčić Ivica, Zorica Stanojević*

*Clinical Centre of Niš, Clinic of Oncology, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš*

**Kratak sadržaj:** Karcinom dojke (KD) je bolest kompleksne etiologije, prezentacije, karakteristika tumora i odgovora na terapiju. Starosna dob predstavlja najznačajniji faktor rizika, koji zajedno sa genetskom predispozicijom, trajanjem i prirodom reproduktivnog perioda žene (rana menarha-kasna menopauza, nuliparitet, kasna prva trudnoća, ne-dojenje), i delovanjem spoljašnjih faktora rizika (nutricija, fizička aktivnost, pušenje), čini KD najčešćim malignitetom u žena. Vodeći simptom jeste bezbolna, čvrsta, nepravilno ograničena masa u dojci. Dijagnoza se postavlja kombinacijom fizičkog pregleda, biopsije i neke od imidžing tehnika (mamografija, ultrazvuk, MR). Najznačajniji prognostički parametri su veličina tumora, nodalni status, histološki gradus, status hormonskih receptora. Hirurgija je i dalje osnova terapijskog pristupa, sa zračnom-, hemio-, hormono- ili ciljanom- terapijom, ili kombinacijom nekih od navedenih terapijskih modaliteta. I danas je petogodišnje preživljavanje od KD manje od 55%, što navodi na potrebu što hitnijeg uvođenja individualizovanog tretmana ove bolesti u kliničku praksu.

**Ključne reči:** karcinom dojke, prognostički parametri, terapijski pristup

### Uvod

Od karcinoma u svetu svake godine oboli više od 11 miliona ljudi, 7 miliona bolesnica umire od posledica karcinoma različitih lokalizacija. Ukoliko se ovaj trend nastavi za 15 godina biće više od 16 miliona novoobolelih godišnje i više od 10 miliona umrlih godišnje (1).

#### Adresa autora:

Slađana Filipović  
Klinika za onkologiju, Klinički centar Niš  
i Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu,  
Bulevar dr. Zorana Đinđića 48, 18000 Niš  
e-mail: filipovic\_sl@yahoo.co.uk

**Summary:** Breast cancer (BC) is a disease underlined by a complex aetiology, natural history and disease behaviour. Age is the greatest risk factor, which coupled with genetic predisposition, hormonal phenotype, reproductive profile and extrinsic factors, make BC the commonest malignancy in women (23%). The most frequent presenting symptom of BC is a hard, painless, irregular lump. Profile of BC, respective of its growth and invasiveness capacity is diverse. Principle prognostic indicators are nodal status, tumour size, histological grade and hormonal receptor status. Diagnosis is achieved by the combination of physical examination, FNAC or core biopsy and breast imaging (mammography/ultrasound). Surgery remains the mainstay of BC treatment, with or without radiation therapy, chemotherapy, hormonal manipulation, and state-of-the-art targeted treatment. Even in this day-and-age, less than 55% of BC sufferers have an overall survival longer than 5 years. This raises an alarm to bring the long awaited and much researched patient-tailored treatment to the clinic at the fastest possible pace.

**Keywords:** Breast cancer, prognostic parameters, therapy approach

Karcinom dojke predstavlja najčešći vid maligniteta kod žena širom sveta i čini više od 20% svih malignih bolesti u ženskoj populaciji. U Srbiji od karcinoma dojke boluje oko 15 000 žena a broj novoobolelih godišnje je veći od 4 000. Na žalost ne smemo zanemariti činjenicu da se u trenutku postavljanja dijagnoze samo kod trećine žena Srbije radi o bolesti u ranom stadijumu a da gotovo dve trećine žena ima regionalno proširenu bolest ili regionalne metastaze, što značajno umanjuje šanse za njihovo izlečenje. U SAD i Evropi se najviše napredovalo pa se tumor veličine do 2 cm (T1), registruje u 70–80% slučajeva (u Srbiji manje od 20%) što uz adekvatan onkološki tretman doprinosi visokom procentu 5-godišnjeg i 10-togodišnjeg preživljavanja.

Učestalost karcinoma dojke se postepeno povećava počevši od četvrte dekade života, mada se danas neretko javlja i pre 30. godina što je u prošlosti bila prava retkost. U svetu incidencija karcinoma dojke povećava se za 1–2% godišnje, zbog čega se procenjuje da će u prvoj deceniji trećeg milenijuma gotovo milion žena oboleti od karcinoma dojke širom sveta (2, 6). Zahvaljujući ogromnim naporima posebno iskazanim kroz uvođenje organizovanog »skrininga« za karcinom dojke, novih metoda rane dijagnostike i ciljane onkološke terapije, smrtnost karcinoma dojke u Americi i EU iz godine u godinu opada tako da je za zadnjih 35 godina smrtnost smanjena za više od 35%. Za razliku od razvijenog sveta gde broj obolelih raste (jer na incidenciju na ovom stepenu razvoja nauke ne može se uticati) a broj umrlih rapidno pada, u Srbiji iz godine u godinu raste i broj obolelih i broj umrlih od karcinoma dojke. Ova činjenica je *alarm* da kao država moramo učiniti sve da adekvatnom edukacijom, organizacijom *centara za dojku* (kroz koje je razvijeni svet postigao zavidne rezultate), obezbedimo ženama Srbije i uopšte ženama zapadnog Balkana bar približno iste mogućnosti rane dijagnostike i ciljane terapije karcinoma dojke (3).

### Faktori rizika za razvoj karcinoma dojke

Faktori za nastanak karcinoma dojke su:

1. Pozitivna lična i porodična anamneza karcinoma dojke
2. Mutacije na genima BRCA1 (hromozom 17) i/ili BRCA2 (hromozom 13) koje se povezuju sa naslednom formom karcinoma dojke kod žena mlađih od 30 godina, kao i sa udruženom povećanom incidencijom karcinoma jajnika.
3.
  - rana menarha (pre 12. godina)
  - kasna menopauza (posle 55. godina)
  - kasni nuliparitet (posle 30. godina)
  - multipla trudnoća posle 35. godina
  - nedojenje nakon porođaja
  - nerađanje
  - arteficialni abortus pre prvog porođaja
4. Upotreba hormona:
  - premenopauzalna višegodišnja upotreba preparata estrogena, npr. oralni kontraceptivi (>10 godina)
  - postmenopauzalna supstituciona hormonska terapija duže od 5 godina
5. Prethodna dijagnoza benignih promena u dojci (4, 5):
  - atipična duktalna hiperplazija, lobularna hiperplazija
  - lobularni karcinom *in situ*
  - papilomi

### Prevenција karcinoma dojke

U prevenciji karcinoma dojke mogu se primenjivati profilaktičke hirurške intervencije, hemoprevencija i mere sekundarne prevencije.

*Profilaktičke hirurške intervencije* podrazumevaju odstranjenje obe dojke, uz rekonstrukciju i/ili odstranjenje oba jajnika sa jajovodima (7). Ova hirurška procedura namenjena je ženama koje spadaju u visoko rizičnu grupu za oboljevanje od karcinoma dojke, pre svega kod nosilaca BRCA1 genske mutacije(8). Postoje 2 oblika ove procedure. Prvi se primenjuje kod žena koje nisu nikada bolovala od karcinoma dojke ali su nosioci genskih mutacija i podvrgavaju se bilateralnoj mastektomiji dok drugi oblik predstavlja kontralateralnu mastektomiju kod žena koje su obolele od karcinoma dojke. Kontralateralna mastektomija se ranije dosta često primenjivala već u vreme terapije obolele dojke dok se danas, zbog mogućnosti bolje procene rizika, smanjila njena učestalost primene.

*Hemoprevencija* podrazumeva primenu lekova ili drugih preparata u cilju smanjenja rizika za nastanak određenog oboljenja. Kao potencijalni agensi najviše se istražuju:

- vitamini,
- tamoksifen (antiestrogen),
- inhibitori aromataze (Aromazin),
- nesteroidni antireumatici (aspirin, ibuprofen).

Nažalost, rizik oboljevanja od karcinoma dojke nijednom merom nije moguće u potpunosti ukloniti, tako da je neophodna *sekundarna prevencija*, koja podrazumeva programe »skrininga« i rane dijagnostike.

»Skrining« podrazumeva organizovanu primenu »skrining« testa u zdravoj populaciji i preliminarno otkrivanje još neprepoznatih slučajeva bolesti. Masovni »skrining« organizuje se za definisanu populaciju neke teritorije (cele zemlje, regiona, opštine i dr.) uz slanje poziva za pregled svim osobama koje spadaju u ciljnu grupu. Oportuni »skrining« podrazumeva obavljanje »skrining« pregleda u osoba iz ciljne grupe koje se same jave, ili koje su se iz drugog razloga obratile zdravstvenoj službi. Najveću efikasnost imaju masovni organizovani »skrining« programi sa slanjem poziva za »skrining« pregled (9).

Prema preporukama Evropske Unije, »skrining« karcinoma dojke treba sprovoditi putem mamografskih pregleda žena starosti od 50. do 69. godina i to na 2 do 3 godine uz organizovano pozivanje i praćenje žena. Osnovni cilj ovakvih programa je smanjenje smrtnosti od karcinoma dojke. U navedenoj starosnoj grupi, »skrining« programi sprovedeni u Evropi i SAD doveli su do redukcije mortaliteta od 20 do 35%. Kada je reč o ženama starosti od 40. do 49. godina, podaci o efektivnosti ovih programa (u smislu odnosa uloženi sredstava i očekivanog ishoda, tj. smanjenja mortaliteta) nisu konzistentni, tako da još uvek ne postoji jedinstven stav da li bi ovu starosnu grupu treba-

lo uvrstiti u programe »skrininga«. U žena ove životne dobi mamografija je manje osetljiva metoda, a broj intervalnih karcinoma (onih koji se ispolje između dva »skrining« testa) veći, te postoji mišljenje da, ako se uvrste u »skrining« program, mamografiju treba sprovesti na 12 do 18 meseci.

### Klinička slika i dijagnoza karcinoma dojke

Više od 85% dijagnostikovanih karcinoma dojke predstavlja manifestnu bolest sa sledećim simptomima i znacima:

- tumefakt u dojci,
- neuobičajena razlika u obliku i veličini dojki,
- promene položaja bradavice,
- sekret (krvav) iz bradavice,
- uvlačenje bradavice,
- crvenilo kože,
- otok sa kožom izgleda »kože pomorandže«,
- proširene površne vene u koži dojke,
- neuobičajen iscedak iz bradavice,
- osetljivost i bol u dojci.

U oko 10% slučajeva dijagnoza se postavlja u metastatskom stadijumu bolesti. Karcinom dojke otkriven u *in situ* (lokalizovanom) stadijumu ima petogodišnje preživljavanje od oko 85%. Ukoliko se bolest proširila na ipsilateralne limfne noduse, procenat preživljavanja opada na 56%, a na 10% u slučaju postojanja udaljenih metastaza. Kod tumora manjih od 1 cm, svega 10% ima regionalne metastaze, dok je u 90% slučajeva u pitanju lokalizovana bolest. Može se zaključiti da su rana detekcija i dijagnoza promena u dojci ključni momenat za dalji adekvatni tretman eventualne bolesti, a pre svega osnov za produžavanje preživljavanja i smanjenje mortaliteta žena obolelih od karcinoma dojke (10).

Pored korektno uzete anamneze i fizikalnog pregleda, dijagnoza se postavlja na osnovu:

- ultrazvučnog pregleda dojki i/ili bilateralne mamografije;
- radiografije pluća u dva pravca;
- EHO pregleda abdomena;
- radiografije koštanog sistema;
- osnovnih biohemijskih parametara
- nivoa biomarkera (CA 15-3, CA 27-29, CEA, TPA)

### Dijagnostička hirurgija karcinoma dojke

Dijagnostička hirurgija ima sve veći značaj u rano otkrivanju raka dojke, posebno sa otpočinjanjem masovnog »skrininga«. Hirurg sve češće eksploriše promene u dojci vidljive samo na mamografiji ili eksploriše displazne promene bez klinički ili radiografski

evidentnog tumora. Dijagnostička hirurgija treba da zadovolji dva cilja:

- da se odstrani suspektna zona, sumnjiv deo tkiva dojke na karcinom;
- da se ne naruši simetričan izgled dojke.

Kompetentnost u onkološkoj hirurgiji dojke i iskustvo su najbolji garanti da će prvi cilj biti ispunjen, dok je poznavanje principa plastične hirurgije garancija za drugi.

Dijagnostička hirurgija se najčešće sastoji u odstranjivanju palpabilnog tumora radi mikroskopskog pregleda. Tip tumorektomije zavisi od kliničke i radiološke slike. Ukoliko se radi o dobroćudnoj promeni, kao što je fibroadenom u mlade žene, tumorektomija treba da bude poštena kako bi se izbegao gubitak glandularnog tkiva. Ožiljak, takođe, treba da bude što manje uočljiv, poštujući principe plastične hirurgije. Savetuje se submamarni pristup, s tim što ponekad tumor može biti veoma udaljen od incizije te se produžava vreme trajanja operacije.

Displazne promene svojom konzistencijom mogu da imitiraju tumor ali i da ga maskiraju, tako da želja da se odstrani što manje tkiva u cilju očuvanja oblika dojke, može da zavede hirurga da ne ukloni tumor iz dojke. Da bi se ove greške izbegle, insistira se na kvalitetnom preoperativnom kliničkom i radiološkom pregledu kao i obeležavanju projekcije tumora na koži, u ležećem položaju bolesnice, neposredno pred operaciju. Odstranjeni tumor se uvek šalje na histopatološki pregled, kako bi doktor i bolesnice bili što detaljnije informisani o biologiji samog tumora.

Nove tehnologije za uzimanje tkivnih uzoraka, posebno kod malih nepalpabilnih lezija omogućavaju da se pod kontrolom ultrasonografije ili mamografije u lokalnoj anesteziji uzme više tkivnih uzoraka koristeći kompjutersko navođenje i aspiraciju tkiva – mamotomi.

Mamarna duktoskopija je nova endoskopska metoda koja omogućava direktnu vizualizaciju intraduktalnih premalignih ili malih malignih tumora u izvodnim kanalima sangvinirajuće dojke primenom submilimetarskog fiberoptičkog instrumenta (10).

### Patohistološke forme karcinoma dojke

Karcinom dojke klasifikuje se na osnovu histogeneze (duktalni, lobularni, acinusni), morfoloških karakteristika (koloidni, papilarni, skirusni, itd.) ili na osnovu svoje invazivnosti (infiltrativni i neinfiltrativni – *in situ*).

1. Neodređeni karcinom
2. Duktalni
  - Intraduktalni (*in situ*)
  - Invazivni sa predominantnom intraduktalnom komponentom
  - Invazivni, neodređeni
  - Komedo

- Inflamatorni
  - Medularni sa limfocitnim infiltratom
  - Mucinozni (koloidni)
  - Papilarni
  - Skirusni
  - Tubularni
  - Ostali
3. Lobularni
- *In situ*
  - Invazivni sa predominantnom *in situ* komponentom
  - Invazivni
4. Bolest bradavice
- Padžetova bolest, neodređena
  - Padžetova bolest sa intraduktalnim karcinomom
  - Padžetova bolest sa invazivnim duktalnim karcinomom
5. Ostali
- Nediferentovani karcinom

Ova podela, iako zadovoljavajuća sa stanovišta patohistoloških karakteristika tumora, ima mali praktični značaj, prvenstveno prilikom izbora adekvatne terapijske opcije. Važniju ulogu u tome imaju druge kliničko-patološke karakteristike, kao što su unifokalnost ili multifokalnost tumora, veličina primarnog tumora i pokazatelji agresivnosti tumora (prisustvo inflamatorne komponente, histološki gradus, status estrogenih i progesteronskih receptora, ekspresija HER-2/neu onkogen, p53 mutacije i dr.). Iz tih razloga ukazala se potreba za klasifikovanjem karcinoma dojke u skladu sa njegovim biološkim potencijalom i stepenom ugroženosti samog pacijenta.

### Stadiranje karcinoma dojke

Karcinom dojke podleže TNM klasifikaciji koja je bazirana na veličini tumora (T), statusu regionalnih limfnih nodusa koji je određen kliničkim pregledom (N), kao i prisustvu udaljenih metastaza (M), određenim na osnovu standardne dijagnostičke obrade. U tabeli 1 je dat prikaz TNM klasifikacije Američke nacionalne jedinstvene onkološke mreže iz 2005. godine

**Tabela 1** TNM klasifikacija Američke nacionalne jedinstvene onkološke mreže iz 2005. godine

Primarni tumor (T)	Definicije za klasifikovanje primarnog tumora su iste za kliničku i patološku klasifikaciju. Ako se merenje učini fizičkim pregledom, lekar koristi glavne kategorije (T1, T2 ili T3). Ako se koriste mamografski ili patološki parametri, mogu se koristiti podkategorije T1. Tumori se mere do najbližeg 0.1 cm inkrementa.
TX	Primarni tumor se ne može proceniti.
T0	Nema znakova primarnog tumora.
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
Tis (DCIS)	Duktalni karcinom <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Lobularni karcinom <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Pagetova bolest bradavice bez tumora
	Primerba: Pagetova bolest uz tumor klasifikuje se prema veličini tumora
T1	Tumor ≤2 cm u najvećoj dimenziji
T1mic	Mikroinvazija ≤0,1 cm u najvećoj dimenziji
T1a	Tumor >0,1 cm ali ne preko 0,5 cm u najvećoj dimenziji
T1b	Tumor >0,5 cm ali ne preko 1 cm u najvećoj dimenziji
T1c	Tumor >1 cm ali ne preko 2 cm u najvećoj dimenziji
T2	Tumor >2 cm ali ne preko 5 cm u najvećoj dimenziji
T3	Tumor >5 cm u najvećoj dimenziji
T4	Tumor bilo koje veličine sa direktnom ekstenzijom u (a) zid grudnog koša; (b) kožu, samo kako je opisano u daljem tekstu
T4a	Ekstenzija u zid grudnog koša, ne uključujući pektoralni mišić
T4b	Edem (uključujući »koru pomorandže«) ili ulceracija kože dojke, ili satelitski kutani nodulusi ograničeni na istu dojku
T4c	T4a plus T4b
T4d	Inflamatorni karcinom

**Tabela I** (nastavak)

Regionalni limfni nodusi (N)		
Klinički		
NX	Regionalni limfni nodusi ne mogu da se procene (npr. ranije su uklonjeni)	
NO	Nema regionalnih limfonodalnih metastaza	
N1	Metastaze u pokretne ipsilateralne aksilarne limfatike	
N2	Metastaze u ipsilateralnim aksilarnim limfnim nodusima fiksitarne ili spojene, ili <i>klinički evidentni</i> (detektovani imidžingom, isključujući limfoscinti-grafiju, ili kliničkim pregledom ili su makroskopski vidljivi) ipsilateralni interni nodusi dojke u odsustvu klinički evidentnih aksilarnih limfonodalnih metastaza	
	N2a	Metastaze u ipsilateralnim aksilarnim limfnim čvorovima fiksiranim jedan za drugi ili druge strukture
	N2b	Metastaze samo u <i>klinički evidentnim</i> ipsilateralnim internim nodusima dojke i u odsustvu klinički evidentnih aksilarnih limfonodalnih metastaza
N3	Metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne noduse sa ili bez zahvatanja aksilarnih limfnih nodusa, ili u klinički evidentnim ipsilateralnim internim nodusima dojke i u prisustvu klinički evidentnih aksilarnih limfonodalnih metastaza; ili metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne noduse sa ili bez aksilarnog ili zahvatanja internih limfatika dojke	
	N3a	Metastaze u ipsilateralne infraklavikularne limfne noduse
	N3b	Metastaze u ipsilateralne interne limfne noduse dojke i aksilarne limfne noduse
	N3c	Metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne noduse
Patološka klasifikacija (pN)		
pNX	Regionalni limfni nodusi ne mogu se proceniti (npr. ranije uklonjeni, ili nisu uklonjeni radi patološkog ispitivanja)	
pNO	Histološki nema regionalnih limfonodalnih metastaza; nema dodatnih pretraga za izolovane tumorske ćelije (ITC)	
	Primedba: ITC se definišu kao pojedinačne tumorske ćelije ili male grupice ne veće od 0,2 mm, obično detektovane samo imunohistohemijskim (IHC) ili molekularnim metodama, koje se mogu potvrditi H&E bojenjem. ITC obično ne pokazuje znakove maligne aktivnosti (proliferaciju ili stromalnu reakciju)	
	pNO (i-)	Histopatološki nema regionalnih limfonodalnih metastaza, negativan IHC
	pNO (i+)	Histopatološki nema regionalnih limfonodalnih metastaza, pozitivan IHC, nema IHC klastera >0,2 mm
	pNO (mol-)	Histopatološki nema regionalnih limfonodalnih metastaza, negativni molekularni nalazi (RT-PCR)
	pNO (mol+)	Histopatološki nema regionalnih limfonodalnih metastaza, pozitivan molekularni nalazi (RT-PCR)
		Klasifikacija se zasniva na disekciji aksilarnih limfnih nodusa sa ili bez disekcije sentinel nodusa. Klasifikacija bazirana isključivo na disekciji SLN bez kasnije disekcije aksilarnih nodusa obeležava se sa (sn) za »sentinel nodus«, npr. »pNO(i+)(sn)«
pN1	Metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora, i/ili unutrašnje noduse dojke sa mikroskopskom bolešću detektovanom SLN disekcijom ali koja nije <i>klinički evidentna</i>	
	pN1mi	Mikrometastaze (>0,2 mm, nijedna >2,0 mm)
	pN1a	Metastaze u 1-3 aksilarna limfna nodusa
	pN1b	Metastaze u unutrašnje noduse dojke sa mikroskopskom bolešću koja je detektovana SLN disekcijom ali koja nije <i>klinički evidentna</i>
	pN1c	Metastaze u 1-3 aksilarna limfatika i uu unutrašnje noduse dojke sa mikroskopskom bolešću detektovana SLN disekcijom ali koja nije <i>klinički evidentna</i> (ako su praćeni sa >3 pozitivna aksilarna nodusa, unutrašnji nodusi dojke se klasifikuju kao pN3b da bi odrazili veće opterećenje tumorom
pN2	Metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova, ili u klinički evidentne unutrašnje limfne noduse dojke u odsustvu aksilarnih limfonodalnih metastaza	
	pN2a	Metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih nodusa (bar jedan tumorski depozit >2,0 mm)
	pN2b	Metastaze u klinički evidentne unutrašnje limfne noduse dojke u odsustvu aksilarnih limfonodalnih metastaza
pN3		Metastaze u ≥10 aksilarnih limfnih nodusa, ili u infraklavikularne noduse, ili u klinički evidentne ipsilateralne unutrašnje noduse dojke u prisustvu 1 ili više pozitivnih aksilarnih limfnih nodusa; ili u >3 aksilarnih limfnih nodusa sa klinički negativnim mikroskopskim metastazama u unutrašnjim limfnim nodusima dojke; ili u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim nodusima
	pN3a	Metastaze u ≥10 aksilarnih limfnih nodusa (bar 1 tumorski depozit >2,0 mm), ili metastaze u infraklavikularnim limfnim nodusima
	pN3b	Metastaze u klinički evidentne ipsilateralne unutrašnje limfne noduse dojke u prisustvu 1 ili više pozitivnih aksilarnih limfnih nodusa; ili u >3 aksilarna limfna nodusa i u unutrašnje limfne noduse dojke sa mikroskopskom bolešću detektovanom disekcijom SLN ali ne klinički evidentnom
	pN3c	Metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim nodusima

**Tabela II** Grupisanje po stadijumima

Stadijum 0		Tis	N0	M0
Stadijum I		T1*	N0	M0
Stadijum II				
IIA	T0	N1	M0	
	T1*	N1	M0	
	T2	N0	M0	
IIB	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
Stadijum III				
IIIA	T0	N2	M0	
	T1*	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
IIIB	T4	N0	M0	
	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	
IIIC	Bilo koji T	N3	M0	
Stadijum IV		Bilo koji T	Bilo koji N	M1
		T1* obuhvata T1 mic Označavanje stadijuma može se promeniti ako postoperativne imidžing studije otkriju prisustvo udaljenih metastaza, s tim da se studije izvedu u periodu od četiri meseca od postavljanja dijagnoze, u odsustvu progresije bolesti i s tim da pacijent nije primio neoadjuvantnu terapiju		

Određivanje stadijuma bolesti vrši se po navedenim parametrima (20), što je prikazano u *Tabeli II*.

Tumori stadijuma 0-IIIB ubrajaju se u operabilne (rane) karcinome čije je inicijalno lečenje hirurško. Tumori stadijuma IIIA spadaju u operabilne lokalno uznapredovale karcinome čije inicijalno lečenje može biti hirurško, ali i sistemsko. Tumori stadijuma IIIB i IIIC su inoperabilni lokalno uznapredovali malignomi i u njihovom lečenju primenjuju se razni modaliteti multidisciplinarnih terapija (sistematska, zračna, hirurška). Stadijum IV označava metastatsku bolest i lečenje je sistemsko. Histološki gradus (HG) tumora definiše se na sledeći način:

G x: gradus se ne može proceniti,

G 1: nizak kombinovani histološki gradus (povoljan),

G 2: srednji kombinovani histološki gradus (umereno povoljan),

G 3: visok kombinovani histološki gradus (nepovoljan).

### Prognostički faktori kod karcinoma dojke

Standardni prognostički faktori koji se koriste kod primarnog karcinoma dojke mogu biti vezani kako za pacijenta (starost i menopauzni status), tako i za

tumor: veličina tumora, histološki tip, status aksilarnih limfatika (minimum 10 ispitanih), histološki i nuklearni gradus, ER i PR status i proliferativni kapacitet. Novi prognostički faktori su još uvek u fazi ispitivanja, a najbolje su proučeni (11):

#### 1. Indeksi ćelijske proliferacije

- indeks obeležavanja timidina
- frakcija ćelija u S fazi ćelijskog ciklusa određena »flow« citometrijom
- Ki67

#### 2. Faktori rasta i receptori

- receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR)
- HER-2/neu
- IGF-IR
- somatostatinski receptor

#### 3. Tumor – supresor geni

- p 53
- nm 23

#### 4. Ostali faktori:

- *heat shock* proteini (hsp 27)
- pS 2
- faktor tumorskog rasta

- cathepsin D
- plazminogen aktivatori i inhibitor
- laminin receptor
- angiogeneza.

### Terapija ranog karcinoma dojke

Tretman karcinoma dojke dugo je bio izvor nesuglasica i tokom niza godina nalazio se isključivo u domenu hirurgije. Međutim, napredak u razumevanju biologije bolesti, dijagnostikovanje sve manjih tumora, veća uloga sistemske terapije i veće učestalije bolesnica u izboru terapije doveli su od 1970-ih godina prošlog veka do promena u pristupu tretmanu karcinoma ovog organa. Danas on uključuje timski rad hirurga, rekonstruktivnih hirurga, patologa, radiologa i hemioterapeuta.

### Hirurška terapija

Moderna era u hirurgiji karcinoma dojke počinje sa popularizacijom radikalne mastektomije koju je u praksu uveo W. Halsted 1894. godine. Modifikovana radikalna mastektomija predstavlja najčešće izvođenu operaciju u bolesnica sa invazivnim karcinomom dojke. Indikacije za mastektomiju su:

- difuzni ili multicentrični karcinom dojke;
- trudnoća;
- želja bolesnica da se zbog karcinoma hirurški ukloni cela dojka umesto poštredne operacije;
- nemogućnost primene radioterapije iz medicinskih razloga (kontraindikacije za primenu radioterapije);
- očekivani loš kozmetički rezultat posle poštredne hirurgije;
- neadekvatan odgovor tumora na preoperativno primenjenu radioterapiju.

Multifokalni karcinom ili difuzni karcinom dojke kao i trudnoća su jasna indikacija za mastektomiju, dok su potencijalno loš kozmetički efekat posle poštredne hirurgije, loš kvalitet radioterapije kao i želja bolesnica da se uradi mastektomija od relativnog značaja, zbog moguće subjektivnosti. Neki od principa koji su doveli do primene modifikovane radikalne mastektomije uslovlili su i razvoj poštredne hirurgije (Breast Conserving Treatment-BCT).

Strategija konzervativne hirurgije sastoji se u hirurškom uklanjanju tumorske mase i primeni umerenih doza radioterapije u cilju eradikacije eventualno prisutnog rezidualnog karcinoma. Ključni element za uspešnu primenu ovog pristupa je očuvanje dobrog kozmetičkog izgleda dojke posle operacije.

Poštredna operacija kod raka dojke može se izvesti kod nepalpabilnog tumora (T0, Tis, N0, M0), odnosno u nultom stadijumu. Takođe, ovaj se zahvat može izvesti i kod (T1a, b, c, N0, M0), odnosno u pr-

vom stadijumu. Kod (T1 N1 i M0) i malih T2 tumora, manjih od 30 milimetara, poštredni zahvat se može uraditi uz uslov da ne postoje masivne limfonodalne metastaze (12). Granična veličina primarnog tumora za izvođenje poštredne operacije je do 30 milimetara u najvećem promeru. Odluka o poštrednoj operaciji se donosi i na osnovu odnosa veličine primarnog tumora i volumena dojke. Kod većih tumora, preko ove granice, može se primeniti neoadjuvantna hemioterapija i ukoliko posle III ili IV ciklusa postoji odgovor, odnosno smanjenje volumena primarnog tumora za 50% može da se uradi poštredni zahvat. Poštredna operacija karcinoma dojke se može izvesti i kad je primarni tumor veći od 30 milimetara ukoliko bolesnica ima voluminozne dojke i, posebno, ukoliko bolesnica izričito ne dozvoljava da se uradi mastektomija. Kompletna poštredna operacija, pored uklanjanja primarnog invazivnog tumora jednom od navedenih intervencija, podrazumeva i disekciju limfnih nodusa istostrane pazušne jame (I, II i eventualno III sprata) ili SLN biopsiju (biopsija limfnog nodusa »stražara«). Tokom disekcije aksile odstranjuje se masno tkivo i limfni čvorovi pazušne jame uz očuvanje svih važnih neurovaskularnih elemenata aksile, tj. vrši se funkcionalna disekcija.

### Radioterapija

Radioterapija, kao i hirurgija spada u lokalni tretman karcinoma dojke, a svoje mesto ima u lečenju svih stadijuma bolesti, počev od ranog karcinoma nakon poštredne operacije i mastektomije, preko lokalno uznapredovalih tumora, pa do metastatske bolesti. Međutim, najveće promene i novine koje su se desile u poslednje vreme u radioterapiji odnose se na ulogu radioterapije u lečenju početnih stadijuma bolesti. Indikacije za radioterapiju posle radikalne ili modifikovane mastektomije su dosta kontraverzne. Kako je zid grudnog koša najčešće mesto gde se javlja lokalni recidiv, potrebno je razdvojiti ozračivanje grudnog koša od zračenja regionalnih limfatika.

Danas je zahvaljujući skringingu u mnogim zemljama povećan broj žena u kojih se karcinom dojke otkrije u ranom stadijumu što znači da je sve veći broj pacijenata pogodan za poštrednu operaciju iza koje obavezno sledi radioterapija. Procenat sprovođenja poštredne operacije i postoperativne radioterapije povećao se sa 25%, pre 30 godina, na 60–70% danas.

### Hormonoterapija

Smatra se da je većina karcinoma dojke (oko 70%) hormonski zavisna u svom rastu i samim tim responsivna na hormonske manipulacije. Procenu hormonske senzitivnosti definiše status estrogenih receptora (ER), kao i status progesteronskih receptora (PR). Nesporno je da Tamoxifen – dosadašnji »zlatni standard« hormonoterapije karcinoma dojke smanjuje inci-

denciju kontralateralnog karcinoma dojke za oko 37%. Tamoxifen, takođe, smanjuje rizik od relapsa bolesti za 50% i rizik smrtnosti za 26%. Nakon petogodišnje adjuvantne primene Tamoxifena u desetogodišnjem praćenju, slobodni interval bolesti se produžuje za 15%.

Poseban značaj ima produženje preživljavanja za 11% u N+ grupi bolesnica i 5% u N0 grupi bolesnica sa rakom dojke nakon adjuvantne primene Tamoxifena. Iznenadujuće je da je »benefit« veći kod premenopausalnih u odnosu na postmenopausalne bolesnice. Adjuvantna primena Tamoxifena duža od 5 godina ne doprinosi boljim rezultatima, a povećava rizik endometrijalnog karcinoma i tromboembolija. Primena Tamoxifena u grupi bolesnica HER2++ je i dalje kontraproduktivna.

Očuvana endokrina rezpozivnost na druge vrste endokrine terapije kao što su čisti anti-estrogeni, inhibitori aromataze (IA), progestageni i dr. uprkos rezistenciji na tamoksifen, omogućava sukcesivnu primenu više linija hormonske terapije i produžava vreme do potrebe za primenom hemioterapije. U daljem toku bolesti, može se razviti, ranije ili kasnije, prava endokrina nerespozivnost, kada se mora primeniti hemioterapija. Iako se ponekad hemioterapija primenjuje na samom početku bolesti, bez obzira na status steroidnih receptora, u poslednje vreme sve se više pokazuje da steroidni receptori, izgleda, imaju prediktivni značaj i u odgovoru na hemioterapiju. Zato je izuzetno važno poznavanje statusa steroidnih receptora kod svih bolesnica sa karcinomom dojke. Poslednjih godina je, sa uvođenjem inhibitora aromataze treće generacije u kliničku primenu, došlo do velikog napretka u hormonskoj terapiji karcinoma dojke.

Vrlo dobra podnošljivost i visoka efikasnost koja prevazilazi efikasnost tamoksifena, opravdavaju korišćenje IA u prvoj liniji hormonske terapije metastatske bolesti, ali i u lečenju ranog karcinoma dojke, kao i u prevenciji bolesti. Slično, značajan napredak je postignut primenom LH-RH analoga, koji danas sve više zamenjuju postupke trajne hirurške i radiološke ablacije jajnika u premenopausalnih žena.

Razvoj i kliničko ispitivanje drugih selektivnih modulatora estrogenog receptora (SERM), imali su za cilj ne samo poboljšanje terapije anti-estrogenima, već i smanjenje agonističkog delovanja tamoksifena. Osim primene novih endokrinih agenasa, napredak se uočava i u drugim pravcima, kao što su kombinovanje hormonskih agenasa sa drugim antitumorskim lekovima, ili bolje poznavanje molekularnih mehanizama dejstva endokrine terapije i biološkog ponašanja maligne ćelije. Ipak, jasno je da je ključni problem u endokrinoj terapiji karcinoma dojke postojanje ili razvoj rezistencije na anti-estrogen, inhibitore aromataze i druge endokrine agense. Zato se poseban značaj pridaje istraživanju u ovoj oblasti, kao i otkrivanju i uvođenju u kliničku primenu metoda predviđanja i prevazilaženja rezistencije (13).

## Hemioterapija

Terapija ranog karcinoma dojke sadrži dve važne komponente: lokoregionalni tretman i adjuvantnu sistemsku terapiju. Kolika je korist od adjuvantne sistemske terapije zavisi od procenjenog rizika za relaps bolesti. Prema rezultatima EBCTCG meta-analize iz 1995. godine, primena adjuvantne hemioterapije omogućava smanjenje smrtnog ishoda za 35% u mlađih, premenopausalnih žena sa ER negativnim tumorima (sa ER pozitivnim tumorima za 25%), a ova stopa se smanjuje ukoliko se radi o starijim ženama (20%), pogotovu onim sa ER pozitivnim tumorima (10%). Dakle, što je inicijalni rizik za relaps veći, to je veća i apsolutna korist od adjuvantne terapije. Da bismo znali kome da preporučimo adjuvantnu terapiju, neophodna je procena prognoze bolesti u slučaju da se ona ne primeni, odnosno, potrebno je znati koliki je 10-godišnji rizik za relaps bolesti. Istorijske kontrole pokazuju da 10-godišnje preživljavanje bez bolesti u nodus-negativnoj grupi iznosi 60–90%, a u nodus-pozitivnoj grupi 10–60%, bez obzira na godine starosti i status steroidnih receptora (SR). Danas je prihvaćen stav da bi adjuvantnu sistemsku terapiju trebalo preporučiti svim ženama koje pripadaju grupi bolesnica čiji je 10-godišnji rizik za pojavu relapsa veći od 10%.

Rezultati meta analiza su pokazali da se primenom antraciklinskih režima može ostvariti još veće smanjenje stope za relaps i smrtni ishod u odnosu na korist ostvarenu primenom klasičnog CMF režima.

Na modelu metastatskog karcinoma dojke pokazano je da su taksani (docetaxel i paclitaxel) najmanje isto efikasni agensi kao i antraciklini. Kombinacija TAC (taxotere/adriablastin/cyclophosphamide) u studiji BCIRG 001 omogućila je prednost za taksansku kombinaciju u odnosu na konvencionalni CAF režim u pogledu slobodnog intervala bolesti (28% redukcija rizika za relaps i 30% redukcija za smrtni ishod).

Koristeći značajan napredak u razumevanju karcinoma dojke, veliki broj novih agenasa danas se istražuje u adjuvantnom lečenju ranog karcinoma dojke. Do sada, najveći doprinos je ostvaren od primene humanizovanog monoklonskog antitela na HER2/neu, člana EGF receptor familije, tako da anti HER2 terapija danas služi kao model za inkorporaciju »ciljanih agenasa« u adjuvantnom lečenju karcinoma dojke. Agensi koji najviše obećavaju, kao tirozin-kinaza modulatori, modulatori EGF receptora, supstance koje inhibiraju neoanginogenezu, nalaze se u različitim fazama istraživanja. Takođe, veliku nadu daje i nova mogućnost genskog profilisanja tumora što bi nam omogućilo da otkrijemo »otisak prsta« svakog tumora na osnovu kojih bi se planirala individualna terapija (14).

## Metastatski karcinom dojke

Iako se sve veći procenat bolesnica sa karcinomom dojke dijagnostikuje u stadijumu kada je cilj tera-



pije izlječenje, u 20–85% ovih bolesnica razvije se metastaze primarnog tumora, u zavisnosti od inicijalnog stadijuma, biologije tumora i primenjene terapije. S druge strane, oko 10% bolesnica sa novootkrivenim karcinomom dojke, dijagnostikuje se u metastatskoj fazi oboljenja. Uprkos značajnom napretku ostvarenom tokom poslednje 4 decenije istraživanja, metastatski karcinom dojke je ostao inkurabilna bolest, sa medijanom preživljavanja oko 2–3 godine (za bolest lokalizovanu samo u kostima 22–30 meseci, a sa metastazama u jetri 4–11 meseci) (15). Zato se osnovni cilj lečenja bolesnica u odmakloj fazi bolesti definiše kao palijativni. To znači da se primenjuje ona terapija koja, uz najmanju toksičnost, omogućava postizanje što većeg broja kvalitetnih sukcesivnih remisija bolesti, čime se odgađa pojava vitalno ugrožavajućih metastaza, ublažavaju se simptomi bolesti, a poslednjih godina, sa razvojem novih lekova, moguće je i produžiti život (16).

U savremenom lečenju karcinoma dojke postoji trend ka ranijoj primeni agresivnije terapije tokom bolesti. Kombinacije antraciklina i taksana, najaktivnijih citotoksičnih lekova, danas se u značajnoj meri istražuju u selektovanoj grupi bolesnica koje nisu primale hemioterapiju za metastatsku bolest. S druge strane, brojne studije ispituju sekvencijalnu primenu antraciklina i taksana u adjuvantnom pristupu. Zbog toga se danas kliničari sve češće susreću sa izazovom u lečenju bolesnica, čija je bolest rezistentna na antracikline i taksane ili bolesnice nisu kandidati za njihovu primenu zbog kardiotoksičnosti. Do nedavno, terapijske opcije koje su mogle biti ponuđene ovim bolesnicima, davale su veoma skromne rezultate. Poslednjih

nekoliko godina, nakon perioda intenzivne potrage za efikasnijim agensima, pojavili su se novi citotoksični lekovi koji su omogućili bolju kontrolu uznapredovale bolesti, kao što su: kapecitabin, vinorelbin i gemcitabin (17).

Savremeni postulat hemioterapijskog lečenja metastatskog karcinoma dojke podrazumeva primenu hemioterapije koja sadrži antracikline, osim u slučaju selektovanih bolesnica sa veoma agresivnom formom bolesti, kada se antraciklin može kombinovati sa taksanom. U drugoj liniji, standard lečenja je taksan, primenjen monoterapijski, ili u kombinovanom režimu. Izbor hemioterapije trebalo bi da zavisi od hierarhije terapijskih ciljeva (produženje života, veći objektivni terapijski odgovor, produženje vremena do progresije bolesti, povoljan profil toksičnosti ili održanje kvaliteta života), koje prema podacima o mogućoj koristi i rizicima određene terapije, praktično zajedno postavljaju lekar i bolesnica (17).

## Zaključak

Nova vizija svetske zajednice za borbu protiv raka jeste svet u kome će biti iskorenjena ova bolest, koja predstavlja najveću pretnju za buduće generacije. To je svet, gde će znanje o borbi protiv raka i stručnost biti podjednaki, zajednički za sve i dostupni svima, gde će nova naučna otkrića biti preneti u kliničke okvire. Razlike u prevencijim, ranom otkrivanju, lečenju i izlečenju raka sistematski će biti redukovane i konačno eliminisane, pa će svima koji su oboleli od raka biti pružena najbolja moguća nega.

## Literatura

1. American Cancer Society. Cancer fact sand figures, 2001–2002. Atlanta, Georgia: American Cancer Society at: [www.cancer.org](http://www.cancer.org). accessed February 18, 2002.
2. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendation on cancer screening in the European Union. *European Journal of Cancer* 2000; 36: 1473–78.
3. Filipović S. Osnovi kliničke onkologije. Prosveta 1996; 21–27.
4. Sewell CW. Pathology of high risk breast leisions and ductal carcinoma in situ. *Radiologic Clinics of North America* 2004; 42: 821–30.
5. Jacobs TW, Conolly JL, Schnitt SJ. Non malignant leisions in breast core needle biopsy: to excise or not excise? *AM J Surg Pathol* 2002; 26: 185–197.
6. Silva OE, Zurrada S. Breast Cancer: A Practical Guide. *Elsevier* 2000; 11–87.
7. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, Antman K, Russo D, Wood ME, Mullineau L, Isaacs C, Peshkin B, Buys S, Venne V, Rowley PT, Loader S, Offit K, Robson M, Hampel H, Brenner D, Winer EP, Clark S, Weber B, Strong LC, Thomas A, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1997; 16: 2417–25.
8. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins MB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77–84.
9. Perry N, Broeders M, Holand R. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Forth Edition. 2006. European Commission.
10. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, et al. The natural history of breast carcinoma: What have we learned from screening? *Cancer* 1999; 86: 449–62.
11. Nicolini A, Carpi A, Tarro G. Biomolecular Markers of Breast Cancer. *Frontiers in Bioscience* 2006; 11: 1811–43.
12. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 6–12.

13. Šobić V, Vučković-Dekić Lj, Nešković-Konstantinović Z. Novine u dijagnostici i terapiji karcinoma dojke. 2005. Akademija medicinskih nauka SLD-a.
14. Stamatović Lj. Adjuvantna hemioterapija raka dojke. 2005. Maligni tumori dojke – UOHS.
15. Swenerton Kd et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res* 1997; 39: 11–52.
16. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. 2005. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–74.
17. Burris HA. Docetaxel (Taxotere) in HER-2-positive patients and in combination with trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000; 27 (2 Suppl 3): 19.

*Rad primljen: 15. 01. 2007.*

*Prihvaćen za štampu: 16. 03. 2007.*