

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI
ODBOR ZA TUMORE

BOLESTI DOJKE

XXII. ZNANSTVENI SASTANAK "BOLESTI DOJKE"

ZBORNIK RADOVA
XXII. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"
ODRŽANOG 13. 9. 2012 U ZAGREBU
U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI



Z A G R E B , 2 0 1 2 .

A₁

101-719

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

ODBOR ZA TUMORE

Urednik
Ivan PRPIĆ

Recenzenti
Mirko ŠAMIJA
Josip UNUŠIĆ

Uredništvo
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Razred za medicinske znanosti
Zagreb, Zrinski trg 11, 10000 Zagreb
Tel.: 48-95-171, Fax.: 48-95-147

CIP zapis dostupan u računalnom katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 812673

ISBN 978-953-154-144-2

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

ODBOR ZA TUMORE

BOLESTI DOJKE

ZBORNİK RADOVA

XXII. ZNANSTVENOG SASTANKA "BOLESTI DOJKE"

ODRŽANOG 13. 09. 2012.

U HRVATSKOJ AKADEMIJI ZNANOSTI I UMJETNOSTI



ZAGREB

kolovoz 2012.

KNJIZNICA
Hrvatske akademije
ZAGREB

SADRŽAJ

ONKOLOŠKI FORUM

Mirko Šamija

Preventivna dijagnostika raka dojke..... 3

Sonja Levanat, Mirela Levačić Cvok

Klinička vrijednost novih biomarkera za rano otkrivanje raka dojke 15

Nina Dabelić, Jasna Radić, Marijana Jazvić, Željko Soldić, Ante Bolanča, Zvonko Kusić

Rak dojke prethodno izložene zračenju tijekom radioloških pretraga ili radioterapije 27

Ivo Džepina

Da li primjena implantata kod estetskih plastičnih operacija dojke povećava rizik od karcinoma? 41

PATOLOGIJA I LIJEČENJE RAKA DOJKE

Jasminka Jakić-Razumović, Ljiljana Hlupić

Uloga i odgovornost patologa u strategiji liječenja raka dojke 47

Eduard Vrdoljak, Ante Strikić, Jelena Viculin, Lidija Bošković

Ciljano sustavno liječenje raka dojke – kako odabrati pravi lijek za pravu bolesnicu? Otvorena pitanja i važnost otkrića novih lijekova..... 53

Josip Fajdić

Važnost resekcijskih rubova za kvalitetu kirurškog liječenja karcinoma dojke..... 69

SLIKOVNE METODE U KLINIČKOJ PRIMJENI

Antonija Balenović, Sunčica Andreja Rogan, Sunčana Divošević, Darijo Radović

Molekularne slikovne pretrage radionuklidima u bolesnica s rakom dojke – dostignuća i perspektive 83

Boris Brkljačić, Gordana Ivanac, Renata Huzjan-Korunić, Igor Čikara

Uloga ultrazvuka u dijagnostici i liječenju bolesti dojke – novosti u ultrazvučnoj tehnologiji i BI-RADS kategorizaciji 91

Nenad Ilić, Josip Banović, Tade Tadić, Joško Juričić, Dragan Krnić

Osvrt na ulogu magnetske rezonance (MR) dojke u kirurškom liječenju raka dojke s gledišta kirurga onkologa 105

RAK DOJKE U TIJEKU TRUDNOĆE

Ljiljana Randić

Fetus, trudnoća i rak dojke 115

Paula Podolski, Nera Šarić, Martina Bašić-Koretić, Antonio Juretić

Dijagnostika, biologija i prognoza raka dojke u trudnoći..... 123

*Zdenko Stanec, Rado Žic, Srećko Budi, Zlatko Vlajčić, Rudolf Milanović,
Franjo Rudman, Krešimir Martić*

Kirurško liječenje raka dojke u trudnoći – problem anestezije
i rekonstrukcije dojke 131

*Marija Petković, Ingrid Belac-Lovasić, Franjo Lovasić, Ines Mrakovčić-Šutić,
Zamolo Gordana, Elvira Mustać, Cristophe Štemberger*

Dileme u adjuvantnoj radioterapiji raka dojke u trudnoći 139

Rudolf Tomek

Adjuvantno sustavno liječenje raka dojke u trudnoći, neželjene posljedice i
potporna terapija 145

AKSILARNI LIMFNI ČVOROV I KOD RANOGA RAKA DOJKE

Nives Jonjić, Elvira Mustać

Uloga histologije aksilarnih limfnih čvorova i limfnog čvora čuvara
za određivanje stadija i strategije liječenja ranog raka dojke..... 157

Vesna Ramljak, Iva Bobuš-Kelčec, Merdita Agai

Vrijednost aspiracijske citopunkcije aksilarnih limfnih čvorova pod kontrolom
UZV za prijeoperacijsko određivanje stadija ranog raka dojke 165

*Mladen Stanec, Danko Velemir Vrdoljak, Miroslav Lesar, Ivan Milas, Zvonimir Zore,
Andrej Roth, Tomislav Orešić, Ivan Penavić, Iva Kirac, Ilija Guteša,
Dubravka Krleža Supić, Miroslav Banović, Fabijan Knežević*

Aktualna pitanja o kirurgiji aksilarnih limfnih čvorova i limfnog
čvora čuvara kod ranog raka dojke 173

Hrvoje Šobat

Adjuvantna radioterapija aksilarnih limfnih čvorova kod ranog raka dojke
– istine i kontroverze 193

Damir Vrbanc

Indikacije za ciljanu sustavnu terapiju raka dojke s negativnim limfnim
čvorovima i izbor najdjelotvornijeg sustavnog liječenja bolesnica
s pozitivnim limfnim čvorovima 199

ONKOLOŠKI FORUM

PREVENTIVNA DIJAGNOSTIKA RAKA DOJKE

Mirko Šamija

Poliklinika Pimezon, Zagreb

Sažetak

Rak dojke je načešći zloćudni tumor u žena u razvijenim i u zemljama u razvoju, te je bio jedan od vodećih zdravstvenih problema u svijetu u 20-tom stoljeću, a prema realnim epidemiološkim predviđanjima obilježit će i 21. stoljeće. Najmoćnije oružje u borbi protiv ovog zloćudnog tumora je njegovo rano otkrivanje. U projektu Preventivne onkološke dijagnostike (PrOnDi) osmišljen je upitnik za otkrivanje povišenog rizika za nastanak 18 sijela raka. Od ukupno 84 pitanja u tom upitniku njih 9 se direktno odnose na rizične čimbenike za karcinom dojke, dok se još dodatnih 9 pitanja povezuje uz generalno povišen rizik za razvoj brojnih malignoma, pa tako i dojke. Nakon dobivenih odgovora i kliničkog onkološkog pregleda ispitanice se mogu svrstati u visoko, srednje i nisko rizične za razvoj raka dojke. Definirani program pretraga provodi se ovisno o grupi u koju je ispitanica svrstana.

Cljučne riječi: rak dojke; preventivna onkološka dijagnostika; rizični čimbenici

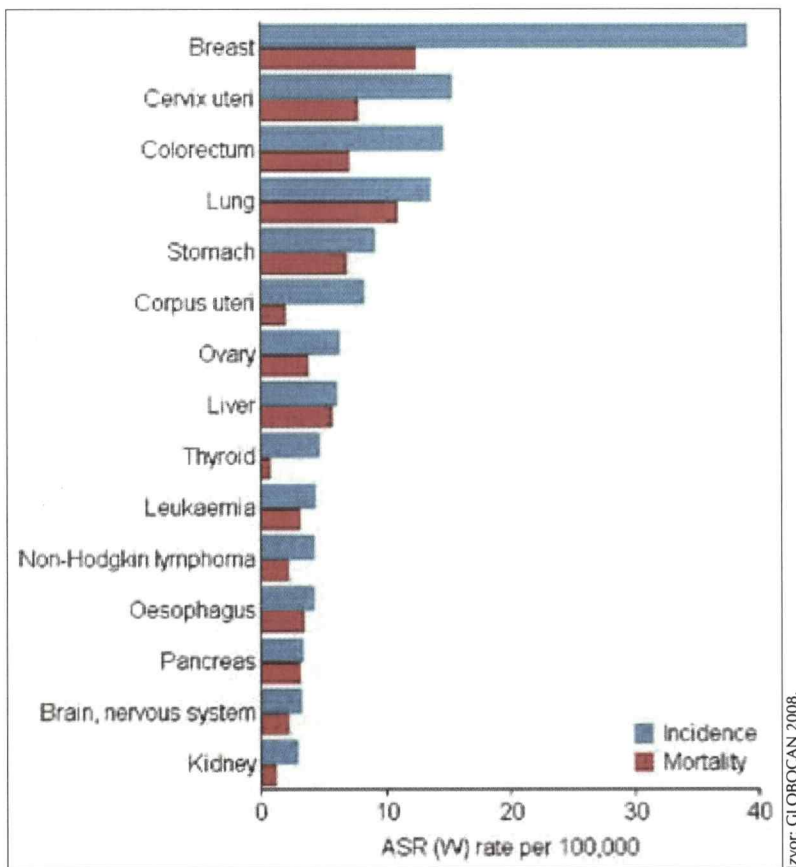
1. UVOD

U Hrvatskoj, kao i u većini zemalja svijeta, pojavnost i smrtnost od raka raste. U svijetu je 2008. godine od raka oboljelo 12,66 milijuna, a umrlo 7,56 milijuna ljudi. U Europi je oboljelo 3,21 milijuna ljudi, a umrlo 1,72 milijuna, dok je prema zadnjim podacima iz 2009. godine u Hrvatskoj novooboljelih od raka bilo 21 199, a umrlih 13 315 [1,2].

Predviđanja da će te brojke rasti vrlo su realna tako da se 2030. godine očekuje incidencija od 16 milijuna, a mortalitet od 12 milijuna ljudi.

Rak dojke je, ako isključimo rak kože, najčešći rak u žena u razvijenim kao i u zemljama u razvoju (Slika 1). U svijetu je 2008. godine dijagnosticirano 1,38 milijuna (23% od svih oboljelih novih bolesnika od raka; stopa od 39/100 000), a umrlo 459 000 žena (14% od umrlih od raka; stopa 12,5/100 000). To je najprevalentniji rak u svijetu, s petogodišnjom prevalencijom od oko 4,4 milijuna žena [1]. Rak dojke bio je jedan

od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu u 20. stoljeću, a prema pokazateljima pojavnosti obilježit će i 21. stoljeće [3]. Predviđa se da će 2030. godine godišnja incidencija u svijetu iznositi 2,2 milijuna, a mortalitet 747 802. Naročito je zabrinjavajući podatak o porastu raka dojke među ženama u dobi 25-39 godina [3].



Slika 1. Najčešća sijela raka u svijetu-žene

Najviša je incidencija zabilježena u Sjevernoj Americi, Australiji, Zapadnoj i Sjevernoj Europi (stopa > od 80/100 000), a najniži rizik obolijevanja imaju Azija i Istočna Afrika (stopa < od 40/100 000). Razlike u incidenciji između pojedinih zemalja mogu biti i peterostruke. Studije migranata iz zemalja s niskom u zemlje s visokom incidencijom pokazuju izjednačavanje nakon jedne ili dvije generacije.

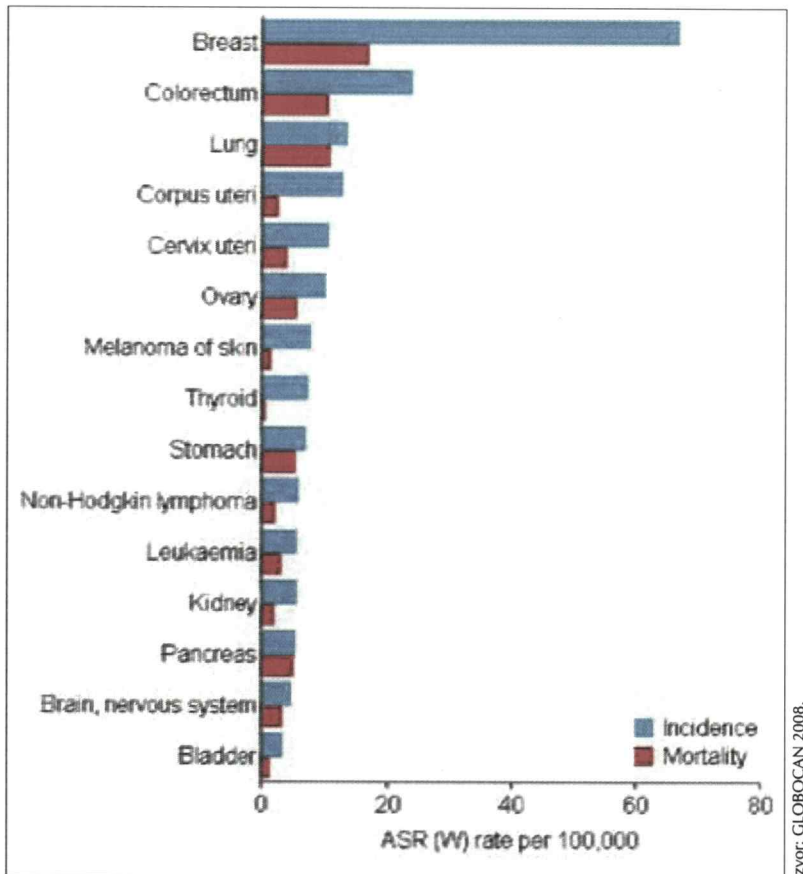
Na porast incidencije u mnogim zemljama znatno utječe starenje stanovništva i programi ranog otkrivanja raka dojke. Potrebno je istaknuti da je porast incidencije u zemljama koje su uvele skrining bio i do 30% veći, ponajviše zbog porasta broja malih, lokaliziranih tumora u žena u perimenopauzi.

U SAD-u, međutim, nakon rasta tijekom nekoliko desetljeća opaža se pad incidencije, a što je najvjerojatnije posljedica smanjenja uzimanja hormonske nadomjesne terapije i smanjenja korištenja mamografije sa 70% u 2000-toj na 66,4% u 2005-oj godini.

Stope mortaliteta u razvijenim zemljama stabilne su ili lagano padaju. Iako je u svijetu i najvećem broju razvijenih zemalja rak dojke najčešći rak na ljestvici smrtnosti u žena, u SAD-u je to rak pluća. Smrtnost od raka dojke pada u toj zemlji od 1990. prosječno 2,3% godišnje i to najviše u žena mlađih od 50 godina zbog napretka u ranom otkrivanju i poboljšanja terapije, te smanjenja incidencije.

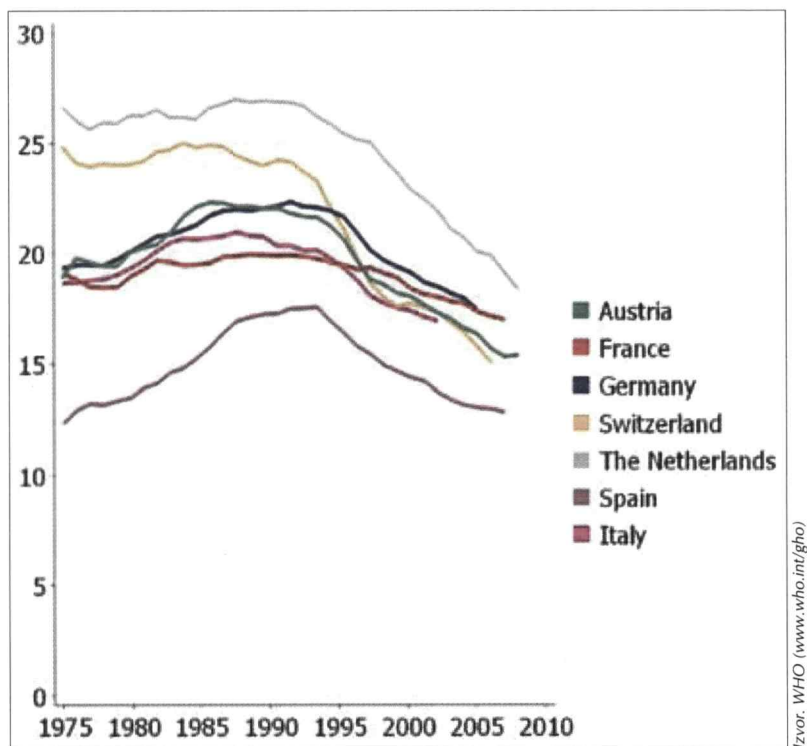
U Europi je 2008. godine otkriveno 425 tisuća novih bolesnica s rakom dojke (66,7/100 000; 25,5% od svih karcinoma), a od raka dojke umrlo je 129 tisuća žena (16,9/100 000; 17,5% od svih smrti zbog raka u žena) (Slika 2).

Petogodišnja prevalencija procjenjuje se na gotovo 1,5 milijuna. Područja s najvišom incidencijom u Europi su sjeverna i zapadna Europa, dok južna i istočna Europa imaju znatno niže stope incidencije.



Slika 2. Najčešća sijela raka u Europi - žene

Porast mortaliteta od raka dojke zabilježen je u europskim zemljama pedesetih i šezdesetih godina prošloga stoljeća. Zaustavljanje porasta smrtnosti ili početak pada zamijećen je pak sedamdesetih i osamdesetih godina u nekim od zapadnih zemalja Europe, SAD-u, Kanadi i Australiji. To su zemlje koje su pred nekoliko desetljeća počele s organiziranim programima ranog otkrivanja raka dojke. U Europi, primjerice, neke zemlje imaju zamjetljivo sniženje stope mortaliteta od raka dojke u odnosu na dva desetljeća ranije (Slika 3.).

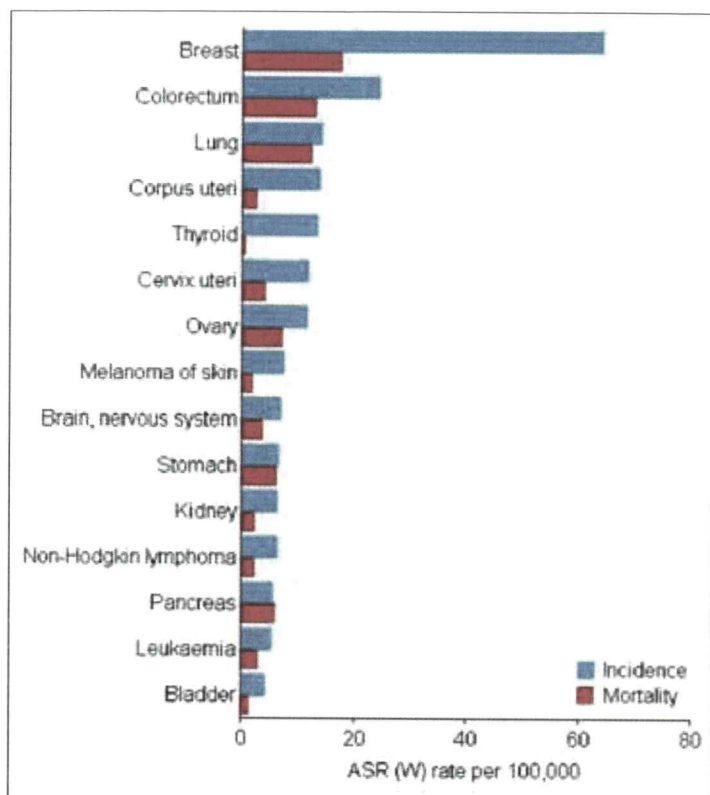


Slika 3. Trendovi mortaliteta od raka dojke u nekim zemljama Europe

Valja istaknuti da je petogodišnje relativno preživljenje od raka dojke znatno poraslo. U SAD-u je od 63% u ranim 1960-tim danas doseglo 90%. Za lokalizirane stadije ono iznosi 98%, za regionalno proširenu bolest 84%, a s udaljenim metastazama 23%. U Europi je 5-godišnje relativno preživljenje više od 80%, a u Hrvatskoj 75%.

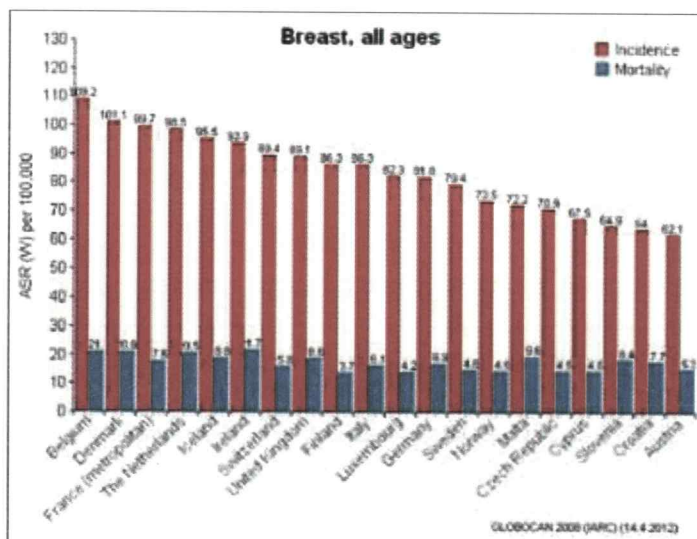
U Hrvatskoj je rak dojke najčešće sijelo raka u žena sa stopom od 103,8/ 100 000 (Slika 4.). Više od jedne četvrtine svih zloćudnih tumora u žena otpada na rak dojke (26%). Incidencija i mortalitet su u porastu, a rak dojke je peti najčešći uzrok smrti u žena.

Po pojavnosti raka dojke Hrvatska se nalazi na 19-om mjestu u Europi (Slika 5.).



Izvor: GLOBOCAN 2008.

Slika 4. Najčešća sijela raka Hrvatskoj - žene



Slika 5. Rak dojke u zemljama Europe, 20 zemalja s najvišom incidencijom

Tijekom četrdesetak godina u Hrvatskoj je došlo do znatnog porasta i novooboljelih i umrlih od raka dojke, što se ni približno ne opaža zadnjih nekoliko godina. To nam vrlo uvjerljivo pokazuju ove brojke:

Broj novih bolesnica:		Broj umrlih:	
1968. godine	829	1968. godine	350
2006. godine	2 203	2006. godine	846
2007. godine	2 572	2007. godine	861
2008. godine	2 473	2008. godine	902
2009. godine	2 390	2009. godine	898
		2010. godine	983

Najčešće obolijevaju žene iznad 50 godina, ali sve više i mlađe u četrdesetim, tridesetim pa i dvadesetim godinama kada je to u pravilu agresivniji oblik bolesti. Preko polovine novooboljelih žena u dobi su od 50-69 godina, a daleko ih je najviše između 50-te i 54-te godine, što je vidljivo u donjoj tablici 1 [2].

Tablica 1. Raspodjela novih bolesnica s rakom dojke prema dobi u RH 2009. godine.

Dob	Broj bolesnica
25-29	11
30-34	26
35-39	61
40-44	130
45-49	199
50-54	344
55-59	292
60-64	263
65-69	244
70-74	266
75-79	53
80-84	188
85+	113

Primarna prevencija, rano otkrivanje i primjena suvremenih terapijskih postupaka znatno utječu na incidenciju i mortalitet od raka, što vrlo uvjerljivo pokazuju primjeri nekih razvijenih zemalja.

2. PROCJENA RIZIKA ZA NASTANAK RAKA ODREĐENOG SIJELA

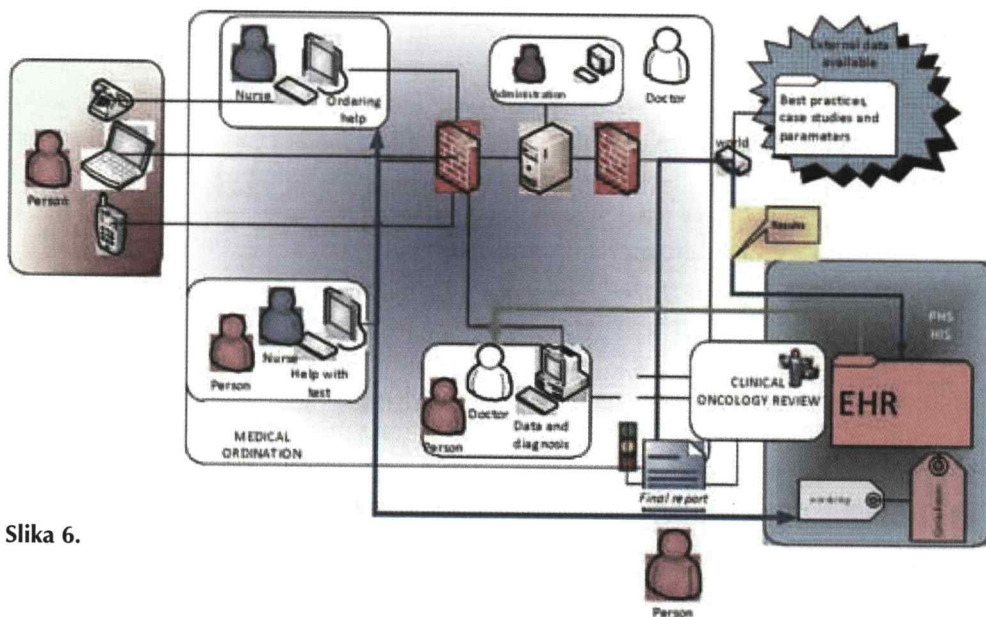
Određivanje individualnog rizika ključni je korak u prevenciji raka. Do danas su u mnogim onkološkim centrima razvijeni programi za procjenu rizika, koji identificiraju osobe s povećanim rizikom za rak određenog sijela. Osvrt na osobnu i obi-

teljsku anamnezu, osobine radnog mjesta i način života pojedinca mogu pomoći u otkrivanju rizičnih čimbenika za maligne bolesti. Oni mogu biti genetski i okolišni. Na genetske čimbenike, kao što su pojava raka u srodnika, spol, rasa, rastuća dob, hormonski status, pojedinac ne može utjecati. Na okolišne se čimbenike, primjerice na pušenje, prehranu, alkohol, tjelesnu težinu, izloženost suncu i neke infekcije vrlo često može utjecati. Vjerojatnost da se u osobe razvije maligna bolest ovisi o obje skupine rizičnih čimbenika. Kombinacija promjenjivih i nepromjenjivih rizičnih čimbenika svrstava nekog pojedinca u skupinu osobito visokog rizika za razvoj maligne bolesti.

3. PROJEKT PREVENTIVNE ONKOLOŠKE DIJAGNOSTIKE – PrOnDi

Ovaj projekt izradilo je 14 stručnjaka i znanstvenika Poliklinike Pimezon u suradnji s tvrtkom Ericsson Nikola Tesla, liderom za rješenja za informacijsku integraciju zdravstva. Uz stručnjake za kliničku onkologiju, javno zdravstvo, medicinsku statistiku i molekularnu onkologiju, značajan doprinos u tehničkoj i informatičkoj podršci PrOnDi aplikaciji dao je tim tvrtke Ericsson Nikola Tesla [4].

Temeljni cilj PrOnDi projekta je pokazati individualni rizik za pojavu 18 sijela raka. Ako se nakon anketiranja i kliničkog onkološkog pregleda opazi značajni rizik za nastanak raka nekog sijela neophodno je učiniti ciljanu dijagnostičku obradu i tako potvrditi ili isključiti maligni proces.



Slika 6.

Brojne epidemiološke studije su temeljem čimbenika rizika određivale relativne rizike (RR) tako da je RR zapravo odnos pojavnosti raka u izloženoj u odnosu na neizloženu skupinu. Sva dosadašnja istraživanja odnosila su se isključivo za pojedinačno sjelo raka.

PrOnDi predstavlja otvoreni ekspertni sustav koji se može proširiti i mijenjati ovisno o rezultatima novih istraživanja. U našoj aplikaciji za procjenu rizika za pojedina sjela korišteni su rezultati 173 objavljena znanstvena rada. Temeljem odgovora na 84 pitanja bazirana na čimbenicima rizika nastanka raka i određivanja RR za svaki čimbenik, ukupni RR za pojedino sjelo predstavlja zbroj RR pojedinačnih čimbenika rizika za određeno sjelo.

Individualni rizik za pojedino sjelo raka računa se množenjem ukupnog RR za pojedino sjelo i apsolutnog rizika za to sjelo, odnosno stope incidencije tog raka u Hrvatskoj u odnosu na spol i dob.

Originalni znanstveni doprinos PrOnDi projekta jest određivanje individualnog rizika za nastanak 18 sjela raka, što do sada nikad u svijetu nije istraživano. Shematski prikaz aplikacije prikazan je na Slici 6.

4. PROCJENA RIZIKA ZA RAK DOJKE U PrOnDi-APLIKACIJI

U onkologiji se sve više pozornosti posvećuje primarnoj prevenciji i ranom otkrivanju maligne bolesti. Najmoćnije oružje u borbi protiv raka još uvijek su prevencija njegovog nastanka ili njegova rana detekcija kada su najveće mogućnosti izlječenja. Procjene pokazuju da otprilike polovina svih malignih bolesti nastaje zbog rizičnih čimbenika na koje je moguće utjecati ili pak mogu biti otkriveni u stadiju prekursor-nih lezija, prije razvoja same bolesti s metastatskim potencijalom. U posljednjem su desetljeću u Republici Hrvatskoj uvedena i provode se dva programa na nacionalnoj razini za rano otkrivanje raka (dojke i debelog crijeva), a znatno je porasla i svijest o potrebi i važnosti rane detekcije tumora drugih sjela, te je broj provedenih preventivnih pregleda i dijagnostičkih metoda, primjerice Papa-test, dermatoskopija, određivanje PSA i drugih tumorskih markera, svake godine sve veći.

Za karcinom dojke, kao jedan od najčešće dijagnosticiranih karcinoma i jedan od najvećih javnozdravstvenih problema, već je davno naglašena važnost prepoznavanja visokorizičnih osoba, kako bi se kod njih dijagnostičke metode ranog otkrivanja karcinoma započele provoditi ranije, i u kraćim vremenskim intervalima, s ciljem otkrivanja eventualnih malignih promjena u što ranijem stadiju kada je terapijskim intervencijama još moguće izlječenje. Teorijski, za prepoznavanje visokorizičnih žena jednostavno je potrebno ispitati postojanje svih do danas poznatih rizičnih čimbenika za razvoj raka dojke kod svake pojedine žene, no glavni problem predstavlja kvantifikacija tih rizika, osobito njihova sinteza u samo jednu brojku koja će za određenu ženu predstavljati ukupni rizik za razvoj raka dojke kroz određeni

vremenski period ili kroz cijeli život. Upravo će ta brojka uvelike utjecati na daljnje preporuke za dotičnu ženu glede preventivnih dijagnostičkih pregleda. Za izračun rizika žene za razvoj raka dojke do danas su razvijeni brojni manje ili više uspješni modeli procjene rizika. Jedan od najpoznatijih i najviše korištenih je Gailov model (*Breast Cancer Risk Assessment Tool*), koji predviđa rizik od razvoja raka dojke na temelju 7 glavnih parametara: trenutačne dobi žene, rase, dobi prve mjesečnice, dobi prvog poroda, broja bliskih srodnika oboljelih od raka dojke, broja biopsija dojke i prisutnosti, odnosno izostanka atipične hiperplazije u nalazu biopsata dojke [5,6].

Kao i većina modela za procjenu rizika od raka, i Gailov model ima ograničenja, kao što je nedostatak podatka o pojavi raka jajnika ili dojke kod srodnika u drugom koljenu, primjerice u teta, sestrični, baka i djedova. Također je od ograničene vrijednosti u žena koje u osobnoj anamnezi imaju invazivni karcinom dojke ili duktalni, odnosno lobularni karcinom in situ (DCIS, LCIS). Originalni Gailov model razvijen je na podacima žena bijele rase, te je bio manje pouzdan kod predviđanja rizika u žena drugih etničkih skupina. Stoga, je nedavno 'nadograđen' podacima iz CARE (Contraceptive and Reproductive Experiences) i AABSC (Asian American Breast Cancer Study) studija, čime je postao upotrebljiviji i točniji i za žene crne i žute rase. Konačno, valja napomenuti da se Gailov model u procjeni rizika za razvoj raka dojke ne koristi svim do danas poznatim i ustanovljenim čimbenicima rizika, čime se barem djelomično umanjuje njegova egzaktnost. Zaključno, iz svega navedenog jasno je da još uvijek ne postoji savršen i apsolutno pouzdan model za procjenu rizika razvoja karcinoma dojke, a modele za procjenu rizika od raka treba odabirati temeljem svačije individualne situacije, kako bi izračun rizika bio što je moguće točniji [7-10].

PrOnDi-upitnik osmišljen je za otkrivanje povećanog rizika za razvoj tumora brojnih sijela. Od ukupno 84 pitanja u upitniku, njih 9 su pitanja koja se direktno odnose na rizične čimbenike za karcinom dojke, dok se još dodatnih 9 pitanja veže uz generalno povećan rizik za razvoj maligne bolesti bilo kojeg sijela, pa tako i dojke. Dakle, kroz ukupno 18 pitanja iz upitnika determinira se rizik za razvoj raka dojke u svake pojedine ispitanice. Uz svaki odgovor pridružen je broj koji označava relativni rizik za razvoj raka dojke u osoba koje su izložene određenom ispitivanom rizičnom čimbeniku u usporedbi s osobama koje tom čimbeniku nisu izložene. Uključena je većina pitanja iz Gailovog modela, ali i brojna druga pitanja u vezi dokazanih rizičnih čimbenika za rak dojke. Također su u izračun uključena pitanja o dobi, etničkoj pripadnosti, te regiji Hrvatske u kojoj je ispitanica provela najveći dio svog života, jer su epidemiološke studije pokazale povišeni rizik od raka određenog sijela u određenim geografskim područjima, što je također uključeno u izračun ukupnog rizika.

Tijekom ispunjavanja PrOnDi-upitnika svakom se odgovoru pridružuje određeni relativni rizik, a konačno se svi dobiveni relativni rizici zbrajaju korištenjem

posebno osmišljene formule koja uključuje i apsolutni rizik za tu ispitanicu ovisno kojoj dobnoj skupini pripada. Ukupnom rezultatu doprinosi i klinički pregled dojki kojem će ispitanice biti podvrgnute nakon rješavanja upitnika. Konačan se rezultat svrstava u jednu od tri moguće kategorije po modelu "semafora", tako da crvena boja označava znatno veći rizik u odnosu na opću populaciju i odmah se takvu ispitanicu upućuje u dijagnostički postupak. Žuta boja znači nešto veći rizik od prosječnog u populaciji i osvještava ženu o nužnosti redovitih godišnjih kliničko-radioloških pregleda dojke, uz preporuku prvog pregleda i primjerene obrade u što kraćem roku, dok zelena boja svrstava ispitanice u skupinu prosječnog rizika, što znači jednakog onom u općoj populaciji. Koncept „semafora“ smatrali smo izrazito praktičnim, s obzirom na to da će ga većina ispitanika, bez obzira na obrazovanje i strukturu ličnosti bez većih poteškoća razumjeti i moći pojmiti što znači crvena, žuta, odnosno, zelena boja za neko sijelo tumora. Bodovanje svih pitanja, te posljedična kategorizacija osoba u rizične skupine temeljeni su na poznatim znanstvenim istraživanjima i radovima o utjecaju pojedinih rizičnih čimbenika, objavljenim u dostupnoj i relevantnoj medicinskoj literaturi, kao i na podacima o učestalosti malignih tumora pojedinih sijela u Republici Hrvatskoj posljednjih godina.

5. MOGUĆNOST UKLJUČIVANJA U E-ZDRAVSTVO

Dobiveni podaci iz ove aplikacije mogu se primijeniti u program e-zdravlja. Treba imati u vidu da su u projekt uključeni raspoloživi podaci iz svjetske znanstvene literature, te da postoji mogućnost da se u skoroj budućnosti završni izvještaj za pojedinca uključi u elektronski zdravstveni karton što bi moglo biti od velike koristi za zdravstveni sustav bilo u primarnoj ili bolničkoj mreži (Slika 6.).

6. RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Kako je u tijeku testiranje preventivne dijagnostike raka dojke u ovom trenutku nismo u mogućnosti iznijeti rezultate. To ćemo zasigurno moći učiniti u vrlo skoroj budućnosti. Ono što možemo ustvrditi jest tehničko informatička definiranost PrOnDi aplikacije i još uvijek u cijelosti neodređene njezine kliničke domene, koja podliježe izvjesnim promjenama, koje su moguće i potrebite ovisno o vlastitim zahtjevima i rezultatima istraživanja. Vrlo je vjerojatno da bi ova aplikacija mogla postati standardni dio preventivnih pregleda, te da bi se mogla uključiti u rutinski proces primarne i polikliničko-konzilijarne zdravstvene zaštite. Ukoliko se pokaže korisnom i pouzdanom u ranom otkrivanju raka pojedinih sijela, korist ove aplikacije bila bi značajna ponajprije u poboljšanju stopa preživljenja i kvalitete života onkoloških bolesnika i smanjenju troškova koji su u pravilu vrlo veliki i neizbježni u liječenju uznapredovalih stadija bolesti

PrOnDi sustav mogao bi se koristiti u onkološkim preventivnim mjerama zdravstvene zaštite, a primjenom ovog projekta i zdravstveni sustav i sustav zdravstvenog osiguranja mogli bi ostvariti velike koristi uz poboljšanu informatičku potporu i originalni doprinos.

Literatura

- [1] GLOBOCAN 2008, <http://www-dep.iarc.fr/> pristupljeno u travnju 2012.
- [2] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, Incidencija raka u Hrvatskoj 2009., Bilten br. 34, Zagreb, 2011.
- [3] BOUCHARDY C, FIORETTA G, VERKOOIJEN HM, VLASTOS G, SCHAEFEER P, DELALOYE J-F, I NEYROUD-CASPAR I, BALMER MAJNO S, WESPI Y, FORNI M, CHAPPUIS P, SAPPINO A-P AND RAPITI E. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *British Journal of Cancer* 2007;96:1743-96.
- [4] ŠAMIJA M. Preventivna onkološka dijagnostika-PrOnDi. 6. Hrvatski onkološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Kniga sažetaka. Dubrovnik 28. 03. – 01. 04. 2012.
- [5] MARCHBANKS PA, MCDONALD JA et al. The NICHD Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Annals of Epidemiology*, Vol 12 (4), 213-21, 2001.
- [6] GAIL MH, COSTANTINO JP, PEE D, BONDY M, NEWMAN L, SELVAN M, ANDERSON GL, MALONE KE, MARCHBANKS PA, MCCASKILL-STEVENS W, NORMAN SA, SIMON MS, SPIRTAS R, URSIN G, BERNSTEIN L. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in African American Women. *J Natl Cancer Inst* 99(23):1782-1792, 2007.
- [7] MATSUNO RK, COSTANTINO JP, ZIEGLER RG, ANDERSON GL, LI H, PEE D, GAIL MH. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in Asian and Pacific Island American Women. *J Natl Cancer Inst* 2011.
- [8] GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP, CORLE DK, GREEN SB, SHAIRER C, MULVIHILL J. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81(24):1879-86, 1989.
- [9] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, HAO Y, XU J, THUN MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. Jul-Aug 2009;59(4):225-49. [Medline].
- [10] EDWARDS BK, WARD E, KOHLER BA, EHEMAN C, ZAUBER AG, ANDERSON RN. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. Feb 1 2010;116(3):544-73. [Medline].

KLINIČKA VRIJEDNOST NOVIH BIOMARKERA ZA RANO OTKRIVANJE RAKA DOJKE

Sonja Levanat¹, Mirela Levačić Cvok²

¹Laboratorij za nasljedni rak, Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb; ²Ruđer-Medikol Dijagnostika d.o.o., Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Sažetak

Veliki je izazov otkriti pogodne biomarkere za rak dojke kad još tumora nema ili je u ranoj fazi. Od novih biomarkera očekuje se da se neinvazivnim metodama može utvrditi ima li osoba rak dojke u ranom stadiju, zbog čega bi morao biti specifičan, jednostavan za obradu i neinvazivan. Najpogodnije je traženje novih biomarkera u krvi, stoga u obzir dolaze proteini u cirkulaciji, glikoproteini, slobodne nukleinske kiseline. Također, promjene u nukleinskim kiselinama, u vidu genetskih promjena bilo da je riječ o mutacijama ili polimorfizmima, te epigenetski mehanizmi poput metilacije DNA, predstavljaju veliki potencijal.

Ključne riječi: novi biomarkeri; rano otkrivanje raka dojke; nukleinske kiseline; metilacija; glikoproteini; autoantitijela

UVOD

Incidencija maligne bolesti kao što je rak dojke u stalnom je porastu, zbog čega je rak dojke postao najčešća maligna bolest kod žena u gotovo cijeloj Europi i Sjevernoj Americi. Svake se godine, u više od 1,3 milijuna žena diljem svijeta, dijagnosticira rak dojke i oko 460 000 umire usprkos činjenici da je rak dojke izlječiv ako se dijagnosticira i adekvatno liječi u ranom stadiju (*Ferlay i sur.* 2008). Godišnja incidencija u Hrvatskoj je 2300 slučajeva i u stalnom je porastu.

U posljednjih deset godina znanstvena su istraživanja doprinijela obilju bioloških podataka koja su pomogla razumijevanju ove bolesti i omogućila razvoj još specifičnijih dijagnostičkih metoda i terapija. Tumor obuhvaća višestruke promjene na genetičkoj, fenotipskoj, staničnoj i histološkoj razini i nigdje te promjene nisu očitije nego u području tumorskih biomarkera, koji se danas proučavaju na nekoliko tisuća studija: na stanicama, životinjama i ljudima.

Tijek raka dojke u ranom stadiju skoro je bez simptoma, stoga se, u većini slučajeva, dijagnosticira u kasnijim stadijima kada za većinu pacijenata nema šanse za izlječenje. Petogodišnje preživljenje za rak dojke opada od 98% za rani stadij do 39% za kasni stadij bolesti. Dakle, rana, precizna dijagnoza i pravovremena terapija ključne su za poboljšanje dugoročnog preživljenja pacijenta s rakom dojke. Trenutno dostupne metode probira koje se koriste za otkrivanje tumora dojke uključuju klinički pregled, ultrazvuk i mamografiju. Iako je mamografija najčešća metoda ima jedno veliko ograničenje: da bi se tumor otkrio mora biti najmanje nekoliko milimetara. Međutim, tumor ove veličine već sadrži stotine tisuća stanica, a samo se iz jedne stanice može razviti tumor.

Specifičnost mamografije je preko 95% ali osjetljivost varira između 67% i 95% i ovisi o nekoliko čimbenika kao što su dob, gustoća dojki i profesionalno iskustvo liječnika. U žena s vrlo gustim tkivom dojke osjetljivost mamograma može biti smanjena za 40-50%. Magnetska rezonancija dojki može poboljšati otkrivanje tumora u tim slučajevima ali se ta metoda rutinski ne koristi za probir raka dojke. Zbog toga se intezivnim istraživanjima pokušavaju pronaći nove neinvazivne metode otkrivanja raka dojke.

Kad je tumor otkriven u ranoj fazi pacijenti žive dulje, zahtijevaju lakše tretmane i općenito su u mnogo boljoj poziciji od pacijenata s uznapredovanim tumorom. Zbog svega navedenog znanstvenicima je veliki izazov otkriti pogodne biomarkere za rak dojke.

Trenutno dostupni biomarkeri CA15-3, CA27-29 i CEA imaju manjak specifičnosti ili lošu pozitivnu prediktivnu vrijednost. Korisniji su za naprednije stadije raka dojke, stoga su neinvazivni specifični biomarkeri za ranu dijagnozu raka dojke hitno potrebni.

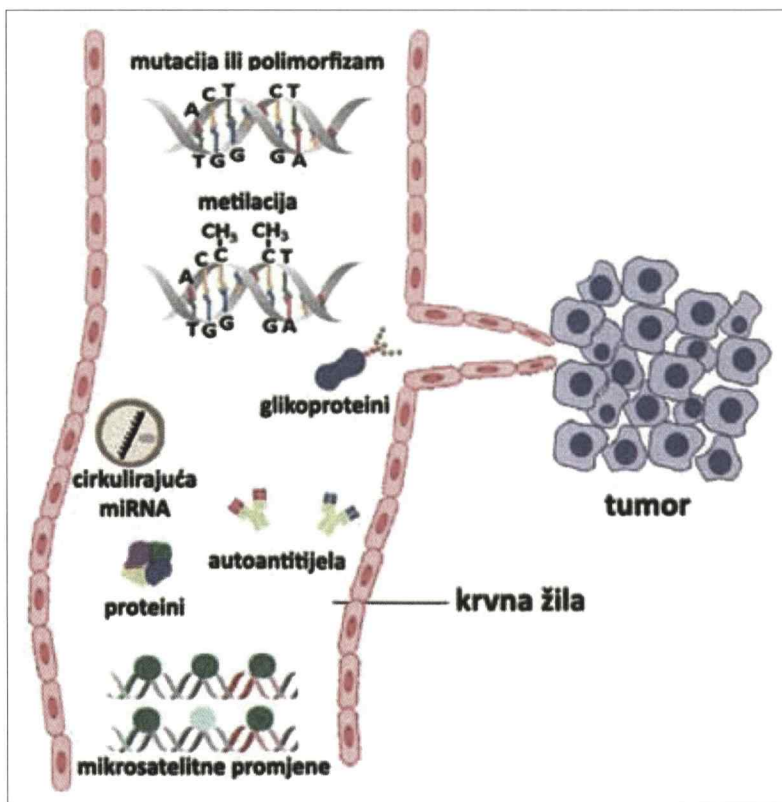
Novi biomarkeri za rano otkrivanje raka dojke

Od novih biomarkera očekuje se da se neinvazivnim metodama može utvrditi ima li osoba rak dojke u ranom stadiju. Dakle, marker bi morao biti specifičan, jednostavan za obradu i neinvazivan. Najpogodnije je traženje novih biomarkera u krvi, stoga u obzir dolaze proteini u cirkulaciji, glikoproteini, slobodne nukleinske kiseline.

Velika su nada moguće promjene u nukleinskim kiselinama kao i na razini gena, u vidu genetskih promjena, bilo da je riječ o mutacijama ili polimorfizmima.

Genetske promjene (mutacije) koje bi mogle dovesti do raka dojke analiziraju se većinom kod nasljednih slučajeva (geni BRCA1/2 u pacijenata s obiteljskom anamnezom raka dojke) (Cvok i sur. 2008, Levanat i sur. 2012). Uglavnom su to naslijeđene mutacije koje se mogu detektirati i prije razvoja bolesti, a koje bi tijekom života mogle dovesti do nastanka oboljenja. Od genetskih promjena posebno su interesantni polimorfizmi, tzv. SNP-ovi (eng. *single nucleotide polymor-*

phisms) koji mogu utjecati na vjerojatnost pojave raka. Poseban tip polimorfizama su tzv. mikrosateliti, odnosno polimorfizmi koji su sastavljeni od određenog broja uzastopnog ponavljanja (od 3 do 100 puta) malog broja nukleotida (najčešće 1-6). Mikrosatelitna nestabilnost (MSI, eng. *microsatellite instability*) je pojava abnormalno dugih ili kratkih mikrosatelita koji nastaju zbog oštećenja DNA ili pogrešaka u procesu popravka. Takvi mikrosateliti kao i gubitak heterozigotnosti (LOH, eng. *loss of heterozygosity*) su rani događaji u nastanku primarnih tumora dojke. Takve promjene se mogu detektirati i u cirkulirajućoj DNA iz seruma ili plazme osoba s rakom dojke ali se nalaze u malom postotku. Vjerojatno je da će razvoj pogodnih testova cijelog genoma temeljenih na velikim studijama ukazati na specifičnost promjena baziranih na SNP-ovima razviti genetički test za rano otkrivanje raka dojke i dovesti do personaliziranog liječenja. Od ostalih promjena na genima koje bi mogle imati potencijalnu ulogu biomarkera svakako su epigenetske promjene (metilacija, modifikacija histona, acetilacija) koje se također ubrajaju u promjene na DNA. Također, velike populacijske studije ukazuju na važnost posttranslacijskih promjena, prvenstveno glikozilacije proteina.



Slika1. Različiti tipovi biomarkera za rano otkrivanje raka dojke u krvi

EPIGENETSKE PROMJENE KAO BIOMARKERI U RANOM OTKRIVANJU RAKA DOJKE

Najvažniji epigenetski mehanizmi - metilacija molekule DNA zajedno s uspostavljanjem kovalentnih, posttranslacijskih promjena histona, igraju ključnu ulogu u regulaciji genske ekspresije, te su velikim dijelom uključeni u inaktivaciju ključnih gena povezanih s rakom, često tumor supresora, zbog čega imaju veliki potencijal u ranom otkrivanju bolesti i prevenciji.

Vežanje metilne skupine na citozine unutar CpG mjesta (mjesta u području promotora bogata citozinima i gvaninima) dovodi do promjene konformacije DNA i promjena na histonima zbog čega se smanjuje ekspresija mnogih gena. Hipermetilacija u tumorima obično je povezana s tumor supresorskim genima, dok je hipometilacija često detektirana u nekodirajućim dijelovima genoma.

U raku dojke velik broj gena hipermetilirani su u usporedbi sa zdravim tkivom (Tablica 1). To uključuje gene uključene u regulaciju apoptoze (RASSF1A, HOXA5, TWIST1), neograničene diobe (CCND2, p16, BRCA1, RAR), rasta i proliferacije (ER, PGR) te tkivne invazije i metastaziranja (CDH1). Ovi geni nisu hipermetilirani samo u tumorskim stanicama, već pokazuju povećano epigenetsko utišavanje i u normalnom epitelu koje okružuje mjesto tumora. Jednom kad epigenetske promjene nastanu u premalignom tkivu, sve više se akumuliraju s napredovanjem bolesti.

Evron i sur. 2001. godine analizirali su metilaciju promotora gena CCND2, RAR- β i TWIST1 na stanicama mliječnog kanalića dojke. Uz pronađenu metilaciju specifičnu za tumor kod pacijenata s duktalnim karcinomom *in situ*, ova grupa znanstvenika pronašla je abnormalnu metilaciju i u stanicama nekih zdravih žena koje su tek kasnije razvile rak dojke. Ovi rezultati bili su prvi direktni dokaz da se metilacija DNA može koristiti za otkrivanje tumora u osobama bez simptoma bolesti, s urednim mamogramom i urednim pregledom dojki. Tom nalazu u prilog govore i drugi autori: *Locke i sur.* 2007. godine pronašli su u mliječnom kanaliću dojke zdravih osoba nositelja mutacija u genima BRCA1/2 (42%) hipermetilaciju promotora za gene RAR- β , HIN-1, TWIST1 i CCND2, dok niti jedna od pet kontrola nije pokazivala hipermetilaciju. *Antill i sur.* su 2010. godine otkrili hipermetilaciju CDKN2A, RASSF1, TWIST i RAR- β u 40% mliječnih kanalića dojke kod BRCA1/2 nositelja mutacija. Ove studije ukazuju da je metilacija RASSF1 povezana s nastankom raka dojke.

U mnogim tumorima uključujući i rak dojke često je nađen gubitak alela 3p, uključujući regiju 3p21.3, u kojoj je mapiran gen RASSF1 (*Ras-associated domain family member 1 gene*), koji ima osam eksona ali za njega je interesantno da alternativnim prekidanjem može stvarati sedam različitih transkripata korištenjem različitih promotora: RASSF1A-G. RASSF1A je gen kod kojeg je do sad najčešće nađena hipermetilacija. Štoviše, učestalost hipermetilacije povećava se s progresijom invazivnosti tumora, što upućuje da se hipermetilacija RASSF1A može koristiti za ranu detekciju, stoga bi mogao biti dobar marker za rak dojke. Prvenstveno jer je metilacija RASSF1A rijetka u

Tablica 1. Potencijalni DNA metilacijski biomarkeri za rano otkrivanje raka dojke iz seruma ili plazme

Geni	Funkcija njihovih produkata	Osjetljivost*	Specifičnost**	Reference
CDKN2A, CDH1	regulacija staničnog ciklusa, adhezija stanica	25	100	Hu i sur. 2003
RASSF1, APC, DAPK1	regulacija staničnog ciklusa, popravak DNA, adhezija stanica, apoptoza	76	100	Dulaim i sur. 2004
RASSF1, RARB, MGMT, APC	rast i diferencijacija, popravak DNA, regulacija staničnog ciklusa, adhezija stanica	27	100	Taback i sur. 2006
RASSF1	regulacija staničnog ciklusa, popravak DNA	75	100	Shukla i sur. 2006
TMS1, BRCA1, ESR1, PRB	regulacija staničnog ciklusa, popravak DNA, transkripcija gena, vezanje hormona, apoptoza	64	100	Mirza i sur. 2007
CCND2, CDKN2A, SLIT2	regulacija staničnog ciklusa, migracija stanica	83	100	Sharma i sur. 2007
BRCA1, CDKN2A, 14-3-3 σ	popravak DNA, transkripcija gena, regulacija staničnog ciklusa, diferencijacija, prijenos signala	71	100	Jing i sur. 2007
RUNX3, CDKN2A, RASSF1, CDH1	regulacija staničnog ciklusa, popravak DNA, transkripcija gena, adhezija stanica	79	100	Tan i sur. 2007
ESR1, 14-3-3 σ	transkripcija gena, vezanje hormona, diferencijacija, prijenos signala	81	67	Martinez-Galan i sur. 2008
APC, RASSF1, ESR1	regulacija staničnog ciklusa, adhezija stanica, popravak DNA, transkripcija gena, vezanje hormona	53	84	Van der Auwera i sur. 2009
14-3-3 σ	diferencijacija, prijenos signala	56	87	Mirza i sur. 2010
CDKN2A	regulacija staničnog ciklusa	14	100	Silva i sur. 1999
CCND2, RARB, TWIST1, SCGB3A1	regulacija staničnog ciklusa, rast i diferencijacija	65	100	Bae i sur. 2005
RASSF1, ATM	regulacija staničnog ciklusa, popravak DNA	36	100	Papadopolou i sur. 2006
GSTP1, RARB, RASSF1, APC	regulacija staničnog ciklusa, detoksifikacija, rast i diferencijacija, adhezija stanica	62	87	Hoque i sur. 2006

* Osjetljivost je definirana kao postotak uzoraka seruma ili plazme od pacijenata s rakom dojke koji pokazuju metilaciju određenog gena ili panela gena.

** Specifičnost je definirana kao 100% - postotak uzoraka seruma ili plazme od zdravih žena koji pokazuju metilaciju određenog gena ili panela gena (100% znači da metilacija nije otkrivena u plazmi ili serumu zdravih žena)

normalnom tkivu što bi značilo da je marker visoke specifičnosti, jer je metilacija zabilježena u 60-77% stanica što pruža visoko frekventnu dijagnostičku pokrivenost (Muller i sur. 2003, Lewis i sur. 2005).

Ovaj potencijalni marker dio je sustava prijenosa signala putem membranskog receptora za EGF (Epidermal Growth Factor) a često je povećanje aktivnosti HER2 (Human EGF Receptor 2) jedna od karakteristika tumora dojke (na tome se temelji novi lijek Herceptin, čime se blokira proliferacija tumora). Uz njega značajno je spomenuti drugi protein NHERF1, također dio kompleksa prijenosa signala putem G proteina i obitelji onkogeni Ras, kao mogućih biomarkera proliferacije tumora (Bellizzi i sur. 2010)

NUKLEINSKE KISELINE U KRVI

Povećana razina slobodnih cirkulirajućih nukleinskih kiselina u krvi (eng. *cell-free circulating nucleic acids*) uključuje DNA, mRNA i miRNA, kao odraz patoloških procesa (maligne i benigne lezije, upale...) tijekom kojih se nukleinske kiseline otpuštaju u krv iz apoptotičkih i nekrotičnih stanica.

Kod pacijenata s tumorom dojke razina cirkulirajućih nukleinskih kiselina veća je u odnosu na zdrave osobe. Zanimljivo je da razina cirkulirajućih nukleinskih kiselina značajno opada nakon odstranjivanja tumora i smanjuje se tijekom praćenja pacijenta zbog čega se smatra da mogu biti vrlo korisne za praćenje odgovora na adjuvantnu terapiju.

Slobodna cirkulirajuća DNA

Zadnjih godina velik broj studija bio je usmjeren prema identificiranju molekularnih promjena specifičnih za tumor u slobodnoj cirkulirajućoj DNA, u literaturi se koristi izraz cfDNA (od eng. *cell-free DNA*). Ovaj pristup proizašao je iz dobro znanog koncepta da tumorske stanice posjeduju niz genetičkih promjena. Prema tome ako slobodna cirkulirajuća nukleinska kiselina ima tumorsko porijeklo ima iste promjene prisutne i u tumorskoj stanici.

U tumoru dojke najčešće otkrivene mutacije su u genu p53 i to u eksonima 5-8 (kodoni 126-306), mutacijskoj hot-spot regiji. Na temelju rezultata analize 4 studije, mutacije u p53 otkrivene su u 44% tumora ali u cirkulirajućoj slobodnoj DNA taj postotak pada na 26% (Di i sur. 2003, Silva i sur. 1999, Silva i sur. 2002, Garcia i sur. 2006). Uz mutacije u genu p53 otkriveni su i brojni mikrosatelitni polimorfizmi i LOH, međutim njihova povezanost s kliničkim podacima pacijenata nije jasno uspostavljena u većini studija.

Najveći nedostatak metoda detekcije iz cirkulirajuće DNA je mali ukupni udio takve DNA u plazmi ili serumu koji može biti ispod razina detekcije postojećih metoda. Zbog toga takvo testiranje ima za sada malu kliničku vrijednost ali bi se ona mogla povećati usavršavanjem metoda detekcije.

Slobodna cirkulirajuća RNA

Istraživanje RNA transkripata tumorskog porijekla u plazmi predstavlja nove mete za detektiranje tumora, riječ je o tzv. slobodnoj cirkulirajućoj RNA, cfRNA (od eng. cell-free RNA). U raku dojke, analizirane mete su hTR, hTERT, mamaglobin, CK19 i, najnovije, neke miRNA. Telomerazna mRNA je prva RNA analizirana u raku dojke; nađena je eksprimirana u 25-28% pacijenata, i u niti jednoj zdravoj osobi kao ni u pacijentima s benignim rakom dojke (*Chen i sur.* 2000). U dvije nezavisne studije, mamaglobin mRNA je učestalo nađen u 60% pacijenata. Nažalost, također određeni postatak zdravih žena je bio pozitivan (12-38%) (*Gal i sur.* 2001, *Silva i sur.* 2001). Slično tome, CK19 mRNA otkiven je u zdravim osobama (20%) i pacijentima s tumorom dojke (49%) (*Silva i sur.* 2001).

Cirkulirajuća miRNA

Mikro RNA (miRNA) je mala nekodirajuća endogena RNA molekula, duga 18-25 nukleotida. Regulira ekspresiju gena na transkripcijskoj i posttranskripcijskoj razini, blokirajući translaciju kodirajućih gena u proteine ili vezanjem na ciljane mRNA da bi inducirala njenu degradaciju. Većina miRNA nalazi se unutar stanice, međutim značajan broj miRNA zapažen je i vanstanično u raznim tjelesnim tekućinama. Takve slobodno cirkulirajuće miRNA, uspoređujući pacijente s rakom dojke i zdrave žene, su stabilne i pokazuju različite ekspresijske profile (*Etheridge i sur.* 2011). Istraživanje cirkulirajuće miRNA kao biomarkera iz krvi još je u začetku, međutim, sve više novih studija ukazuju da analize miRNA imaju dijagnostički i prognostički potencijal te mogu, u budućnosti, poboljšati otkrivanje raka dojke u ranom stadiju. Nekoliko velikih studija uočilo je promjene u razini ekspresije oko pedeset različitih miRNA iz seruma pacijenata u usporedbi s kontrolama (*Zhao i sur.* 2010, *Schrauder i sur.* 2012)

Nekoliko je mogućih primjena miRNA profiliranja. Prvo, miRNA profili mogu reducirati nepotrebne biopsije. Drugo, miRNA profiliranje može se koristiti kao metoda pred probira kod žena koje hitno trebaju dijagnostiku dojki. Treće, u mladih pacijentica s gustim tkivom dojke probir za rak dojke baziran na miRNA može pružiti bolju osjetljivost i specifičnost nego mamografija i bez izlaganja zračenju.

PROTEINSKI BIOMARKERI

U zadnjih nekoliko godina, mnoge studije istraživale su biomarkere za rak dojke, uglavnom proteine iz seruma. Ti proteini mogu imati porijeklo iz tumora, ali također mogu nastati u procesima povezanim sa tumorigenezom ili kao odgovor na prisustvo samog tumora.

Proteini u plazmi

Od proteina u cirkulaciji među prvima je poznat CEA (karcinoembrijski antigen) kao tumorski antigen. CEA je glikoprotein iz imunoglobulinske porodice gena, koji se detektira imunokemijski; spada u rane markere ali ne toliko specifične za dojkicu - to je marker za tumorski proces.

Glikoproteini su vrlo heterogena skupina proteina koji nastaju vezanjem šećera (glikana) na proteine. Glikani pokazuju strukturnu različitost te razlikujemo N- i O-glikozilaciju što se odnosi na vezanje na različite aminokiseline unutar proteina (asparagin u slučaju N-glikozilacije; hidroksilizin, hidroksiprolin, serin ili treonin u slučaju O-glikozilacije).

Ovakve postranslacijske modifikacije mogu dovesti do promjena u aktivnosti proteina i funkciji koja se manifestira u bolesti. U svakom slučaju, u novije vrijeme sve je više podataka o modifikacijama glikanskih struktura u plazmi povezanih s rakom dojke (poput β -1-6 lanaca oligosaharida i fukozilacije).

Glikoproteini iz obitelji MUC proteina odnose se na mucine, komponente spojnica koje povezuju stanice dojke i posreduju u ICAM-1-iniciranom prijenosu signala. Analize bazirane na MUC1 (poznat i kao CA15-3 ili CA 27-29) koriste se za rak dojke, kao i MUC16 (CA125) koji je specifičniji za jajnike. Ostali mucini nemaju dovoljnu osjetljivost, mada nije isključeno da bi se zbog uloge u staničnim interakcijama neki mogli pokazati značajnima za dijagnostiku (*Rakha i sur.* 2005). HER2/neu je također transmembranski glikoprotein i prediktivni marker loše prognoze.

Citkokeratini bi mogli biti markeri rane faze raka dojke poput citokeratina 8,18 i 19 iako im je osjetljivost slaba.

Masena spektrometrija sa metodama kromatografije dala je nekoliko potencijalnih proteinskih biomarkera u serumu kao što su HSP27, 14-3-3 σ i derivati C3a, koji bi trebali biti validirani.

Autoantitijela

Za razliku od tradicionalnih tumorskih markera serumska autoantitijela na tumorske antigene mogu se otkriti čak i prije nego je tumor klinički ustanovljen (*Pitura i sur.* 2010). Zaista, *Chapman i sur.* su 2007. godine objavili rezultate na pacijentima oboljelima od karcinoma dojke na kojima je zapaženo da se autoantitijela na tumorske antigene mogu izmjeriti čak četiri godine prije nego što je tumor otkriven mamografijom. Ovi rezultati ukazuju da ljudski imunološki sustav prepoznaje tumorske antigene kao „tuđe“ i imunološki odgovor se aktivira u vrlo ranom stadiju bolesti. Velikim brojem eksperimentalnih radova ustanovljene su stotine autoantigena preko prepoznavanja autoantitijelima prisutnih u serumu raka dojke, međutim, istraživanja temeljena na autoimunosti za individualni antigen ili panel antigena nisu rezultirala serološkim markerom zadovoljavajuće osjetljivosti i specifičnosti (*Madrid*

i sur. 2005). Korištenjem panela autoantigena, prije nego individualnog antigena, povećava se vjerojatnost otkrivanja tumorskog antigena s potencijalnom dijagnostičkom vrijednosti (*Pitura i sur.* 2010). Usprkos nedostacima, proteomske studije čvrsto preporučuju autoantitijela kao potencijalne biomarkere.

Crawford i sur. su 1982.godine otkrili anti-p53 autoantitijela u serumu žena s rakom dojke i od tada su napravljene višestruke studije koje su pronašle anti-p53 autoantitijela u 9-26% žena s rakom dojke. Međutim, p53 autoantitijela također su nađena i u pacijentima s drugim tumorima i upalnim stanjima, i naravno poznato je da p53 nije specifičan samo za rak dojke.

Do sad nije dovoljno razjašnjeno zašto samo određena grupa pacijenata s određenim tipom tumora razvija humoralni odgovor na određeni tumorski antigen. Imunogenost može ovisiti o razini ekspresije, posttranslacijskoj modifikaciji ili drugim tipovima procesiranja proteina koji se mogu razlikovati među tumorima sličnog histološkog tipa.

Autoantitijela na p53, HER2, MUC1 i NY-ESO-1 bili su među prvim otkrivenima u pacijentima s rakom dojke. Iako su neka autoantitijela, kao što je anti-HER2/neu antitijelo, bila detektirana u pacijentima s ranim stadijem raka dojke, ta autoantitijela su također prisutna i u drugim tumorima odnosno nisu specifična samo za rak dojke. *Looi i sur.* 2006. godine ustanovili su da istovremena detekcija tri autoantitijela (na p16, p53 i c-myc) rezultira u stepenastom povećanju osjetljivosti detekcije u pacijentima s tumorom (osjetljivost 44% u raku dojke). Nakon toga, istraživanja su išla u smjeru razvijanja panela tumorskih antigena koji će dati bolju osjetljivost i specifičnost (*Madrid i sur.* 2005). Dakle, počele su se koristiti metode koje su omogućavale istovremeno otkrivanje mnogobrojnih autoantitijela.

Na primjer, primjenom SEREX metode (serološka analiza ekspresijskih biblioteka rekombinantne cDNA) otkrivena su autoantitijela na anexin XI-A, p80, S6, RPA32 (*Tomkiel i sur.* 2002) i NY-BR-1 (*Madrid i sur.* 2004, *Brooks* 2009). Nedavnim studijama također su otkrivena autoantitijela na ASB-9, SERAC1 i RELT (*Zhong i sur.* 2008). Koristeći SERPA (*serological proteome approach*) metodu otkrivena su autoantitijela od kliničkog značaja na: RS, DJ-1, glukoza-6-fosfat dehidrogenazu, HS71 i dihidrolipoamid dehidrogenazu (*Le Naour i sur.* 2001, *Madrid i sur.* 2005).

Iz svega navedenog zaključeno je da autoantitijela na individualnoj razini nisu dobri pokazatelji za rano otkrivanje raka dojke, ali bi trebali pokazati veću efikasnost koriste li se u sklopu panela biomarkera.

Poboljšanja u tehnikama baziranim na spektrometriji masa (MS), kao što su SELDI-TOF MS (*surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight*) i MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight*), daju obećavajuće rezultate u otkrivanju novih biomarkera u ranom otkrivanju raka dojke (*van Winden i sur.* 2011).

ZAKLJUČAK

Pretvorba zdrave stanice u kancerogenu mutacijama u ključnim genima, uzrokuje niz simptoma koji se ne manifestiraju mjesecima ili čak godinama, stvarajući ozbiljne probleme znanstvenicima i kliničarima kod postavljanja rane i točne dijagnoze.

Efikasna tumorska terapija najčešće je rezultat ranog otkrivanja tumora. Razvoj pouzdanih metoda, prvenstveno koristeći neinvazivne biomarkere za otkrivanje tumora u ranom stadiju, od najvažnijeg je značaja.

Literatura

- [1] ANTILL YC, MITCHELL G, JOHNSON SA i sur. Gene methylation in breast ductal fluid from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(1):265-74.
- [2] BAE YK, SHIM YR, CHOI JH i sur. Gene promoter hypermethylation in tumors and plasma of breast cancer patients. *Cancer Res Treat* 2005;37(4):233-240.
- [3] BELLIZZI A, Malfettone A, Cardone RA, Mangia A. NHERF1/EBP50 in Breast Cancer: Clinical Perspectives. *Breast Care (Basel).* 2010;5(2):86-90.
- [4] Brooks M. Breast cancer screening and biomarkers. *Methods Mol Biol.* 2009;472:307-21.
- [5] CHAPMAN C, MURRAY A, CHAKRABARTI J, THORPE A, WOOLSTON C, SAHIN U, BARNES A, ROBERTSON J. Autoantibodies in breast cancer: their use as an aid to early diagnosis. *Ann Oncol.* 2007;18(5):868-73.
- [6] CHEN XQ, BONNEFOI H, PELTE MF i sur. Telomerase RNA as a detection marker in the serum of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:3823-3826.
- [7] CRAWFORD LV, PIM DC, BULBROOK RD. Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer.* 1982;30(4):403-8.
- [8] CVOK ML, CRETNIK M, MUSANI V, OZRETIC P, LEVANAT S. New sequence variants in BRCA1 and BRCA2 genes detected by high-resolution melting analysis in an elderly healthy female population in Croatia. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(10):1376-83.
- [9] DI GH, LIU G, WU J i sur. Peripheral blood mutated p53 DNA and its clinical value in human breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003;25:137-140.
- [10] DULAIMI E, HILLINCK J, IBANEZ DE CACERES I i sur. Tumor suppressor gene promoter hypermethylation in serum of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10(18):6189-6193.
- [11] ETHERIDGE A, LEE I, HOOD L i sur. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutat Res.* 2011;717(1-2):85-90. Review.
- [12] EVRON E, DOOLEY WC, UMBRIGHT CB i sur. Detection of breast cancer cells in ductal lavage fluid by methylation-specific PCR. *Lancet.* 2001;357(9265):1335-6.
- [13] FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. GLOBOCAN 2008 v1.2: Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon (France): IARC Press; 2010. <http://globocan.iarc.fr>.
- [14] FERNÁNDEZ MADRID F. Autoantibodies in breast cancer sera: candidate biomarkers and reporters of tumorigenesis. *Cancer Lett.* 2005;230(2):187-98.
- [15] FERNÁNDEZ-MADRID F, TANG N, ALANSARI H i sur. Autoantibodies to Annexin XI-A and Other Autoantigens in the Diagnosis of Breast Cancer. *Cancer Res.* 2004;64(15):5089-96.

- [16] GAL S, FIDLER C, LO YM i sur. Detection of mammaglobin mRNA in the plasma of breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2001;945:192-194.
- [17] GARCIA JM, GARCIA V, SILVA J i sur. Extracellular tumor DNA in plasma and overall survival in breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:692-701.
- [18] HOQUE MO, FENG Q, TOURE P i sur. Detection of aberrant methylation of four genes in plasma DNA for the detection of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4262-4269.
- [19] HU XC, WONG IH, CHOW LW. Tumor-derived aberrant methylation in plasma of invasive ductal breast cancer patients: clinical implications. *Oncol Rep* 2003;10(6):1811-1815.
- [20] JING F, ZHANG J, TAO J i sur. Hypermethylation of tumor suppressor genes BRCA1, p16 and 14-3-3sigma in serum of sporadic breast cancer patients. *Onkologie* 2007;30(1-2): 14-19.
- [21] LE NAOUR F, MISEK DE, KRAUSE MC i sur. Proteomics-based identification of RS/DJ-1 as a novel circulating tumor antigen in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(11):3328-35.
- [22] LEVANAT S, MUSANI V, CVOK ML, SUSAC I, SABOL M, OZRETIC P, CAR D, ELJUGA D, ELJUGA L, ELJUGA D. Three novel BRCA1/BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer families in Croatia. *Gene*. 2012;498(2):169-76. Epub 2012
- [23] LEWIS CM, CLER LR, BU DW i sur. Promoter hypermethylation in benign breast epithelium in relation to predicted breast cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2005;11(1):166-72.
- [24] LOCKE I, KOTE-JARAI Z, FACKLER MJ i sur. Gene promoter hypermethylation in ductal lavage fluid from healthy BRCA gene mutation carriers and mutation-negative controls. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R20.
- [25] LOOI K, MEGLIORINO R, SHI FD i sur. Humoral immune response to p16, a cyclin-dependent kinase inhibitor in human malignancies. *Oncol Rep.* 2006;16(5):1105-10.
- [26] MARTINEZ-GALAN J, TORRES B, DEL MR. i sur. Quantitative detection of methylated ESR1 and 14-3-3-sigma gene promoters in serum as candidate biomarkers for diagnosis of breast cancer and evaluation of treatment efficacy. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(6): 958-965.
- [27] MIRZA S, SHARMA G, PARSHAD R i sur. Clinical significance of stratifin, ERa and PR promoter methylation in tumor and serum DNA in Indian breast cancer patients. *Clin Biochem* 2010;43(4-5): 380-386.
- [28] MIRZA S, SHARMA G, PRASAD CP i sur. Promoter hypermethylation of TMS1, BRCA1, ERalpha and PRB in serum and tumor DNA of invasive ductal breast carcinoma patients. *Life Sci* 2007;81(4): 80287.
- [29] MÜLLER HM, WIDSCHWENDTER A, FIEGL H i sur. DNA methylation in serum of breast cancer patients: an independent prognostic marker. *Cancer Res.* 2003;63(22):7641-5.
- [30] OPSTAL-VAN WINDEN AW, VERMEULEN RC, PEETERS PH, BEIJNEN JH, VAN GILS CH. Early diagnostic protein biomarkers for breast cancer: how far have we come? *Breast Cancer Res Treat.* 2011 [Epub ahead of print]
- [31] PAPADOPOULOU E, DAVILAS E, SOTIRIOU V i sur. Cell-free DNA and RNA in plasma as a new molecular marker for prostate and breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1075:235-243.
- [32] PIURA E, PIURA B. Autoantibodies to tumor-associated antigens in breast carcinoma. *J Oncol.* 2010;2010:264926.
- [33] RAKHA EA, BOYCE RW, ABD EL-REHIM D, KURIEN T, GREEN AR, PAISH EC, ROBERTSON JF, ELLIS IO. Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6)

- p>and their prognostic significance in human breast cancer.
- Mod Pathol.*
- 2005;18(10):1295-304.
- [34] SCHRAUDER MG, STRICK R, SCHULZ-WENDTLAND R i sur. Circulating micro-RNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection. *PLoS One.* 2012;7(1):e29770. Epub 2012.
 - [35] SHARMA G, MIRZA S, PRASAD CP i sur. Promoter hypermethylation of p16INK4A, p14ARF, CyclinD2 and Slit2 in serum and tumor DNA from breast cancer patients. *Life Sci* 2007; 80(20): 1873-1881.
 - [36] SHUKLA S, MIRZA S, SHARMA G i sur. Detection of RASSF1A and RARBeta hypermethylation in serum DNA from breast cancer patients. *Epigenetics* 2006; 1(2): 88-93.
 - [37] SILVA JM, DOMINGUEZ G, GARCIA JM, GONZALEZ R i sur. Presence of tumor DNA in plasma of breast cancer patients: clinicopathological correlations. *Cancer Res* 1999;59:3251-3256.
 - [38] SILVA JM, DOMINGUEZ G, SILVA J i sur. Detection of epithelial messenger RNA in the plasma of breast cancer patients is associated with poor prognosis tumor characteristics. *Clin Cancer Res* 2001;7:2821-2825.
 - [39] SILVA JM, DOMINGUEZ G, VILLANUEVA MJ i sur. Aberrant DNA methylation of the p16INK4a gene in plasma DNA of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 80(8):1262-1264.
 - [40] SILVA JM, GARCIA JM, DOMINGUEZ G i sur. Persistence of tumor DNA in plasma of breast cancer patients after mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:71-76.
 - [41] TABACK B, GIULIANO AE, LAI R i sur. Epigenetic analysis of body fluids and tumor tissues: application of a comprehensive molecular assessment for early-stage breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1075:211-221.
 - [42] TAN SH, IDA H, LAU QC i sur. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3. *Oncol Rep* 2007;18(5):1225-1230.
 - [43] TOMKIEL JE, ALANSARI H, TANG N i sur. Autoimmunity to the M(r) 32,000 subunit of replication protein A in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8(3):752-8.
 - [44] VAN DER AUWERA I, ELST HJ, VAN LAERE SJ i sur. The presence of circulating total DNA and methylated genes is associated with circulating tumour cells in blood from breast cancer patients. *Br J Cancer* 2009; 100(8): 1277-1286.
 - [45] ZHAO H, SHEN J, MEDICO L i sur A pilot study of circulating miRNAs as potential biomarkers of early stage breast cancer. *PLoS One.* 2010;5(10):e13735.
 - [46] ZHONG L, GE K, ZU JC i sur. Autoantibodies as potential biomarkers for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2008;10(3):R40.

RAK DOJKE PRETHODNO IZLOŽENE ZRAČENJU TIJEKOM RADIOLOŠKIH PRETRAGA ILI RADIOTERAPIJE

Nina Dabelić, Jasna Radić, Marijana Jazvić, Željko Soldić, Ante Bolanča,
Zvonko Kusić

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Klinički bolnički centar
«Sestre milosrdnice», Zagreb

Sažetak

Izloženost tkiva dojke ionizirajućem zračenju tijekom dijagnostičkih pretraga može dovesti do pojave radijacijom induciranog raka dojke. Provođenje radioterapije zbog raka dojke može dovesti do razvoja raka dojke u kontralateralnoj dojci ili do razvoja nekih drugih zloćudnih tumora, a radioterapija nekih drugih zloćudnih bolesti, poput non-Hodgkinovog limfoma, može naknadno potaknuti razvoj raka dojke.

Koji su stvarni rizici razvoja radijacijski induciranog raka dojke, tj. koji su omjeri dobiti i rizika kod pojedinih gore navedenih postupaka, pokušava se kvantitativno odrediti različitim modelima rizika. Riječ je o teoretskim izračunima koji se temelje na podacima o pojavi različitih vrsta zloćudnih bolesti, pa tako i raka dojke, u velikim kohortama ljudi koji su bili izloženi određenim, uglavnom visokim dozama zračenja, te ekstrapolaciji rezultata na niske doze zračenja. Rezultati umnogome ovise o izabranom modelu izračuna rizika i odabiru vrijednosti za pojedine korekcijske parametre, tako da se ne mogu izbjeći dosta velike nesigurnosti u procjenama rizika.

Rizik od pojave raka dojke uslijed ionizirajućeg zračenja pri mamografskom probiru kod žena u dobi od 50 godina ili starijih vrlo je mali, osobito u usporedbi s očekivanim smanjenjem mortaliteta koji se postiže probirom (prosječno 25%).

Omjer detektiranih i induciranih karcinoma dojke postaje nepovoljniji kod žena mlađih od 50 godina, a značajno kod mlađih od 40 godina, pa ovisno o tome postoje i razlike u smjernicama probira. Visokorizične žene zbog pozitivne obiteljske anamneze ili dokazanih genetskih mutacija tumor-supresorskih gena imaju i veći rizik od pojave radijacijom induciranog raka dojke, što uz potrebu za ranijim probirom, zahtijeva oprez pri izlaganju ionizirajućem zračenju i primjenu alternativnih dijagnostičkih metoda.

Primjena suvremenih radioterapijskih tehnika smanjuje opasnost od razvoja radijacijski induciranog raka dojke u kontralateralnoj dojci. Procjena je

da se 5% primarnih tumora kontralateralne dojke i 6%-8% novih primarnih tumora drugih sijela u bolesnica koje su liječene zbog raka dojke može pripisati radioterapiji.

Gljučne riječi: rak dojke; zračenje; radioterapija; rizik; kontralateralni rak dojke

RAK DOJKE PRETHODNO IZLOŽENE ZRAČENJU TIJEKOM RADIOLOŠKIH PRETRAGA

Doza primljenog ionizirajućeg zračenja uslijed izloženosti medicinskom ionizirajućem zračenju je danas oko 600% veća u usporedbi s 1980. godinom, uglavnom zbog pojave moćnih novih slikovnih tehnika koje su postale neophodne u rutinskoj dijagnostici ili u različitim intervencijskim postupcima.

Rizik od izazivanja tumora ionizirajućim zračenjem proporcionalan je apsorbiranoj dozi u dojkama. Premda **apsorbirana doza u dojkama** uslijed mamografije predstavlja relativno mali udio ukupne kumulativne doze koju osoba primi tijekom života putem medicinskih postupaka i drugih izvora, često se, ne samo u popularnom tisku, već i u medicinskoj literaturi žarište stavlja upravo na **potencijalni radijacijski rizik od mamografije**, osobito kada je riječ o periodičnom i redovitom probiru. Iako se taj rizik često spominje, argumenti koji se navode nerijetko su proizvoljni i kvalitativni. Dobiveni podaci razlikuju se između različitih istraživača, no procjene rizika od zračenja mijenjaju se tijekom vremena i kod istih istraživačkih skupina. Stoga je ova tema predmet brojnih polemika i kontroverzi, osobito omjer koristi i rizika kod žena mlađih od 50 godina života.

Ogroman je napor utrošen na **istraživanje radijacijskog rizika i korelacije** između radijacijski uzrokovanog raka i primljene doze te drugih čimbenika, poput brzine doze, dobi kod izloženosti zračenju, te vremena proteklog od izloženosti do pojave raka.

Zbog očitih etičkih razloga, kod ljudi se odgovori na ova pitanja mogu dobiti samo **retrospektivnim opservacijskim studijama ili studijama procjene rizika**, pri čemu često nedostaju ili su neprecizni podaci poput primljene doze, komorbiditeta, stvarnog uzroka smrti i sl.

Procjene rizika od zračenjem uzrokovanih zloćudnih tumora i smrti uzrokovanih njima su teoretske; temelje se na rezultatima studija dugotrajnog praćenja različitih skupina stanovništva koje su prethodno akutno bile izložene visokim ili višim dozama ionizirajućeg zračenja, uz linearnu ekstrapolaciju rizika na niske doze bez određivanja praga kod kojeg rizik ne bi postojao. U zadnjih 20-ak godina, različite skupine međunarodnih i nacionalnih skupina razvile su više modela rizika u procjeni incidencije radijacijom induciranog raka. Istraživači u ovim studijama prate incidenciju raka i stope mortaliteta unutar svake studijske kohorte i uspoređuju ove stope s onima u usporedivim neeksponiranim ili nisko eksponiranim kohortama.

Najvažniji izvor podataka o rizicima od zračenja potječe od dugotrajnog praćenja 76000 preživjelih od eksplozija nuklearnih bombi u Japanu. Temeljem podataka dobivenih praćenjem kohorti koje su primile visoke doze zračenja, nedavno su objavljeni revidirani podaci dviju skupina o procjenama rizika od raka nakon izloženosti zračenju – skupine Akademije znanosti SAD-a za biološke učinke ionizirajućeg zračenja - tzv. skupine **BEIR VII** (od engl. *United States National Academy of Sciences Biologic Effects of Ionizing Radiation*), koja je procijenila radijacijski rizik kod stanovništva SAD-a, te Međunarodne komisije za radiobiološku zaštitu – **ICRP** (od engl. *International Commission on Radiological Protection*). U ovim studijama korišteni su linearni odnosi između doze zračenja i radijacijskog „odgovora“ tj. radijacijom induciranih solidnih zloćudnih tumora, uključujući rak dojke, bez određivanja granice rizika. U zadnjem izvješću ICRP-a iz 2007. godine, procijenjeni rizik od smrti uzrokovanih radijacijski induciranim rakom dojke otprilike je udvostručen u usporedbi s procjenama iz 1977. i 1991. godine. Ograničenje i nedostatak procjena ICRP-a jest da su one izračunate kao prosjek za žene i muškarce odrasle dobi, drugim riječima, spol i dob izloženosti nisu uključeni u procjene rizika, a poznato je da je dob izloženosti ionizirajućem zračenju bitan čimbenik u pojavi raka induciranog zračenjem. Za razliku od toga, skupina BEIR VII u svoje je procjene rizika incidencije i smrtnosti od radijacijom uzrokovanih zloćudnih tumora uključila ovisnost rizika o različitoj dobi izloženosti. Zbog toga, kao i zbog činjenice da se efektivna doza, koju koristi ICRP, ne preporuča u evaluaciji spolno specifičnih rizika, za procjene rizika izloženosti ionizirajućem zračenju kod slikovnih snimanja dojki, bolje je koristiti procjene rizika skupine BEIR VII nego ICRP.

Preston i sur. su 2002. godine evaluirali podatke iz osam kohorti žena koje su primile ionizirajuće zračenje na dojke i koristeći najkonzistentnije podatke iz tih skupina razvili model rizika za radijacijski induciran rak dojke, kojim se, u izvornom ili modificiranom obliku koriste brojne institucije i istraživači. Preston i sur. razvili su dva različita modela rizika – model prekomjernog relativnog rizika ili **ERR-a** (od engl. *excess relative risk*) i model prekomjernog apsolutnog rizika ili **EAR-a** (od engl. *excess absolute risk*). Model ERR-a ovisi o incidenciji raka dojke u pojedinoj populaciji, dok model EAR-a daje podatak o apsolutnom riziku od raka dojke te je bolji model za procjenu i usporedbu različitih populacija, te je u preporukama BEIR VII njemu dana prednost. Komisija **BEIR VII** izabrala je tzv. model doživotnog pripisivog rizika – **LAR** (od engl. *lifetime attributable risk*) za procjenu doživotnog rizika od incidencije i mortaliteta uzrokovanih radijacijom induciranim rakom dojke. LAR se dobije zbrajanjem EAR-procjena za svaku godinu života nakon izloženosti zračenju, uz period latencije od oko 5 godina, a uključuje i pretpostavljenu dozu i korekcijski faktor, tzv. **DDREF** (engl. *dose and dose rate effectiveness factor*), koji uzima u obzir vjerojatnost da je nakon niskih doza ionizirajućeg zračenja veća vjerojatnost popravka DNA nego kod viših doza. Ovisno o pretpostavljenoj vrijednosti DDREF-a, izračuni

vjerojatnosti induciranog raka dojke mogu značajno varirati. Kod malih doza zračenja, poput onih kod mamografije, promjenom vrijednosti DDREF-a, mijenja se oblik krivulje odnosa doze i odgovora na zračenje; naime ne postoji suglasje koja je vrijednost točna, pa različiti autori koriste različite vrijednosti ovog parametra.

Kod studija procjene rizika može se izračunima procijeniti potencijalni broj zloćudnih tumora dojke uzrokovanih zračenjem, potencijalni broj smrti od radijacijom induciranog raka dojke, te gubitak tzv. žena-godina života kao potencijalna posljedica ionizirajućeg zračenja uzrokovanog mamografskim probirom.

Yaffe i sur. su tako, na temelju modificiranog Prestonovog modela apsolutnog rizika, god. 2011. za kohortu od 100 000 žena u kanadskoj populaciji došli do sljedećih procjena – mamografski probir koji se provodi jednom godišnje od 40. do 55. godine života, a potom svake dvije godine do dobi od 74 godine dozom od 3,7 mGy po pretrazi (što odgovara isporučenoj dozi kod digitalne mamografije), u konačnici će inducirati 86 slučajeva raka dojke, od čega će 11 žena umrijeti od njegovih posljedica, a bit će izgubljeno 136 žena-godina. Međutim, istovremeno će biti spašeno čak 10670 žena-godina uslijed ranog otkrivanja raka dojke putem probira.

Po *O'Connoru i sur.*, procijenjena kumulativna incidencija raka dojke koja se pripisuje mamografiji od 40. – 80. godine života iznosi 56-71 karcinoma dojke na 100 000 žena, od čega bi 15-19 završilo smrću. Međutim, istovremeno bi bilo spriječeno 845-1129 smrti od raka dojke/100 000 žena, što čini omjer dobiti i rizika od 56-59 : 1. Nizozemci (*De Gelder i sur.*) imaju još povoljnije procjene za digitalne mamografske probire svake dvije godine od 50. – 74. godine života – 1,3-6,3 smrti uslijed induciranog raka dojke (ovisno o procijenjenoj dozi zračenja na žljezdano tkivo dojke tijekom mamografije), nasuprot 1121 spriječenih smrti, a kod ranijeg započinjanja probira tj. za period praćenja od 40. – 74. godine procijenjeno je 2,9-14,4 induciranih smrti naspram 1302 spriječenih smrti/100 000 žena, no uz jedan mamografski snimak po probiru.

U prosjeku se procjene incidencije raka dojke induciranog mamografijom kreću od 4-23/100 000 žena (*Mattson i sur.*, 2000.; *Law i Faulkner*, 2001.; *Law i sur.*, 2007.), a smrti uzrokovanih njime su procijenjene na 2-11/100 000 žena (*Beemsterboer i sur.*, 1998.; *Mattsson i sur.*, 2000.; *Berrington de Gonzalez i Reeves*, 2005.).

Najveći su prijedori oko **dobi započinjanja probira**, osobito kod žena koje su visokorizične s obzirom na obiteljsku anamnezu ili genetski status, jer je dob izloženosti zračenju obrnuto proporcionalna riziku od pojave radijacijom induciranog raka dojke zbog veće osjetljivosti fibroglandularnog tkiva na zračenje. Stoga se više istraživača bavilo procjenom rizika od mamografskog probira u skupini žena mlađih od 50 godina. Podaci iz različitih studija modela rizika značajno variraju; tako su *Berrington de González i Reeves*, kod žena mlađih od 50 godina (40. – 49. godina) u Velikoj Britaniji izračunali 50 smrti na 100 000 žena podvrgnutih jednogodišnjim mamografskim probirima naspram 7,6 smrti na 100 000 žena što je podatak *Yaffea i sur.* *O'Connor i sur.* napominju da se tijekom 10-godišnjeg mamografskog probira u

žena četrdesetih godina (40. – 49. godina) predviđa 35-44 induciranih smrti/100 000 žena, što je više nego tijekom 30-godišnjeg praćenja žena dobi od 50-80 godina, gdje ta procjena iznosi 21-27 smrti/100 000 žena.

Armstrong uz sur. je 2007. godine provela meta-analizu randomiziranih, kontroliranih 117 studija u kojima je analiziran mamografski probir kod žena u dobi od 40 do 49 godina, te su također zaključili da je u ovoj skupini apsolutna dobit manja, a apsolutni rizik od induciranih raka dojke veći. No dobit od mamografije po *Armstrongovoj i sur.* značajno ovisi o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi – općenito stopa detekcije raka dojke kod žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom odgovara onoj kod žena s negativnom obiteljskom anamnezom koje su desetljeće starije; drugim riječima kod žena koje su imale članicu bliske obitelji oboljelu od raka dojke, veća je vjerojatnost da će se rak dojke otkriti mamografijom već u mlađoj životnoj dobi.

Različiti podaci istraživanja posljedica su višestrukih razloga. Kohorte ljudi koji se analiziraju izrazito se razlikuju po dozama i frakcijama izloženosti ionizirajućem zračenju, različitoj dobi izloženosti, riječ je o **različitim populacijama** s različitom incidencijom i mortalitetom od raka dojke, različitim očekivanim trajanjem života, komorbiditetima, uzrocima smrti, potencijalno različitom osjetljivošću tkiva dojke na zračenje zbog **genetskih razlika**. Općenito se **mutacije tumor-supresorskih gena** povezuju s većom osjetljivošću na ionizirajuće zračenje zbog smanjene učinkovitosti popravka oštećenja DNA. Postoje studije koje ukazuju na veći rizik od pojave radijacijom induciranih raka dojke kod nositeljica mutacija gena *BRCA*, *CHEK2*, *ATM*, *p53*, *PTEN*. Zbog uloge proteina *BRCA* u popravku DNA, pretpostavlja se da su nositeljice mutacije osjetljivije na ionizirajuće zračenje nego opća populacija. *Broeks i sur.* procjenjuju da je rizik od radijacijom induciranih raka dojke kod nositeljica mutacija *BRCA* oko 1,5 puta veći nego kod žena koje nemaju mutaciju. *Andrieu sa sur.* je za kohortu od 1601 žena s mutacijama *BRCA* retrospektivno utvrdila da je izloženost RTG-u pluća kod ovih žena, ovisno o dobi zračenja, rezultirala dvostruko do trostruko većim rizikom od razvoja raka dojke; najveći rizik bio je izražen kod izloženosti zračenju prije 20. godine života ($HR=4.64$; $P < .001$). Ukoliko navedeni podaci budu definitivno potvrđeni, mogli bi imati kliničke implikacije na praćenje bolesnica s genetskim mutacijama mamografskim probirom, osobito kod *BRCA*-mutacija, kao i na oprez pri indiciranju bilo kakvih radioloških (ili nuklearno-medicinskih) pretraga kod ovih skupina žena.

Premda se, čak i u medicinskoj literaturi, procijenjeni rizici za zračenjem inducirani rak dojke smatraju konkretnim činjenicama, to je daleko od istine. Treba uvijek imati na umu da je riječ je o **teoretskim izračunima**, kod kojih postoji određena **razina nesigurnosti**. Tako je skupina *BEIR VII* zaključila da je njihova procjena incidencije radijacijom uzrokovanog raka dojke podložna koeficijentu varijacije od 36%, a općenito je prihvaćeno da razine nesigurnosti procjene incidencije i mortaliteta za radijacijom inducirani rak mogu dvostruko ili čak trostruko podcijeniti ili

precijeniti rizik kod svakog od ovih modela (*National Research Council of the National Academies*, 2006.; *Law i sur.*, 2007.).

Najveći izvor nesigurnosti procjena, koji se zadnjih godina preispituje, **jest ekstrapolacija rezultata** dobivenih analizom populacije izložene visokim dozama zračenja i visokim brzinama doze putem linearnog modela **na niske doze zračenja** i niske brzine doze. Naime, prema novim **radiobiološkim studijama in vitro**, postoje dokazi da su x-zrake niskih energija (poput onih koje se koriste pri mamografiji) približno 4 puta, (možda čak i 6 puta), učinkovitije u izazivanju mutagenih oštećenja od x-zraka viših energija (potonje češće izazivaju smrt stanica). S obzirom da se većina studija bazira na procjeni radijacijskog rizika temeljenoj na učinku gama-zračenja visokih energija, to bi impliciralo da je rizik od radijacijom induciranog raka dojke podcijenjen za 4 puta, no ovo je još uvijek predmet kontroverzi, jer je riječ o studijama *in vitro*, te postoje zagovornici i protivnici promjene brojčanih vrijednosti faktora relativne biološke efikasnosti – **RBE** u izračunima procjene incidencije raka dojke uzrokovanog mamografijom.

Stoga se pokušava procijeniti omjer rizika i dobiti putem parametara kao što je **omjer detekcije i indukcije raka dojke – DIR** (od engl. *detection-to-induction ratio*), no to nije pravi omjer dobiti i rizika, već više pokazatelj njegove moguće veličine. *Hayes i sur.* su za britansku populaciju zaključili da minimalni prihvatljiv DIR za žene s 50 godina života i starije iznosi 5, dok bi on za visokorizične žene mlađe životne dobi (ispod 40 godina života) s pozitivnom obiteljskom anamnezom ili genetskom mutacijom za razvoj raka dojke trebao iznositi 10. U idealnim slučajevima DIR iznosi preko 100. Prema podacima *Connora i sur.* iz Klinike Mayo, obje skupine žena koje su bile podvrgnute mamografskom probiru od 40. – 80. godine života ili od 50. – 80. godine života imale su, ukupno gledajući, omjer koristi i rizika >50:1, međutim, u dobnoj skupini žena od 40. – 49. godine života taj omjer pao je na 3:1. No kod žena koje imaju gusto tkivo dojki, unatoč manjoj osjetljivosti mamografije, zbog peterostruko više prevalencije raka dojke, omjer koristi i rizika iznosi 9:1.

Zbog gore navedenog, ali i zbog manje učinkovitosti mamografije kod mlađih žena uslijed veće gustoće žljezdanog tkiva dojke, predlažu se kod njih alternativne dijagnostičke metode poput MR-a, što je međutim, veliko opterećenje za zdravstvene sustave u pogledu kapaciteta opreme i osoblja, utrošnje vremena, a osobito novaca.

U novije vrijeme uvedene su i odobrene u kliničkoj praksi **novе tehnike snimanja dojke**: gama-snimanje specifično za dojku – **BSGI** (od engl. *breast-specific gamma-imaging*), pozitronska emisijska mamografija – **PEM**, te **MBI** (engl. *molecular breast imaging*). Kod njih je rizik od zračenjem uzrokovanog raka, i to ne samo dojke, višestruko veća nego kod mamografskog snimanja. Da bi se dobio osjećaj o izloženosti zračenju i rizicima, napomenimo da prosječna efektivna doza kod standardne mamografije odgovara izloženosti od dva mjeseca prirodnom pozadinskom zračenju, dok efektivne doze kod BSGI i PEM-a približno odgovaraju izloženosti

pozadinskom zračenju kroz 2-3 godine. Kod žena od 40 godina, nakon jedne BSGI ili PEM pretrage, relativni rizik od radijacijom induciranog raka je 7-15 puta veći u usporedbi s mamografijom, dok je relativni rizik od smrti zbog radijacijom induciranog raka općenito čak 20-25 puta veća. Razlog tome je što je kod mamografije jedino radiosenzitivno tkivo koje je izloženo značajnoj količini ionizirajućeg zračenja fibroglandularno tkivo dojke, dok su kod pretraga BSGI i PEM, koje koriste radionuklide (^{99m}Tc -sestamibi, odnosno ^{18}F -FDG), zračenju izloženi različiti organski sustavi. Posljedično, rizik kod mamografije čini potencijalna pojava radijacijom induciranog raka dojke, a rizik kod BCGI i PEM-a čine potencijalni radijacijom inducirani različiti zloćudni tumori radiosenzitivnih organa (primjerice, kod BSGI je organ pod najvećim rizikom kolon, a kod PEM je to mokraćni mjehur). Stoga se BCGI, PEM, a ni MBI ne preporučuju kao metode probira. U tijeku su naponi da se kod ovih pretraga unaprijede tehnike snimanja kako bi se mogle koristiti manje dijagnostičke doze radionuklida.

Osim mamografije, žene su tijekom cijelog života izložene i **drugim radiološkim i nuklearnomedicinskim pretragama**. U prošlosti su neke od njih primale velike doze zračenja rendgenskim snimanjima zbog skolioze ili tuberkuloze.

U današnje vrijeme tkivo dojke može primiti značajne doze zračenja i putem CT-a toraksa, CT-koronarne angiografije, a donji dijelovi dojki i tijekom CT-a abdomena. Nuklearnomedicinskim pretragama se radionuklidi raspoređuju po cijelom organizmu, a PET/CT-om se kombiniraju obje vrste zračenja.

Osobito je značajno izbjegavati izloženost ionizirajućem zračenju u djetinjstvu i adolescenciji, zbog povećane osjetljivosti fibroglandularnog tkiva na ionizirajuće zračenje.

RAK DOJKE PRETHODNO IZLOŽENE RADIOTERAPIJI

U razvijenim zemljama svijeta, zahvaljujući programima probira, većini se bolesnica rak dojke otkriva u ranom stadiju. U liječenju ranog raka dojke poštena operacija uz radioterapiju alternativa je mastektomiji; brojne randomizirane studije i metaanaliza Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (*EBCTCG*) dokazale su ključnu ulogu radioterapije koja nakon poštenog zahvata značajno smanjuje rizik ipsilateralnog lokalnog recidiva što rezultira i značajnom dobiti u ukupnom preživljenju.

Vanjsko zračenje dojke provodi se linearnim akceleratorima, fotonima visoke energije ili elektronima (nakon mastektomije). Nakon poštene operacije primjenjuje se zračenje dvama nasuprotnim tangencijskim poljima, sa ili bez klinova kojima se postiže homogenija izodozna raspodjela u ciljnom volumenu. Ovom tehnikom postiže se izvrsna lokalna kontrola uz niski rizik akutne i kasne toksičnosti. Općenito, na područje dojke aplicira se tumorska doza 45-60 Gy u 5-6 tjedana.

Stopa lokalnog recidiva nakon poštjednog zahvata i postoperativnog zračenja iznosi 3%-19%. Prediktivni čimbenici rizika lokalnog recidiva mogu biti povezani s bolesnicom (mlađa dob prilikom postavljanja dijagnoze neovisan je čimbenik rizika bez obzira na metodu kirurškog liječenja), tumorom (multifokalnost) i metodom liječenja (kirurški rubovi). Lokalni povrat bolesti godinama nakon poštjedne operacije dojke i provedenog zračenja postavlja sumnju i na novi primarni tumor dojke, što je teško dokazati. Međutim, lokalizacija novog tumora u drugom kvadrantu dojke, različit histološki tip u odnosu na prethodno liječeni tumor te izostanak difuzne reakcije okolne strome, uz razliku u DNA-ploidiji (detektabilnu metodom protočne citometrije) s velikom vjerojatnošću ukazuju na drugi primarni tumor u zračevoj dojci.

RAK KONTRALATERALNE DOJKE NAKON PRETHODNE RADIOTERAPIJE ZBOG RAKA DOJKE

Unaprjeđenjem terapijskih modaliteta i tehnika poboljšavaju se rezultati liječenja i produljuje preživljenje bolesnica s rakom dojke dijagnosticiranim u ranom stadiju, stoga se sve više pažnje posvećuje kasnim štetnim učincima provedene terapije.

Unatoč činjenici da sve bolesnice liječene zbog raka dojke imaju općenito veći rizik pojave kontralateralnog raka dojke (KRD), doprinos postoperativnog zračenja tom riziku čini se minimalan, osobito kada se koriste suvremeni radioterapijski uređaji i tehnike kojima se raspršeno zračenje suprotne dojke nastoji smanjiti koliko god je to moguće. Kancerogeni učinak zračenja može se očitovati već nakon izloženosti tkiva vrlo niskoj dozi (<0,2 Gy), a dozimetrijski podaci pokazuju da tijekom standardnog zračenja dojke kontralateralna dojka može primiti dozu raspršenog zračenja od 2,5 do 6 Gy.

Autori kohortnih studija starijeg datuma (*Hankey, Boice, Lewitt, Obedian, Nielsen*) analizirali su rizik pojave kontralateralnog raka dojke u velikoj populaciji bolesnica zračenih nakon poštjednog zahvata odnosno mastektomije; nije dokazan povećani rizik KRD, osim u bolesnica mlađih od 45 godina, i to nakon 10 i više godina od provedenog zračenja. Isto tako, nije se uspjela dokazati povezanost lokalizacije raka kontralateralne dojke i radioterapije.

Međutim, novije analize ukazuju na porast relativnog rizika pojave KRD kod prethodno zračenih bolesnica te na povezanost doze zračenja i incidencije KRD. Studija nizozemskih autora (*Dutch Late Effects Breast Cancer Study*) potvrđuje povezanost postoperativnog zračenja dojke nakon poštjednog zahvata, mlađe životne dobi (<35 godina) i pozitivne obiteljske anamneze s povećanim rizikom nastanka KRD, te ukazuje na međuovisnost doze zračenja i rizika KRD. U studiji *WECARE* (*Women's Environmental, Cancer and Radiation Epidemiology*) autori utvrđuju značajno veću proporciju KRD lokaliziranog u medijalnim i centralnim dijelovima dojke, te definiraju

prosječnu dozu raspršenog zračenja koju su primili navedeni dijelovi suprotne dojke (190, odnosno 120 cGy).

Najveća analiza rizika KRĐ nakon provedenog zračenja objavljena je od strane *EBCTCG*, koja je uključila sve randomizirane studije u kojima je uspoređivana postoperativna radioterapija u odnosu na sam kirurški zahvat. U periodu praćenja od 15 godina apsolutni rizik pojave KRĐ u zračenih bolesnica je 9,3% u odnosu na 7,5% u bolesnica koje nisu zračene, a rizik počinje rasti 5 godina nakon provedenog zračenja. Iako se povećani rizik pripisuje starijim radioterapijskim tehnikama, autori naglašavaju potrebu za što većim minimaliziranjem doze zračenja na suprotnu dojku. Osim toga, unatoč statistički značajnoj razlici, povišen rizik KRĐ ne odražava se na ukupno preživljenje, te je potrebno dugotrajnije praćenje.

Williams i sur. ispitali su kolikoj dozi zračenja je izložena kontralateralna dojka prilikom primjene različitih radioterapijskih tehnika (tangencijska polja bez klinova, s jednim ili oba klina, IMRT) i zaključili da je nužno ograničiti dozu na medijalni dio suprotne dojke na oko 55 cGy, a na središnji dio na oko 25 cGy. To je moguće postići suvremenim radioterapijskim tehnikama, prije svega IMRT s inverznim planiranjem, kako bi se izbjegla upotreba klina (osobito u medijalnom polju) koji značajno pridonosi dozi kojom je ozračena kontralateralna dojka.

DRUGI ZLOĆUDNI TUMORI NAKON RADIOTERAPIJE RAKA DOJKE

Bolesnice liječene zbog raka dojke imaju 18% veći rizik obolijevanja od drugog primarnog zloćudnog tumora u odnosu na opću populaciju. U etiologiji nastanka drugog primarnog tumora sudjeluju i opći čimbenici (izloženost nepovoljnim uvjetima okoliša, nasljedni čimbenici), no rizik obolijevanja dodatno povećavaju i kasni učinci provedene terapije, prije svega radioterapije. Randomizirane studije i studije temeljene na registrima za rak nedvojbeno potvrđuju doprinos radioterapije u snižavanju rizika povrata bolesti i smrtnosti zbog raka dojke, no isto tako ukazuju na povećani rizik pojave drugih primarnih tumora, prvenstveno karcinoma pluća, jednjaka, sarkoma mekih tkiva, raka druge dojke i leukemija (*Huang 2001., Gao 2003., Zablotska 2003., Clarke 2005., Zablotska 2005.*).

Analiza *SEER* (*Surveillance Epidemiology and End Results Program registries*) objavljena 2010. godine najveća je sveobuhvatna evaluacija rizika pojave svih drugih primarnih zloćudnih tumora nakon provedene radioterapije zbog invazivnog raka dojke u SAD. Njome je obuhvaćeno više od 182000 žena liječenih kirurškim zahvatom sa ili bez zračenja zbog lokoregionalnog raka dojke u periodu od 1973. do 2001. godine. Opaženi broj drugih primarnih tumora svakog sijela uspoređen je s očekivanim brojem tumora istog sijela u općoj populaciji, na temelju čega je izračunat standardizirani omjer incidencije – **SIR** (od engl. *standardised incidence ratio*). Nadalje, analizirani su dodatni čimbenici koji su mogli utjecati na pojavnost drugog

primarnog tumora: dob, stadij bolesti, tip kirurškog zahvata (poštedna vs. radikalna operacija) i drugi modaliteti onkološkog liječenja.

Prosječna duljina perioda praćenja bila je 13 godina; tijekom praćenja 15498 bolesnica razvilo je drugi primarni rak, uključujući 6491 slučaj kontralateralnog raka dojke. Bolesnice liječene kirurškim zahvatom i radioterapijom imale su povećani rizik nastanka niza solidnih tumora drugih sijela, prije svega zloćudnih tumora jednjaka, pleure, kosti, mekog tkiva i suprotne dojke, za koje je SIR iznosio dvostruko više u odnosu na opću populaciju. Ova sijela tijekom zračenja (ukupnom TD 5000 cGy, tangencijski, nasuprotnim poljima) primaju dozu 1 Gy ili više, za razliku od sijela koja primaju srednju dozu od 0,5-0,99 Gy (želudac, jetra, žučnjak, grkljan, štitnjača, mozak) i nisku dozu - manju od 0,5 Gy (usna šupljina, slinovnice, debelo crijevo, rektum, gušterača i dr.) za koja nije dokazan povećani rizik nastanka drugog primarnog tumora. Za sijela koja su primila visoku dozu zračenja rizik pojave drugog primarnog tumora smanjuje se s dobi bolesnice prilikom postavljanja dijagnoze, ali se povećava s vremenom proteklom od postavljanja dijagnoze. Nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti drugih primarnih tumora ovisno o tipu kirurškog zahvata (mastektomija vs. poštedna operacija). U zaključku se procjenjuje da se 5% primarnih tumora kontralateralne dojke i 6% novih primarnih tumora drugih sijela u bolesnica koje su liječene zbog raka dojke može pripisati radioterapiji, što je nešto manje u odnosu na analizu *Clarkea i sur.* iz 2005. godine, kojom su obuhvaćene 63 randomizirane studije, a kojom se rizik drugih primarnih tumora procjenjuje na 8%. Rizik je općenito manji za bolesnice liječene suvremenijim radioterapijskim uređajima i tehnikama (nakon 1993. godine), a veći za bolesnice kojima je dijagnoza raka dojke postavljena u ranijoj životnoj dobi. Unatoč rezultatima SEER analize, autori zaključuju da se ipak većina drugih primarnih tumora u žena liječenih zbog raka dojke može pripisati drugim rizičnim čimbenicima, kao što su loše životne navike ili nasljeđe.

Najčešća sijela drugih zloćudnih tumora nakon radioterapije raka dojke

Rak pluća

Rak pluća čini 80% novonastalih tumora u bolesnica zračenih zbog raka dojke. Relativni rizik (**RR**) iznosi 1,38, prvenstveno za rak ipsilateralnog pluća ($RR = 1,54$), dok za kontralateralni rak RR iznosi 1,19. Ranija analiza (*Zablotska*, 2003.) potvrdila je dvostruko veći rizik pojave raka pluća nakon 10- godišnjeg praćenja u bolesnica liječenih radioterapijom nakon mastektomije, dok takva povezanost nije dokazana u bolesnica zračenih nakon poštednog zahvata (zbog tangencijske tehnike zračenja). Pretpostavljalo se da je bolesnicama nakon mastektomije češće zračena i supraklavikularna regija (moguće i unutarjna mamarna regija), što je značajno povisilo ukupnu dozu zračenja primijenjenu na plućni parenhim. Međutim, SEER-analizom

dokazano je malo, ali značajno povišenje rizika obolijevanja od raka pluća i drugih primarnih tumora u regijama koje su ozračene visokom dozom (>1 Gy) nakon poštredne operacije dojke. Unatoč činjenici da SEER analiza nije uzela u obzir podatke o pušenju, rak pluća je svakako najvažniji drugi primarni tumor u bolesnica s rakom dojke, te je, s obzirom na visoku smrtnost od ove bolesti potrebno dugotrajno praćenje zračenih bolesnica uz savjete o štetnosti pušenja.

Rak jednjaka

Relativni rizik obolijevanja od raka jednjaka nakon radioterapije zbog raka dojke je 1,99, a incidencija raste 10 godina i više nakon provedenog zračenja. Nije utvrđena razlika u riziku među bolesnicama liječenima mastektomijom, odnosno poštrednom operacijom. U SEER-analizi nisu bili dostupni podaci o drugim rizičnim čimbenicima za rak jednjaka (pušenje, konzumacija alkohola), no doprinos zračenja svakako je aditivan, ako ne i sinergistički.

Tumori mekih tkiva i angiosarkom dojke

Ukupni rizik obolijevanja od tumora mekih tkiva u bolesnica zračenih zbog raka dojke je 2,52, s vrlo visokim rizikom vezanim uz pojavu angiosarkoma dojke ($RR = 13,7$). Većina angiosarkoma javlja se u području prsnog koša te zahvaća kožu ili rezidualno tkivo dojke. Period latencije od provedene radioterapije do pojave tumora kreće se od 3 do 12 godina. Angiosarkom dojke je bolest s općenito lošijom prognozom u odnosu na karcinom dojke.

Rak dojke nakon prethodnog zračenja zbog drugih zloćudnih tumora

Hodgkinova bolest

Napretkom u metodologiji liječenja Hodgkinove bolesti (HB) značajno je povećan broj izliječenih osoba koje, godinama nakon završenog liječenja, imaju povećani rizik kasnih neželjenih učinaka terapije, uključujući i pojavu novih primarnih zloćudnih tumora. Drugi primarni tumori su glavni uzrok smrtnosti među ovim bolesnicima. Zračenje je kroz povijest odigralo ključnu ulogu u povećanju stope izlječenja Hodgkinove bolesti. Velika polja zračenja koja su obuhvaćala nodalne regije u gornjoj polovici trupa (tzv. „mantle field“) rezultirala su značajnim ozračivanjem obiju dojki, stoga je rak dojke najčešći drugi primarni tumor u žena liječenih zbog HB. Kumulativna incidencija raka dojke je to veća što je mlađa dob bolesnice prilikom postavljanja dijagnoze HB, a u korelaciji je i s dozom zračenja, veličinom polja te vremenom proteklom od završetka zračenja, pa tako u žena u dobi od 55 godina koje su zračene u svojoj 25. godini doseže 25%-30%. Rizik obolijevanja od raka dojke raste od 10. godine praćenja i perzistira i nakon perioda od 25 godina nakon provedenog liječenja HB. Međutim, suvremeni terapijski pristup u najvećoj se mjeri oslanja na

primjenu kemoterapije, dok se zračenje primjenjuje u odabranih bolesnika i to samo na ograničenu nodalnu regiju, što će u budućnosti značajno smanjiti rizik radioterapijom induciranih drugih primarnih tumora u bolesnika liječenih zbog HB.

ZAKLJUČAK

Kako kod dijagnostičkih pretraga, tako i kod terapijskih postupaka, primarni je cilj da korist nadvladava negativne učinke. Nakon primjene ionizirajućeg zračenja u dijagnostici, osobito u mamografskom probiru za rano otkrivanje raka dojke, postoji određena opasnost od razvoja radijacijom inducirano raka dojke. Kolika je ta vjerojatnost u pojedinom slučaju, ovisi o mnogim parametrima. Teorijskim izračunima koji koriste različite modele procjene rizika pokušava se kvantificirati ove vjerojatnosti. Dobiveni podaci znatno variraju, velikim dijelom zbog velike razine nesigurnosti procjena, jer rezultati uvelike ovise o izabranoj metodi i njenim modifikacijama. Premda se dobiveni rezultati često citiraju i navode kao nepobitne činjenice, treba imati na umu da su oni samo teorijski modeli čije nesigurnosti procjena mogu dvostruko podcijeniti ili dvostruko precijeniti rizike.

Mamografski probir obuhvaća asimptomatsku populaciju žena. Stoga treba osobito paziti da dobit nadvladava rizike. On nedvojbeno spašava živote i prema svim modelima procjene rizika, bez daljnega je opravdan u populaciji dobi 50 godina i starijoj. Veliki su prijevori i kontroverze o opravdanosti mamografskog probira u mlađih žena, gdje je incidencija raka dojke manja, kao i osjetljivost mamografije, a opasnost od razvoja radijacijski inducirano raka dojke veća, zbog veće osjetljivosti fibroglandularnog tkiva na zračenje. Osobit su problem visokorizične žene zbog pozitivne obiteljske anamneze ili genetskih mutacija (potonje dodatno povećavaju osjetljivost tkiva dojke na zračenje) kod kojih je pretrage potrebno započeti ranije.

S obzirom na mogućnost pojave radijacijom inducirano raka dojke nakon pretraga koje uključuju ionizirajuće zračenje, potreban je oprez pri njihovom indiciranju, a osobitu pozornost tome treba obratiti kod djece, gdje ionizirajuće zračenje treba izbjegavati kad god je moguće zbog radiosenzitivnosti tkiva dojke u mlađoj dobi, a ako se ne može izbjeći, upotrijebiti zaštitne blokove za tkivo dojke kod zračenja x-zrakama.

Procjena je da se 5% primarnih tumora kontralateralne dojke i 6%-8% novih primarnih tumora drugih sijela u bolesnika koje su liječene zračenjem zbog raka dojke može pripisati radioterapiji. U slučajevima kad indikacija za radioterapiju podliježe individualnoj procjeni kod pojedine bolesnice, rizik od indukcije raka dojke u kontralateralnoj dojci trebalo bi također uzeti u obzir kao parametar u procjeni. Suvremene tehnike zračenja umnogome smanjuju ozračivanje zdrave dojke tijekom radioterapije, kao i ozračivanje ostalih organa od rizika.

Literatura

- [1] BERRINGTON DE GONZALEZ A, BERG CD, VISVANATHAN K, ROBSON M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(3):205-9.
- [2] BERRINGTON DE GONZALEZ A, CURTIS RE, GILBERT E et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010;102:220-6.
- [3] BOICE JD, HARVEY EB, BLETNER M et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:781-5.
- [4] BROEKS A, BRAAF LM, WESSELS LFA et al. Radiation-associated breast tumors display a distinct gene expression profile. *International J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):540-7.
- [5] CARDIS E, HALL J, TAVTIGIAN SV. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:106 (doi:10.1186/bcr1733)
- [6] DE BRUIN ML, SPARIDANS J, VAN'T VEER MB et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: Lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27:4239-46.
- [7] DE GELDER R, DRAISMA G, HEIJNSDIJK EAM, DE KONING HJ. Population-based mammography screening below age 50: Balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *Br J Cancer* 2011;104(7):1214-20.
- [8] HENDRICK RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 2010;257:246-53.
- [9] HOONING MJ, ALEMAN BM, HAUPTMANN M et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5561-8.
- [10] LAW J, FAULKNER K, YOUNG KC. Risk factors for induction of breast cancer by x-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol* 2007;80:261-6.
- [11] LINET MS, SLOVIS TL, MILLER DL et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin* 2012;62:75-100.
- [12] National Research Council of the National Academies. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII, Phase 2 – Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
- [13] OBEDIAN E, FISCHER DB, HAFFTY BG. Second malignancies after treatment of early stage breast cancer: Lumpectomy and radiation versus mastectomy. *J Clin Oncol* 2000;18:2406-12.
- [14] O'CONNOR MK, RHODES DJ, HRUSKA CB et al. Comparison of radiation exposure and associated radiation-induced cancer risks from mammography and molecular imaging of the breast. *Med Phys* 2010;37(2):6187-98.
- [15] PRESTON DL, MATTSSON A, HOLMBERG E et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002;158(2):220-35.
- [16] RAMOS M, FERRER S, VILLAESCUSA JI et al. Use of risk projection models to estimate mortality and incidence from radiation-induced breast cancer in screening programs. *Phys Med Biol* 2005;50(3):505-20.
- [17] SHETH GR, CRANMER LD, SMITH BD et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: A systematic review. *Oncologist* 2012;17(3):405-18.

- [18] STOVALL M, SMITH SA, LANHOLZ BM et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1021-30.
- [19] WILLIAMS TM, MORAN JM, HSU SH et al. Contralateral breast dose after whole-breast irradiation: An analysis by treatment technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2079-85.
- [20] YAFFE MJ, MAINPRIZE JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology* 2011;258(1):98-105.

DA LI PRIMJENA IMPLANTATA KOD ESTETSKIH PLASTIČNIH OPERACIJA DOJKE POVEĆAVA RIZIK OD KARCINOMA?

Ivo Džepina

Glumičić & Džepina Medical Group, Zagreb

Sažetak

Implantati za povećanje grudi su jedno od najstrože ispitivanih medicinskih implantata, no i pored toga još uvijek postoje kontroverze vezane uz sigurnost njihove primjene. Velike epidemiološke studije nedvojbeno pokazuju da ne postoji povezanost između ovih implantata i karcinoma dojke.

Ključne riječi: silikonski implantati; karcinom dojke

Povećanje grudi silikonskim implantatima je najčešća estetska plastična operacija dojke. Tijekom 2010. godine u SAD-u, samo u okviru američke udruge plastičnih kirurga je učinjeno gotovo 300 000 ovakvih operacija, što je povećanje od 5% u odnosu na 2009. godinu. Smatra se da više od 6 milijuna žena u Americi ima silikonske implantate što predstavlja 5% odrasle ženske populacije. Točan broj žena s implantatima u svjetskim razmjerima teško je procijeniti no vjerojatno iznosi nekoliko desetaka milijuna žena.

Unatoč činjenici da su silikonski implantati za povećanje grudi u kliničkoj upotrebi od 1962. godine, s brojem operiranih pacijentica koji se broji u milijunima i stotinama studija koje su analizirale sigurnost ovih implantata, čini se da još uvijek postoji određeni stupanj kontroverzonosti u njihovoj primjeni, kao u medicinskoj zajednici, tako i u javnosti. Ne postoji niti jedan medicinski implantat koji je evaluiran tako detaljno i temeljito kao što su to silikonski implantati za grudi.

Kada su se počeli koristiti ovi implantati u SAD-u, bili su registrirani kao medicinska sredstva II kategorije, no zbog problema kao što su: ruptura implantata, lokalizirane infekcije, gubitak silikona kroz ovojnicu elastomera kao i radova koji su povezivali implantate i nespecifične bolesti vezivnog tkiva, američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je reklasificirala silikonske implantate u kategoriju III, te je zatražila od proizvođača da provedu dodatna ispitivanja, kako bi se provjerila sigurnost.

nost ovih implantata za kliničku primjenu. Krajem 1991. godine posebna komisija koju je osnovala FDA donijela je preporuku, na temelju raspoloživih istraživanja, prema kojoj nema dokaza da su silikonski implantati opasni po zdravlje. Unatoč toj preporuci, FDA je zabranila primjenu implantata koji su punjeni silikonskim gelom za estetske korekcije dojke, te je omogućeno korištenje ovih implantata samo za rekonstruktivne svrhe. Ova zabrana je trajala sve do 2006. godine.

Silikonski implantati sastoje se od ovojnice koja je napravljena od silikonskog elastomera i punjenja, koje može biti silikonski gel ili fiziološka otopina. Prva generacija implantata imala je debelu elastomersku ovojnicu i punjenje od dimetilsiloksana. U drugoj generaciji je poboljšana kvaliteta elastomera, tako da je dobivena puno tanja i elastičnija ovojnica, dok se za punjenje koristi silikonski gel niskog viskoziteta. U želji da se smanji incidencija kapsularne kontrakture koristi se strukturirana ovojnica. Treća generacija implantata donosi nove oblike implantata, kao i poboljšanu ovojnicu i punjenje vrlo visoko kohezivnim gelom. Kako bi se što više smanjila mogućnost pojave kapsularne kontrakture stvoreni su implantati čija je ovojnica bila pokrivena poliuretanom. Problem s poliuretanom je da se taj spoj u tijelu polagano hidrolizira u niz manjih nepoznatih komponenata. Pored toga jedan od glavnih sastojaka poliuretana je 2-toluendiamin (TDA) koji je poznati karcinogen, no ne postoje dokazi da hidroliza može proizvesti TDA. Iako je tijekom razvoja silikonskih implantata došlo do brojnih promjena u elastomeru i punjenju; osnovni dizajn je ostao isti: silikonska elastomerska ovojnica koja je punjena umreženim silikonskim gelom.

Silicij je drugi element po učestalosti u zemljinoj kori i čini 27.6% njegove mase. U prirodi je vezan s kisikom i dolazi u različitim oblicima silikata. Silikon je polimer silicija i kisika. Silikon koji se koristi u medicini je pročišćeni polimer silicija i kisika s metilnim postraničnim skupinama (dimetilsiloksan). Ovakva vrsta silikona je jedan od najmanje bioreaktivnih materijala koji su danas raspoloživi. Silikon se koristi u tisućama drugih medicinskih proizvoda, upravo zbog svojih osobina, te je također nezamjenjiv u gotovo svim područjima industrije, kozmetike i proizvodnje hrane.

U ovojnici silikonskog implantata nalaze se i male količine čistog silicija koji je usko vezan u polimernu mrežu. Silicij u kristalnoj formi može aktivirati makrofage, stimulirati proizvodnju citokina pomoću makrofaga i T limfocita te pojačati reakciju antitijela protiv stranih proteina. Osim čistog silicija procesom difuzije na površinu implantata doći će određena količina silikonskog polimera. Silikon je hidrofoban pa će većina tog silikona ostati na površini implantata no mogu ga fagocitirati i makrofagi. Transport makrofagima je najvjerojatniji mehanizam kojim se silikon može transportirati u udaljena tkiva. Silikon će u kontaktu s tkivom izazvati upalnu reakciju i formiranje fibrozne kapsule. Ovakva upala u kroničnom obliku može biti izvor poremećaja u imunom sustavu, što bi moglo djelovati na razvoj i progresiju malignih bolesti.

Kancerogeni potencijal silikona je istraživao od 50-ih godina, od kada potiču spoznaje da silikon i drugi strani materijali mogu inducirati sarkome kod štakora. Takav karcinogeni potencijal kod štakora zabilježen je prilikom izlaganja cijelom nizu različitih supstanci, te ne postoje dokazi da takav potencijal postoji i kod ljudi.

Prvu veliku neovisnu studiju o povezanosti silikonskih implantata i karcinoma dojke proveo je National Cancer Institute u SAD-u. U ovu studiju uključeno je 13 500 pacijentica, s prosječnim vremenom praćenja od 13 godina i minimalnim vremenom praćenja od 10 godina. Cilj ove studije bio je procijeniti utjecaj silikonskih implantata na rizik od: razvoja karcinoma dojke, drugih malignih bolesti, te bolesti vezivnog tkiva. Rezultati ove studije pokazali su da nema nikakve povezanosti između silikonskih implantata i povećanog rizika od razvoja karcinoma dojke niti drugih malignih bolesti. Studija je također pokazala da nema povećanog rizika od razvoja bolesti vezivnog tkiva [1,2].

Veliku studiju o sigurnosti silikonskih implantata proveo je i američki institut za medicinu (Institute of Medicine – IOM) koji djeluje u sklopu američke akademije znanosti [3]. Ova studija je analizirala sve aspekte sigurnosti primjene silikonskih implantata u kliničkoj primjeni: rizik od razvoja karcinoma dojke, otežanu vizualizaciju željezanog tkiva, bolesti vezivnog tkiva i reumatske bolesti, neurološke bolesti, utjecaj implantata na trudnoću i laktaciju, rizik ponovne operacije, te rizike specifičnih lokalnih i perioperativnih komplikacija. Kao i NCI studija, rezultati ovog velikog istraživanja pokazali su da ne postoji povezanost između silikonskih implantata i karcinoma dojke, te da je što više incidencija karcinoma u populaciji žena s implantatima manja od one u općoj populaciji. Također ne postoji povećana incidencija reumatskih bolesti i bolesti vezivnog tkiva te neuroloških bolesti. Najvažnija zamjerka silikonskim implantatima je otežana vizualizacija žljezdanog tkiva prilikom mamografije. Prisutnost kapsularne kontrakture i retroglandularna pozicija implantata dodano otežavaju ovu pretragu što bi moglo dovesti do zakašnjenja detekcije karcinoma. *Eklund i sur.* opisali su tehniku modificirane mamografije koja omogućuje dislokaciju implantata prema prsnoj koži [4,5] i poboljšava preglednost žljezdanog tkiva. Zaključci epidemioloških studija konzistentno ukazuju na činjenicu da iako je senzitivnost mamografije kod žena koje imaju silikonske implantate smanjena, dijagnoza nije uspostavljena u više uznapredovalom stadiju nego kod žena u kontrolnim skupinama, niti postoji smanjeno preživljavanje. Ovi rezultati ukazuju na činjenicu da ne postoji zakašnjenje dijagnoze karcinoma dojke kod žena koje imaju silikonske implantate. Najčešći problemi vezani uz silikonske implantate su lokalne komplikacije. Gotovo 20% žena zahtijeva neki vid ponovnog operativnog zahvata radi kapsularne kontrakture, rupture implantata, nabora na površini dojke, nepovoljnog položaja ili nezadovoljavajućeg estetskog rezultata.

Rezultate NCI i IOM studije potvrdile su i velike američke i europske epidemiološke studije, kao i International Agency for Research on Cancer (IARC), zaključivši

da nema povezanosti između silikonskih implantata i povećanog rizika za razvoj karcinoma dojke ili nekih drugih malignih bolesti [6-9]. Švedska studija na kohorti od 3486 žena i prosječnim vremenom praćenja od 18,6 godina, došla je do rezultata koji pokazuju da kod žena sa silikonskim implantatima postoji smanjena incidencija karcinoma dojke. Slične rezultate u redukciji incidencije karcinoma dojke pokazala je i kanadska studija.

Iako su sve ove velike studije nedvojbeno pakazale da ugradnja slikonskih implantata za estetsku korekciju grudi ne predstavlja povećani rizik za razvoj karcinoma dojke, niti drugih malignih bolesti, prošle godine američka FDA je isvijestila o mogućoj povezanosti između silikonskih implantata i razvoja anaplastičnog limfoma velikih stanica (ALCL), rijetke vrste non-Hodgin-ovog limfoma. Do sada je u svjetskoj literaturi objavljeno 60 ovakvih slučajeva, te je zbog vrlo malog broja slučajeva, još uvijek nejasna povezanost između silikonskih implanata i ALCL.

Literatura

- [1] BRINTON LA, LUBIN JH, BURICH MC et al. Breast Cancer Following Augmentation Mammoplasty (United States). *Cancer Causes & Control* 2000; 11(9):819-827.
- [2] BRINTON LA, LUBIN JH, MURRAY MC et al. Mortality Rates Among Augmentation Mammoplasty Patients: An Update. *Epidemiology* March 2006;17(2):162-169.
- [3] BONDURANT S, ENSTER V, HERDMAN R eds. Safety of silicone breast implants. Washington D.C: National Academy Press. Division of Health Promotion and Disease prevention, Institute of Medicine, 1999.
- [4] EKLUND GW, BUSBY RC, MILLER SH, JOB JS. Improved imaging of the augmented breast. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:469-73.
- [5] MCCARTHY C, PUSIC A, CODY HS, MEHARA B. Breast cancer in previously augmented breast in Winchester. *Winchester Hudis Norton, Breast Cancer 2nd ed. BC Decker INC Hamilton, 2006.*
- [6] BERKEL H, BIRDELL DC, JENKINS H. Breast augmentation: a risk factor for breast cancer, *N Engl J Med.* 1992;326:1649-53.
- [7] LAMM SH. Silicone breast implants and long-term health effects: when are data adequate? *J Clin Epidemiol* 1995;48:507-27
- [8] BRISSON J, HOLOWATY EJ, VILLNEUVE PJ, XIE L, UNGAT AM, LATULIPPE L, MAO Y. Cancer incidence in a cohort of Ontario and Quebec women having bilateral breast augmentation *Int J Cancer.* 2006;118(11):2854-2862.
- [9] DEAPEN DM, HIRSCH EM, BRODY GS. Cancer risk among Los Angeles women with cosmetic breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(7):1987-1992

PATOLOGIJA I LIJEČENJE RAKA DOJKE

ULOGA I ODGOVORNOST PATOLOGA U STRATEGIJI LIJEČENJA RAKA DOJKE

Jasminka Jakić-Razumović, Ljiljana Hlupić

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju i citologiju,
Kišpatićeva 12, Zagreb

Sažetak

Primjena adjuvantnog liječenja u bolesnica s rakom dojke temeljena na tradicionalnim prognostičkim i prediktivnim čimbenicima, te biomarkerima koji su pokazatelji agresivnosti tumora. Na temelju histološkog tipa tumora, ekspresije steroidnih receptora, HER-2/neu i proliferacijskog indeksa tumorskog tkiva kao surogatnim biomarkerima prognoze temeljenim na rezultatima tehnike RNA-mikropostrojbe (mikročipa), mogu se razdvojiti terapijske skupine bolesnica koje će biti tretirane različitim protokolima liječenja. Kirurški pristup kao i primjena adjuvantnog radiološkog liječenja u bolesnica s rakom dojke također su dijelom određeni i patohistološkim nalazom.

Ključne riječi: rak dojke; prognostičke skupine; liječenje

Temelj početka onkološkog liječenja bolesnica s rakom dojke je postavljanje što točnije dijagnoze bolesti. Dijagnoza zloćudne bolesti može se postaviti na materijalu dobivenom iglom (engl. *core biopsy*), ili kirurški odstranjenom materijalu bilo da se radi o poštedom (kvadrantektomija) ili radikalnom kirurškom zahvatu (mastektomija). Uz to patolog analizira uzorke čvora čuvara, kao i tkiva odstranjenog iz pazuha radi određivanja lokalne proširenosti bolesti (stanje aksilarnih limfnih čvora). Noviji način obrade materijala su tzv. veliki rezovi kojima se kompletno tkivo poštenog kirurškog zahvata (kvadrant ili tumorektomija) uz označavanje rubova, preuzima u jednom ili više velikih rezova koji se uklapaju u velike parafinske blokove, te se ukupno tkivo histološki analizira u kontinuitetu zbivanja u navedenom kvadrantu. Na taj način mogu se otkriti multipli invazivni ili neinvazivni tumori unutar jednog segmenta dojke, odrediti njihova točna veličina i distribucija, što može poboljšati donošenje odluke o daljem liječenju.

Primjena adekvatnog adjuvantnog liječenja za bolesnice s rakom dojke zahtijeva poznavanje relevantnih prognostičkih i prediktivnih čimbenika. Neki klinički

podaci (kao dob bolesnica), patohistološki pokazatelji (tip tumora, veličina, gradus, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova) i biološki podaci o tumoru (status ER i PR, HER-2 i proliferacijski indeks) dobro opisuju rizik bolesnica za progresiju bolesti kao i izbor terapije [1]. Zajedničko stajalište je da navedeni čimbenici koji se rutinski određuju u bolesnica s rakom dojke, daju dovoljno informacija na kojima se temelji liječenje. Na temelju ovih podataka mogu se jasno i u potpunosti diferencirati bolesnice različitog rizika za pojavu relapsa bolesti i predvidjeti njihovo ukupno preživljenje. Na temelju metode genskog mikročipa ili genske postrojbe određeni su od tisuća istaživanih gena oni koji imaju značenje za bolesnice s rakom dojke. Nakon tako širokog istraživanja mnoštva biomarkera prognoze, prema preliminarnim rezultatima kreirana su dva genska testa i to Mammaprint koji određuje 70 gena, i Oncotype Dx koji određuje 21 gen značajan za ocjenu prognoze u bolesnica s rakom dojke. Oba testa, a osobito OncotypeDx je izdvojio kao najrelevantnije čimbenike određivanje statusa estrogenskih i progesteronskih receptora, HER-2/neu i proliferativnog indeksa za kategoriju ranog karcinoma dojke dobre prognoze, i onog koji treba biti liječen adjuvantnom citostatskom terapijom [2]. Obzirom da većina ustanova nije u mogućnosti, što zbog cijene koštanja a što zbog zahtjevnih i skupih tehnoloških i ljudskih resursa, određivati ove testove za svoje bolesnice, brojne studije su pokušale na temelju istraživanja imunohistokemijski određenih izdvojenih važnih biomarkera prognoze, odrediti njihovu vrijednost. Na temelju rezultata velikih studija pokazano je da je imunohistokemija prihvatljiva aproksimacija intrizičnim subtipovima definiranim metodama ekspresijskog čipa. Tako se na temelju određivanja surogatnih biomarkera validiranim testovima određuje prognoza i ocjenjuje mogućí odgovor na različite vidove terapije [2-4].

Danas je imunohistokemijsko određivanje statusa steroidnih receptora u tumorskom tkivu raka dojka dio standardnog algoritma dijagnostike i provodi se u svim opremljenim centrima koji se bave dijagnostikom i liječenjem raka dojke. Vrijednosti steroidnih receptora imaju veliki učinak na ocjenu odgovora na hormonsko liječenje i to u adjuvantnom liječenju kao i u bolesnica s proširenom bolesti. Danas se receptori određuju u histološkom preparatu imunohistokemijskim bojenjem sa specifičnim protutijelima za ER i PR čime se vizualiziraju pozitivne jezgre tumorskih stanica. Rezultat se prikazuje kao postotak pozitivnih stanica i na temelju toga se bolesnice dijele u one koje *neće odgovoriti* na adjuvantno hormonsko liječenje (negativan nalaz), one koje će *imati slab odgovor* (do 10% pozitivnih jezgara) i one koje će *imati dobar odgovor* na primjenu liječenje (više od 10%). Na temelju svih objavljenih studija može se reći da je status ER i PR vrijedan biomarker koji pomaže onkologu pri donošenju odluke o individualiziranoj terapiji za bolesnice s rakom dojke. Poznato je da bolesnice s pozitivnim steroidnim receptorima imaju odgovor na terapiju u 78% slučajeva, dok je odgovor manji u slučaju ekspresije samo jednog hormona [3].

Za određivanje ekspresije ili amplifikacije HER-2 gena na kromosomu 17 kao biomarkera prognoze koristi se metoda imunohistokemije i dodatno metoda *in situ*

hibridizacije (ISH). U tu svrhu se prema preporuci ASCO/CAP i St. Gallen-ske konvencije iz 2011. godine koriste metode imunohistokemije te se sve vrijednosti označene intenzitetom bojenja 3+ smatraju pozitivnim nalazom, a granične vrijednosti (2+) zahtijevaju dodatnu ISH metodu. Od ISH metoda na raspolaganju su fluorescentna *in situ* hibridizacije (FISH), kromogena *in situ* hibridizacije (CISH) ili dual-SISH (srebrom pojačana metoda), za koje postoje dogovorene vrijednosti indeksa iznad 2.0 ukoliko se radi o amplifikaciji gena [3].

Stupanj proliferacije tumorskih stanica je važan prediktivni biomarker u raku dojke. Postoje brojne metode određivanja statusa proliferacije a danas se koristi imunohistokemijsko određivanje proliferacijskog indeksa u tumorskom tkivu s Ki-67. St. Gallenska konvencija dala je razdiobnu vrijednost tumora niskog i visokog proliferacijskog indeksa (<15% i > 30%, sa intermedijalnom skupinom (16-30%)) [2,5]. Poznato je da su stanice u proliferaciji osjetljive na djelovanje adjuvantnog citostatskog liječenja, te je stoga odgovor na adjuvantno citostatsko liječenje bolji u bolesnica s višim proliferacijskim indeksom. Stoga je određivanje proliferacijskog indeksa postalo sastavnica rutinskog histološkog nalaza, a pomaže onkologu u ocjeni odgovora na adjuvantno liječenje. No kako su karcinomi dojke na temelju molekulskih istraživanja podijeljeni na *luminalni tip A* i *B* koji se razlikuju po proliferaciji tumorskih stanica, postavljeno je pitanje određivanja točne razdiobne vrijednosti proliferacije između ova dva tipa. Tako je Maggie Cheang sa suradnicima [6] odredila vrijednost od 14% proliferacijskog indeksa koja predstavlja graničnu vrijednost između ove dvije skupine tipova karcinoma dojke. Tako *luminalni tip A* karcinoma ima proliferacijski indeks manji od 14% dok je *luminalni tip B* s negativnim HER-2 ima proliferacijski indeks veći od 14%.

Mogućnosti uporabe molekularne baze raka dojke u kombinaciji s drugim čimbenicima u kliničkoj praksi za određivanje biološki različitih tipova raka dojke

Metode genske postrojbe (RNA-microarray) omogućile su molekulsku klasifikaciju raka dojke. Na temelju brojnih molekulskih studija kojima su se istraživali setovi gena odgovorni za staničnu proliferaciju, imunološki odgovor, status steroidnih receptora i određenih onkogeni, rak dojke je podijeljen u pet osnovnih tipova: 1) *luminalni A* (ER/PR+, HER-2-, proliferacijski indeks <14%), *luminalni B* (ER/PR+, HER-2-, proliferacijski indeks >14%), *luminal B* (ER/PR+, HER-2+, proliferacijski indeks bilo koji), *HER-2 pozitivni tumori* (HER-2+, ER/PR-), *trostruko negativni tumori* (ER/PR-, HER-2-). Na temelju ASCO/CAP preporuka iz 2010 i 2011. godine status ER i PR određuje se imunohistokemijski, a status HER-2 imunohistokemijski i ISH po potrebi. Proliferacijski indeks određuje se postotkom pozitivnih stanica unutar tumora nakon imunohistokemijskog bojenja s Ki67 iz St. Gallen 2011), panel smatra da su svi navedeni biomarkeri dovoljni za donošenje odluke o načinu liječenja [2].

Određivanje podtipova raka dojke značajno je stoga što svaki od navedenih tipova raka dojke ima klinički različit tijek bolesti kao i različit odgovor na lokalno i sistemsko liječenje. Osim ovih tipova postoji prognostički i molekularno različit tip karcinoma dojke označen kao "bazalnom tipu nalik" karcinom čije porijeklo su bazalne stanice. No, zadnji sastanka u St. Gallenu ne podupire do sada prihvaćenu uporabu imunohistokemije (CK5/6, EGFR) kao sigurnih indikatora za izdvajanje bolesnica s "bazalnom tipu nalik" tumorima kao posebne kategorije za donošenje odluke o specifičnom liječenju.

Mogućnosti korištenja biološki različitih tipova raka dojke u primjeni specifičnog liječenja

Prema smjernicama iz St. Gallena različiti tipovi raka dojke liječe se različitim protokolima liječenja s obzirom na njihovu prognozu. Tako za *luminalni A* tip karcinoma predložena je samo endokrina terapija obzirom da studije nisu pokazale korist od dodavanja adjuvantnog citotoksičnog liječenja kod ove skupine bolesnica u smislu produženja perioda bez znakova bolesti i ukupnog preživljenja. Adjuvantno citotoksično liječenje u ovoj skupini bolesnica dolazi u obzir samo u kategoriji bolesnica s većim rizikom a to su one koje imaju više od 3 pozitivna limfna čvora, tumor gradusa III i mlađe životne dobi. Kod bolesnica s *luminalnim B HER2 negativnim* tumorom preporuča se uključiti kemoterapiju u slučaju visokog rizika kao kod luminalnih A karcinoma a primjena i vrsta citotoksične terapije mogu ovisiti i o razini ekspresije endokrinih receptora, postojećem riziku i željama bolesnica. Bolesnice s *luminalni B HER2 pozitivnim* tumorom zahtijevaju osim adjuvantnog hormonskog i adjuvantno citotoksično liječenje (antraciklini i taksani) uz Herceptin. Kod bolesnica koje imaju *HER2 pozitivni* tumor liječenje mora biti citotoksično (antraciklini, taksani) uz monoklonsko protutijelo (Herceptin), dok kod *triple negativnih tumora* treba primijeniti adjuvantno citotoksično liječenje (antraciklini, taxani i ciklofosamid) ali ne cisplatin i carboplatin.

Utjecaj patohistološkog nalaza na primjenu adjuvantnog liječenja i odabir kirurškog zahvata u bolesnica s rakom dojke

Kod ocjene primjene *adjuvantnog hormonskog liječenja* u bolesnica s rakom dojke, najvažniju ulogu ima određivanje prisutnosti steroidnih receptora u tumorskim stanicama. Pretpostavlja se da učinak hormonskog liječenja možemo očekivati i u bolesnica koje imaju samo 1% pozitivnih stanica ali će očekivani učinak biti slab. Općenito je St. Gallen-skim smjernicama preporučena uporaba tamoksifena pomenopauzalno, dok se u postmenopauzalnih bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima preporuča uporaba inhibitora aromataze (AI), uz mogućnost započinjanja terapije tamoksifenom i naknadnog prebacivanja na AI. Prema trenutačnim spo-

znajama adjuvantno hormonsko liječenje traje ne duže od 5 godina. Testiranje na CYP2D6 nije odobreno u slučaju odabira tipa endokrine terapije.

Za primjenu *adjuvantnog sistemskog liječenja (kemoterapija)* vrijedi pravilo da sve bolesnice s rakom dojke koji je visokog histološkog gradusa, visokog proliferacijskog indeksa mjerenog s Ki67, niskog statusa steroidnih receptora, HER2 + tumora i „trostruko“ negativnih tumora, postoji potreba liječenja. Nije donesen jasan konsenzus oko primjene adjuvantnog citotoksičnog liječenja u bolesnica s luminalnim A i luminalnim B HER2 negativnim tumorima, osim u posebnim indikacijama a to su više od 3 pozitivna limfna čvora, gradus 3 tumora i mlađa životna dob. Limfo-vaskularna invazija tumora (LVI) nije dovoljan razlog za primjenu kemoterapiju, a uPA/PAI1 nisu prihvaćeni kao prediktivni markeri odgovora na kemoterapiju. Oncotype DX se može koristiti za procjenu odgovora na kemoterapiju dok kemoprediktivna vrijednost MammaPrinta nije dovoljno potvrđena. Uloga oba ova testa treba biti tek potvrđena.

Patohistološki nalaz ima utjecaj i na procjenu i primjenu *kirurškog liječenja*, pa tako evakuacija aksile nije potrebna kod bolesnica s negativni čvorom čuvarom (sentinel čvor), u bolesnica s klinički negativnim čvorovima a pozitivnim jednim do dva sentinel limfna čvora (ne samo ITC i mikrometastaze već i makrometastaze). Stoga IHC detekcija metastaza u sentinel limfnom čvoru nije potrebna za definiranje ITC i mikrometastaza obzirom da njihov nalaz ne utječe na odluku o aksilarnoj kirurgiji. Kod multiplih invazivnih tumora te ekstenzivnog oblika DCIS-a potrebno je razmisliti o analizi cjelokupnog uzorka (veliki blokovi i rezovi).

Poznato je da je *adjuvantna radioterapija* potrebna kod svih bolesnica liječenih poštenim kirurškim zahvatom. No ukoliko je učinjena mastektomija a bolesnice imaju 4 i više zahvaćena limfna čvora adjuvantna postmastektomijska radijacija dolazi u obzir u liječenju bolesnica. Isto tako adjuvantna radioterapija može se provoditi u žena koje su mlađe od 45 godina a imaju 1-3 pozitivna limfna čvora, kao i u bolesnica bilo koje dobi sa 1-3 limfna čvora uz nalaz ekstenzivne limfovaskularne invazije (LVI). Kod bolesnica s DCIS-om zračenje je obavezno kod kompletnog odstranjenja tumora, a eventualno se ne mora provoditi kod starijih žene, ili kod DCIS-a niskog rizika i niskog gradusa.

Zaključak

Uvođenjem tehnike genske mikroprostorjbe (*microarray*) omogućio je znanstvenicima da na temelju ekspresije velike skupine gena, proliferacijskih čimbenika i kliničkih podataka, prikaže da unutar velike skupine bolesnica s rakom dojke na temelju ekspresije gena postoji pet stabilnih skupina različitog kliničkog tijeka a to su: *luminalni A* (ER i/ili PR pozitivan; HER-2 negativan, Ki-67 <14%), *luminalni B-HER-2 negativan* (ER i/ili PR pozitivan, HER-2 negativan, Ki-67 visok), *luminalni B-HER-2 pozitivan* (ER i /ili PR pozitivan, HER-2 pozitivan, Ki-67 bilo koji), *HER-2 pozitivni*

(ER i PR negativan, HER-2 pozitivan) i *trostruko negativni tumor* (ER, PR i HER-2 negativan). Obzirom da je za primjenu većine specifičnih vidova terapije u kliničkoj praksi potrebno dokazati i kvantificirati ekspresiju određenih biomarkera u tumorskom tkivu najčešće imunohistokemijski ili molekulskim metodama, uloga patologa u kliničkoj onkologiji je vrlo važna, osobito u kreiranju maksimalno optimalne individualne terapije za onkološke bolesnike, pri čemu niti tradicionalni morfološki čimbenici ne gube svoje značenje.

Literatura

- [1] VIALE G. Histopathology of primary breast cancer 2003. *The Breast* 2003;12:391-396
- [2] GOLDBIRSCHE WC, WOOD AS, COATES RD, GELBER B, THURLIMANN H, J. Senn & Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 22:1736-1747,2011
- [3] HAMMOND ME, HAYES DF, WOLFF AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Recommendations on ER/PgR and HER2 testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(15):458-461.
- [4] MEHTA R, JAIN RK, BADVE S. Personalized Medicine: The Road Ahead. *Clin Breast Cancer* 2011;11:20-26.
- [5] DE AZAMBUJA E, CARDOSO F, DE CASTRO GJR, COLOZZA M, MANO MS, DURNECQ V, SOTIRIOU C, LARSIMONT D, PICCARD-GEHBART MJ, PEASMAN M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,144 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504-13.
- [6] CHEANG MCU, CHIA SK, VODUC D, GAO D, LEUNG S, SNIDER J et al. Ki67 Indeks, HER2 Status, and prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736-750.

CILJANO SUSTAVNO LIJEČENJE RAKA DOJKE – KAKO ODABRATI PRAVI LIJEK ZA PRAVU BOLESNICU? OTVORENA PITANJA I VAŽNOST OTKRIĆA NOVIH LIJEKOVA

Eduard Vrdoljak, Ante Strikić, Jelena Viculin, Lidija Bošković

Centar za onkologiju i radioterapiju, KBC Split, Spinčićeva 1

Sažetak

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest žena u Republici Hrvatskoj, te je i najčešći uzrok smrti žena mlađe i srednje dobi. Svjedoci smo značajnih napredaka u loko-regionalnom i sustavnom liječenju ranog raka dojke. Danas, stope petogodišnjeg preživljenja bolesnica s ranim rakom dojke iznose oko 90%. Ipak, uz trenutno raspoložive oblike liječenja, metastatski rak dojke se i dalje smatra neizlječivom bolešću sa srednjim preživljenjem od oko 2-3 godine. Kako se metode analize osobitosti tumora usavršavaju, razvijaju se obzirom na specifičnosti pojedinih podtipova karcinoma dojke, odnosno prisutnost različitih prognostičkih ili prediktivnih čimbenika, ciljane terapijske opcije. Jasan je cilj moderne sustavne onkologije u liječenju ranog i metastatskog raka dojke – personalizacija liječenja.

Cljučne riječi: rak dojke; ciljano liječenje

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest žena od koje godišnje u Republici Hrvatskoj oboli oko 2500 žena, te je najčešći uzrok smrti žena u dobi od 35 – 55 godina života [1]. Uz to, vodeći je uzrok smrti kod svih bolesnica s zloćudnom bolešću. Obzirom na broj oboljelih, te psiho-socijalne, ali i ekonomske posljedice ove bolesti za pojedinca, obitelj i društvo kao zajednicu, ne čudi činjenica što daljnji razvoj preventivnih i dijagnostičkih te novih terapijskih metoda i opcija, i dalje predstavlja veliku javnozdravstvenu potrebu. U cilju standardizacije liječenja raka dojke širom svijeta, odnosno primjene optimalnih oblika liječenja, koje počiva na medicini temeljenoj na dokazima, izrađuju se smjernice dobre kliničke prakse (NCCN, St. Gallen, HOK).

Jasno, kirurško liječenje je najčešće prvi korak u liječenju ranog raka dojke. U novije vrijeme smo svjedoci velikog broja neoadjuvantnih kliničkih istraživanja koja nam uistinu donose pregršt vrijednih informacija o ulozi i vrijednosti pojedinih li-

jekova, protokola liječenja u lokalnoj i sustavnoj kontroli bolesti. Vjerujemo stoga da će neoadjuvantno liječenje, poglavito nakon šire implementacije multidisciplinarnosti u Hrvatskoj, postati češće korištena metoda liječenja, kako u svakodnevnoj praksi tako i u sklopu kliničkih istraživanja (multicentričnih i od nas iniciranih). Primjena lokalne ili loko-regionalne radioterapije, ima značajan utjecaj na lokalnu i sustavnu kontrolu bolesti [2].

Slijedom povijesnih iskustava, odnosno činjenice da se kod više od 50% bolesnica s ranim rakom dojke bez primjene adjuvantnog liječenja razvijala diseminacija bolesti, kod većine bolesnica potrebno je i sustavno liječenje (kemoterapijom, hormonskom i imunoterapijom) s ciljem uništenja potencijalnih mikrozasađa bolesti. Cilj primjene sustavne terapije je poboljšati prognozu u smislu produljenja vremena bez bolesti (*disease free survival, DFS*), kao i ukupnog preživljenja (*overall survival, OS*), jasno uz očuvanja kvalitete života bolesnica. Nekoliko se čimbenika mora uzeti u obzir pri izboru optimalnog načina liječenja za pojedinu bolesnicu:

- izraženost estrogenskih i progesteronskih receptora u tumorskim stanicama
- HER 2 status tumora
- menopauzalni status bolesnice
- Ki 67 proliferacijski indeks [4].

Pri odluci o ordiniranju adjuvantne kemoterapije, uz gore navedene, važno je uzeti u obzir i:

- dob pacijentice
- zahvaćenost limfnih čvorova
- veličinu tumora i
- stupanj zloćudnosti tumora.

Heterogenost kod karcinoma nastaje, velikim dijelom, radi genetskih varijacija, obzirom da je učestalost slučajnih mutacija 100 – 500 puta veća u tumorskom nego u okolnom zdravom tkivu. Ukupno gledajući, postoje brojne promjene u molekularnoj infrastrukturi koje determiniraju heterogenost tumora, a doprinose različitom odgovoru pojedinih tumora na ordiniranu terapiju te refraktornosti na istu. U skladu s tim, termin “rak” više ne označava bolest, nego prije izrazito šaroliku skupinu bolesti s različitim molekularnim podlogama, koje dovode do jako različitih (iako i nekih zajedničkih) fenotipskih obilježja.

Upravo je ta spoznaja posljedica razvoja novih metoda detekcije poremećaja na molekularnoj i staničnoj, odnosno podležećoj genomskoj razini. Temeljem tih otkrića nastale su promjene u klasičnom terapijskom pristupu liječenju bolesnica s rakom dojke. Danas se na osnovi podjele u različite genomske podskupine, mijenja primjena dosadašnjih oblika liječenja, ali i razvija ciljana terapija, u cilju izbora pravog lijeka za pravu bolesnicu. Tako testovi namijenjeni određivanju višegenske izražajnosti, odnosno podležećih poremećaja odgovornih za raznolikost biologije

tumora (npr. uPA/PA-1), znatno doprinose izboru personalizirane sustavne terapije, kao prediktivni i prognostički alati.

ADJUVANTNO LIJEČENJE BOLESNICA S RAKOM DOJKE

Kemoterapija

Liječenje kemoterapijom indicirano je kod bolesnica s visokim rizikom povrata bolesti, kod bolesnica s trostruko negativnim tumorima, HER2 pozitivnim, te tumorima luminalnog tipa B s visokim proliferacijskim indeksom (Ki67). Prema velikom broju studija, najučinkovitije rezultate u liječenju je pokazala primjena antraciklina i taksana pogotovo kod pacijentica s hormonski negativnom bolešću, s ili bez rizičnih čimbenika (proliferacijski indeks, uPA, PA1, limfangiozom, hemangiozom). Pored izbora najučinkovitijih citostatika važan je i način ordinacije istih. Tako protokoli treće generacije kao što je "dose dense" AC-T protokol, osiguravaju dodatnu vjerojatnost kontrole bolesti uz prihvatljivi porast akutne toksičnosti [3].

Kako je iz kliničke prakse postalo evidentno da se odgovor tumora na ordiniranu sustavnu terapiju razlikuje unatoč sličnim fenotipskim značajkama i naizgled sličnoj biologiji, te u cilju poštede bolesnica toksičnih i drugih posljedica navedene terapije, nastoji se razvojem novih prediktivno - prognostičkih, molekularnih metoda utvrditi optimalna podjela tumora s ciljem razvoja personaliziranog pristupa u liječenju svake bolesnice. Nastoji se ovim metodama izdvojiti skupina bolesnica kojoj nije potrebna primjena kemoterapije, ili u nekom slučajevima hormonske terapije, ali i utvrditi odgovarajuća ciljana terapija za pojedine podtipove tumora, bilo u smislu primjene najboljeg djelujućeg postojećeg protokola ili razvoja novih lijekova.

Hormonska terapija

Hormonska terapija je prva ciljana terapija u sustavnom onkološkom liječenju. Također, temeljem pravila farmakoeconomike te omjera učinkovitosti i toksičnosti, najuspješniji je oblik sustavnog liječenja hormonski ovisnog raka dojke. Prema današnjim smjernicama, hormon-ovisnim tumorima se smatraju tumori dojke čije stanice pokazuju ekspresiju estrogenskih ili progesteronskih receptora. Uz tamoksifen, koji je tradicionalno zlatni standard u liječenju premenopauzalnih bolesnica, značajni su i inhibitori aromataze (anastrozol, letrozol, egzemeestan), čija je primjena ograničena na postmenopauzalne bolesnice. Najčešća dužina ordinacije adjuvantne hormonske terapije je 5 godina. Ipak, rezultati MA 17 studije u kojoj su bolesnice koje su kroz 5 godina primale tamoksifen randomizirane na daljnu petogodišnju primjenu letrozola ili placeba, a koja je godinu dana prije planiranog završetka pokazala značajan benefit u DFS-u (94,4% vs 89,8%, $p=0,00003$), smanjenje stope recidiva za 42% ($P<0,001$) te pojavu udaljenih metastaza za 40% ($P=0,002$); te očekivani

rezultati Atlas studije, provedene na 11.607 bolesnice, u konačnici će definirati i odgovor na pitanje o optimalnoj duljini trajanja navedenog liječenja [4,5].

Budućnost adjuvantne hormonske terapije bit će nedvojbeno temeljena na boljem poznavanju prediktivnih i prognostičkih čimbenika, a počivati će na boljem poznavanju genetskih i epigenetskih čimbenika. Držimo da će izbor pojedinog hormonskog lijeka, sekvence lijekova ili dužine trajanja liječenja počivati na našem boljem razumijevanju tumora odnosno primjeni odgovarajućih molekulsko bioloških testova.

IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija trastuzumabom je promijenila izgled bolesnica s ranim i metastatskim HER-2 pozitivnim rakom dojke do granice da ih je u cijelosti izjednačila s dotada prognostički boljim HER-2 negativnim tumorima. Dakle, otkriće i ordinacija trastuzumaba u adjuvantnom liječenju predstavlja ogroman iskorak u kontroli HER-2 pozitivnog raka dojke. Usprkos značajnog napretka introdukcijom trastuzumaba, svjedoci smo činjenice da kod stanovitog postotka bolesnica, usprkos ordinacije adjuvantne kemoimunoterapije (te hormonske i radioterapije u slučaju indikacije za istu) dolazi do povrata bolesti. U cilju postizanja još boljih rezultata kontrole HER-2 pozitivnog ranog raka dojke, a nakon vjerojatno dosegnutog maksimuma ordiniranom kemoterapijom, pokušava se polučiti bolji uspjeh dvostrukom inhibicijom HER-2 receptora. Jasno, takav pristup se temelji na rezultatima pretkliničkih istraživanja, studija na metastatskim bolesnicama te rezultata neoadjuvantnih studija [6]. Tako je nedavno objavljenim rezultatima NeoALTTO i NeoSphere studija u neoadjuvantnom liječenju, dokazana hipoteza da dvojna inhibicija HER-2 receptora dovodi do boljih rezultata liječenja. Tako je u NEOSPHERE studiji faze 2, ispitivana primjena trastuzumaba, pertuzumaba i docetaksela u bolesnica s neoperabilnim HER2 pozitivnim rakom dojke. Uključeno je 417 žena koje su randomizirane u 4 grane te su primale: trastuzumab i docetaksel s ili bez pertuzumaba, pertuzumab i trastuzumab ili pertuzumab i docetaksel. Rezultati studije pokazali su da kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba s docetakselom naspram trastuzumaba i docetaksela, značajno povećava stopu potpunog nestanka tumora (patohistološki nalaz) u tih bolesnica (45.8% prema 29%, $p > 0.014$) [7]. Isto tako prvi rezultati NeoALTTO randomizirane studije faze 3, u koju je uključeno 455 bolesnica, pokazali su značajno veću stopu potpunog nestanka tumora (patohistološki nalaz) u bolesnica koje su primale lapatinib i trastuzumab naspram samog trastuzumaba ili lapatiniba (51.3% naspram 29.5%, $p = 0.0001$) [8].

Važno je naglasiti signifikantnu učinkovitost dvojne inhibicije bez konkomitantne ordinacije kemoterapije što sugerira, u bližoj ili daljoj budućnosti, a nakon otkrića boljih prediktivnih markera, mogućnost liječenja dijela tih bolesnica isključivo HER-2 blokadom. Trenutno se provode dvije velike kliničke studije kojima je cilj potvrditi

učinkovitost i toksičnost dvojne inhibicije HER-2 receptora u adjuvantnom liječenju ranog, HER-2 pozitivnog raka dojke; ALTTO i Aphinity. U ALTTO studiji bolesnice su randomizirane u četiri grane: trastuzumab, lapatinib, kombinaciju trastuzumaba i lapatiniba ili sekvenciju trastuzumaba praćenog ordinacijom lapatiniba [9].

Krajem 2011. godine započela i Aphinity studija, na preko 3800 pacijentica koje uz adjuvantnu kemoterapiju primaju samo trastuzumab ili trastuzumab i pertuzumab. Primarni cilj je pokazati trogodišnji DFS. Prvi rezultati očekuju se 2016. godine [10].

BUĐUĆNOST DONOŠENJA ODLUKA O LIJEČENJU RANOG STADIJA KARCINOMA DOJKE

Perou i sur. su 2000. godine pokazali da se tumori dojke mogu podijeliti u molekularne podgrupe te da takva podjela (luminalni tip A, B, HER2 pozitivni, i basal-like) ima i klinički značaj. Luminalni tip A karcinoma dojke najčešći je tip, ima najbolju prognozu i javlja se kod starijih žena, luminalni tip B ima lošiju prognozu od tipa A, ali bolju nego trostruko negativni ili basal-like tipovi [11].

Retrospektivne analize studija poput EBCTCG ili I-SPY pokazale su da su luminalni tumori tipa A relativno neosjetljivi na neoadjuvantnu kemoterapiju u odnosu na tip B (2% vs. 15% pCR) [12]. Uz dotadašnje kriterije, *Cheang i sur.* su dodali i proliferacijski indeks (Ki67) kao kriterij, odnosno njegovu vrijednost od 13,25% kao segregacijsku granicu luminalnog tipa A od tipa B raka dojke. Takva modificirana podjela koristila se u studiji BCIRG 001 koja je uspoređivala liječenje sa 6 ciklusa TAC protokola prema 6 ciklusa FAC protokola. Bolesnice koje su svrstane u grupu luminalnog tipa A imale su odličnu prognozu bez obzira na danu terapiju (91% 3-godišnjeg DFS-a) dok su pacijentice s karcinomom luminalnog tipa B imale značajnu korist od kemoterapije po TAC protokolu [13].

Skupinu hormonski i HER2 negativnih tumora čini izrazito heterogena skupina, oko čijeg liječenja nije postignut konsenzus u smjernicama. Kod ovih tumora, ni histološki gradus nije dovoljno prediktivan biomarker. Tako, dok se u skupini HER2 pozitivnih tumora, očekuju rezultati primjene imunoterapije već navedenih studija (ALTTO i Aphinity), nedostatak klasičnih prediktivnih faktora, usmjerio je nova istraživanja u liječenju trostruko negativnih tumora dojke ka razvoju i primjeni novih lijekova s ciljanjem na specifične moguće prediktivne mete, poput inhibitora poli-ADP-polimeraze 1 (BSI-201 i olaparib). Učinkovitost BSI-201 ispitivala se u randomiziranoj studiji faze II na 120 bolesnica s metastatskim trostruko negativnim rakom dojke u kombinaciji s cisplatinom i gemcitabinom naspram primjeni navedene kemoterapije. Preliminarni rezultati objavljeni na temelju podataka 86 bolesnica, pokazali su statistički značajno poboljšanje stope kliničkog odgovora ($p=0.0012$), medijana PFS-a (211 vs 87 dana, $HR=0.3$, $p=0.0003$) i OS-a (>254 vs 169 dana, $HR=0.24$, $p=0.0012$) u kombinacijskoj grani, a bez dodatnih toksičnih učinaka [14].

Na žalost, nakon inicijalnog oduševljenja ovim rezultatima, oni kliničke studije faze III na 519 bolesnica, nisu pokazali statistički značajno produljenje medijana PFS-a (5.1 vs 4.1 mjesec, HR=0.794, p=0.027) i OS-a (11.8 vs 11.1 mjesec, HR=0.876, p=0.284) [15].

Ipak, koncept sintetske letalnosti daleko je od završene priče te vjerujemo da će bolji odabir bolesnica s trostruko negativnim tumorima (vjerojatno samo one s BRCA 1 i 2 pozitivnim tumorima) biti put daljnjeg napretka u liječenju ove skupine bolesnica s ranim i metastatskim rakom dojke.

NOVI PROGNOСТИČKI PARAMETRI

uPA/PA1

Urinarni plazminogeni aktivator (uPA) i njegov inhibitor tipa 1 (PA-1), određeni ELISA metodom, za sada su jedini biomarkeri čija je vrijednost dokazana prospektivnom kliničkom studijom, kao i sabranom analizom na više od 8000 pacijentica sa rakom dojke [16].

Posljedično, uPA/PA-1 su prvi tumorski biomarker koji je postigao najvišu razinu dokaznosti. Trenutno, dvije kliničke studije, NNBC-3 i Plan B koriste uPA/PA-1N- pacijentice s niskom vrijednošću uPA i PA1 u tumoru imaju izvrsne izgleda za 5-godišnje preživljenje bez adjuvantne kemoterapije (95%), dok pacijentice s povišenim vrijednostima uPA, PA1 ili oba biomarkera imaju prognozu usporedivu s N+ pacijenticama. *Look i sur.* su 2002. godine pokazali da je prognostička informacija ovog testa značajna i u dugogodišnjem praćenju bolesnica. Oba faktora prihvaćena su kao čimbenici rizika pri donošenju odluka o izboru optimalnog liječenja u svakodnevnoj praksi, a njihova povišena razina ima prediktivnu vrijednost u odgovoru na kemoterapijsko liječenje kod pojedine bolesnice [17].

Oncotype DX

Oncotype DX, imunoesej kojim se detektira 16 gena povezanih s rakom (geni odgovorni za staničnu proliferaciju, programiranu smrt stanica, hormonsku i HER2 ekspresiju i invaziju tumorskih stanica, te oni koji sudjeluju u zaštiti stanica od toksina), te 5 referentnih gena (β aktin, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC), RT-PCR metodom iz parafinskih blokova, razvijen je radi procjene vjerojatnosti recidiva kod hormonski ovisnih tumora bolesnica bez zahvaćenih limfnih čvorova koje su primale tamoksifen. Dobivene vrijednosti (RS – recurrence score) dijele se u 3 razreda prema riziku povrata bolesti na: niski 0 - 18 bodova, umjereni 18 - 30 bodova, te visoki >30 bodova. Test je revalidiran u nekoliko NSABP studija. U studiji B14 pacijentice s niskim rizikom prema Oncotype DX imale su rizik recidiva od 6,8%, a one s visokim od 30,5%; a u B20 studiji se Oncotype DX RS pokazao kao značajan prediktivni čimbenik za primjenu adjuvantne kemoterapije. Naime, u ovoj studiji provedenoj na

651 bolesnici koje su primale tamoksifen s ili bez kemoterapije, pokazano je kako bolesnice s visokim RS-om imaju i veliku korist od primjene kemoterapije (relativni rizik 0.26, apsolutno smanjenje 10-godišnje stope pojave udaljenih presadnica 27.6%). Bolesnice s niskim RS-om < 18 imale su minimalnu korist od primjene kemoterapije (relativni rizik 1.31, apsolutno smanjenje 10-godišnje stope pojave udaljenih presadnica 1.1%), dok u skupini s umjerenim RS nije bilo velike koristi od primjene iste, ali se ne može isključiti klinička korist [18].

RS se pokazao kao i nezavisni prognostički čimbenik za DFS pri hormonskom liječenju, ali prediktor udaljenog povrata bolesti kod hormonski ovisnih tumora bolesnica s ili bez pozitivnih limfnih čvorovima [19]. Navedeno je njegovo korištenje u ASCO i NCCN smjernicama pri odluci o primjeni kemoterapije kod hormonski pozitivnih bolesnica bez zahvaćenih limfnih čvorova.

Mammaprint (70 gene signature)

Sličan prije opisanom Oncotype DX imunoesaju je Mammaprint je microarray test kojim se analizira 70 gena na temelju kojih se bolesnice dijele u skupinu s visokim i niskim rizikom od povrata bolesti [20]. Izabrani geni mogu se svrstati u skupine gena odgovornih za staničnu proliferaciju, programiranu smrt stanica, hormonsku i HER2 ekspresiju, invaziju tumorskih stanica, te zaštitu stanica od toksina. Dizajniran je kako bi se koristio kod bolesnica s diskutabilnom koristi od adjuvantne kemoterapije, odnosno kod bolesnica s negativnim limfnim čvorovima, neovisno o dobi i hormonskom statusu, a koje imaju tumore manje od 5 cm (<T3). RASTER studija u koju je uključeno 812 bolesnica, podijeljenih u dvije skupine, 51% bolesnica s dobrom i 49% s lošom prognozom, ispitala se primjenjivost navedenog testa u praksi te njegova podudarnost u procjeni rizika prema do sada standardno korištenim kliničkim i patološkim smjernicama. Rezultati su pokazali praktičnu primjenjivost testa, te češću potrebu primjene kemoterapije prema rezultatima Mammaprinta nego Nizozemskih smjernica. Za razliku od toga, kod primjene drugih smjernica (St Gallen, Adjuvant!Online) postojala je češća potreba za kemoterapijom nego pri korištenju navedenog testa u prognostičke svrhe. Cilj budućih studija bit će utvrditi postojanje utjecaja (produljenja OS-a ili barem njegovog neskraćivanja) primjene Mammaprinta i drugih genetskih testova na ukupno preživljenje bolesnica [21].

Tako se sada provodi MINDACT studija, na 6000 bolesnica s ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, kojoj je cilj pokazati, između ostalog, da pacijentice koje Mammaprint svrstava u niskorizične, a klinički probir u visokorizične, mogu biti pošteđene adjuvantne kemoterapije bez utjecaja na vrijeme do povrata bolesti u udaljena sijela (*distant metastasis free survival*, DMFS).

MapQuant DX (genomic grade index)

MapQuant DX je metoda nastala na osnovu Mammaprinta, korištenjem 97 gena izabranih sličnom metodologijom kao i kod Mammaprinta i Oncotype DX. Cilj je testa bio razlučiti i svrstati, hormonski pozitivne tumore srednjeg stupnja zloćudnosti u tumore gradusa 1 ili 3, a preko metode definiranog "indeksa genskog stupnja", GGI (*genomic grade index*). Rezultati su pokazali da se tumori gradusa 2 prema genskom profilu, mogu prije svrstati u stupanj 1 ili 3 tumora, nego u zasebni, srednji stupanj zloćudnosti [22]. Kasnijim studijama potvrđena je korelacija niskog RS i niskog GGI te veća prediktivna vrijednost GGI-ja nego histološkog gradusa ili Ki67 [23].

Kombinirajući metode, *Fan i sur.* su 2006. godine pokazali dobru korelaciju RS, potpisa 70 gena te indeksa genskog stupnja. Većina pacijentica u njihovoj studiji te studiji *Haibe-Kainsa i sur.*, bile su svrstane u iste prognostičke skupine. FDA je odobrila Mammaprint u kliničkoj praksi, dok je RS i uPA/PA1 u ASCO preporukama za bolesnice bez zahvaćenih limfnih čvorova s hormonski ovisnim tumorima [24].

NOVI, MOGUĆI, PREDIKTIVNI MARKERI

Topoizomeraza II

Blizina HER2 gena i gena za topoizomerazu II (Topo II) na dugom kraku kromosoma 17 je, pretpostavlja se, zaslužna za relativnu osjetljivost HER2 pozitivnih tumora na liječenje antraciklinima. Topo II je enzim za popravak DNA koji je meta antraciklinima. BCIRG 006 studija pokazala je benefit u liječenju HER2 pozitivnih pacijentica antraciklinima samo kod koamplificiranog Topo II gena. Bolesnice sa amplificiranim TOP2A genom su imale dulji RFS (recurrence free survival, HR 0.43; 95% CI, 0.24 to 0.78), OS (HR, 0.57; 95% CI, 0.29 to 1.13), ako su primale CEF u usporedbi sa CMF, dok su bolesnice sa TOP2A delecijom imale gotovo identične HR (RFS: HR, 0.63; 95% CI, 0.36 to 1.11; OS: HR, 0.56; 95% CI, 0.30 to 1.04). Rezultati kod bolesnica sa normalnim TOP2A genotipom su bili slični kod obje skupine (RFS: HR, 0.90; 95% CI, 0.70 to 1.17; OS: HR, 0.88; 95% CI, 0.66 to 1.17) [25]. Ejlertsen i suradnici su 2010. godine pokazali da se još bolja prediktivna točnost može postići kombinacijom tkivne metaloproteinaze i TOPO II (2T score) nego pojedinačnim markerom ili samo HER2 statusom. Analizirana su 623 tumora, od kojih 154 nisu imala TIMP1 imunoreakciju, 188 su bila HER2 pozitivna, a 139 su imala TOP2A promjenu. HT status je bio značajniji prediktor odgovora na CEF nego na CMF ($P = .036$ za IDFS i $.047$ za OS. 269 (43%) bolesnica sa 2T- profilom imale su znatno smanjenje IDFS događaja HR, 0.48; 95% CI, 0.34 to 0.69; $P < .001$) te OS (HR, 0.54; 95% CI, 0.38 to 0.77; $P < .001$). 2T status je bio visoko značajan prediktor benefita CEF u usporedbi sa CMF-om ($P(\text{interaction}) < .0001$ za IDFS i $.004$ za OS) [26].

Neke studije su pokazale da se kod HER2+ pacijentica češće nađe Topo II delecija nego amplifikacija, te da ni amplifikacija ni delecija gena za Topo II nisu značajni prediktori učinka antraciklina, iako ukupne promjene tog gena jesu [27,28].

Tako se za sada ne zna koja od navedenih mutacija ima veću prediktivnu vrijednost te se smatra da će Topo II imati veću prognostičku nego prediktivnu vrijednost [29].

CYP2D6

Petogodišnjim uzimanjem tamoksifena kao zlatnog standarda u hormonskom liječenju, rizik od smrti od karcinoma dojke smanjuje se za oko 30%. Tamoksifen se aktivira u endoksifen, djelovanjem citokroma P-450-2D6. Kod određenog dijela bolesnica, somatske mutacije mogu dovesti do znatnog smanjenja aktivnosti CYP2D6, stoga se postavilo pitanje može li smanjena funkcija enzima dovesti do relativne smanjene učinkovitosti tamoksifena. Dokazano je da pacijentice sa izraženim metabolizmom CYP2D6 imaju najnižu stopu lokalnih recidiva među 1325 pacijentica, ali bez učinka na OS [30].

BUĐUĆNOST DONOŠENJA ODLUKA U LIJEČENJU METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE

Unatoč ordiniranom adjuvantnom liječenju raka dojke, dio bolesnica će i godina-ma nakon završenog primarnog liječenja, razviti metastatsku bolest. Stanice metastatskog tumora relativno često su genetski i fenotipski različite od onih primarnog tumora, a nažalost i često otporne, odnosno relativno neosjetljive na do tad primijenjene terapijske modalitete. Danas se, posebna pažnja posvećuje razvoju moguće ciljane terapije za nezanemarliv broj bolesnica koje razvijaju rezistenciju na prethodno liječenje. Kako je pokazano da je povećana aktivnost mTOR signalnog puta, glavnog regulatora rasta i proliferacije stanica, odgovorna za razvoj rezistencije na hormonsko liječenje, pretpostavljalo se kako će blokada tog puta dovesti do inhibicije proliferacije karcinomskih stanica ali i vraćanja osjetljivosti na hormonsku terapiju. U BOLERO-2 randomiziranoj studiji faze III, na 724 postmenopauzalne bolesnice koje su dobile povrat ili progresiju bolesti pod terapijom nesteroidnim aromataznim inhibitorom, te se smatraju rezistentnima na hormonsko liječenje, dokazana je klinička korist te je statistički značajno više nego dvostruko produljen PFS bolesnica liječenih egzemeztanom i everolimusom (10.6 mjeseci u kombinaciji naspram 4.1 mjeseca sa samim egzemeztanom, HR 0.36, $p < 0.001$). Dakle, u zaključku, everolimus dovodi do resenzitacije tumorskih stanica na hormonsku terapiju aromataznim inaktivatorom nakon progresije na terapiju aromataznim inhibitorom [31].

Učinkovitost everolimusa nakon progresije na liječenje aromataznim inhibitorima, ispitivana je i u studiji TAMRAD, koja je randomizirala postmenopauzalne,

HER 2 negativne, hormonski pozitivne, i na aromatazne inhibitore rezistentne bolesnice s metastatskim rakom dojke, na terapiju tamoksifenom i everolimusom ili samo tamoksifenom. Pacijentice su stratificirane prema sijelu metastaza, vremenu proteklom od ordinacije adjuvantnog tamoksifena. Rizik smrti bio je niži u kombiniranoj grani za 56% (HR = 0.44; 95% CI = 0.23-0.86), vrijeme do progresije bilo je 8.6 mjeseci naspram 4.5 mjeseci, uz 46% smanjenje rizika progresije (HR= 0.54; 95% CI = 0.36-0.81). 4-mjesečno produljenje srednjeg vremena do progresije je klinički značajno kod bolesnica kod kojih su ograničene terapijske opcije [32]. Studija faze II, ENCORE 301, provedena je na 130 postmenopauzalnih bolesnica, nakon progresije na aromatazne inhibitore. 66 bolesnica su primile egzemestan uz placebo, dok su 64 primile egzemestan i entinostat. Većina bolesnica je prethodno primila više od jedne linije hormonske terapije te više od jedne linije kemoterapije. Rezultati su pokazali statistički značajno dulji PFS u aktivnoj grani (unaprijed određeni $p < 0.10$; 4.28 mjeseci naspram 2.27 mjeseci [HR] = 0.73; $p=0.06$). Kombinirana terapija je bila dobro podnošljiva, najčešća nuspojava bio je kronični umor te probavne tegobe. Učestalost teških nuspojava bila je gotovo jednaka (13% u kombiniranoj grani, 12% u kontrolnoj grani) [33].

Usprkos značajnoj koristi od kombinacije kemoterapije i trastuzumaba u adjuvantnom liječenju, relativno veliki broj bolesnica s HER-2 pozitivnom bolešću dobije metastasku bolest. Lapatinib, danas već široko korištena mala molekula koja djeluje za razliku od trastuzumaba na HER1 i HER2, pokazao je učinkovitost u različitim fazama liječenja metastatske bolesti, u kombinaciji s kemoterapijom, a nakon progresije na linije liječenje koje su uključivale trastuzumab [34]. Isto tako pokazao je signifikantno poboljšanje u PFS-u (35.4 tjedana u kombinaciji letrozola i lapatiniba naspram 13.0 tjedana kod letrozola i placeba, HR =0.71, $p=0.019$), ORR-u (27.9% kod kombinacije naspram 14.8% kod letrozola, OR=0.4, $p=0.021$), kliničkoj koristi (47.7% kod kombinacije naspram 28.7% kod letrozola, OR=0.4, $p=0.003$) kada se daje u prvoj liniji metastatske bolesti u kombinaciji s letrozolom [35]. U trenutku analize, podaci o ukupnom preživljenju nisu bili potpuni i nije bilo značajne razlike između terapijskih skupina (lapatinib + letrozol kombinacija HR=0,77 [95%CI 0,52-1,14] $p=0,185$). Daljnji napredak u liječenju HER-2 pozitivnih metastatskih bolesnica je polučen upotrebom pertuzumaba. *Baselga i sur.* nedavno su objavili rezultate studije provedene na 808 bolesnice sa metastatskim rakom dojke koje su primale docetaksel, trastuzumab i placebo ili kombinaciju docetaksela, trastuzumaba i pertuzumaba. Medijan PFS u grani u kojoj je ordinirana kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba iznosio je 18,5 mjeseci u odnosu na 12,4 mjeseci u kontrolnoj skupini (HR 0.62; 95% CI, 0.51-0.75; $P<0.001$). Ukupno preživljenje je također signifikantno produženo takvim liječenjem i nakon medijana praćenja od 19.3 mjeseci HR je iznosio 0.64 i $p=0.0053$ [6]. Temeljem toga, provode se studije s ciljem postizanja boljih rezultata u kontroli HER-2 pozitivne, metastatske bolesti kombinacijom dvaju anti HER-2 lije-

kova (trastuzumab i pertuzumab) ili pak kombinacijom lapatiniba i trastuzumaba (anti HER1 i HER2 kombinacija) [36]. Novi princip liječenja HER-2 pozitivne, metastatske bolesti je i upotreba trastuzumab emtansina (T-DM1). Riječ je o jedinstvenom konjugatu trastuzumaba i emtansina, tubulinskog destabilizatora, potentnog mitotskog inhibitora. Nakon obećavajućih predkliničkih rezultata učinak T-DM1 je istražen u nizu kliničkih studija faze II [37,38]. Rezultati su nedvojbeno potvrdili da T-DM1 ima istu učinkovitost a signifikantno manju toksičnost nego danas široko prihvaćeni standard u liječenju takve skupine bolesnica; kombinacija trastuzumaba i docetaksela (ORR 47.8% za T-DM1 i 41.4% za kombinaciju trastuzumaba i docetaksela, učestalost nuspojava ≥ 3 stupnja je bila dvostruko manje česta kod bolesnica koje su primale T-DM1; 37.3% naspram 75.0%).

Mjesto bevacizumaba u liječenju metastatskog, HER-2 negativnog raka dojke je istraživano u većom broju kliničkih studija III faze. Studije RIBBON 1 i 2 ispitivale su primjenu imunoterapije bevacizumabom u prvoj, odnosno drugoj liniji liječenja bolesnica s metastatskim HER2 negativnim rakom dojke. RIBBON 1 randomizirana studija, na 1237 bolesnica, u omjeru 2:1, pokazala je da primjena bevacizumaba i kemoterapije u odnosu na kemoterapiju i placebo, statistički značajno produljuje PFS, neovisno o vrsti primijenjene kemoterapije ($p < 0.001$) [39]. Studija faze tri, RIBBON 2, prikazala je rezultate drugolinjskog liječenja 684 bolesnice s metastatskim rakom dojke. Kemoimunoterapija u odnosu na kemoterapiju uz placebo pokazala je signifikantan benefit u vidu produljenja PFS-a s 5.1 na 7.2 mjeseca ($p = 0.0072$), a bez učinka na OS [40]. Također, dodatak bevacizumaba paklitakselu u prvolinijskom liječenju bolesnica s HER-2 negativnom metastatskom bolešću je doveo do signifikantnog produženja života bez progresije bolesti (medijan PFS s paklitakselom 5.9 mjeseci i 11.8 mjeseca s kombinacijom paklitaksela i bevacizumaba, $HR = 0.60$, $p < 0.001$) [41]. Uz navedene, AVADO studija, kojom se ispitivao učinak bevacizumaba u ovisnosti o dozi u prvoj liniji metastatskog raka dojke, pokazala je klinički značajno dulji PFS (koji korelira s većom dozom bevacizumaba) ali ne i statistički značajno [42]. U tijeku je i randomizirana, multicentrična studija faze tri, TANIA u kojoj se ispituje primjena bevacizumaba u kombinaciji s monokemoterapijom u produljenju PFS-a u drugoj i trećoj liniji liječenja bolesnica, a nakon progresije na prvu liniju liječenja kemoimunoterapijom [43].

Od nedavno smo bogatiji za još jedan, novi citostatik, učinkovit u liječenju metastatskog raka dojke. U kliničkoj studiji faze III, EMBRACE uključene su 762 bolesnice koje su randomizirane u omjeru 2:1, pri čemu ih je 508 primilo eribulin, ne-taksanski inhibitor mikrotubula, a 254 drugu terapiju po izboru liječnika, uz uvjet da su prethodno primile od 2-5 linija liječenja uključujući taksane i antracikline. Rezultati su pokazali da ordinacija eribulina dovodi do statistički signifikantnog produženje ukupnog preživljenja; sa 10.6 na 13 mjeseci ($p = 0.041$) [44]. Vrijedno je naglasiti da je ovo prva studija nakon dugo vremena u kojoj je jedan citostatik doveo do poboljšanja ukupnog preživljenja u liječenju metastatske bolesti.

Drugi, nešto stariji, citostatik u liječenju metastatskog raka dojke je iksabepilon. U dvije randomizirane kliničke studije faze III je pokazao nedvojbenu učinkovitost, signifikantno produženje preživljenja bez znakova progresije bolesti kod bolesnica liječenih kombinacijom iksabepilona i kapecitabina u odnosu na one liječene monoterapijom kapecitabinom. U pivotalnoj studiji (046) provedenoj na bolesnicama koje su otporne na antracikline, iksabepilon je poboljšao medijan PFS-a na 5.8 mjeseci, u usporedbi sa 4.2 mjeseca u monokemoterapiji kapecitabinom ($P=0.0003$) [45]. U drugoj studiji (048) provedenoj na 1221 bolesnici koje su prethodno primile antracikline i taksane, potvrđeni su prethodni rezultati: medijan PFS-a bio je 6,2 naspram 4,4 mjeseca ($P=0,0005$), uz HR 0,75 odnosno 0,79, sugerirajući 21-25% smanjenje rizika progresije bolesti. Studija nije dokazala učinkovitost kombinacije u smislu produljenja ukupnog preživljenja [46].

Na žalost, u zaključku, nismo daleko odmakli u individualizaciji liječenja bolesnica s metastatskim rakom dojke. Do danas poznati prediktivni (ER i HER-2 status), prognostički (parenhimna bolest, ECOG status, prije ordinirana terapija, dužina intervala bez znakova bolesti) čimbenici su još uvijek dominantni u našem procesu donošenja odluka. Jasno, svjedoci smo tehnološke (radiološke) i onkološke revolucije koja će vjerujemo dovesti do značajnog unaprijeđenja kvalitete liječenja naših bolesnica.

Unatoč razvoju novih lijekova u liječenju metastatskih tumora dojke, najveći se naponi ulažu u sprječavanje razvoja metastatske bolesti što kvalitetnijim personaliziranim pristupom u liječenju tumora ranih stadija. Tako se pokušavaju identificirati i vrednovati markeri koji će omogućiti primjenu novih lijekova, u određenom slijedu, za određeni podtip ove skupine tumora kako bi se spriječio razvoj metastatske bolesti.

CILJANO LIJEČENJE KOŠTANIH PRESADNICA U SKLOPU DISEMINACIJE KARCINOMA DOJKE

Denosumab je humano monoklonsko protutijelo koje specifično inhibira RANKL i time inhibira funkciju i sazrijevanje osteoklasta i resorpciju kosti, čime oponaša prirodni protein osteoprotegerin, koji ima ulogu prirodnog RANKL inhibitora [47]. Primjenjuje se subkutano, i može suprimirati resorpciju kosti i do 84 dana. Studija provedena na više od 2000 pacijentica pokazala je veću učinkovitost denosumaba (HR 0.82; $p=0.01$) u odnosu na zoledroničnu kiselinu u sprječavanju SRE (skeletal-related-events) te je time denosumab predstavljen kao potencijalna ciljana terapija kod presadnica u kostima bolesnica s rakom dojke [48]. Ispitivana je i njegova primjena u sprečavanju gubitka koštane mase u adjuvantnom liječenju postmenopauzalnih bolesnica na aromataznim inhibitorima u randomiziranoj dvostruko slijepoj studiji faze III. Pokazano je da aplikacija denosumaba 2 puta godišnje, naspram placebu, uz

uzimanje preparata kalcija i vitamina D značajno smanjuje gubitak koštane mase u navedenih bolesnica, sa sličnom pojavnosću nuspojava ($p < 0.05$) [49].

U zaključku, mogli bismo reći da se ciljano, personalizirano liječenje karcinoma dojke sve više istražuje i primjenjuje. U nedavnoj prošlosti, liječenje raka dojke zasnivalo se na jednakom pristupu za sve bolesnice s istim stadijem bolesti. Detaljnije poznavanje biologije tumora dovelo je do značajnog napretka u liječenju raka. Ipak, unatoč postojanju prediktivnih čimbenika za definiranje izbora optimalne hormonske ili imunoterapije raka dojke, ne postoji takav čimbenik po pitanju primjene kemoterapije. Temeljem kliničkih iskustava o različitostima pojedinih tipova tumora u njihovom odgovoru na ordiniranu terapiju, unatoč sličnoj biologiji, razvojem novih tehnika nastoji se na temelju klinički/fenotipski bitnih molekularnih biljega što bolje okarakterizirati tumor pojedine bolesnice te personalizirati odluka o potrebnoj sustavnoj terapiji. Tako je pokazano kako molekularni markeri poput uPA/PA1, RS, 70-gene signature mogu kod ranog stadija raka dojke izdvojiti skupinu bolesnica s niskim rizikom kod kojih se može izbjeći davanje adjuvantne kemoterapije. Razvoj testova i metoda kojima se detektiraju promjene na staničnoj i molekularnoj razini u tumoru na temelju genomskih i proteomskih aberacija, omogućit će definiranje skupine bolesnica kojima ni/je potrebno sustavno liječenje, moguće će zamijeniti značaj dosadašnjih prognostičkih i prediktivnih čimbenika, ali i dati odgovore na mnoga pitanja koja su trenutno neodgovorena, o pravilnom izboru kemoterapijskih protokola, duljini hormonskog liječenja, o podlozi i mogućem ciljanom liječenju hormonski rezistentnih tumora. Temeljem ovih otkrića omogućena je ciljana primjena dosadašnjih oblika sustavnog liječenja ali i razvoj ciljanih lijekova sa specifičnom molekularnom metom čime je moderno liječenje karcinoma dojke ušlo u novu eru – eru personalizirane medicine.

Literatura

- [1] Hrvatski registar za rak, Hrvatsko zavod za javno zdravstvo, dostupno na: <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm>
- [2] CLARKE M, COLLINS R, DARBY S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breastcancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
- [3] CITRON ML. Dose density in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Invest*. 2004;22(4):555-68.
- [4] GOSS PE, INGLE JN, MARTINO S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1262-1271.
- [5] DAVIES C, GODWIN J, PETO R et al. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen - Preliminary results from an international randomised trial among 11,607 women with early breast cancer. *Lancet* 2005;365:1687-717

- [6] BASELGA J, CORTÉS J, KIM SB et al (CLEOPATRA Study Group); Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109-19.
- [7] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32.
- [8] BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Feb 18;379(9816):633-40.
- [9] Glaxo Smith Kline, dostupno na <http://www.gsk.com/media/pressreleases/2011/2011-pressrelease-614837.htm>
- [10] Clinical Research details, dostupno na http://www.loyolamedicine.org/Health_Professionals/Clinical_Trials/current_clinical_research_detail.cfm?id_col=622&ref_physician_code=1
- [11] PEROU CM, SØRLIE T, EISEN MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- [12] ESSERMAN LJ, BERRY DA, CHEANG MC et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec 25.
- [13] HUGH J, HANSON J, CHEANG MC et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1168-76.
- [14] O'SHAUGHNESSY J, OSBORNE C, PIPPEN JE et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. 2009 ASCO Annual Meeting.
- [15] O'SHAUGHNESSY J, OSBORNE C, PIPPEN JE et al. A randomised phase III study of iniparib (BSI 201) in combination with gemcitabine/carboplatin in triple negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 1007).
- [16] SCHMITT M, MENGELE K, NAPIERALSKI R et al. Clinical utility of level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010 Nov;10(8):1051-67.
- [17] LOOK M, VAN PUTTEN W, DUFFY M et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):538-48.
- [18] PAIK S, TANG G, SHAK S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 10;24(23):3726-34.
- [19] DOWSETT M, CUZIC J, WALE C. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen : a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2005; 23(29):7265-77.
- [20] VAN 'T VEER LJ, DAI H, VAN DE VIJVER M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002 Jan 31;415(6871):530-6.
- [21] BUENO-DE-MESQUITA JM, VAN HARTEN WH, RETEL VP et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective commu-

- nity-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol.* 2007 Dec;8(12):1079-87. Epub 2007 Nov 26. Erratum in *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):10.
- [22] SOTIRIOU C, WIRAPATI P, LOI S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Feb 15;98(4):262-72).
- [23] LOI S, HAIBE-KAINS B, DESMEDT C et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 1;25(10):1239-46.
- [24] FAN C, OH DS, WESSELS L et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):560-9.
- [25] KNOOP AS, KNUDSEN H, BALSLEV E et al. A retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7483-90.
- [26] EJLERTSEN B, JENSEN MB, NIELSEN KV et al. HER2, TOP2A, and TIMP-1 and responsiveness to adjuvant anthracycline-containing chemotherapy in high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):984-90. Epub 2009 Dec 28.
- [27] JÄRVINEN TA, LIU ET. imultaneous amplification of HER-2 (ERBB2) and topoisomerase IIalpha (TOP2A) genes--molecular basis for combination chemotherapy in cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2006 Nov;6(7):579-602.
- [28] SPARANO JA, GOLDSTEIN LJ, CHILDS BH et al. Relationship between quantitative GRB7 RNA expression and recurrence after adjuvant anthracycline chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Nov 15;17(22):7194-203. Epub 2011 Sep 20.
- [29] HARBECK N, SALEM M, NITZ U et al. Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2010 Dec;36(8):584-94. Epub 2010 Jun 2.
- [30] SCHROTH W, GOETZ MP, HAMANN U et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA.* 2009 Oct 7;302(13):1429-36.
- [31] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):520-9.
- [32] BACHELOT T, BOURGIER C, CROPET C. Abstract S1-6: TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination with Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Patients (pts) with Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) with Prior Exposure to Aromatase Inhibitors (AI). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl):Abstract nr S1-6.
- [33] YARDLEY DA, ISMAIL-KHAN R, KLEIN P et al. Results of ENCORE 301, a randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer progressing on a nonsteroidal aromatase inhibitor (AI), *J Clin Oncol* 29, 2011 (suppl 27; abstr 268).
- [34] GEYER CE, FORSTER J, LINDQUIST D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-43.

- [35] SCHWARZBERG LS, FRANCO SX, FLORANCE A et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2010;15(2):122-9.
- [36] PEREZ EA, SPANO JP. Current and emerging targeted therapies for metastatic breast cancer. *Cancer*. 2011 Oct 17. doi: 10.1002/cncr.26356.
- [37] LEWIS PHILLIPS GD, LI G, DUGGER DL et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008 Nov 15;68(22):9280-90.
- [38] JUNTILA TT, LI G, PARSONS K et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jul;128(2):347-56. Epub 2010 Aug 21.
- [39] ROBERT NJ, DIÉRAS V, GLASPY J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1252-60.
- [40] BRUFISKY AM, HURVITZ S, PEREZ E et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4286-93.
- [41] MILLER K, WANG M, GRALOW J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
- [42] PIVOT X, SCHNEEWEISS A, VERMA S et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(16):2387-95.
- [43] VON MINCKWITZ G, CORTES J, GLIGOROV J et al. TANIA: A randomized phase III Trial evaluating continued and reintroduced bevacizumab (BEV) in patients previously treated with 1st line BEV for locally recurrent/metastatic breast cancer (LR7mBC), SABCS 2011 Abstract book, Poster OT3-01-04. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl.):621s.
- [44] CORTES J, O'SHAUGHNESSY J, LOESCH D. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23
- [45] THOMAS ES, GOMEZ HL, LI RK et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5210-7. Epub 2007 Oct 29.
- [46] SPARANO JA, VRDOLJAK E, RIXE O et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2010;28:3256-3263.
- [47] SLEDGE GW JR, JOTWANI AC, MINA L. Targeted therapies in early-stage breast cancer: achievements and promises. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Jul;19(3):669-79.)
- [48] STOPECK AT, LIPTON A, BODY JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
- [49] ELLIS GK, BONE HG, CHLEBOWSKI R et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Nov;118(1):81-7. Epub 2009 Mar 24.

VAŽNOST RESEKCIJSKIH RUBOVA ZA KVALITETU KIRURŠKOG LIJEČENJA KARCINOMA DOJKE

Josip Fajdić

Opća županijska bolnica Požega, Medicinski fakultet Osijek

Sažetak

Za kvalitetu kirurškog liječenja tumora dojke status resekcijskih rubova ima iznimno značenje. Temeljni problem svih poštenih kirurških zahvata (BCS) čine lokalni recidivi (LR), za koje su odgovorni nedovoljni čisti resekcijski rubovi. Činjenica je, da danas ne postoji konsenzus o tome, što zapravo sačinjava negativni kirurški rub. U ovom radu je donesen pregled nekoliko važnih protokola koji raspravljaju o toj problematici, u kojima je LR suštinski povezan s marginalnim statusom. Unatoč brojnim neslaganjima, u literaturi je postignut konsenzus da godišnja razina LR nakon BCS-a ne bi trebala prelaziti 1%.

Ključne riječi: resekcijski rub; pošten kirurški zahvat; lokalni recidiv

UVOD

Poštedna kirurgija dojke (BCS) s naknadnom iradijacijom, dugo je već standard u kirurškom liječenju tumora dojke nižih stadija (I. i II.) s jednakim preživljenjem kao i nakon mastektomije. Međutim, uz brojne prednosti koje ovakvi zahvati imaju pogotovo kod mlađih pacijenata s rano otkrivenim tumorima dojke (npr. povoljan kozmetički rezultat), u izravnoj su suprotnosti s količinom lokoregionalnih recidiva (LR) koji se javljaju nakon tih zahvata.

Cilj svakoga BCS-a je postići ravnotežu između kompletne resekcije tumora s negativnim rubovima i izbjegavanje ekscisivne resekcije zdravoga tkiva dojke, osiguravajući pri tome dobar kozmetički rezultat s pozitivnim psihološkim implikacijama [1].

Dakako da svi modaliteti poštodne kirurgije dojke (lumpektomija, široka segmentna ekscizije i kvadrantektomija) ne nose jednaki riziko za pojavu LR-a. Tako je dokazano da se najmanji postotak LR javlja nakon kvadrantne ekscizije dojke s pektoralnom fascijom, pogotovo kada je tumor lociran u gornjem vanjskom kvadrantu dojke, što ima za posljedicu relativno povoljan kozmetički rezultat.

Pri tome, LR se obično definira kao tumor nastao u koži ili parenhimu dojke koja je prethodno operirana, neovisno o distanci od inicijalnog mjesta ekscizije.

Za pojavu LR-a presudni su pored veličine tumora i drugi čimbenici kao, nodalni status, limfo-vaskularna invazija (LVI), ekstenzivna intraduktalna komponenta (EIC) i menopauzalni status. Sve je to podiglo značaj resekcijih rubova na najvišu razinu, a ocjena prihvatljive širine rubova je postala predmet brojnih rasprava, pa i sporenja. U ocjeni valjanosti kirurških rubova također je vrlo važan kriterij histološka vrsta tumora, jer u literaturi nije identičan stav pri određivanju širine rubova, npr. kod invazivnog karcinoma (IC) ili kod duktalnog in situ karcinoma (DCIS). Evidentno je da pacijentice s DCIS imaju najveći broj kontraindikacija za BCS, što će onda imati i znatne implikacije na pojavnost LR-a. Ovaj podatak je u izravnoj povezanosti s multicentričnom i multifokalnom prezentacijom tumora [2].

Opće prihvaćena je slijedeća klasifikacija resekcijских rubova:

1. Pozitivni rubovi (tm. stanice se nalaze na bojom markiranom rubu), a dijele se na :
 - a) Fokalno pozitivne (tm. stanice su na rubu ili najmanje u 3 polja malog povećanja)
 - b) Više nego pozitivni (tm. stanice su prisutne na rubovima u više od 3 polja malog povećanja)
2. Uski rubovi (tm. stanice su unutar 1-2 mm od obojenog ruba)
3. Negativni rubovi (bez tm. stanica na obojenom rubu, odnosno udaljenost između tm. stanica i obojenog ruba je > 1 mm)

Iako LR ne podstiče razvoj metastaza i nema izravne implikacije na preživljenje, iznimno je važan za kvalitetu kirurškog liječenja, jer u konačnici kompromitira BCS, nakon čega slijedi re-resekcija ili mastektomija s psihološkim frustracijama za ženu. To nužno implicira standardizaciju kirurških rubova. Time bi se definirao opseg zdravog dojčanog tkiva oko tumora koji još sigurno treba odstraniti, da bi se prevenirao LR. Ovakvo gledište podupire činjenica da broj karcinomskih stanica na periferiji tumora dojke progresivno opada s udaljenošću od rubova tumora.

Točan opis kirurškog postupka olakšava tumačenje rezultata, dok je za patohistološku procjenu bitna korektna orijentacija uzorka. Postoji šest mogućih resekcijских rubova:

a) superiorni, b) inferiorni, c) medijalni, d) lateralni, e) anteriorni (koža) i f) posteriorni (fascija). Stoga je kod svake operacije minimum označiti dva ruba, gornji i lateralni!

U literaturi ne postoji jedinstveni stav oko vrste i širine kirurških rubova, već je on interinstitucionalan.

PREGLED PROTOKOLA

Najvažnija determinanta LR-a kod pacijenata tretiranih BCS-om plus radioterapija (RT), jest prisutnost ili odsutnost tumorskih stanica na kirurškim rubovima. Već je spomenuto da je postotak recidiva tumora inverzno povezan s distancom tumora od markirne površine.

Kada je posrijedi tip operacije, onda su gotovo u svim protokolima naglašene tri metode:

- a) tumorektomija – lumpektomija (rub do 1 cm)
- b) široka lokalna ekscizija (WLE) (rub 1-3 cm)
- c) kvadrantektomija (rub 2-3 cm plus koža i fascija)

Kod nekih je autora distinkcija između ovih operacijskih postupaka prilično nejasna [3].

S rizikom lažno pozitivnih nalaza, neki su autori uveli koncept struganja šupljine (ležišta tumora) za vrijeme BCS-a, kako bi se dobila bolja patohistološka informacija, dok su drugi utvrdili da se sistemskim struganjem šupljine može izbjeći kirurška re-ekscizija i da se tako moglo doći do dijagnoze neočekivane multifokalnosti.

U nedostatku jasnog konsenzusa što čini pozitivni, a što negativni rub (koja je to širina), autori [4] su poput brojnih drugih odredili da to bude širina ruba od 3 mm, uz činjenicu da su struganjem šupljine tumora izbjegli re-eksciziju u prosjeku kod 25% pacijenata. Ovo je ujedno bila prva znanstvena studija koja je evaluirala korisnost struganja tumorske šupljine i odnos prema volumenu ekscizije.

Neuschatz AC i sur. [5] su pokazali da uzorci re-ekscizija imaju pozitivan nalaz u 30, 46, 68 i 85% slučajeva s minimalnim, umjerenim, fokalnim i opsežnim pozitivitetom rubova. Međutim, i kod negativnih rubova je utvrđeno rezidualno oboljenje u struganoj šupljini od 10,83% (*Hewes JC i sur.*) [6].

Govoreći zaključno o vlastitim iskustvima u primjeni metode struganja tumorske šupljine, autori (4) utvrđuju izostanak korelacije između volumena tumora, volumena lumpektomije i volumena strugane šupljine, uz naglasak na korisnosti metode. Afirmacijom ove metode, ovi su autori nastojali nakon lumpektomije otkriti bilo invazivni rak, bilo DCIS, te provesti procjenu suficijentnosti resekcijih rubova.

Među presudnim varijablama za kvalitetu resekcijskih rubova, autori [1] pored u uvodu spomenutih, navode još i dob pacijenta, tip kirurškog zahvata, dozu iradijacije, zračenje čvorova i sistemsku terapiju. Isti su autori utvrdili na vlastitom bolesničkom materijalu slabu povezanost varijable *dobi* s razinom LR-a, kao i slabu povezanost LR-a i *stupnja tumora* u univarijatnoj analizi. U ovom protokolu je uzet prag distance za negativne rubove od 5 mm, za razliku od drugih, gdje su te mjere ograničene na 1 mm, odnosno 3 mm.

Na osnovi 21 studije koje izvješćuju o 1026 LR-a, kod ukupno 14 571 liječenih žena s podacima o pozitivnim i/ili uskim i negativnim rubovima, razlika u pojavnosti

sti LR se nije bitno uočavala za rubove od 5, 3, 2, ili manje mm, ali je zato LR u svim slučajevima bio izravno povezan s medianom follow-upa [1].

U pojedinim se studijama izvješćuje o kategoriji tzv. *nepoznatih rubova*, i to, kada jedan od uzoraka nije bio označen bojom ili je bio fragmentiran u djelićima, kada se mikroskopski rubovi ne spominju u patohistološkom izvješću, ili kada uzorak jednostavno nije pogodan za određivanja marginalnog statusa.

Ono što je nedvojbeno, to su sintetizirani podaci u brojnim studijama koji pokazuju da pozitivni i uski rubovi znatno povećavaju višak LR-a.

Unatoč činjenici što se u meta analizi [1] izdvaja snažna sugestija da se definira minimum distance od 1 mm za negativne rubove kod BCS-om tretiranog invazivnog raka dojke, u praksi se susrećemo najviše s arbitrarno odabranim pragovima za rubove od 1, 2, 3, i 5 mm.

Iz rada [17] je razvidno, da su zahvaćeni rubovi nakon mastektomije znatno rjeđi (2,5%) nego poslije BCS-a, pri čemu je često presudna vrsta karcinoma radi kojega je poduzeta mastektomija. Tako je npr. utvrđen daleko veći postotak LR-a nakon operacije upalnog karcinoma dojke s uskim rubovima, u odnosu na neupalne tumore.

Pregledom nekih protokola, može se uočiti stav o izravnom utjecaju E i Pr receptora, Ki 67 i Her-2 statusa na razinu LR-a. Danas je bjelodano, da negativni kirurški rubovi ne garantiraju uvijek odsustvo rezidualnog karcinoma unutar dojke. Neke su histološke studije pokazale da se *dodatni* karcinom može naći u dojci u znatnoj proporciji žena usprkos adekvatnoj kirurškoj resekciji. Ipak negativni rubovi predviđaju da je opterećenje rezidualnim tumorom minimalno, te je vjerojatno da se potpuna kontrola može postići radioterapijom i sistemskom terapijom.

Prema protokolu [3] postotak pacijenata s LR kroz pet godina praćenja bio je 0% za tumore s negativni rubovima, uz 21% LR kod tumora koji su bili više nego fokalno pozitivni. Na drugoj strani, udaljene je metastaze imalo 14% pacijenata s negativnim rubom, naspram 32% onih, s fokalno pozitivnim rubovima.

Park CC i sur. [8] su izvjestili o LR nakon osam godina praćenja, pri čemu su pacijenti s negativnim ili uskim rubovima imali 7% LR-a, dok su oni s fokalno pozitivnim, ili ekstenzivno pozitivnim rubovima imali 14% – 27% LR-a.

Identičan postotak od 7% LR-a navode i *Freedmann i sur.* (9) kod pacijenata s negativnim rubovima od 2 mm, ali kroz period praćenja od deset godina.

Učestalost pozitivnih rubova odgovara tipu operacijskog postupka koji je najveći kod lumpektomije, a najmanji kod kvadrantektomije [10,11]. *Veronessi* tijekom 1994. godine izvješćuje o 16% pacijenata s pozitivnim rubovima iza tumorektomije.

O primjeni smrznutog reza (FSA) za procjenu kvalitete rubova, slijede kontroverzna izvješća. Ipak *Sauter ER i sur.* [12] navode vrlo visoki postotak senzitivnosti od 85% i specifičnosti od 96% smrznutih sekcija, uz tvrdnju da ispravna primjena ove metode može sniziti razinu re-ekscizija na 1/3 [3].

Obzirom na nedostatak konsenzusa u definiranju pozitivnog ruba, vrijednim prilogom toj raspravi smatram mišljenje *Schnitt-a SJ i sur.* [13] koji je smatrao da su rubovi pozitivni kada je bilo invazivni, bilo CIS prisutan na jednom ili više rubova, a uski rubovi su, kada su tumorske stanice prisutne na distanci < 1 ili na 1 mm od ruba. Na drugoj strani, u ovom protokolu, rub je bio negativan, ako je tumor bio prisutan na distanci > 1 mm od ruba uzorka.

Danas kako je poznato, postojanje tumorskih stanica na resekcijskim rubovima indikativno je za rezidualni tumor unutar dojke. Prema nekim autorima, rezidualni tumor je prisutan čak u polovici slučajeva (52,2%), kada su rubovi pozitivni, nakon čega logično slijedi re-ekscizija ili mastektomija [3].

Wazer DE i sur. (14) posebno su istraživali utjecaj EIC na kvalitetu rubova, i zaključili su da je rizik rezidualnog oboljenja povećan bez obzira na dob i marginalni status, kada je prisutan EIC. Inače se multifokalnost i EIC javljaju u brojnim radovima kao dva najvažnija čimbenika za LR. *Dixon JM i sur.* [15] izražavaju tvrdnju kako su EIC i pozitivni rubovi u korelaciji, ali imaju neovisan značaj za predviđanje LR-a.

Schnitt SJ [13] preporuča BCS onda, kada su rubovi histološki negativni, čak i uz prisutvo EIC, kao i za tumore koji su fokalno pozitivni, ali su bez EIC! Nasuprot tome, mastektomija i re-ekscizija su indicirane kada su rubovi više nego fokalno pozitivni, ili su fokalno pozitivni uz EIC. Većina smatra da radioterapija ne može kompenzirati inadekvatan kirurški postupak nakon BCS-a kod DCIS-a.

ONKOPLASTIČNI PRISTUP

Slab kozmetički rezultat nakon BCS-a neželjen je rezultat, osobito za mlađe žene. Stoga je onkoplastična kirurgija dojke novi koncept u kirurškom liječenju tumora dojke, temeljen na kombinaciji BCS-a i plastičnog kirurškog postupka, a sve u cilju postizanja što boljeg kozmetičkog rezultata.

Praćenjem statusa kirurških rubova u pojedinim studijama, pokušalo se procijeniti onkološka sigurnost postupka [16]. Sigurnost je potencirana većom širinom ekscidiranog dojčanog tkiva i tako postignutim negativnim rubovima. Ujedno ispravljaju se eventualni deformiteti nastali na disproporciji tumora i dojke, najčešće primjenom autolognog tkiva. Dakle, kirurški rubovi su u neku ruku markeri za rezidualno oboljenje kod procjene onkološke sigurnosti BCS-a.

U većini studija o onkoplastičnoj kirurgiji, pacijenti su obično selekcionirani prema lokalizaciji tumora (npr. tumor lokaliziran u donjim kvadrantima). Ipak možemo reći, da se danas pacijenti s tumorima svih lokalizacija u dojci podvrgavaju onkoplastičnom postupku, pri čemu se postizanjem širih negativnih kirurških rubova konsekventno povećava i onkološka sigurnost postupka [16].

Autori, *Raja MAK i sur.* [17] izvještavaju tako o svega 3% recidiva nakon ovakvih postupaka kroz 5-godišnje praćenje.

KIRURŠKI RUBOVI KOD INVAZIVNOG RAKA DOJKE

Brojni protokoli potvrđuju da su pacijenti s uskim i negativnim rubovima imali niski postotak recidiva, što će reći da su pacijenti s takvim rubovima podjednako dobri kandidati za BCS. Ova se indikacija ne bi mogla primijeniti na pacijente s ekstenzivno zahvaćenim rubovima kod invazivnog raka dojke, koji su ponajviše kandidati za re-eksciziju. Ta je razlika u istostranom recidivu (IBR) nakon pet godina praćenja za sve pacijente s negativnim rubovima bila 2%, naspram 16% IBR kod pacijenata s pozitivnim rubovima u protokolu [18]. Dakako da postoje u literaturi i drugačiji rezultati. Kada se razmatraju uski rubovi (do 2 mm) i negativni rubovi, literatura pokazuje slične rezultate tj. isti niski postotak LR kroz deset godina praćenja [14].

Danas je zahvaljujući sustavnoj kvalitativnoj valorizaciji kirurških rubova nakon BCS-a postotak LR u stalnom padu i iznosi < 10% kroz deset godina, pri čemu prosječno 90% pacijenata podvrgnutih BCS-u svoj kozmetički rezultat smatraju odličnim ili dobrim [19]. To ne znači da je postignut konsenzus na pitanju što predstavlja adekvatan kirurški rub, što najbolje potvrđuju različiti postoci re-ekscizija u različitim protokolima.

Voditeljica protokola [19] tvrdi, da je invazivni, rezidualni rak dojke prisutan kod 32% – 63% žena s klinički i mamografski unicentričnim tumorima, bez obzira da li se radilo o eksciziji bilo s pozitivnim ili negativnim rubovima. Ovakav stav je potvrđen i u jednoj multiploj patološkoj studiji, a rezultati iste su govorili u prilog mastektomiji, kao superiornoj metodi, naspram BCS-a.

Promatrano sumarno, rezultati brojnih protokola u kojima je određivan utjecaj statusa rubova na rizik LR-a su slijedeći [18]:

- a) konačno negativni rubovi – 5/god. praćenja/ rizik LR je bio 2-7%
- b) konačno uski rubovi – 5/god. praćenja/ rizik LR je bio 2-11%
- c) konačno pozitivni rubovi – 5/god.praćenja /rizik LR je bio do 22%

Autori protokola [9] su objavili da pacijenti s konačno negativnim rubovima nakon re-ekscizije imaju isti niski rizik LR-a kroz deset godina, kao i pacijenti s inicijalno negativnim rubom.

Međutim, stoje i upozorenja, kako je nužno u mnogim slučajevima razmotriti prisustvo DCIS kao značajnog prediktora rezidualnog oboljenja. Osim toga, indikaciju za re-eksciziju treba evaluirati selektivno, dakle, individualno.

RASPRAVA

Danas je bjelodano da negativni kirurški rubovi ne garantiraju uvijek odsutnost rezidualnog karcinoma unutar dojke! Neke su histološke studije pokazale da se „dodatni“ karcinom može naći u dojci u znatnoj proporciji žena usprkos adekvatnoj

kirurškoj resekciji. Negativni rubovi predviđaju da je zapravo opterećenje rezidualnim tumorom minimalno, te je vjerojatno, da se to može kontrolirati radioterapijom i sistemskom terapijom.

U paleti poštenih kirurških pristupa vezanih uz kirurgiju raka dojke nižeg stupnja, izdvaja se jedan jasan i prihvatljiv stav, kako je u konzervativnom kirurškom tretmanu ranog raka dojke kvadrantektomija s radioterapijom, uz biopsiju čvora stražara s ili bez aksilarne limfadenektomije, izrazito povoljan i vrlo siguran postupak. Sama pravilno odabrana operacijska tehnika omogućuje onkološku sigurnost, te bolji psihološki i kozmetički rezultat, više nego mastektomija. Posebno se za ovakav pristup zalaže Milanska II studija iz koje je evidentan niski postotak pacijenata s pozitivnim rubovima tretiranih kvadrantektomijom (4%) naspram 16% pozitivnih rubova kod pacijenata s lumpektomijom. Također se u ovom prikazu ukazuje na neke pogreške kod uzimanja uzoraka, pa su tako mogući [18]:

a) neregularni uzorci b) nepregledana čitava površina c) diskontinuitetno širenje karcinoma u periferiju tumora

U svemu je čini se iznimno važna suradnja kirurga i patologa, pri čemu patolog mora dobiti ne samo dobro označen preparat, već i prikladne kliničke i radiološke podatke. Uzorak mora biti poslan kao intaktan, korektno orijentiran.

Za nepalpabilne lezije uzorak treba biti popraćen radiografskim nalazom. Jedna od najraširenijih metoda identifikacije rubova predložena od *Fishera*, jest markiranje ruba uzorka bojom. Međutim, metoda ima i nedostatke, jer boja može „skliznuti“ i razliti se na onaj dio uzorka koji nije predmet pretraživanja.

U studiji [10] precizno je iznešeno prosječno vrijeme pojave recidiva nakon BCS-a od 42,7 mjeseci i to: 43,8 mjeseci za pacijente s tumorektomijom i 37,0 mjeseci za pacijente s segmentektomijom. Nedvojbeno je dokazano da je šira ekscizija prije radioterapije (npr. kvadrantektomija) nosila manju vjerojatnost recidiva.

Holland i sur. [20] iznose u vlastitoj studiji gradacijski pad tumorskih fokusa s povećanjem odmak od primarnog tumora, ali i upozorenje, kako negativni kirurški rub ne znači uvijek i odsustvo tumorskih stanica u preostalom tumoru dojke, kao što niti pozitivan rub ne znači uvijek veliko tumorsko opterećenje. Ovakvi su zaključci na tragu *Veronezijeve*g razmišljanja.

Sporna je zapravo definicija negativnog ruba!

Tako u Americi za 46% onkologa negativan rub je onaj, gdje tumorske stanice ne dodiruju obojenu površinu, za 29% onkologa tumorske stanice ne smiju biti u prostoru od 2 mm od obojene površine, a za 15% onkologa tumorske stanice moraju biti na distanci od najmanje 5 mm ili više, od obojene površine [19].

U Institutu Gustave Roussy zahtjevalo se, da rubovi budu najmanje 2 cm široki, što je rezultiralo s 7% LR-a.

Prema NSABP (B-06) protokolu, negativni je rub jedino onaj, ukoliko tumorske stanice ne dotiču površinu obojenu tintom.

Evidentne su također razlike u količini i ekspoziciji zračenja dojke s tumorima I. i II. stupnja. Van Limbergen [21] je utvrdio još 1987. godine da doza zračenja za čitavu dojkicu od 6.500 cGy za ovako male tumore, osigurava 100%-tnu kontrolu bolesti, ali je estetski rezultat bio izrazito loš!

Ono što posebno upada u oči u studiji [10] jest zaključak, da u nedostaku dugotrajnih randomiziranih studija, minimalna ekscizijska biopsija (lumpektomija) prije radioterapije **treba biti izostavljena!!**

Kirurg mora imati za cilj izvesti dovoljno široku lokalnu eksciziju koliko je to moguće, a koja je kompatibilna s prihvatljivim kozmetičkim rezultatom. U isto vrijeme kirurg treba voditi računa i o dobi pacijenta, zajedno s morfologijom i biologijom tumora. Danas je trend u suvremenoj kirurgiji dojke, aplikacija principa onkoplastične kirurgije, čime se osiguravaju dva temeljna postulata: a) dovoljno radikalna onkološka operacija i b) zadovoljavajući kozmetički rezultat.

Naravno da je nezaobilazan respekt svakog kirurga prema multifokalnosti koja je karakteristična za DCIS. Sileverstein MJ [22] objavljuje, kako se kod DCIS postiže odlična lokalna kontrola bez iradijacije, onda kada je širina ruba najmanje 10 mm, bez obzira na stupanj i veličinu tumora, kao i na komedonekroze. Nikako se pri tome ne smije zanemariti pozitivan utjecaj umjerenih doza zračenja nakon BCS-a.

Među rijetkim randomiziranim studijama, neke su pokazale smanjenje LR nakon primjene radijacije i sistemske terapije, pogotovo je to bilo evidentno kod pacijenata s fokalno pozitivnim rubovima.

U studiji [11] spominju se već ranije poznati rezultati *Veronezija*, koji je imao svega 3% LR nakon poduzete kvadrantektomije i radioterapije kod malih tumora, naspram znatno višeg postotka recidiva kod manje radikalnih ekscizija. Kvadrantektomija nudi gotovo u pravilu povoljan kozmetički rezultat, ukoliko je tumor lokaliziran u gornjem vanjskom kvadrantu dojke.

Smatra se općenito da recidiv nije pod kontrolom ukoliko se ne može riješiti konverzijom u mastektomiju. I ovdje se kao prediktori recidiva navode: veličina tumora, dob, LVI te EIC.

Učestalost rezidualnog karcinoma nakon re-ekscizije ili mastektomije kod DCIS, čini se, da je veća nego kod invazivnog oboljenja, pri čemu je bitan utjecaj fenomena EIC.

Pacijenti kod kojih nije utvrđena LVI u, ili oko tumora, smatrani su izrazito pogodnima za konzervativni kirurški tretman. Žene mlađe od 50 godina s LVI smatraju se pogodnima za konzervativni tretman, samo ako je tumor promjera do 1 cm. Tamo gdje nije ispunjen ovaj kriterij predložena je jednostavna mastektomija.

Selekcija pacijenata za adjuvatnu sistemska terapiju je određena prema Nottinghamskom prognostičkom indeksu.

Poštedna kirurška terapija bi trebala dokazati identičnost u preživljenju u usporedbi s mastektomijom, obzirom da preživljenje ovisi o prisustvu ili odsustvu

udaljenih metastaza [11]. Ipak među brojnim prediktivnim čimbenicima LR-a čini se, da je veličina tumora kao varijabla, najrazličitije tumačena.

Unatoč pragmatičnoj podjeli pozitivnih rubova na poznate dvije podvrste (fokalno pozitivni i više nego fokalno pozitivni) u praksi je situacija mnogo kompleksnija i nije uvijek podložna ovoj shemi. Naime, neki su tumori dobro ograničeni, dok drugi pokazuju infiltrativan rast. Tome treba pridodati već ranije spominjane, ekstenzivnu peritumorsku invaziju limfnog tkiva, te EIC. U takvim okolnostima evaluacija rubova je osobito izazovna za patologa, jer se tu infiltrira elemenat multifokalnosti, čak do u 30% slučajeva. Moguće su teškoće u interpretaciji i to u slučajevima invazivnog lobularnog karcinoma, bez diskretne mamarne lezije.

Koliko je EIC (među ostalima) snažan prediktor LR-a najbolje govori podatak *Schnitta i sur.* [23], koji su kod 30 pacijenata s EIC pozitivnim tumorima tretiranim s BCS-om, otkrili LR u 50% pacijenata s više nego fokalno pozitivnim rubovima.

Konačno, trijažom prediktivnih čimbenika LR-a nakon BCS-a, autori [11] u prvi plan ističu mlađu životnu dob pacijenta i LVI, iza čega odmah slijedi EIC. Zanimljivo je da u slučajevima nekontroliranog i agresivnog recidiva (kod ukupno 15 bolesnica iz istog protokola) nije bila moguća konverzija u mastektomiju.

Podaci Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82) također potvrđuju, da lokalni tretman prije nego sistemski, ima veliki utjecaj na LR.

Konačno, unatoč brojnim naglascima u literaturi na važnost statusa kirurških rubova, postoje u novije vrijeme publikacije u kojima se smatra da je učinak istih precijenjen, pogotovo u slučaju adekvatne primjene adjuvantnog liječenja i radioterapije [24]. Eksperti iz Sloan Kattering Centra preporučuju da se konačno zanemari „sveto pravilo“ širine pojedinačnog ruba, kao univerzalno pravilo za sve pacijente, nakon čega bi se nadovezale re-ekscizije. Uz sve to, re-ekscizija može izazvati brojne posljedice. Ona povećava razinu postoperacijskih infekcija, odlaže primjenu adjuvantnog liječenja, povećava vjerojatnost slabog kozmetičkog rezultata, povećava medicinske troškove, a u konačnici, deprimira pacijente i dovodi ih katkada u situaciju da sami predlože mastektomiju.

Tako je marginalni status u posljednje vrijeme postao u najmanju ruku *kontroverzan*. Stoga su posve opravdani zahtjevi za standardizacijom kirurških postupaka, kao najvažnijih čimbenika u smanjenju postotka LR-a na otprilike 1% godišnje. Vjerojatnost nalaza tumorskih stanica opada s rastom udaljenosti od tumora i upravo se te rezidualne stanice smatraju ishodištem fokalnog recidiva.

U studiji [24] marginalnom se statusu ipak pripisuje određen prognostički značaj, pogotovo u bolesnika tretiranih samo operacijom, dočim je u slučaju operaciji pridodane radioterapije, taj učinak manje jasan i vjerojatno precijenjen. Isti autori navode i optimum širine ruba od 2 mm kako za DCIS, tako i za invazivni rak dojke, pod uvjetom da je kod tih pacijenata kasnije provedena adjuvantna radioterapija.

ZAKLJUČAK

Za kvalitetu kirurškog liječenja tumora dojke unatoč razlikama u brojnim protokolima, status kirurških rubova ima ogromno prognostičko značenje kod svih žena, liječenih od invazivnog raka dojke.

Iz istih razloga, bila bi posebno važna standarizacija kirurških rubova, a što još uvijek nije postignuto. Količina LR-a je povezana s statusom ruba, ali ne i njegovom širinom.

Ocjenjujući količinu re-ekscizata nakon BCS-a, nužno je pored kvalitete resekcij-skog ruba uzeti u obzir i druge čimbenike poput EIC, LVI, te multicentričnu, odnosno multifokalnu disperziju tumora.

Radioterapija čitave dojke, plus boost doza, pokazala se najvažnijom procedurom u poboljšanju lokalne kontrole, nakon ekscizije tumora.

Važna i otegotna okolnost u formiranju zaključaka jest nedostatak randomiziranih studija, koje bi opravdale kirurško postupanje uz preciznu razinu LR.

Literatura

- [1] HOUSSAMI N, MACASKILL P, MARINOVICH ML, DIXON JM, IRWING L, BRENNAM ME, SOLIN LJ. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *EJC* 46:(2010);3219-3232.
- [2] FAJDIĆ J. Međunarodni dogovor o kirurgiji raka dojke s očuvanjem dojke – da li su medicinske kontraindikacije glavni razlog da se u nekih bolesnica ova metoda ne primjenjuje? Znanstveni sastanak Bolesti dojke, Zagreb, 2009;131-142.
- [3] ATALIOTTI L, DISTANTE V, BIANCHI S, ORZALESI L. The importance of resection margins in conservative surgery. *Early Breast Cancer. Sec ed.*, 2006;381-388.
- [4] FERON JG, NGUYEN A, BEZU C, ANTOINE M, DARAI E, COUTANT C, ROUZIER R, UZAN S. Interest in cavi ty shaving in breast conservative treatment does not depend on lumpectomy technique. *The Breast* 20(2011):358-364.
- [5] NEUSCHATZ AC, DiPETRILLO T, STEINHOFF M, SAFAI H, YUNES M, LANDA M et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of breast. *Cancer* 94:2002;1917-24.
- [6] HEWES JC, IMKAMPE A, HAJI A, BATES T. Importance of routine Cavity Ampling in breast conservation surgery. *Br J Surg* 2009;96:47-53.
- [7] ROWELL NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *The Breast* 19 (2010);14-22.
- [8] PARK CC, MITSUMORI M, NIXON A et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiatio therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systematic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18:2000;1668-75.
- [9] FREEDMAN G, FOWBLE B, HANLON A et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by a adjuvant systematic therapy. *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 1999;44:1005-15.

- [10] NAMETALLAH A, GHOSSEIN MD, SEYMOUR A et al. Importance of Adequate Surgical Excision Prior to Radiotherapy in the Local Control of Breast Cancer in patients Treated Conservatively. *Arch Sur* 127:1992;411-415.
- [11] SIBBERING DM, GALEA MH, MORGAN DAL, ELSTON CW, ELLIS IO, ROBERTSON JFR, BLAMEY RW. Safe Selection Criteria for Breast Conservation Without Radical Excision in Primary Operable Invasive Breast Cancer. *European Journal of Cancer* Vol. 31 A/1995;2191-2195.
- [12] SAUTER ER, HOFFMAN JP, OTTERY FD et al. Is frozen section analysis of reexcision lumpectomy margins worthwhile? *Cancer* 1994;73:2607-26.
- [13] SCHNITT SJ, CONNOLLY JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol* 98(1):1992;125-137.
- [14] WAZER DE, SCHMIDT-ULRICH RK, RUTHAZER R et al. Factors determinnig outcome for breast-conserving irradiation with margin-deicted dose excalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:1998:851-858.
- [15] DIXON JM. Histological factors predicting breast recurrence following breast conserving therapy. *Breast* 2:1993;197.
- [16] KAUR N, PETIT JY, RIETJENS M, MAFFINI F, LUINI A, GATTI G, REY CP, URBAN C, DE LORENZI. Comparative Study of Surgical Margins in Oncoplastic Surgery and Quandrantectomy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. Vol 12(7):2005;1-7.
- [17] RAJA MAK, STRAKER VE, RAINSBURY RM. Extending the role of breast-conserving surgery by immediate volume replacement. *Br J Surg* 84:1997;101-5.
- [18] LUINI A, ROSOSCHANSKY J, GATTI G et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Treat* 113:2009;397-402.
- [19] MORROW M. Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture? *Expert Rev Anticancer Ther* 8(8) 2008; 1193-1996.
- [20] HOLLAND R, SOLKE H, VELING SHS, MRVUNAC M, HENDRIKS JHCL. Histologic multifocality of TIS, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56:1985;979-990.
- [21] VAN LIMBERGEN E, VAN DEN BOGAERT W, VAN DER SCHUEREN E, RINDERS A. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer: analysis of patients and treatment pRmewters and local control. *Radiother Oncol* 8. 1987;1-9.
- [22] SILVERSTEIN MJ, LAGIOS MD. GROSHEN S et al. The influence of margin with on local control of ductal carcinoma in situ of breast. *N Engl J Med* 340:1999;1455-61.
- [23] SCHNITT SJ, ABNER A, GELMAN R et al. The releationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurence in patients with breat cancer treated with breast-conseving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74:1994;1746-1751.
- [24] DUNST J, DELLAS K. Margins! Margins. Margins? How Important Is Margin Status in Breast –PresBreast Care 6:2011,359-362.Conserving Therapy?

SLIKOVNE METODE U KLINIČKOJ PRIMJENI

MOLEKULARNE SLIKOVNE PRETRAGE RADIONUKLIDIMA U BOLESNICA S RAKOM DOJKE – DOSTIGNUĆA I PERSPEKTIVE

Antonija Balenović¹, Sunčica Andreja Rogan¹, Sunčana Divošević¹,
Darijo Radović²

¹PET/CT Centar Zagreb, Poliklinika Medikol

²PET/CT Centar Split, Poliklinika Medikol

Sažetak

Molekularne slikovne metode osim pouzdane procjene proširenosti bolesti omogućavaju i praćenje učinka liječenja u različitim tkivima zahvaćenim malignom bolesti. Novi cilj slikovnih metoda je prepoznati neučinkovito liječenje u samom početku, što za dijagnostičare i kliničku praksu znači utvrditi točne kriterije koji ukazuju na terapijski učinak kako bi se temeljem slikovnog nalaza mogle donositi pouzdane kliničke odluke. Osim ¹⁸F-FDG-PET/CT-a, zadnjih godina razvili su se i drugi, specifičniji PET radiofarmaci, koji mogu pojasniti narav i tijek bolesti, te učinak liječenja. PET radiofarmaci omogućili su vizualni prikaz biološke i kliničke raznolikosti u bolesnica s rakom dojke, ali njihova praktična primjena je još uvijek ograničena i evaluirana samo za specifične kliničke dileme. Uloga FDG-PET/CT-a u bolesnica s rakom dojke je proširena i standardizirana u različitim kliničkim okolnostima.

Ključne riječi: pozitronska emisijska tomografija; rak dojke; slikovne metode

1. UVOD

Rak dojke i nadalje je najčešći tumor u žena, čije liječenje i prognoza ovise o biološkim karakteristikama tumora i o stadiju bolesti. Obzirom da je rak dojke vrlo heterogena skupina bolesti temelj liječenja je točan patohistološki i molekulski profil karcinoma koji objašnjava biološku i kliničku raznolikost primjećenu tijekom praćenja ovih bolesnica. Molekularne slikovne metode, osim pouzdane procjene proširenosti bolesti, omogućavaju i praćenje učinka liječenja u različitim tkivima potencijalno zahvaćenim ovom bolesti, te su omogućile i vizualni prikaz te bioraznolikosti [1]. Metastaze raka dojke u različitim organima ne moraju pokazivati isti odgovor

na terapiju, nadalje zahvaćene regije često nisu niti dostupne histološkoj analizi, niti se rani učinak liječenja može pouzdano pratiti morfološkim slikovnim metodama. Novi cilj slikovnih metoda je prepoznati neučinkovito liječenje u samom početku liječenja. Za dijagnostičare i kliničku praksu to je značilo utvrditi i ujednačiti točne kriterije koji ukazuju na terapijski učinak kako bi se temeljem slikovnog nalaza mogle donositi i pouzdane kliničke odluke. Osim pozitronske emisijske tomografije s ^{18}F -fluorodeoksiglukozom (FDG), zadnjih godina razvili su se i drugi specifičniji PET radiofarmaci za istraživanje različitih ciljnih molekula kod tumora dojke, kao što su estrogenski receptor (ER), herceptin (HER2), integrin i angiogenetski faktori, a koji mogu pojasniti tijek bolesti i učinak liječenja [2].

2. PET RADIOFARMACI

Poznato je da su pozitronski emiteri koji se upotrebljavaju u PET dijagnostici izotopi vrlo kratkog poluvremena raspada ($^{15}\text{O} = 2.04 \text{ min}$; $^{13}\text{N} = 9.97 \text{ min}$; $^{11}\text{C} = 20.3 \text{ min}$), pa iako se upravo ovi izotopi mogu lako vezati u različite kemijske spojeve i tako prikazati različite metaboličke funkcije i bioprocese, ipak unazad pet godina njihov se doprinos u kliničkoj praksi pokazao vrlo ograničen vremenskom fizikalnom osobinom. Kratkoživući izotopi nedostupni su izvan manjeg broja centara gdje se ciklotronski proizvode, pa je stoga nemoguće uključiti veliki broj bolesnika s različitim parametrima koje je potrebno znanstveno verificirati.

Porastao je broj kliničkih studija s radiofarmacima na bazi izotopa ^{18}F , koji ima značajno duže poluvrijeme raspada (109.7 min), kao što su ^{18}F - β -estradiol (FES) za ekspresiju estrogenskih receptora, ^{18}F -galacto-RDG za angiogenezu, ^{18}F -fluoromisonidazol (FMISO) za hipoksiju i ^{18}F -deoksifluorotimidin (FLT) za analizu DNA sinteze i stanične proliferacije. Međutim, unatoč velikom optimizmu koji je vladao obzirom na potencijalne mogućnosti ovih novih radiofarmaka prije nekoliko godina, kada su referirane mogućnosti i nove strategije, niti jedan od ovih RF nije zauzeo ni približno mjesto FDG-a, nespecifičnog metabolita kojim analiziramo metabolizam glukoze u tumoru [3].

Klinički značaj statusa estrogenskih hormonskih receptora (ER) je poznat, a radiofarmak ^{18}F - β -estradiol (FES) omogućava prikaz estrogenskih receptora u primarnom tumoru, limfnim čvorovima ukoliko su zahvaćeni tumorom i u udaljenim metastazama, praćenje odgovora na hormonsku terapiju i prikaz heterogenosti ekspresije ER u različitim metastatskim sjelima. Novije studije su pokazale visoku osjetljivost za detekciju koštanih metastaza, međutim vrlo slabu za detekciju jetrenih metastaza, radi izraženog fiziološkog metabolizma u jetri. Akumulacija FES-a u metastazama pokazala se vrlo varijabilnom (SUVmax vrijednosti u rasponu od 1.2-18.8), a u gotovo polovice bolesnika s pozitivnim ER utvrđeno je istovremeno postojanje i FES-pozitivnih i FES-negativnih metastaza. Metoda se pokazala korisna u

ciljanoj skupini bolesnica s ER pozitivnim primarnim tumorom, a kod kojih je konvencionalnim slikovnim metodama registriran dvojbena nalaz. FES-PET je u oko 90% njih razjasnio status bolesti, a u gotovo polovice ovih bolesnica doveo do promjene plana liječenja [4]. FES-PET studije su i dalje ograničene na manji broj bolesnica (do 50), a nema još jasnog konsenzusa oko kriterija za interpretaciju nalaza, obzirom da je potrebno evaluirati brojne čimbenike koji utječu na akumulaciju radiofarmaka, kao što su postmenopausalni status, serumske vrijednosti estradiola ili ranije hormonsko liječenje.

Studije ispitivanja angiogeneze i mjerenja prokrvljenosti su također još u istraživanju. Ranije je potvrđeno da su tumori s visokom razinom akumulacije glukoze, a istovremeno slabom perfuzijom imali izrazito slab odgovor na terapiju i obrnuto, te da u bolesnica s pozitivnim odgovorom na terapiju već početkom liječenja dolazi do pada prokrvljenosti u tumoru, što je značajan prognostički čimbenik za procjenu odgovora na liječenje. Rezultati istraživanja slikovnog prikaza angiogeneze pomoću galacto-RDG-PET-a i VEGF-PET-a usmjereni su ciljano na specifične komponente koje su sastavni dio krvnih žila (integrini, VEGF – *vascular endothelial growth factor receptor*), također nisu još zaživjeli u svakodnevnoj kliničkoj primjeni. Nešto značajnija aktivnost bila je na području ispitivanja hipoksije, koja se istražuje kod brojnih tumora, pa tako i karcinoma dojke. Osim što je hipoksija povezana s rezistencijom na kemoradioterapiju, smatra se i glavnim faktorom za aktivaciju signala genskih regulatornih mehanizama koji dovode do metastaziranja tumora. Najviše kliničkih spoznaja i nadalje se odnosi na radiofarmak ^{18}F -fluoromisonidazol (FMISO), koji se sve češće primjenjuje i pojavljuje u studijama planiranja radioterapije, u kojima se informacija o metabolizmu dobivena PET studijama koristi za PET konturiranje ciljnog terapijskog volumena [2].

Studije s FLT-om omogućavaju prikaz redukcije stanične proliferacije, što je najraniji pokazatelj uspješnog liječenja. Utvrđeno je da akumulacija FLT-a korelira s vrijednošću tumorskog markera, veličinom tumora i odgovorom na terapiju, ali ipak nije samo u korelaciji s proliferacijskim indeksom tumora, nego ovisi o razini ATP-a i o vremenu koje je proteklo od injiciranja do snimanja. Iako se ranije pretpostavilo da vrijeme od 60 minuta nakon injiciranja nije dostatno za registraciju funkcije proliferacije, pa su studije dizajnirane sa značajnom duljim vremenom, novije studije ipak su ograničene na vrijeme od 60 minuta, koje je uobičajeno za PET snimanja s izotopom ^{18}F i organizaciju rada PET odjela. Sniženje akumulacije FLT-a za 50% već nakon 1 ciklusa docetaxela uz osjetljivost 85% i specifičnost 80% ukazuje na pozitivan odgovor na kemoterapiju. [5] FLT se može i nespecifično akumulirati u nekim benignim lezijama, pa radi kompleksne interpretacije akumulacije FLT-a, uloga FLT-a još uvijek nije u potpunosti etabliрана.

3. ULOGA FDG-PET/CT-a

Poznato je da je FDG analog glukoze, koji ulazi u stanicu uz pomoć transportnih proteina (Glut-1 do Glut-4), u stanici se uz pomoć enzima heksokinaze fosforilizira i nastaje 2-FDG-6-fosfat koji se dalje ne metabolizira, nego se pojačano nakuplja u tumorskim stanicama. Unatoč činjenici da je FDG nespecifičan spoj kojim je moguće prikazati metabolizam u različitim histološkim vrstama tumora, pa i različita benigna ili upalna stanja, FDG je još uvijek nezamjenjiv radiofarmak u dijagnostici i praćenju malignih bolesti dojke [6,7]. Upotrebljava se komplementarno s drugim slikovnim metodama (UZV, CT, MR).

Unazad nekoliko godina objavljene su brojne studije koje su se bavile analizom osjetljivosti i specifičnosti ove metode za procjenu proširenosti bolesti, učinka liječenja, te prediktivnim značenjem vrijednosti SUV indeksa, kao i značenjem promjene vrijednosti SUV indeksa tijekom sistemskog liječenja [8,9].

Temeljna slikovna metoda za prikaz aksilarnih limfnih čvorova je ultrazvuk. FDG-PET se u svim do sada učinjenim studijama pokazao slabe i nezadovoljavajuće osjetljivosti (od 18% do 70%), osobito za čvorove manje od 5 mm, uz relativno dobru specifičnost (od 80% do 95%). Sentinel biopsija je i nadalje pouzdanija metoda za detekciju metastatskih čvorova aksile [10].

Prema brojnim novijim studijama, FDG-PET/CT se preporuča za inicijalnu procjenu proširenosti bolesti, dakle prije odluke o liječenju, jer pouzdanije od ostalih metoda registrira izvanaksilarne limfne čvorove (mamarne-intraparenhimske, in-fraklavikularne, intrapektoralne, kontralateralne aksilarne, medijastinalne i čvorove uz internu mamarnu vaskulaturu), što je u oko 8% do 20% bolesnica dovelo do promjene plana liječenja. Otkriće metastatskih limfnih čvorova u ovim regijama utječe na TNM klasifikaciju bolesnica, ali i na plan liječenja, osobito kod planiranja ciljnog volumena radioterapije, a često znači i indikaciju za agresivnije sistemsko liječenje [11]. Zanimljivo je da su za razlikovanje malignih od benignih limfnih čvorova u aksilarnoj regiji *cut-off* vrijednost SUVmax indeksa bile u rasponu od 1.2 do 2.5. Raspon vrijednosti SUV indeksa u metastatskim limfnim čvorovima raka dojke može biti od 1.5 do iznad 10.0, ali prosječno je iznad 5.0.

Uspješnost detekcije udaljenih metastaza ovisi o vrsti metastaza. FDG-PET/CT se pokazao specifičniji za detekciju koštanih metastaza od scintigrafije kosti, međutim nešto manje osjetljiv za sklerotične lezije. Budući da se scintigrafijom kosti češće mogu registrirati lažno pozitivni nalazi (do oko 30%) nego je to slučaj s FDG-PET-om (do 10%), preporuča se bolesnice s nejasnim scintigrafskim nalazom uputiti na FDG-PET/CT umjesto ranijih godina na dodatnu obradu CT-om ili MR-om.

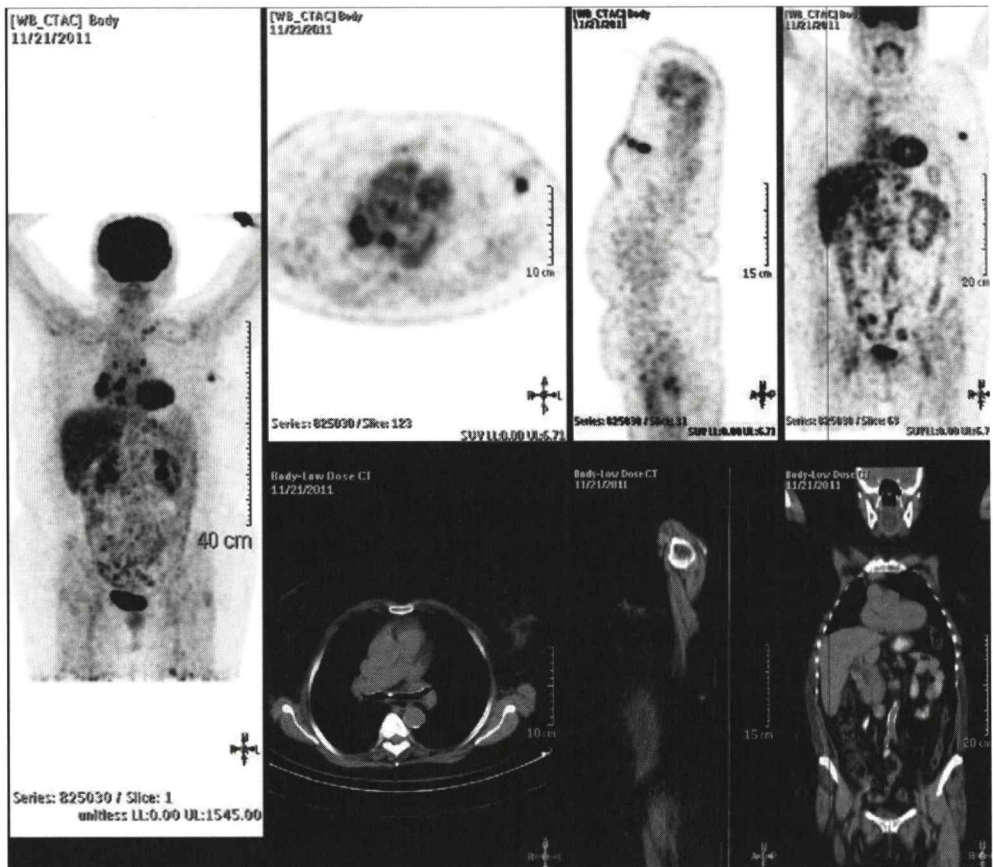
FDG-PET/CT nije dovoljno osjetljiva metoda za detekciju metastaza manjih od 10 mm u jetri i plućima, ali se i u ovih bolesnica sa suspektim nalazom nakon konvencionalne obrade preporuča u inicijalnoj obradi, dakle prije početka liječenja učiniti FDG-PET/CT.

Vrijednosti SUVmax indeksa u primarnom tumoru verificirane na bazičnom PET nalazu pokazale su se i kao dobar predskazatelj agresivnosti bolesti. Više vrijednosti indeksa statistički su značajno povezane s negativnim nalazom ER-a, višim histološkim stupnjem, zahvaćenošću aksile te općenito s ostalim negativnim prognostičkim čimbenicima. Novijim studijama ipak je utvrđena povezanost visokih vrijednosti SUV indeksa i statusa receptora (ER negativni ili PR negativni tumori, te trostruko-receptor negativni tumori), koja je u ranijim studijama bila negirana. U bolesnica sa SUV indeksom u primarnom tumoru ili metastatskim sijelima većim od 20.0 značajno je skraćeno preživljenje [12,13].

Nadalje, sve više značaja posvećuje se korisnosti FDG-PET-a za vrlo rano praćenje učinka sistemske terapije. Pokazalo se da je pad vrijednosti SUVmax indeksa već nakon prvog ciklusa kemoterapije i kod FDG-PET-a značajan prognostički faktor. Smanjenje vrijednosti SUV indeksa veće od 50% smatra se dobrim terapijskim odgovorom i pozitivan je prognostički čimbenik konačnog ishoda liječenja, a redukcija metabolizma koja je manja od 15% ukazuje na neučinkovitost liječenja i lošu prognozu u ovih bolesnica.

6. ZAKLJUČAK

Molekularne slikovne metode imaju važnu ulogu za pouzdanu procjenu proširenosti bolesti i praćenje učinka liječenja u različitim tkivima zahvaćenim bolesti. Novi cilj koji se nametnuo pred slikovne metode jest što ranije prepoznati neučinkovito liječenje, što za dijagnostičare i kliničku praksu znači utvrditi točne kriterije za interpretaciju nalaza koji ukazuju na terapijski učinak, kako bi se temeljem slikovnog nalaza mogle donositi pouzdane kliničke odluke. Osim ^{18}F -FDG-PET/CT-a, zadnjih godina razvili su se i drugi PET-radiofarmaci koji mogu pojasniti tijek bolesti i učinak liječenja, ali njihova praktična primjena ograničena je samo za specifične kliničke dileme. PET metode omogućile su vizualni prikaz biološke i kliničke raznolikosti u bolesnica s rakom dojke, ali FDG-PET/CT i dalje je standard u dijagnostici ovih bolesnica. Danas se sve više koristi i u inicijalnoj procjeni, osobito kod viših stadija bolesti bolesnica s rakom dojke.



SI.1. Bolesnica upućena na PET radi UZV-om registriranog uvećanog limfnog čvorova lijevo supraklavikularno (vel. 10x7mm) u kojem su citološki verifirirane maligne epitelne stanice tipa adenokarcioma. Tri godine ranije operirana radi karcinoma desne dojke, učinjena segmentektomija, provedena radiokemoterapija. FDG-PET/CT-om registrira se nekoliko čvorova lijevo supraklavikularno (SUVmax=4.5), ali i brojni uvećani medijastinalni čvorovi intenzivnog metabolizma (SUVmax=8.8) koji ukazuju na sekundarizam. Registrirana i dva čvora u lijevoj dojci retromamilaro vel. do 13 mm, intenzivnog metabolizma (SUVmax= 2.7- 5.1), ukazuju na maligne promjene. Desna dojka bez metaboličkih znakova maligne bolesti.

Literatura

- [1] EDELHAUSER G, FUNOVICS M. Breast Cancer Treatment in the Era of Molecular Imaging. *Breast Care* 2008;3:409-414.
- [2] LEE JH, SUNDARARAJAN L, EUBANK WB, MANKOFF DA. PET Imaging of Breast Cancer: Beyond Standard FDG Studies. *Semin Breast Dis.* 2006;9:146-54.
- [3] BALENOVIĆ A, KUSIĆ Z. Pozitronska emisijska tomografija kod raka dojke-dostignuća i kliničke perspektive. Zbornik radova XVIII. znanstvenog sastanka "Bolesti dojke", HAZU, Zagreb 2008;3-9. ISBN 978-953-154-825-0.
- [4] VAN KRUCHTEN M, GLAUDEMANS AW, DE VRIES EF, BEETS-TAN RG et al. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma *J Nucl Med.* 2012;53(2):182-90.
- [5] CONTRACTOR KB, KENNY LM, STEBBING J, Rosso L et al. [18F]-3'-Deoxy-3'-fluorothymidine PET and breast cancer response to docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2011;17(24):7664-72.
- [6] National Comprehensive Cancer Network, 2010. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (<http://www.nccn.org/professionals/physician>)
- [7] AUKEMA T, STRAVER ME, VRANCKEN PEETERS MJ, RUSSELL NS et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *EJC* 2010;46:3205-3210.
- [8] KEAM B, IM SA, KOH Y, HAN SW et al. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2011;11:452.
- [9] ROBERTSON IJ, HAND F, KELL MR. FDG PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *The Breast* 2011;20:491-494.
- [10] VERONESI U, DE CICCIO C, GALIMBERTI VE, FERNANDEZ JR et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Annals of Oncology* 2007;18:473-478.
- [11] WALKER GV, NIIKURA N, YANG W, ROHREN E et al. Pretreatment Staging Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients With Inflammatory Breast Cancer Influences Radiation Treatment Field Designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]
- [12] BERNSDORF M, BERTHELSEN AK, WIELENGA VT, KROMAN N et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol.* 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
- [13] SANLI Y, KUYUMCU S, OZKAN ZG, IŞIK G et al. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors *Ann Nucl Med.* 2012 Feb 24. [Epub ahead of print]

ULOGA ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU BOLESTI DOJKE – NOVOSTI U ULTRAZVUČNOJ TEHNOLOGIJI I BI-RADS KATEGORIZACIJI

Boris Brkljačić¹, Gordana Ivanac¹, Renata Huzjan-Korunić¹, Igor Čikara²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica «Dubrava», Zagreb

Sažetak

Ultrazvuk (UZV) je primarno indiciran u dijagnostici patoloških promjena kod mlađih žena, te kao komplementarna metoda mamografiji kod žena s mamografski gustim dojka. Iako se ne može djelotvorno koristiti za screening karcinoma, ultrazvukom se mogu uočiti mnoge lezije u mamografski gustim dojka koje nisu vidljive na mamografiji. Pod nadzorom UZV moguće je izvesti preciznu punkciju ili biopsiju lezija u dojci. Jasno su definirane karakteristike malignih i benignih lezija, iako među njima postoji preklapanje. U kliničku praksu uveden je niz softwareskih poboljšanja, od kojih je posebno važan *compound imaging* i *harmonic imaging*. Posebno je značajna sonoelastografija, kojom je moguće razlikovati tvrdoću lezija u dojci.

Ključne riječi: ultrazvuk; dojka; karcinom

UVOD

Slikovne metode imaju ključnu ulogu u dijagnostici karcinoma i ostalih patoloških promjena dojke. Mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija se rutinski koriste u kliničkoj praksi u razvijenim zemljama. Svaka od navedenih metoda ima svoje indikacijsko područje, prednosti i mane, a kombinacijom ovih metoda moguće je postaviti točnu dijagnozu u najvećem broju slučajeva, te učiniti biopsiju dojke. Slikovne metode su također ključne u procjeni uspješnosti liječenja karcinoma, te detekciji rezidualnog ili recidivirajućeg karcinoma.

Od karcinoma dojke oboljevaju žene u razvijenim zemljama, gdje je najčešći maligni tumor žena (Europa, Amerika, Azija, Australija) i vodeći uzrok smrti žena u dobi od 35 do 54 godina. Sa starenjem povećava se rizik oboljevanja od karcinoma dojke. U Hrvatskoj danas preko 10% žena će oboljeti od karcinoma dojke tijekom ži-

vota. Vrsta liječenja i preživljavanje ovise o stadiju bolesti prilikom postavljanja dijagnoze, te o vrsti, odnosno invazivnosti tumora. Stoga je rano postavljanje dijagnoze izuzetno važno, kao i adekvatno liječenje. Vrijednost mamografskog screeninga je dokazana u smanjenju mortaliteta od karcinoma dojke u dobnoj skupini žena od 50-70 godina, a postoje i pokazatelji da se isti rezultati mogu postići i skriningom žena u dobi od 40-49 godina [1,2].

Ultrazvuk (UZV) ima veliki značaj u dijagnostici patoloških promjena kod mlađih žena (kod kojih su dojke u pravilu guste), te kao komplementarna metoda mamografiji kod žena s mamografski gustim dojkama i kod žena s mamografski otkrivenim lezijama. UZV je posebno korsitan za nadzor punkcija ili biopsija lezija u dojci. U dijagnostici dojke ispitivan je trodimenzionalni ultrazvuk, ali se nije etablirao kao metoda koju treba rutinski koristiti. Međutim vrlo su korisna softverska poboljšanja poput *compound imaginga* i *harmonic imaginga*. Sonelastografija pruža mogućnosti razlikovanja lezija u dojci na temelju njihove tvrdoće i sve se više koristi u kliničkoj praksi. Pod nadzorom ultrazvuka moguće je vršiti core i vakuumske biopsije, kao i citološke punkcije. U rijetko indiciranim slučajevima moguće je i minimalno invazivne metode liječenje karcinoma, poput radiofrekvencijske ablacije i krioblacije, primijeniti pod nadzorom ultrazvuka [3,4].

DIJAGNOSTIKA KARCINOMA DOJKE

Ciljevi u dijagnostici karcinoma dojke su:

1. Kod asimptomatskih žena slikovne metode se upotrebljavaju u probiru (screeningu) sa svrhom ranog otkrivanja karcinoma dojke. Jedina metoda koja je dokazano korisna za screening je mamografija. Smanjenje mortaliteta od karcinoma dojke za u prosjeku 25% je pokazano u brojnim studijama mamografskog screeninga. Danas se mamografski screening koristi u brojnim europskim zemljama na nacionalnoj i regionalnoj razini, a i u sve više tranzicijskih zemalja (Češka, Mađarska, Hrvatska, Slovenija). Ultrazvuk se ne smatra pogodnim za screening jer ne može pouzdano prikazati mikrokalcifikacije, koje se javljaju u preko 80% duktalnih karcinoma *in situ* (1-4). Međutim noviji radovi pokazuju da ciljani ultrazvuk, nakon mamografije, može prikazati mikrokalcifikacije u preko 70% bolesnika.

2. Kod klinički simptomatskih bolesnica, i kod pacijentica s abnormalnim nalazom pri screeningu, indicirana je dodatna obrada kako bi se lezija karakterizirala i otkile eventualne dodatne lezije. To obuhvaća dodatne mamografske projekcije, spot kompresiju, magnifikaciju, ultrazvučni pregled, MRI, perkutanu punkciju i/ili biopsiju [5]. MRI je posebno korisna za prikaz multicentričnog i bilateralnog karcinoma, za prikaz duktalnog karcinoma *in situ* koji se ne manifestira mikrokalcifikacijama na mamografiji, te za otkrivanje karcinoma u dojci kod metastaza u aksili bez tumora detektabilnog mamografijom ili ultrazvukom.

3. Kada je indiciran operacijski zahvat karcinoma slikovne metode se koriste za prijeoperativni staging, koji uključuje procjenu proširenosti tumora, prikaz ili isključivanje multifokalnosti ili multicentričnosti, te prisustva tumora u drugoj dojci, te procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova.

Mamografija ima visoku osjetljivost i prihvatljivu specifičnost za rano otkrivanje karcinoma dojke, i to je danas jedina prihvatljiva metoda koja se koristi u skriningu, sa svrhom da se otkriju suspektne tvorbe sa što većom osjetljivošću. Pri tom je važno uspoređivati mamografske nalaze s prethodnima i koristiti dodatne metode (poglavito ultrazvuk) kako bi se izbjegao veliki broj nepotrebnih biopsija. Treba imati na umu da preko 10% palpabilnih karcinoma nisu uočljivi na mamografiji, te da mamografski negativan nalaz nije dovoljan za isključenje maligniteta kod klinički simptomatske pacijentice [6-8].

ULTRAZVUK DOJKE

Ultrazvuk se preko 20 godina rutinski koristi u dijagnostici promjena u dojka-ma, a s napretkom tehnologije uloga UZV se povećava. Tehnološka poboljšanja UZV aparature omogućuju prikaz i razlikovanje struktura u dojci s vrlo visokom rezolucijom, a aparati najviše klase omogućuju i prikaz sitnih kalcifikacija. UZV aparati su vrlo rašireni i dostupni, čak i u siromašnijim zemljama, a UZV pregled je ugodan za bolesnicu. UZV nema nikakvih štetnih djelovanja na pacijenta i medicinsko osoblje, nema izlaganja ionizirajućem zračenju, a pregled se može ponavljati kad god postoji indikacija. Pri punkciji ili biopsiji lezija dojke pod nadzorom ultrazvuka može se u živom vremenu pratiti prolaz igle kroz tkivo dojke i utvrditi da se vrh igle nalazi u leziji iz koje se želi uzeti uzorak. Bez injiciranja kontrastnog sredstva moguće je prikazati i kvantificirati protok u lezijama obojenim dupleks doplerom, a danas se elastografijom može procijeniti tvrdoća lezija. Trodimenzionalni UZV pruža mogućnost procjene tvorbi u dojci u tri ortogonalne ravnine, a 4D UZV označava 3D UZV u živom vremenu. Ova je tehnika bila relativno dugo propagirana, osobito u Austriji i Njemačkoj, ali iz našeg iskustva nije u većoj mjeri doprinijela točnosti u postavljanju dijagnoze. BIRADS kategorizacija se treba upotrebljavati ne samo u mamografiji, nego i u ultrazvuku i MRI dojki.

ULTRAZVUČNA APARATURA I TEHNIKA PREGLEDA

Suvremeni UZV uređaji visoke klase omogućuju vrlo kvalitetan prikaz svih djelova dojke. Nužno je koristiti linearne sonde visokih frekvencija. Minimalna frekvencija koja se smije koristiti je 7 MHz, a u kliničkoj praksi se koriste i frekvencije od 15-16 MHz. Većina modernih uređaja imaju multifrekventne sonde, te se može birati nekoliko frekvencija, ovisno o veličini i konzistenciji dojke. Tako se može bi-

rati i mijenjati frekvenciju i male dojke se mogu pregledati sondama vrlo visoke frekvencije, a velike dojke nižim frekvencijama, osobito dublji djelovi velike dojke. Za prikaz lezija u dojci preporučljivo je koristiti i tzv. *compound-imaging*. O sonoelastografiji će biti riječi u posebnom poglavlju. Obojenim i power-doplerom moguće je prikazati protok u krvnim žilama u dojci u unutar pojedinih lezija, tako da je moguće procijeniti prokrvljenost u uočenim lezijama i izvršiti spektralnu frekvencijsku analizu i kvantificirati protok u leziji. Pri tom je nužno koristiti software za spore protoke. Nužno je optimalno prilagoditi sve tehničke parametre skeniranja, poput jačine (*gain*), fokalnih zona, dinamičkog raspona, kuta insonacije, a potrebno je paziti da se lezija prejako ne komprimira sondom tijekom pregleda. Optimizacija tehničkih parametara na uređaju je nužna kako se ne bi previdjelo male tumore, zamijenilo maligni tumor sa cistom, itd.

Ultrazvuk je vrlo ovisan o pregledavaču, što vrijedi za upotrebu UZV u svim organima i organskim sustavima. Krivulja učenja za UZV dojke je duga. Individualna ovisnost predstavlja i jednu od glavnih mana ultrazvuka. Kod mamografije se snimaju tipične projekcije, i ukoliko se napravi tehnički optimalna snimka, što je odgovornost radiološkog tehnologa, interpretacija nalaza ovisi o znanju i iskustvu radiologa. Pri ultrazvučnom pregledu pregledavač sam pregledava dojk u multiplim presjecima, pa se lezije mogu uočiti i interpretirati samo ako se cijela dojka pregleda na adekvatan način i ako se sve lezije prikažu. Dojka se pregledava u uzdužnim i poprečnim presjecima, pomicanjem sonde po svim kvadrantima. Obično se počinje pregled gornjeg lateralnog kvadranta, pa se sonda pomiče medijalno i niže, ali je to individualno. Francuski autori preporučuju i tzv. radijalnu tehniku kojom se sonda polukružno pomiče tako da je jedan kraj uvijek u području bradavice, kako bi se bolje prikazala duktalna i lobularna anatomija. Bilo da se koristi jedna ili druga tehnika, ili ih se kombinira, važno je pregledati cijelu dojk kako se ne bi propustilo prikazati neku leziju. Suvremeni uređaji visoke klase imaju posebne software koji omogućuju evaluaciju lezija u dojci promjenom intravenski apliciranih ultrazvučnih kontrastnih sredstava, koji predstavljaju mikromjehuriće plina vezane na neki nosač. Ultrazvučna kontrastna sredstva se rijetko koriste u dijagnostici dojke, jer ne poboljšavaju dijagnostičku točnost. U brojnim studijama su analizirani obrasci vaskularizacije u malignim i benignim lezijama dojke, s ciljem otkrivanja patološke neovaskularizacije karcinoma. No klinička vrijednost doplera u otkivanju malignih tumora dojke je relativno mala [3-9].

INDIKACIJE ZA UPORABU ULTRAZVUKA

Ultrazvuk je vrlo pogodan za pregled mlađih žena i trudnica, kao i u svih žena kod kojih je žljezdani parenhim u dojkama obilan, kada su dojke mamografski "guste" (ACR III i IV tip mamografske gustoće dojki). U gustim dojkama se ultra-

zvukom mogu uočiti lezije, solidne tvorbe i ciste, koje se na mamografiji ne mogu izdiferencirati zbog superpozicije sjena iz okolnog gustog parenhima, jer je gustoća solidnih tvorbi i cista u pravilu identična ili slična mamografskoj gustoći parenhima. S druge strane žljezdani parenhim je na UZV hiperehogen, a većina solidnih tvorbi su hipoehogene, dok su ciste anehogene, pa se sve ove lezije na UZV lakše uočavaju unutar hiperehogenog parenhima, dok se na mamografiji ne mogu razaznati u gustom žljezdanom parenhimu, osim ako nisu izrazito guste ili ne sadrže kalcifikacije. S druge strane, ultrazvukom nije moguće prikazati mnoge mikrokalcifikacije, koje su često najraniji znak karcinoma dojke i koje su jasno vide na mamografiji zbog njihove radiografske gustoće. Zato UZV nije pogodan za screening karcinoma dojke. Novijim uređajima visoke klase, s vrlo kvalitetnim sondama visoke frekvencije, moguće je prema našem iskustvu u preko 70% slučajeva prikazati i žarišta s mikrokalcifikacijama, kada se područje uočeno na mamografiji podvrgne ciljanom i detaljnom UZV pregledu, te danas većinu biopsija i izoliranih mikrokalcifikacija radimo pod nadzorom UZV. Dakle, UZV treba upotrebljavati kao inicijalnu tehniku prelgeda kod mladih žena, koje se često javljaju na pregled zbog mastalgije i kod kojih je rizik za pojavu maligne bolesti relativno malen, a treba ga upotrebljavati i za pregled dojki kod trudnica. Kod starijih žena, mamografija je metoda izbora, a kada se na mamografiji vide vrlo guste dojke preporučuje se učiniti komplementarni UZV pregled, kako bi se uočile manje promjene koje se mamografski ne vide zbog superpozicije sjena. Ukoliko se na mamografiji radi o potpuno ili predominantno involutivno promijenjenim dojkama (ACR tip I i II prema mamografskoj gustoći), bez vidljive patologije, nije nužan komplementarni UZV pregled. Kada se na mamografiji uoče suspektne lezije (BIRADS IV i V tip lezija), a i kada se radi o mamografski vjerojatno benignim lezijama (BIRADS III tip lezija) preporučuje se učiniti UZV pregled i punkciju / biopsiju pod nadzorom UZV. Punkcije i biopsije se pod nadzorom UZV izvode brže i jednostavnije nego pod nadzorom mamografije, te uvijek preporučujemo proceduru raditi pod nadzorom UZV kada se lezija jasno vizualizira ultrazvukom. Stereotaksijske mamografske punkcije indicirane kada se lezije ne mogu prikazati ultrazvukom (primjerice clusteri mikrokalcifikacija) [2-5,10].

Ultrazvuk nije indicirano upotrebljavati u screeningu karcinoma dojke kao inicijalnu metodu. No u mamografskom screeningu karcinoma, kod mamografski vrlo gustih dojki (ACR tip III i IV mamografskih nalaza) dodatnim ultrazvučnim pregledom uočava se karcinom dojke u oko 0.3% pacijentica, što je doprinos u ranom otkrivanju karcinoma [11,12]. Pokazalo se da su u preko 90% slučajeva UZV otkriveni karcinomi u mamografski gustim dojkama invazivni duktalni karcinomi, dok je *in situ* karcinoma samo 8.5%, a oko 75% takvih karcinoma su promjera <10 mm [13]. Vjerojatnost da će se UZV otkriti karcinom u mamografski gustoj dojci je dvostruko veća kod žena s visokim obiteljskim rizikom za karcinom nego kod žena bez povišenog rizika [4,14].

ULTRAZVUČNI ZNAKOVI MALIGNIH I BENIGNIH LEZIJA

Iako ultrazvučni prikaz malignih tumora i benignih lezija dojke može biti jednak u velikoj većini slučajeva postoje značajne razlike uočljive ultrazvukom. Invazivni karcinomi su najčešće hipoehogeni, nepravilnih rubova, s heterogenim unutrašnjim odjecima, a često imaju stražnju akustičku muklinu. Vertikalne lezije, s anteroposteriornim promjerom većim od laterolateralnog promjera su visoko suspektne na karcinom. U 35% slučajeva karcinoma vidi se tipični nalaz hipoehogene tvorbe s nepravilno oblikovanim prednjim rubom i gustom distalnom akustičkom muklinom, ali nažalost rijetko i benigne lezije s nepravilnim vezivnim tkivom mogu imati isti UZV prikaz. Do 25% karcinoma mogu imati dobro ograničene rubove s lobuliranim konturama i oponašaju po tome fibroadenome. Svaka distalna akustička muklina u tim slučajevima je suspekt na karcinom [3,15,16]. Duktalni karcinomi *in situ* mogu se prikazati samo kao područja inhomogenijeg, u pravilu hipoehogenijeg prikaza, s točkastim internim ehogenim područjima. Na identičan način prikazuje se i sklerozirajuća adenoza.

Kod mamografski vrlo gustih dojki ultrazvuk visoke rezolucije može prikazati lezije koje se ne vide mamografski (dodatne fokuse tumora) i bolji je pri procjeni ekstenzije tumora. Ako se multicentričnost tumora prikaže ultrazvukom i potvrdi punkcijom ili biopsijom, mijenja se način operativnog zahvata. MRI dojki je najbolja radiološka metoda za prikaz ekstenzije i multifokalnosti / multicentričnosti tumora i nedvojbeno je superiorna ultrazvuku [3,17].

UZV može vrlo pouzdano prikazati jednostavne ciste, koje imaju pravilne rubove, oštro su ograničene od okoline, anehogene su i imaju distalno akustičko pojačanje. Mamografski ciste imaju benigne karakteristike, ali se ne mogu pouzdano razlikovati od drugih oštro ograničenih tvorbi, poput fibroadenoma, pa je UZV vrlo koristan u diferencijalnoj dijagnostici, te se mamografska kategorija BIRADS III nakon UZV pregleda može pouzdano reklasificirati kao BIRADS II. UZV nalaz tipične jednostavne ciste je pouzdano benignan i ne zahtijeva dodatnu obradu, odnosno nije indicirana punkcija jednostavne ciste sa svim tipičnim UZV osobinama. Ciste imaju i tipične sonoelastografske osobine. Komplikirane ciste, koje sadrže nešto internih odjeka nižih amplituda, ili su vidljive razine između tekućine u cisti i unutarnjeg sadržaja, mogu se klasificirati kao benigne i dovoljno je redovito UZV praćenje. Kompleksne cistične tvorbe, koje imaju deblje stijenke (≥ 0.5 mm) i koje imaju intracistične tvorbe, kao i cistično-solidne tvorbe, trebalo bi punktirati / biopsirati. Fibroadenomi su oštro ograničeni, pravilnih rubova, najčešće horizontalno položeni u dojci, solidni, hipoehogeni ili heterogeni. Često imaju stražnje akustičko pojačanje. Iako se tipično javljaju u mlađih žena i imaju karakterističan palpatorni nalaz, korisno je punktirati fibroadenom da se postavi dijagnoza sa sigurnošću, jer neki karcinomi, poput medularnog i tubularnog, mogu imati jednak morfološki izgled.

UZV može vrlo točno prikazati dilatirane mliječne kanale, papilome u kanalićima, kao i intramamarne i aksilarne limfne čvorove. Da bi se necistična lezija UZV-om pouzdano klasificirala kao benigna, nužno je da su zadovoljena bar tri od navedenih kriterija: homogena hiperehogenost, elipsoidni oblik, dvije ili tri blage lobulacije, tanka pseudokapsula, odsustvo malignih osobina. Lezije koje su UZV suspektne na malignost moraju imati bar dvije od navedenih osobina: spikulirane su, imaju angularne rubove, izrazito su hipoeogene, vidljive su mikrolobulacije, postoji ekstenzija prema vodovima, imaju granajući obrazac. Lezije s osobinama između dviju navedenih svrstavaju se u skupinu neodređenih lezija. Sukladno ovim karakteristikama lezije se kategoriziraju prema BIRADS klasifikaciji. Sve neodređene lezije i lezije koje su UZV suspektne na malignost potrebno je punktirati / biopsirati [2,3,17].

BIRADS sustav klasifikacije mamografskih lezija proširen je i na ultrazvuk i na MRI, tako da je preporučljivo korištenje BIRADS klasifikacije pri interpretaciji nalaza svih slikovnih metoda u dijagnostici lezija u dojkama. Uporaba BIRADS sustava pomaže standardizaciji nalaza i standardizaciji postupanja s pacijenticama. UZV omogućuje da se dio mamografskih BIRADS III lezija pouzdano klasificira u kategoriju BIRADS II (npr. tako što UZV omogućuje pouzdanu dijagnostiku ciste, a mamografija ne). Kod mamografskih BIRADS IV i V lezija UZV u najvećem broju slučajeva omogućuje lakšu punkciju/biopsiju tih lezija. Uz dozvolu American College of Radiology preveden je krajem 2006 BIRADS leksikon na hrvatski jezik [5]. Uskoro se očekuje nova verzija BIRADS leksikona, u kojoj će se u pogledu ultrazvuka u kategorizaciju uključiti i sonoelastografske osobine.

Kao i kod mamografije, problem je kod UZV dijagnostike da neke maligne lezije imaju podjednak prikaz kao i tipično benigne lezije; najbolji primjer su medularni (ponekad i tubularni) karcinom i fibroadenom, koji mogu izgledati istovjetno. Isto tako, neke benigne lezije imaju morfološke karakteristike malignih lezija (primjerice radijalni ožiljak). Duktalni karcinom *in situ* i sklerozirajuća adenoza imaju obično podjednak morfološki prikaz. Stoga je u dijagnostici vrlo korisno kombinirati mamografski i ultrazvučni nalaz, a dijagnozu je potrebno potvrditi ciljanom punkcijom/biopsijom uočenih suspektih lezija pod kontrolom UZV; kada punkciju nije moguće izvršiti pod UZV kontrolom treba je raditi pod mamografskom kontrolom. Prema podacima iz literature, a i prema našem višegodišnjem iskustvu, preko 80% lezija dostupne su punkciji/biopsiji pod nadzorom UZV, a preostale je nužno punktirati pod mamografskim nadzorom [1,2,6,16-18]. MRI ima jasno određene indikacije i vrijednost, navođenje kojih nadilazi opseg ovog prikaza [19].

Osim u prikazu patološke neovaskularizacije malignih tumora dojki, dopler se koristio i pri mjerenju fiziološkog protoka i djelovanju lijekova pri liječenju fibrocističnih promjena dojke i pri kemoterapiji karcinoma dojke. U kliničkoj praksi je dopler koristan dodatak B-mode ultrazvuku pri klasičnom izgledu karcinoma; ukoliko se u leziji koja prema konvencionalnim kriterijima izgleda benigno uoči protok,

takvu leziju treba punktirati. Ukoliko se u tvorbi koja izgleda benigno ne uoči protok ili se uoči samo nekoliko žila benignog izgleda, takav nalaz dodatno upućuje na benignost tvorbe, ali se dijagnoza ne može apsolutno temeljiti na ultrazvučnom nalazu. Budući da mnogi karcinomi ne pokazuju abnormalni protok, osobito lezije manje od 1 cm, dopler nije pouzdana metoda za razlikovanje benignih i malignih lezija u dojkama. Kada se u dojci uoči lezija može se punktirati pod nadzorom UZV, a odluke o tome koju leziju punktirati treba se poglavito temeljiti na B- prikazu lezije. Dakle u kliničkoj praksi su B-prikaz i sonoelastografija puno korisniji od doplerskog prikaza, ali je preporučljivo uvijek napraviti i dopler radi orijentacije o prokrvljenosti lezije [3,17].

PUNKCIJE, BIOPSIJE I INTERVENCIJE DOJKE POD NADZOROM ULTRAZVUKA

Danas se smatra da se definitivna dijagnoza lezije u dojci treba imati prije operacijskog zahvata, te dijagnostičke operacijske biopsije ne bi trebalo raditi, jer suvremene slikovne metode uz biopsiju pod njihovim nadzorom omogućuju postavljanje točne dijagnoze. Klinički pregled, slikovne studije i histopatološki nalaz predstavljaju «zlatni standard» u algoritmu dijagnostike lezija u dojkama. Perkutana punkcija ili biopsija predstavlja temeljni način prijeoperacijske dijagnostike lezija u dojci, a punkcije/biopsije pod nadzorom slikovnih metoda su izraito superiorne metodama direktne, tzv. «slijepe» punkcije. Dijagnoza invazivnog ili neinvazivnog karcinoma dojke od velikog je značaja za planiranje operacijskog zahvata. Precizno određivanje lezije i uzimanje uzorka tkiva s odgovarajućeg mjesta je od najvećeg značenja za postavljanje točne dijagnoze, te je danas moguće točno odrediti i vrstu tumora, i njegov gradus, status hormonskih receptora, HER-2 status, te ostale parametre nužne u planiranju optimalnog liječenja [3,17].

Citološka punkcija je etabliрана metoda u dijagnostici bolesti dojke, a prvi put je opisana još 1930. godine. Perkutana biopsija (*core biopsy*) se sve više koristi, osobito nakon što se počelo koristiti automatske instrumente za biopsiju (pištolji, *spring-acting puncture device*). Svrha perkutane punkcije i biopsije je poboljšati specifičnost u dijagnostici bolesti dojke i izbjeći nepotrebne operacijske biopsije benignih lezija. Tehnike za lokalizaciju lezija su iste i kod citološke punkcije i kod biopsije pod mamografskim ili ultrazvučnim nadzorom. Punkcija pod nadzorom slikovnih metoda omogućuje točno pozicioniranje igle u dio lezije koji želimo. Mamografske-stereotaksijske punkcije/biopsije su vrlo pogodne kod nakupina mikrokalcifikacija, koje se u pravilu ne vide na ultrazvuku. Punkcije i biopsije pod nadzorom ultrazvuka se rabe najčešće, a UZV nadzor ima niz prednosti pred mamografskim ili MRI nadzorom. UZV je jeftin, aparatura je široko dostupna, postupak je relativno jednostavan i brz, a jedino UZV omogućuje praćenje igle tijekom procedure u živom vremenu.

Preko 90% punkcija/biopsija u KB Dubrava izvodimo pod nadzorom UZV, a jedino lezije koje se ne mogu uočiti ultrazvukom punktiramo stereotaksijski. Citološkom punkcijom dobiva se samo stanični razmaz, a core-biopsijom dobija se tkivni uzorak. Prednost citološke punkcije je u tome što je to gotovo atraumatska procedura, vrlo rijetko nastaje hematoma nakon citološke punkcije, a nema dokaza da dolazi do rasapa tumora u punkcijskom kanalu. Glavna mana citološke punkcije leži i u velikoj ovisnosti o individualnom iskustvu, odnosno o vještini liječnika koji vrše punkciju i koji interpretiraju nalaze. Čak 20-30% aspirata je nezadovoljavajuće ako razmaz vrši neiskusni citotecnolog ili citopatolog. Biopsija (*core-needle biopsy*) ima bitno manju ovisnost o iskustvu osobe koja je izvodi, a prosječni patolozi lakše interpretiraju biopsijske uzorke nego li citološke razmaze. S druge strane, biopsija zahtijeva inciziju kože, lokalnu anesteziju, bitno više traumatizira ženu, i traje znatno više od citološke punkcije. Prednost biopsije je i u tome što omogućuje preoperativno postavljanje točne dijagnoze, što nije moguće citološkom punkcijom (22-25). Za biopsiju se koriste igle od 14 gauge, koje omogućuju dobivanje dovoljno velikih uzoraka za pouzdanu dijagnozu. Core-biopsija se radi nakon lokalne anestezije lidokainom, a ovisno o tipu lezije uzima se i odgovarajući broj uzoraka. Kod jasno malignih lezija dovoljan je 1-2 optimalna uzorka, a kod vjerojatno benignih lezija uzimamo i 5-10 uzoraka, pogotovo kada je promijenjeno šire područje (primjerice sumnja na sklerozirajuću adenozu). Kada se punktira leziju s mikrokalifikacijama nužno je učiniti radiografiju uzoraka da bi se potvrdilo da postoje mikrokalifikacije u uzorku. Core-biopsija omogućuje i točnu histopatološku preoperacijsku dijagnozu, određivanje hormonskih receptora, i sl. Sve ove čimbenike nije moguće odrediti citološkom punkcijom. Core-biopsija daje adekvatne uzorke u oko 80-90% slučajeva, ali su u oko 10-20% lezija uzorci nezadovoljavajući. Stoga se danas sve češće rabe i vakuumski asistiranje biopsije mamotomom. Pri vakuumskim biopsijama koriste se puno šire igle, od 9 ili 11 gauge, a igla se jednom uvodi u područje lezije i zatim rotira i aspirira veliki broj velikih tkivnih uzoraka. Mamotomske biopsije pod nadzorom UZV trebaju se izvoditi kod mamografski detektabilnih abnormalnosti koje se vide na UZV kao nejasne lezije, kod lezija premalenihi za core-biopsiju, kod neadekvatnih nalaza core-biopsije u odnosu na morfološke mamografske i UZV karakteristike, a osobito se preporučuje kod nalaza citološke punkcije ili core-biopsije koji pokazuju sumnjive promjene nejasnog malignog potencijala (npr. atipična duktalna hiperplazija, lobularni karcinom *in situ* ili radijalni ožiljak) [3,17,20-24]. U našoj praksi pod nadzorom UZV oko 60% lezija punktiramo citološki, u oko 35% radimo core-biopsiju, a u oko 5% radimo vakuumsku mamotomsku biopsiju. Citološke punkcije uz iskusnog citologa su dovoljne za potvrdu jasno benignih solidnih tvorbi tipa fibroadenoma, kod kojih se morfološki ne sumnja na malignu leziju. Ukoliko je nužno aspirirati cistu, ili se morfološki najvjerojatnije radi o gustoj cisti jasno je da je sasvim dovoljna citološka punkcija. U nekim zemljama, poput Švedske, još uvijek se dominantno

koriste citološke punkcije, dok se iz medikolegalnih razloga u zemljama poput SAD izvode uglavnom core-biopsije. Uz biopsije se sve male, nepalpabilne tumore preoperacijski treba markirati žicom pod nadzorom UZV. Na taj način se postiže sigurno odstranjenje malih nepalpabilnih lezija tijekom operacije.

U rijetkim slučajevima kada se pacijentica s karcinomom dojke ne može podvrgnuti operativnom zahvatu (kardiopati, teški komorbiditet, odbijanje operacije), a tumor je dovoljno mali i povoljno lociran u dojci, moguće je pod nadzorom UZV izvršiti ablaciju tumora viskom temperaturom (radiofrekvencijska ablacija) ili niskom temperaturom (krioablacija) [26]. RFA smo izveli do sada u sedam žena s izvrsnim rezultatima [27].

SONOELASTOGRAFIJA

Sonoelastografija je nova, dinamička ultrazvučna tehnika kojom se procjenjuje tvrdoća tkiva mjerenjem stupnja distorzije pod primjenom izvanjske sile. Najviše je upotrebljavana u procjeni patologije difuznih lezija jetre i lezija dojki, a većina elastografskih tehnika upotrebljava izvanjsku kompresiju. Neki je nazivaju i ehopalpacijom.

Strain elastografija zahtijeva manualnu kompresiju, te se akvirira UZV snimka prije i nakon kompresije ultrazvučnom sondom, a software uređaja omogućuje točno mjerenje distorzije tkiva tijekom propagacije UZV snopa. Nakon toga se elastogram superponira na B-prikaz u različitim bojama; crvene nijanse predstavljaju elastična, meka tkiva, a plave lezije su tvrde, reducirane elastičnosti. Ovakav prikaz na strain uređajima karakterističan je za Hitachi i ostale proizvođače koji su razvijali strain elastografiju.

Shear-wave elastografija (SWE) generira, hvata i kvantificira brzinu shear vala i omogućuje kvantitativnu analizu elasticiteta lezija u dojci na način da stvara u živoj slici kvantitativnu bojom kodiranu mapu lokalne tkivne elastičnosti. *Multi-wave* tehnologija koju koristi uređaj Aixplorer omogućuje elastografski prikaz, s tim da je kodiranje tvrdih i mekih lezija bojom potpuno suprotno od uređaja koji rabe strain elastografiju. Shear-val se generira bez manualne kompresije, a reflektirani UZV snop se hvata tzv. *UltraFast imagingom* i kvantificira brzina širenja shear vala, što rezultira prikazom vrijednosti tkivne elastičnosti u kilopaskalima. Ultrabrzi uređaj, s 5-6 tisuća frameova u sekundi, je nužan da bi se istovremeno generirali shear valovi i prikazala slika. Ovakav uređaj je stotinjak puta brži od konvencionalnog UZV uređaja. Inverzijski algoritmi se upotrebljavaju da bi se kvantificirala shear-elastičnost tkiva (boja, kPa).

Pulsevi koje generira uređaj se sukcesivno fokusiraju na različitim dubinama u tkivu. Propagacija vala je izravno razmjerna lokalnoj elastičnosti tkiva. Metoda je gotovo neovisna o pregledavaču, reproducibilna je (u bitno većoj mjeri od stra-

in-elastografije) i ima visoku prostornu rezoluciju. Moguće je izmjeriti i usporediti tvrdoću u dva područja, u leziji i tkivu oko nje, te brojčano izraziti razliku kao omjer elastičnosti.

Europska multicentrična studija, provedena u Francuskoj, Njemačkoj, Italiji i V. Britaniji pokazala je da je SWE reproducibilna, i kvalitativno i kvantitativno, te da dodatak SWE parametara ultrazvučnom pregledu poboljšava točnost u BIRADS kategorizaciji lezija dojke. Tako mjerenje maksimalne E vrijednosti povećava specifičnost UZV pretrage za 8% i na taj način reducira stopu negativnih biopsija, te povećava pozitivnu prediktivnu vrijednost ultrazvuka za preko 5%, dok osjetljivost i negativna prediktivna vrijednost ostaju vrlo visoke (oko 98%) [28]. Američko-europska multicentrična studija je pokazala poboljšanje specifičnosti sa 61.1 na 78.5%, na način da se kod tvrdih lezija može povisiti kategorija BIRADS 3 u kategoriju 4, dok se prikazom visoke elastičnosti može sniziti kategorija 4a u kategoriju 4 prema BIRADS klasifikaciji. Prikaz benignih morfoloških svojstava i visoke elastičnosti povećao je specifičnost sa 69.4% na 77.4% u dijagnostici benignih lezija [29].

U našoj „single-center“ studiji pokazalo se korisnim i mjerenje omjera elastičnosti između lezije i okolnog urednog tkiva. Na 82 maligne lezije i 106 benignih lezija pokazano je da su srednje E-vrijednosti za maligne lezije bile 181 kPa, a za benigne lezije 40.9 kPa ($p < 0.01$), te su značajno viši omjeri elastičnosti između malignih lezija i normalnog parenhima nego između benignih lezija i normalnog parenhima ($p < 0.01$). Također je uočeno da je područje promijenjene boje oko malignih lezija značajno veće na elastografskom prikazu nego na B-prikazu (3.81 cm^2 vs. 1.6 cm^2 (range $0.35\text{--}4.4 \text{ cm}^2$) ($p < 0.01$), što je posljedica dezmodoplastične reakcije a te su promjene osobito vidljive kod invazivnih karcinoma [30]. Sonoelastografija predstavlja komplementarnu metodu B-prikazu u procjeni malignih i benignih lezija u dojkama, te će se sonoelastografske karakteristike uključiti u novu verziju BIRADS leksikona u ultrazvučnoj kategorizaciji patoloških promjena u dojci.

ZAKLJUČAK

Ultrazvuk je uz mamografiju dominantna slikovna metoda u dijagnostici karcinoma i ostalih patoloških promjena u dojci. Primarno je indiciran u dijagnostici patoloških promjena kod mlađih žena, te kao komplementarna metoda mamografiji kod žena s mamografski gustim dojkama. Pri pregledu preporučuje se koristiti terminologiju BIRADS leksikona. Iako maligne i benigne lezije dojki imaju relativno karakterističan UZV prikaz, postoje lezije koje se ne mogu pouzdano razlikovati, te se dijagnoza postavlja punkcijom ili biopsijom uočenih lezija. Pod nadzorom UZV moguće je izvesti preciznu punkciju ili biopsiju lezija u dojci. Poboljšanje UZV aparature omogućilo je vrlo točnu dijagnostiku i povećanu upotrebu ultrazvuka u kliničkoj praksi. Značajan potencijal ima sonoelastografija kojom se može neinvazivno

procijeniti tvrdoća uočenih lezija i kojom se može promijeniti BIRADS kategorizacija dijela lezija. U novoj verziji BIRADS leksikona očekuje se uključivanje elastografskih karakteristika u ultrazvučnu kategorizaciju lezija. Ultrazvuk omogućuje i nadzor kod ablacijskih tehnika minimalno invazivnog liječenja kod rijetkih, inoperabilnih bolesnica.

Literatura

- [1] HEYWANG-KOEBRUNNER SH, DERSHAW DD, SCHREER I. Diagnostic breast imaging. Stuttgart, Thieme, 2001.
- [2] BRKLJAČIĆ B. Današnje stanje i budućnost ultrazvučnog pregleda dojke. Zbornik radova XVII Znanstvenog sastanka «Bolesti dojke», HAZU, Zagreb, 2007. pp. 51-60.
- [3] STAVROS AT. Breast Ultrasound. Philadelphia, Lippincot Williams & Willkins, 2004.
- [4] KOLB TM, LICHY J, NEWHOUSE JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225:165-175.
- [5] ACR-BIRADS. Postupci oslikavanja dojki i sustav tumačenja i kategorizacije nalaza. Hricak H, Liberman L, Huzjan-Korunić R, Brkljačić B (Ur). Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Merkur a.b.d., 2006; 563 str.
- [6] BRKLJAČIĆ B, HUZJAN-KORUNUĆ R, PAVIĆ L. Ultrasound of the Breast In: Kurjak A, Chervenak F, Eds. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2007;950-970.
- [7] KOPANS DB. A systematic approach to breast imaging In: Kopans DB. Breast Imaging, Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1998;211-228.
- [8] ADLER DD. Imaging evaluation of spiculated masses In: Friedrich M, Sickles EA (Eds). Radiological diagnosis of breast diseases, Springer-Verlag, Berlin 2000;137-148.
- [9] KOPANS DB. Mammographic appearance of breast cancer In: Kopans DB. Breast Imaging, Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1998;375-408.
- [10] BRKLJAČIĆ B. Doplerski pregled dojke U: Brkljačić B. Vaskularni ultrazvuk. Medicinska naklada, Zagreb; 2010;333-5.
- [11] BRKLJAČIĆ B, IVANAC G, HRKAĆ-PUŠTAHIJA A, HUZJAN-KORUNIĆ R, ČIKARA I. Uloga mamografije i ultrazvučnog pregleda dojke u otkrivanju preinvazivnih promjena i preteča raka dojke. Zbornik radova XX Znanstvenog sastanka «Bolesti dojke», HAZU, Zagreb, 2010. pp. 91-102. ISBN 978-953-154-930-1
- [12] CRYSTAL P, STRANO SD, SCHARYNSKI S, et al. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. Am J Roentgenol 2003; 181: 177-82.
- [13] BUCHBERGER W, DEKOEKKOEK-DOLL P, SPRINGER P, et al. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. Am J Roentgenol 1999; 173: 921-7.
- [14] BERG WA. Rationale for a trial of screening breast ultrasound: ACRIN 6666. Am J Roentgenol 2003;180:1225-8.
- [15] CID JA, RAMPAUL RS, ELLIS IO, WILSON ARM, BURRELL HC, EVANS AJ, BLAMEY RW, MACMILLAN RD. Woman feels breast lump – surgeon cannot: the role of ultrasound in arbitration. Eur J Cancer 2004;40:2053-5.
- [16] STAVROS AT, THICKMAN D, RAPP CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995;196:123-34.

- [17] TEUBNER J. Echomammography: Technique and results In: Friedrich M, Sickles EA (Eds). Radiological diagnosis of breast diseases, Springer-Verlag, Berlin 2000;181-220.
- [18] LIBERMAN L. Percutaneous image-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. American Journal of Roentgenology 2000;174:1191-99.
- [19] BRKLJAČIĆ B, IVANAC G, HRKAĆ-PUŠTAHIJA A, HUZJAN-KORUNIĆ R, ČIKARA I. Uloga magnetske rezonancije dojke prije operacije karcinoma s očuvanjem dojke. Zbornik radova XIX Znanstvenog sastanka «Bolesti dojke», HAZU, Zagreb, 17. rujan 2009. pp. 121-30.
- [20] PARKER SH, KLAUS AJ, McWEY PJ, SCHILLING KJ, CUPPLES TE, DUCHESNE N, et al. Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a handheld device. American Journal of Roentgenology 2001;177(2):405-8.
- [21] BAUER M, TONTSCH P, SCHULZ-WENDTLAND R. Fine-needle aspiration and core biopsy U: Friedrich M, Sickles EA (Ur.). Radiological diagnosis of breast diseases, Springer, Berlin 2000; 291-298.
- [22] BRKLJAČIĆ B. Intervencijski zahvati pod kontrolom UZV. U: Fajdić J. i sur. Suvremena dijagnostika bolesti dojke. Medicinska naklada, Zagreb 2001;131-132.
- [23] OBENAUER S, FISCHER U, BAUM F, GRABBE E. Indications for percutaneous stereotactic vacuum core biopsy of the breast. Radiologe 2002;42(1):11-18.
- [24] MARCH DE, COUGLIN BF, BARHAM RB, et al. Breast masses: removal of all US evidence during byopsy by using a hendheld vacuum-assited device – initial experience. Radiology 2003;227(2):549-555.
- [25] CAWSON JN. Can sonography be used to help differentiate between radial scars and breast cancers? The Breast 2005;14:352-359.
- [26] FORNAGE B, SNEIGE N, ROSS MI, MIRZA AN, KUERER HM, EDEIKEN BS, et al. Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. Radiology 2004; 231(1):215-224.
- [27] BRKLJAČIĆ B, ČIKARA I, IVANAC G, HRKAĆ-PUŠTAHIJA A, ŽIC R, STANEC Z. Ultrasound-guided bipolar radiofrequency ablation of breast cancer in inoperable patients: a pilot study. Ultraschall in Med 2010;31:156-162.
- [28] COSGROVE DO. Shear-wave sonoelastography – European Study. Presetned at ECR 2011.
- [29] BERG WA, COSGROVE DO, DORE CJ. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: The BE1 multinational study of 939 masses. Radiology 2012; 262(2):435-49.
- [30] IVANAC G, HRKAĆ-PUŠTAHIJA A, HUZJAN-KORUNIĆ R, ČIKARA I, BRKLJAČIĆ B. Shear-wave sonoelastography features of benign and malignant breast lesions. Insights into Imaging, ECR 2011 Book of Abstracts 2011;2(1):S21

OSVRT NA ULOGU MAGNETSKE REZONANCE (MR) DOJKE U KIRURŠKOM LIJEČENJU RAKA DOJKE S GLEDIŠTA KIRURGA ONKOLOGA

Nenad Ilić¹, Josip Banović¹, Tade Tadić², Joško Juričić¹, Dragan Krnić¹

¹Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Split

²Klinički zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Split

Sažetak

Primjena magnetske rezonance dio je standardnog algoritma predoperacijske obrade bolesnica s karcinomom dojke. Klinička primjenjivost ove metode nedvojbeno je dokazana brojnim studijama. Njene osobine imaju značajnog utjecaja i na modalitete kirurškog liječenja, u smislu češće radikalizacije operacijskih zahvata, te u smislu frekventnije potrebe za simultanom operacijom na obje dojke.

Ključne riječi: karcinom dojke; magnetska rezonanca; kirurgija

UVOD

Smrtnost od karcinoma dojke već je decenijama u kontinuiranom padu, a ta je činjenica posljedica kvalitetnije detekcije, te boljeg liječenja navedene bolesti [1].

Predoperativni algoritam obrade pacijentica s karcinomom dojke, u svijetu a i u Hrvatskoj, sve češće uključuje i izvođenje magnetske rezonance dojki, tako da se magnetska rezonanca (MR) metoda koja se u kombinaciji s mamografijom i ultrazvukom danas primjenjuje gotovo rutinski u slikovnoj dijagnostici bolesti dojke. Njezina važnost očituje se i u činjenici da se u eng. *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) atlasu, službenom i široko prihvaćenom sustavu oslikavanja, tumačenja i kategorizacije nalaza u slikovnoj dijagnostici dojke, od 2003. godine po prvi put nalaze smjernice za interpretaciju i klasifikaciju MR lezija. Razlog tomu je iznimno visoka osjetljivost MR-a u prikazu patoloških promjena u dojci koja je dosegla 100%-tnu vrijednost u dijagnostici invazivnih karcinoma dojke.

Navedena važnost MR-a i njene osobine vrlo su bitne u kirurškom planiranju. Da bismo vrijednost MR-a sagledali što realnije i što realnije procijenili njen utjecaj

na svakodnevnu kiruršku praksu, s nekoliko je rečenica potrebno opisati osnovne osobine magnetske resonance.

Visoka osjetljivost MR-a u prikazu patoloških promjena u tkivu dojke ostvarena je u posljednjih nekoliko godina zahvaljujući ubrzanom razvoju suvremenih tehnologija i MR sekvenci s poboljšanom prostornom i vremenskom rezolucijom, uz smanjenu debljinu snimanog sloja. Istovremeno je ostvarena bolja kontrastnost MR pregleda zbog primjene posebnog intravenskog *kontrastnoga sredstva na bazi gadolinijskih kelata*. Na taj način stvoreni su preduvjeti za optimalni pregled dojki koji osim intravenskog kontrastnog sredstva i kvalitetnih MR sekvenci podrazumijeva i obveznu primjenu posebnih zavojnica prilagođenih pregledu dojki.

Standardni MR pregled dojki uključuje T1 sekvencu, prije i nakon primjene intravenskog kontrastnog sredstva s upotrebom sekvence supresije masti (eng. *Fat suppression, Fat Sat*). Sekvence nakon primjene kontrastnog sredstva su ponavljajuće što rezultira dinamičkim postkontrastnim snimanjem u svrhu procjene dinamike preuzimanja i ispiranja kontrastnog sredstva iz lezije. Pritom su od izuzetne važnosti ponavljajuće sekvence brzo nakon primjene kontrastnog sredstva (unutar prve tri minute). Na temelju ponavljajućih sekvenci izvode se kinetičke krivulje preuzimanja i ispiranja kontrastnog sredstva ovisno o vremenu. Prema smjernicama eng. *American College of Radiology (ACR)* primjenjuje se 0,1 mm/kg gadolinijskog kontrastnoga sredstva nakon kojeg se aplicira najmanje 10 mL fiziološke otopine. Prije dinamičkih T1 serija obavezno se učine T2 sekvence (bez i sa supresijom masti) kako bi se analizirale karakteristike MR lezija kao što su krv, mast i tekući sadržaj te eventualne strukture koje uvjetuju artefakt (npr. markeri, odnosno klipse postavljene tijekom biopsijskih procedura). Sve promjene u dojci, prije i nakon primjene kontrastnog sredstva, analiziraju se u MR aksijalnoj ravnini, te u trodimenzionalnim rekonstrukcijama.

Konačna dijagnoza u MR slici postavlja se na temelju dva parametra:

- a) morfoloških značajki lezija i pripadajućih kinetičkih krivulja preuzimanja i
- b) ispiranja kontrastnog sredstva.

Pritom su kinetičke krivulje od iznimne važnosti u procjeni malignosti MR lezija. I benigne i maligne lezije dojke mogu pokazivati nakupljanje kontrastnog sredstva u MR slici. Maligne lezije se u MR slici najčešće prikazuju patološkom vaskularizacijom u obliku kinetičke krivulje „brzog preuzimanja i brzog ispiranja kontrastnog sredstva“ koja je indikativna za malignost. Benigni tumori sporije preuzimaju i ispiru kontrastno sredstvo te su za njih karakterističnije kinetičke krivulje perzistentnog i plato tipa.

Morfološke značajke odgovaraju područjima nakupljanja kontrastnog sredstva i mogu biti u obliku:

- a) fokusa,
- b) tvorbe
- c) tzv. eng. *non-mass* lezija.

Karakteristika potonjih je da se na prekontrastnim snimkama ne mogu izdvojiti od normalnog tkiva dojke, dok se na postkontrastnim presjecima vide kao područje patološke imbibicije koje u trodimenzionalnoj rekonstrukciji ne zauzima određeni volumen tkiva. Fokusi su karakterizirani kao područja nakupljanja kontrastnog sredstva koja su promjerom ispod 5 mm, dok su tvorbe lezije koje u MR trodimenzionalnoj rekonstrukciji jasno zauzimaju volumen tkiva. U pravilu su invazivni duktalni karcinomi dojke karakterizirani izgledom tvorbe u MR slici.

U dijagnostičkom algoritmu pregleda dojki, MR uvijek slijedi nakon pregleda ultrazvukom i mamografijom. Razlog je ipak ne toliko superiorna specifičnost MR-a u dijagnostici malignih promjena koje se kreće u širokom rasponu, od 37 do 97%. U tijeku su brojna istraživanja s ciljem povećanja specifičnosti MR-a u dijagnostici kako invazivnih, tako i neinvazivnih carcinoma, te lezija visokog rizika.

Nedvojbeno vrijednost MR-a je otkrivanje multiplih žarišta malignih procesa koja su neprepoznata na konvencionalnim dijagnostičkim pretragama (mamografija, ultrazvuk). Upravo je nakon uvođenja MR-a u dijagnostički algoritam pregleda dojki otkriveno da su često maligni procesi multifokalni (više žarišta malignog procesa unutar jednog kvadranta dojke) i multicentrični (više žarišta u više kvadranta dojke). Ova saznanja dovela su do izmjene terapijskog i kirurškog plana liječenja u oko 17-30% bolesnica u kojih je MR bio učinjen nakon dijagnoze postavljene konvencionalnom metodom pregleda.

Danas postoje jasne indikacije za pregled MR-om koje su određene prema smjernicama *American Cancer Society* (ACS) iz 2007. godine i revidiranim smjernicama iz 2011. godine. Samo žene s odgovarajućom indikacijom mogu biti upućene na pregled MR-om. Prema navedenim smjernicama indikacije za pregled MR-om su:

- a) preoperativna procjena proširenosti karcinoma,
- b) evaluacija terapijskog odgovora kod preoperativne primjene neoadjuvantne terapije,
- c) oslikavanje dojki nakon pošteditnih operativnih zahvata bolesnice s nejasnim nalazima konvencionalnih dijagnostičkih metoda,
- d) bolesnice s nepoznatim primarnim sijelom tumora,
- e) probir bolesnica s vrlo visokim rizikom za karcinom (20-25% i više) i
- f) procjena komplikacije proteza dojki (implantata).

Prema istim smjernicama, MR kao metoda probira asimptomatskih žena opravdana je samo kod bolesnica s visokim rizikom za karcinom dojke (20-25% i više):

- a) nositelja genetskih mutacija BRCA1 i BRCA2,
- b) bolesnica koje su tijekom rane životne dobi bile podvrgnute terapijskom zračenju toraksa (limfomi) i
- c) bolesnica s rijetkim, urođenim sindromima kod kojih postoji povezanost s razvojem multiplih karcinoma različitih sijela (npr. Cowdenov sindrom).

I prije uvođenja MR u predoperativnu obradu malignih tumora dojke bilo je poznato kako se malignomi dojke u određenom postotku slučajeva pojavljuju u multifokalnoj i multicentričnoj formi. Postotak pojavljivanja multifokalnih i multicentričnih tumora razlikovao se od studije do studije i to u širokom rasponu od 5 do 63% slučajeva. Ovakovi rezultati incijalno su izazvali nedoumice vezane za smisao postojanja poštedne kirurgije dojke u odnosu na mastektomijske pristupe, ali su nedoumice otklonjene sudijama koje su pokazale komparabilne rezultate radikalnih kirurških zahvata i zahvata poštedne kirurgije nadopunjene postopracijskom radioterapijom. Konačno je izveden zaključak da su okultni multicentrični i multifokalni tumori česta klinička situacija, ali da ih je, i to vrlo uspješno, moguće kontrolirati postoperacijskim zračenjem [2].

Kako je već rečeno problem postojanja multicentričnih i multifokalnih karcinoma ponovno je aktualiziran uvođenjem magnetske rezonance u predoperativnu obradu. Ključan problem koji se pri tome pojavljuje jest sposobnost MR da detektira mnoge subkliničke i klasičnim dijagnostičkim pretragama nedetektibilne tumore, te na taj nači radikalizira kirurški pristup problemu.

Kako bi se problem što realnije sagledao provedene su mnoge kliničke studije koje su pokušale dati odgovor smislu uključivanja MR u predopracijsku obradu bolesnica s karcinomom dojke, te utvrditi smjernice daljnjih postupanja. *Houssami* je proveo meta analizu 19 studija koje su se bavile ovom problematikom i koje su uključile ukupno 2610 pacijentica [3]. Ta je meta analiza pokazala da se uvođenjem MR u predoperativnu obradu kod 6 do 34% pacijentica (prosječno 16%) dodatno otkrije multilokularni karcinom. Još veći postotak multilokularnosti uočio je Mann sa suradnicima primjenjujući MR u populaciji bolesnica s lobularnim karcinomima (od 22 do 44%, prosječno 3 %) [4]. Superiorna osjetljivost MR a u odnosu na mamografiju dokazana je i u populaciji DCIS bolesnica gdje je u studiji *Kuhla i sur.* mamografija otkrila DCIS u 56% slučajeva, a MR u 98% [5]. Iz svega navedenog da se zaključiti da MR u stanju detektirati neke, ali ne sve, maligne promjene unutar tkiva dojke. Kako je pokazao *Sardanelli* u svojoj studiji na 90 bolesnica opća osjetljivost magnetske rezonance vezene za meligne bolesti dojke je 81%, pri čemu je osjetljivost pri invazivim karcinomima 89%, a osjetljivost pri DCIS 40%. Pri svemu navedenom važno je i naglasiti da su istraživanja *Libermana* i *Hollanda* pokazala da se multilokularni tumori u 96% slučajeva pojavljuju na udaljenosti unutar 4 cm od osnovnog tumora [6,7].

Navedena su istraživanja inicirala analizu utjecaja povećanog broja dijagnostici-ranih multilokularnih tumora na modalitete kirurškog liječenja. Po ovom su pitanju osobito važne *Hossamijeva* meta analiza i studija Mayo klinike, (Rochester) koje su pokazale nesumnjiv porast udjela radikalnijih metoda liječenja (šire ekscizije i mastektomije). *Hossamijeva* studija bilježi promjenu kirurškog pristupa po urađenoj MR u 8 do 33% bolesnica, dok Mayo studija nalazi da pacijentice kojima je predoperacijski urađena imaju 1.7 puta veću vjerojatnost da budu podvrgnute mastektomiji u

odnosu na bolesnice kojima MR nije urađena. Nasuprot navedenim studijama *Pengelova* i *Bleicherova* studija, te studija *COMICE* nisu pokazale statistički značajno povećanje postotka mastektomija u bolesnica predoperacijski obrađenih magnetskom rezonancom.

Uz navedeno, provedena su i istraživanja utjecaja predoperacijske primjene magnetske rezonance na vjerojatnost postojanja pozitivnih resekcijskih rubova prilikom tumorektomije. Sve te studije nisu našle statistički značajnog utjecaja predoperacijske primjene MR-a na redukciju broja nepotpunih biopsija. Zanimljiv je nalaz studije koju je proveo *Bleicher* sa suradnicima koja je pokazala da pacijentice koje imaju urađenu predoperacijsku MR imaju dulji period od postavljanja PH dijagnoze do definitivnog kirurškog zbrinjavanja. Ova se situacija tumači potrebom da se dodatno razjasne sve promjene unutar tkiva dojke koje se otkriju MR-om. Ovaj podatak analizirao je *Berg* u svojoj studiji i došao do zaključka da bi 12% bolesnica rađe odmah pristalo na mastektomiju nego na neizvjestnost dodatne i prolongirane obrade lezija otkrivenih MR-om (Tablica 1).

Tablica 1. Utjecaj MR na vjerojatnost postojanja pozitivnih rubova nakon kirurške ekscizije

Autor	Broj pacijenata	% pozitivnih rubova		Statistika
		Bez MR	Sa MR	
Bleicher (8)	290	14	22	neznačajno
Pengel (9)	355	19	14	neznačajno
Schiller	730	18	14	neznačajno
Hwang	472	14	12	neznačajno
Drew	1623	11	10	neznačajno

Tablica 2. MR i okultni karcinom dojke s aksilarnom limfadenopatijom: postotak identifikacije i lažno negativnih rezultata

Sutdija	Broj pacijenata	Otkriveno MR-om (%)	Lažno negativno (broj)
Buchanan	55	47	2
McMahon	18	67	NA
Olson	40	70	1
Orel	22	17	2
Henry-Tillman	10	100	0
Morris	12	75	0
Ko	12	83	NA

Zadnjih je godina također posebno analizirana i uloga MR-a u detekciji okultnih karcinoma dojke koji se prezentiraju kao aksilarna limfadenopatija. Kroz brojne studije i meta analize nedvojbeno je dokazana korist aplikacije MR-a u detekciji drugim metodama nedektabilnih karcinoma dojke koji se prezentiraju isključivo aksilarnom limfadenopatijom, kako je prikazano na tablici koja slijedi (Tablica 2).

I na kraju, važno je spomenuti kako su zanimljivu raspravu otvorila i istraživanja utjecaja predoperacijske primjene MR-a na sinkrono otkrivanje karcinoma i drugih lezija u kontralateralnoj dojci. Tu je kirurzima osobito zanimljiv rezultat studije koju je *Brennan* proveo sa svojim suradnicima i koji je ustanovio da se u gotovo 10% slučajeva otkriju dodatne promjene u kontralateralnoj dojci. Iako se najčešće ne radi o malignim promjenama (pozitivna prediktivna vrijednost oko 48%), ovakav nalaz kod ionako već uznemirenih bolesnica može imati značajne kliničke konzekvence. *King* u svojoj studiji nalazi da, zbog prije navedenih razloga, predoperacijska primjena MR-a za 3.2 puta povećava mogućnost primjene profilaktičke kontralateralne mastektomije (CPM). *Sorbero*, za razliku od *Brennana*, nalazi da je factor učestalosti PCM-a u ovakoj grupi pacijentica značajno niži i da iznosi 2.04 puta.

ZAKLJUČAK

Primjena magnetske rezonance u standardnoj predoperacijskoj obradi bolesnica s karcinomom dojke rezultirala je većim brojem radikalnih kirurških zahvata u odnosu na doba kada MR predoperacijski nije rađena. Striktno pridržavanje indikacijskog protokola nužno je kako bi se iskoristile prednosti, te izbjegli nedostaci koje MR ima. Takvim se postupanjem optimizira kako kirurško, tako i nekirurško liječenje bolesti dojke.

Literatura

- [1] BERRY DA, CRONIN KA, PLEVITIS SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353(17):1784-92.
- [2] WAPNIR IL, ANDERSON SJ, MAMOUNAS EP et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2028-37.
- [3] HOUSSAMI N, CIATTO S, MACASKILL P et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multilocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3248-58.
- [4] MANN RM, HOOGEEVEN YL, BLICKMAN JG et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res treat* 2008;107(1):1-14.
- [5] KUHL CK, SCHRADING S, BIELING HB et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *lancet* 2007;370(9586):485-92.
- [6] LIBERMAN L, MORRIS EA, DERSHAW DD et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):901-10.

- [7] HOLLAND R, VELING SH, MRUVUNAC M et al. Histologic multifocality of Tis, T 1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving therapy. *J Am Coll Surg* 1985;56(5):979-90.
- [8] BLEICHER RJ, CIOCCA RM, EGLESTON BL et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate and margin status. *J Am Coll Surg* 2009;209(2):180-7.
- [9] PENGEL KE, LOO CE, TEERTSTRA HJ et al. The impact of preoperative MRI on breast conserving surgery of invasive cancer: a comparative cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(1):161-9.
- [10] BUCHANAN CL, MORRIS EA, DORN PL et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):382-9.
- [11] SORBERO ME, DICK AW, BECKJORD EB et al. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1597-605.

RAK DOJKE U TIJEKU TRUDNOĆE

FETUS, TRUDNOĆA I RAK DOJKE

Ljiljana Randić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Sažetak

Ovaj pregledni članak usmjeren je prema specifičnostima raka dojke tijekom trudnoće, puerperija i laktacije. Sukladno potrebi zaštite od mogućih štetnih djelovanja provođenja odgovarajućih dijagnostičkih i terapijskih postupaka na tijek trudnoće, fetus i novorođenče, razmatra se odabir i primjena najprikladnijih metoda u takvoj situaciji, kao i stav prema eventualnoj trudnoći nakon provedenog liječenja.

Ključne riječi: rak dojke; trudnoća; fetus; novorođenče

Rak dojke jedan je od najčešćih karcinoma u žena s incidencijom od 25-30% i smrtnošću od 18-20% svih smrti od karcinoma [1]. Među oboljelima od karcinoma dojke 0,2-3,8% dijagnosticirano ih je tijekom trudnoće i dojenja [2]. To je ujedno i najčešće maligno oboljenje koje se javlja u trudnoći [3]. Rak dojke u trudnoći čini 3% svih karcinoma dojke s incidencijom od 10-40/100.000 trudnoća [4]. U ovu kategoriju spada svaki rak dojke koji se dijagnosticira tijekom trudnoće, u prvoj godini nakon porođaja ili u bilo koje vrijeme trajanja laktacije (*pregnancy associated breast cancer* PABC). To čini dijagnosticiranje i liječenje karcinoma dojke u trudnoći posebno zahtjevnim jer obuhvaća dva pacijenta istovremeno, trudnicu ili dojilju i fetus ili novorođenče, a ne samo jednog, kao što je to inače uobičajeno.

Interesantno je da najčešće, čak u 90% slučajeva, rak dojke u trudnoći otkrije sama trudnica, a nekad i novorođenče odbijajući sisati iz dojke zahvaćene karcinomom [5].

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 2009. godine u Hrvatskoj je bilo 2390 novooboljelih i 898 umrlih od raka dojke čineći to oboljenje i u nas najčešćim sijenom raka u žena. Koliko je od tih 2390 novooboljelih bilo u trudnoći?

Mada obolijevanje od karcinoma dojke nije isključeno ni u mlađih žena to se ipak češće događa u kasnijoj životnoj dobi. Najranije je karcinom dojke otkriven u 16 godišnje djevojčice [5].

U reproduktivnoj dobi (15-49 godina) rak dojke se javlja u 15% slučajeva pa nije nikakvo čudo da je tako postao, uz rak vrata maternice, najčešćim malignim oboljenjem u trudnoći. Prema jednom ispitivanju, rak dojke u trudnica bio je najčešći između 35 i 38 godina života [6].

Kada žena odgađa trudnoću do 35 ili više godina, rizik za karcinom dojke 3 puta je viši u odnosu na žene koje su rodile do 20. godine života [7]. Dodamo li tome činjenicu da danas žene sve češće odgađaju trudnoću za kasnije životno razdoblje sve više raste i incidencija raka dojke u premenopauzi.

Svaka bolest tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja može imati negativno djelovanje ne samo na oboljelu osobu već i na tijek trudnoće, fetus i novorođenče. Zbog specifičnosti dijagnostičkih i terapijskih postupaka, koji se najčešće ne mogu odgađati, to posebno vrijedi za sva maligna oboljenja pa tako i karcinom dojke.

U svezi s rakom dojke i njegovom mogućem štetnom djelovanju na tijek trudnoće, fetus i novorođenče iskristalizirala su se 3 glavna pitanja o tome što učiniti kada se karcinom dojke otkrije:

1. tijekom trudnoće
2. tijekom puerperija i laktacije
3. kako se postaviti prema eventualnoj trudnoći nakon liječenja zbog karcinoma dojke?

Odgovor na ova pitanja prije svega ovisi o trajanju trudnoće u momentu kada se posumnjalo na rak dojke u trudnice, te o vremenu koje je proteklo od završetka liječenja pa do eventualne odluke o ponovnoj trudnoći. Najlakše i najsigurnije se odluka donosi u slučajevima sumnje na rak dojke tijekom puerperija i laktacije. Tada se jednostavno prekida laktacija i provode se dijagnostički i terapijski postupci kao i u žena u kojih karcinom dojke nije bio blisko povezan s trudnoćom. Kada se pak na rak dojke posumnja tijekom trudnoće, odabir dijagnostičkih postupaka se planira sukladno trajanju trudnoće, odnosno stupnju opasnosti za fetus u određenoj fazi intrauterinog razvoja. Stoga se prenatalna skrb u trudnica s karcinomom dojke mora provoditi na isti način kao i u ostalim visokorizičnim trudnoćama. To, između ostalog, uključuje i češće UZ kontrole kako bi se utvrdilo da li je prisutan normalan rast i razvoj ploda [8].

Neovisno o trajanju trudnoće, pri svakoj sumnji na karcinom dojke može se učiniti ultrazvučna pretraga dojki, a ukoliko se ne može isključiti karcinom dojke dolazi u obzir i mamografija. Bez obzira što fiziološke promjene dojki tijekom trudnoće smanjuju njezinu senzitivnost, mamografija, i u trudnoći, ostaje osnovna dijagnostička metoda za otkrivanje raka dojke, jer je doza zračenja kojoj je fetus izložen ispod praga za izazivanje štetnih posljedica [9]. U slučajevima potvrđene sumnje na karcinom dojke dolazi u obzir i biopsija tumora bilo tankom iglom bilo potpunim odstranjenjem tumorozne tvorbe. Patolog mora znati da materijal koji mu je poslan na analizu potiče od trudne žene kako bi se izbjegla eventualna pogreška zbog hiperproliferativnih promjena dojke tijekom trudnoće.

Biopsija tumora može se izvršiti neovisno o trajanju trudnoće s tim da se mora voditi računa o mogućem nastanku mlječne fistule, pa treba provesti odgovarajuće mjere da se to spriječi.

O patohistološkom nalazu bioptata ovisi daljnji odabir najadekvatnijeg terapijskog postupka.

Najčešći patohistološki nalaz raka dojke u trudnoći je invazivni duktalni karcinom [10], a u 2/3 slučajeva zahvaćene su i regionalne limfne žlijezde.

U jednoj studiji iz Japana pozitivna obiteljska anamneza na rak dojke bila je tri puta češća u žena kojima je ta bolest dijagnosticirana u trudnoći nego u onih u kojih je rak dojke otkriven izvan trudnoće [11].

Kao i u mlađih žena odgovarajuće životne dobi, karcinom dojke u trudnoći najčešće je negativan na estrogene i progesteronske receptore. Izgleda da životna dob, više nego trudnoća, određuje biološka obilježja tumora, pa trudnoća sama po sebi ne treba biti smatrana nepovoljnim prognostičkim znakom [12]. Međutim, pojačana vaskularizacija i limfna drenaža dojki tijekom trudnoće i laktacije, kao i zakašnjela dijagnoza u odnosu na žene izvan trudnoće, pogoduju nastanku metastaza. Smatra se da trudnice imaju 2,5 puta viši rizik da se u njih otkrije uznapredovali rak dojke nego žene koje nisu trudne [13]. Stoga se rak dojke u trudnoći u I stadiju otkrije samo u 28% slučajeva, u II stadiju u 30%, a u III i IV stadiju čak u 42% slučajeva [14]. Baš zato se nakon dijagnoze raka dojke u trudnoći ne smije zanemariti ni određivanje stadija bolesti.

Budući da su najčešća sjela metastaza raka dojke pluća, jetra i kosti moraju se ispitati i ti organi kako bi se mogao točno utvrditi stupanj raširenosti bolesti. Kada je vjerojatnost postojanja takvih metastaza visoka potrebno ih je potvrditi ili isključiti uz poseban odabir najprihvatljivijih pretraga obzirom na njihovu moguću štetnost za plod.

U svim slučajevima, bez opasnosti za plod, može se učiniti UZ jetre, a i rtg snimka pluća, s odgovarajućom zaštitom trbuha, je relativno sigurna i prihvatljiva metoda. Zbog potencijalno štetnog djelovanja na plod, primjenu kompjuterizirane tomografije (CT) u trudnoći treba izbjegavati.

U traženju metastaza u kostima nuklearna magnetna rezonancija (NMR) bez uporabe kontrasta ima prednost pred scintigrafijom, jer ne dolazi do opasnosti oštećenja ploda zračenjem.

Kada je pak vjerojatnost postojanja metastaza niska, osim UZ jetre, sve ostale pretrage preporučljivo je odgoditi za vrijeme nakon porođaja.

Artificijalni abortus se u slučajevima raka dojke u trudnoći ranije gotovo redovito preporučao i primijenjivao jer se mislilo da trudnoća i njezin nastavak potiču rast karcinoma dojke i smanjuju mogućnost preživljavanja. Taj je stav izmijenjen nakon što je utvrđeno da prekid trudnoće ima prije štetan nego koristan učinak na preživljavanje od raka dojke [11,15]. Pretpostavlja se da bi jedan od razloga tome mogla biti

činjenica da hormonske promjene u ranoj fazi trudnoće imaju izrazito proliferacijsko djelovanje na dojkę pa tako i karcinom u njoj, a da u kasnijoj fazi trudnoće dolazi do diferencijacije i sazrijevanja tkiva. Prekid trudnoće prije nego što je došlo do te promjene u hormonskom djelovanju ometa taj prirodni tijek utjecaja trudnoće na tkivo dojke i pogoduje napredovanju karcinoma [16]. Sve više pristalica ima teorija prema kojoj nastavak rane trudnoće u kasniju fazu razvoja dovodi do djelotvorne prirodne zaštite od napredovanja raka dojke preko glandularnog sazrijevanja i zaštitnog djelovanja progesterona [17]. Stoga se danas prekid trudnoće preporuča samo u slučajevima uznapredovalog raka dojke [1] kako bi se, bez ograničenja, mogle primijeniti sve raspoložive metode liječenja. Unatoč tome nije dokazano da prekid trudnoće povećava mogućnost preživljenja od raka dojke, kao ni da bolest, sama po sebi, ima štetno djelovanje na plod.

Odluka o eventualnom prekidu trudnoće zbog raka dojke nužno mora biti donesena nakon opsežnog razmatranja problema između trudnice i njezine obitelji s jedne strane, i ekspertnog multidisciplinarnog tima za problematiku raka dojke u trudnoći, s druge strane.

Budući da se samo oko 7% mastektomiranih žena odluči za trudnoću nakon kompletiranog liječenja raka dojke [18], a da je danas prihvaćeno mišljenje da prekid trudnoće prije ima negativno nego pozitivno djelovanje na napredovanje raka dojke, postavlja se pitanje kako najbolje zaštititi takve žene od neplanirane trudnoće. Ukoliko je žena završila svoju reproduktivnu funkciju onda je najbolje primijeniti sterilizaciju kao trajnu metodu kontracepcije, a od privremenih metoda u obzir dolaze mehanička, kemijska ili intrauterina kontracepcija. Hormonska kontracepcija kao ni eventualno kasnije hormonsko nadomjesno liječenje u postmenopauzi nisu prikladna za žene liječene od raka dojke.

Cilj liječenja raka dojke u trudnoći ne razlikuje se od onog izvan trudnoće i obuhvaća odstranjenje primarnog tumora uz eventualno dodatno odstranjenje pojedinih metastaza, kao i spriječavanje daljnjeg širenja bolesti. Potreba za zaštitom ploda od mogućih štetnih utjecaja pojedinih oblika liječenja čini liječenje raka dojke u trudnoći posebno kompleksnim i teškim zadatkom.

Glavni izazov u liječenju raka dojke u trudnoći jest potreba da se uskladi najbolje moguće liječenje za majku uz najmanji mogući rizik za plod. Stoga je neophodan multidisciplinarni pristup u rješavanju ovog problema i uska suradnja između perinatologa, kirurga, radiologa i onkologa. Jedino se takvom uskom suradnjom, bar donekle, mogu uskladiti svi dijagnostički i terapijski postupci u kompleksnom pristupu problemu raka dojke u trudnoći.

Neovisno o trajanju trudnoće kirurško liječenje kako u trudnoći tako i izvan trudnoće je metoda izbora u liječenju karcinoma dojke. Razlika je jedino u tome što se danas kod karcinoma dojke izvan trudnoće najčešće provode pošteniji oblici kirurškog liječenja nakon kojih, prema potrebi, slijedi kemoterapija, radioterapija i

hormonsko liječenje. U trudnoći pak, gdje su, u pojedinim stadijima trudnoće, mnogi od ovih adjuvantnih oblika liječenja neprihvatljivi, prednost se daje radikalnijem kirurškom liječenju kao što je mastektomija s limfadenektomijom.

Radioterapija je apsolutno kontraindicirana u vrijeme organogeneze tj. u 1. tromjesečju trudnoće, ali kako ni nakon tog razdoblja nije isključena mogućnost štetnog djelovanja jonizirajućeg zračenja na plod, tu vrstu liječenja treba odgoditi za vrijeme nakon prirodnog ili inducirano porođaja.

Kemoterapija također ne dolazi u obzir u 1. pa ni u 3. tromjesečju trudnoće, tako da bi se klasična kemoterapija (ciklofosamid, adriamycin, 5-fluorouracil i sl.) u trudnoći eventualno mogla koristiti samo negdje između 15. i 35. tjedna trudnoće. Do 15. tjedna je treba izbjegavati zbog zaštite ploda, a nakon 35. tjedna zbog mogućeg negativnog djelovanja kemoterapije na krv i s tim u svezi na mogućnost pojačanih krvarenja i smanjene otpornosti na infekcije tijekom porođaja i ranog puerperija.

Budući da citostatici prelaze i u majčino mlijeko, nakon porođaja se preporuča ablaktacija i nastavak liječenja raka dojke prema kriterijima koji vrijede za žene izvan trudnoće.

Kako su karcinomi dojke u trudnoći najčešće negativni na estrogenske i progesteronske receptore, hormonsko liječenje najčešće nije ni potrebno, a ako se mora provesti, onda i ono dolazi u obzir tek nakon porođaja i ablaktacije.

Jedan od dodatnih problema povezanih s rakom dojke i trudnoćom je pitanje kako se postaviti prema želji žene za trudnoćom nakon provedenog liječenja zbog raka dojke? Odgovor na ovo pitanje donekle je olakšan činjenicom da neki oblici liječenja karcinoma dojke, sami po sebi, uglavnom zbog negativnog utjecaja na jajnike, dovode do neplodnosti. To bi, u nekim ranijim vremenima, takve žene ostavilo bez mogućnosti stjecanja vlastitog potomstva. Napretkom medicinske znanosti i usavršavanjem metoda pomognute oplodnje postignute nakon 1978. godine kada je rođeno prvo tzv. „dijete iz epruvete“, i taj se problem može umanjiti, jer i za njega postoji rješenje, ma koliko je ono za neke bilo i ostalo kontroverzno. Mislim da bi danas, u 21. stoljeću, svatko trebao imati pravo i mogućnost da odluči kako i kada ostvariti svoju želju za vlastitim potomstvom. Zbog toga bi ženama koje se moraju podvrgnuti liječenju raka dojke, a nisu završile svoju reproduktivnu funkciju, trebalo savjetovati da, prije početka liječenja, pohrane svoje zamrznute jajne stanice ili tkivo jajnika za eventualnu uporabu nakon završenog liječenja i preporučenog intervala od 2 godine. Za žene koje su u stabilnoj bračnoj ili izvanbračnoj zajednici vrijedi razmotriti i mogućost zamrzavanja embrija, jer ona pruža veću mogućnost naknadnog nastanka trudnoće.

Danas nitko sa sigurnošću ne može odgovoriti na pitanje da li, i u kojoj mjeri, trudnoća nakon liječenja raka dojke može utjecati na eventualni recidiv bolesti kao ni na pitanje postoji li i koji je optimalni interval između završetka liječenja i eventualne trudnoće. Prevladava mišljenje da trudnoća, nakon uspješnog liječenja, ne

povećava rizik za nastanak recidiva bolesti. Ostaje, međutim, jedino pitanje kako utvrditi da li je liječenje zaista bilo uspješno? Za odgovor na to pitanje činjenica da u datom momentu nema recidiva, jedino što se donekle može utvrditi, nažalost nije dovoljno. Stoga i dalje preostaje jedino mogućnost da se odredi neki interval za koji se smatra da bi, u nekoj mjeri, mogao biti prihvatljiv.

Nakon primarno posve nejasnog stava prema trudnoći nakon liječenja karcinoma dojke, sedamdesetih godina prošlog stoljeća došlo se do konsenzusa da se žene koje su preživjele 2 ili više godina nakon liječenja raka dojke mogu upustiti u novu trudnoću, jer da ona ne bi smjela imati dodatnih nepovoljnih djelovanja na život i zdravlje žene. Do odluke o razmaku od 2 godine došlo se na temelju spoznaje da do recidiva bolesti najčešće dolazi u prve 2 godine nakon završetka liječenja, mada ni interval od samo 12 mjeseci od dijagnoze raka dojke nije imao značajno povišen rizik za recidiv ili kraće preživljenje [9].

Postoji izvješće prema kojemu žene koje su zatrudnile nakon liječenja zbog raka dojke imaju općenito bolju prognozu tijeka bolesti od onih koje nisu ostale trudne [20]. Isto tako, prema jednom ispitivanju iz Danske, žene koje su zatrudnile nakon liječenja raka dojke i došle do termina porođaja imale su značajno smanjen rizik od umiranja (RR 0,73) u odnosu na ostale žene koje su bile liječene od iste bolesti [21].

U produljenom praćenju žena s trudnoćom nakon liječenja zbog raka dojke, čak u oko 70% slučajeva, ni u desetogodišnjem razdoblju nije došlo do recidiva bolesti [22].

Iz svega navedenog može se zaključiti da je kombinacija raka dojke i trudnoće, zbog sve češćeg odgađanja trudnoće za kasnije životno razdoblje, već danas postala važan i nezaobilazan problem u modernoj medicini. U rješavanju tog problema mora biti angažiran multidisciplinarni tim stručnjaka jer se ne radi, kao što je to uobičajeno, o liječenju pojedinačnog bolesnika. U ovom slučaju, naime, osim bolesne majke, svim djelovanjima primijenjenog liječenja izvrnut je i plod - nezrelo biće koje se nalazi u najvažnijoj fazi svog rasta i razvoja. Pri tome treba pomiriti najbolje moguće liječenje za majku, uz najmanje štetno djelovanje na plod. To može, na prvi pogled, izgledati kao nemoguća misija. Međutim, određenim modifikacijama i pažljivim odabiranjem trajanja trudnoće u kojima se, s najmanjom štetom, mogu primijeniti određene metode liječenja, a druge eventualno odgoditi za vrijeme nakon završetka trudnoće, može se donekle postići i adekvatno liječenje majke i odgovarajuća zaštita ploda.

Dodatni problem je eventualna želja za trudnoćom nakon završenog liječenja raka dojke. U takvim slučajevima treba napraviti detaljan plan prije nego što se započne s liječenjem i eventualno učiniti potrebne postupke, kao što je zamrzavanje jajnih stanica, tkiva jajnika ili embrija, kako bi se omogućila trudnoća i u onim slučajevima u kojima je liječenje raka dojke dovelo do oštećenja jajnika.

Literatura

- [1] PASQUALINI JR: The fetus, pregnancy and breast cancer. U Pasqualini J R: Breast cancer, Prognosis, Treatment and Prevention. Marcel Dekker, Inc. New York-Basel 2002. Str 19-71.
- [2] VINATIER E, MERLOT B, PONCELET E et al: Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:9-14.
- [3] VAN CALSTEREN K, HEYNS L, DE SMET F et al: Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and meonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28/4:683-9.
- [4] ROVERA F, FRATTINI F, COGLIATORE A et al: Breast Cancer in Pregnancy. *The Breast Journal* 2010;16 /Suppl. 1/: S 23-S25.
- [5] GALLENBERG MM, LOPRINZI CL. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:369-76.
- [6] HALASKA M J, PENTHEREODAKIS G, STANKUSOVA H et al. Presentation, Menagement and Outcome of 32 Pregnancy- Associated breast Cancer: A Matched Controlled Study. *The Breast Journal* 2009;15:461-67.
- [7] KULSHRESTHA M. Pregnancy associated breast cancer. *JSAFOG* 2011;3/1/:1-5.
- [8] AMANT F, DECKERS S, VAN CALSTEREN K et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J of Cancer* 2010;46:3158-68.
- [9] MAZONAKIS M, VARVERIS H, DAMILAKIS J et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:386-91.
- [10] TOBON H, HOROWITZ LH. Breast cancer during pregnancy. *Breast Dis* 1993;6:127-34.
- [11] ISHIDA T, YAKOE T, KASUMI F i sur. Clinico-pathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation. Analysis of case-control study in Japan. *JPN J Cancer Res* 1992;83:1143-49.
- [12] CARDONICK E, DOUGHERTY R, GRANA G et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16/1/76-82.
- [13] PAVLIDIS N, PENTHEROUDAKIS G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439-47.
- [14] ANTONELLI N M, DOTTERS D J, KATZ VL et al. Cancer in pregnancy: A review of the literature. *Obstet and Gynecol survey* 1996;51:125-42.
- [15] MARCHANT DJ. Breast cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:993-97.
- [16] SCOTT-CONNER CEH, JOCHIMSEN PR, SOROSKY JL. Treatment of the Pregnant Patient with Breast Cancer. In: Roses DF: Breast Cancer. Elsevier, Churchill, Livingstone 2005; str. 717-36.
- [17] DRAŽANČIĆ S, ELJUGA D, HODŽIĆ D. Trudnoća poslije liječenog raka dojke. U: Zbornik radova IX znanastvenog sastanka: Bolesti dojke. HAZU 1999;str.86-91.
- [18] DONEGAN WL. Pregnancy after breast cancer. *Obstet Gynecol* 1977;50/2/:244-52.
- [19] KRANICK JA, SCHAEFER C, ROWELL S i sur. Is Pregnancy After Breast Cancer Safe? *The Breast Journal* 2010;16/4/:404-11.
- [20] VON SCHOULTZ E, JOHANSSON H, WILKING N i sur. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13/2/:430-34.
- [21] KROMAN N, JENSEN MB, WOHLFARTH J i sur. Pregnancy after treatment of breast cancer – A population based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008;47:545-49.

DIJAGNOSTIKA, BIOLOGIJA I PROGNOZA RAKA DOJKE U TRUDNOĆI

Paula Podolski, Nera Šarić, Martina Bašić-Koretić, Antonio Juretić

Klinika za onkologiju, KBC Rebro, Zagreb

Sažetak

Anatomske i fiziološke promjene u tkivu dojke tijekom trudnoće otežavaju diferencijalno-dijagnostičku evaluaciju promjena u dojkama i ranu dijagnostiku raka dojke. Zbog toga se dijagnoza malignog zbivanja postavlja kasnije, trudnice se prezentiraju u uznapredovalijim stadijima bolesti, uz lošiju prognozu i ishod bolesti u usporedbi s ženama iste dobi koje nisu trudne.

Ključne riječi: rak dojke; trudnoća; dijagnostika; prognoza

Rak dojke u trudnoći je u literaturi definiran kao pojava zloćudne bolesti u dojci tijekom trudnoće, puerperija, do godine dana života djeteta, neovisno o dužini laktacije. Iako je rak dojke najčešće dijagnosticirana maligna bolest tijekom trudnoće, njegova je pojavnost niska i veže se uz 3 od 10 000 trudnoća, te čini 0.2 - 3.8% od svih malignih tumora dojke. Prosječna dob žena kod obolijevanja je između 32 i 34 godine. Procjenjuje se kako će u budućnosti pojavnost raka dojke u trudnoći rasti jer u posljednjim desetljećima žene odgađaju trudnoću za kasniju životnu dob i zato što broj premenopauzalnih žena koje obolijevaju od raka dojke kontinuirano raste. Kada je žena pri porodu prvog djeteta starija od 30 godina, rizik za obolijevanje od raka dojke je dva do tri puta viši nego li ako je prvo dijete rodila u dobi od 20 godina. Zbog niske incidencije raka dojke u trudnoći samo mali broj kliničara ima dovoljno vlastitog iskustva u zbrinjavanju ove podskupine oboljelih. Odluka o dijagnostičkoj evaluaciji i liječenju nastaje procjenom i objedinjavanjem rezultata malih serija bolesnica različitih centara, a na temelju mišljenja multidisciplinarnog tima.

Istodobno postojanje maligne bolesti i trudnoće jedno je od najsloženijih područja onkologije. Izuzetni naponi su usmjereni uravnoteženim dijagnostičkim i terapijskim postupcima koji vode brigu o oboljeloj majci i njihovu utjecaju na nerođeno dijete. Recentni radovi još uvijek izražavaju oprečna mišljenja i neusuglašenost o izboru dijagnostičkih postupaka u svrhu određivanja stadija bolesti, liječenju, prekidu trudnoće radi raka dojke. Snažno emocionalno okruženje i moguće etičke

implikacije koje prate otkrivanje maligne bolesti u trudnoći dodatno su opterećenje i izvor anksioznosti za bolesnicu, njenu obitelj i liječnike.

DIJAGNOSTIKA

Zbog povišenih nivoa cirkulirajućih hormona – estrogena, progesterona i prolaktina u tkivu dojke tijekom trudnoće dolazi do niza anatomskih i fizioloških promjena: proliferacije žljezdanog tkiva s lobularnom hiperplazijom, razvoja acinusa, zadržavanja tekućine u tkivu i obilne vaskularizacije. Dojke postaju voluminoznije, povećavaju čvrstoću i nodularnost te se može pojaviti i iscjedak na bradavice. Sve navedeno otežava diferencijalno-dijagnostičko razlučivanje etiologije promjena u dojkama, kao i ranu dijagnostiku raka dojke. Smatra se kako svaki sumnjivi čvor i inflamaciju u dojci trudnice treba dijagnostički razjasniti, a evaluaciju prepustiti iskusnim kliničarima.

Klinički pregled

Pažljiv i detaljan fizikalni pregled osnova je i početak svake dijagnostičke evaluacije eventualnog postojanja promjena u dojkama. Idealno vrijeme za njega je prvi trimestar trudnoće, prilikom prvog opstetričkog pregleda, prije nego li je izražena hipertrofija parenhima jer se patološke promjene najuočljivije u početku trudnoće, kasnije relativno lako zamjene s fiziološkim. Rak dojke u trudnoći se najčešće prezentira kao bezbolan tvrdi palpabilni čvor (82 – 95% bolesnica). Izolirana pojava sukrvavog iscjetka na bradavicu je moguć ali rijetko vodeći simptom. Iako je gotovo 80% palpabilnih promjena u tkivu dojke trudnica benigne naravi kao što su to galaktocele, ciste i laktacijski adenomi, uvijek je potrebno diferencijalno-dijagnostički isključiti maligno zbivanje. *Petrek i sur.* iznose podatak o tome kako je gotovo polovina žena s rakom dojke dijagnosticiranim u postpartalnom razdoblju imalo primijećen palpabilan čvor tijekom trudnoće koji međutim nije evaluiran. Upalni karcinom dojke može se zamijeniti s mastitisom upalne etiologije. Sve izraženija nodularnost i čvrstoća dojki otežavaju otkrivanje čvorova malih dimenzija samo kliničkim pregledom. Neki čvorovi mogu izgledati kao zadebljanje normalnog hipertrofičnog tkiva i dati lažan dojam o nestanku prethodno primijećenog čvora. Zato je svako zadebljanje, asimetrija nalaza u odnosu na drugu dojku te nesigurno ili jasno definiran čvor u dojci trudnice razlog za daljnje pažljivo praćenje. I dok se u mlade žene premenopauze izvan trudnoće može pričekati slijedeći menstruacijski ciklus za kontrolni pregled, utjecaj hormona u trudnice sa svakim tjednom intenzivira promjene u dojkama, zbog čega svaki klinički suspektan ili perzistirajući čvor u dojci trudne žene treba što prije razjasniti.

Ultrazvuk

Ultrazvuk dojke je slikovna metoda izbora za dijagnostičku procjenu čvora u dojci ili u pazuhu trudnice. Zbog visoke specifičnosti i osjetljivosti koja doseže gotovo 95%, a bez štetnosti za fetus, ima izuzetnu vrijednost u dijagnostici promjena dojki trudnica. Tipičan ultrazvučni nalaz dojke u trudnice je obilno ehogeno žljezdano tkiva, uz minimalnu količinu masnog tkiva koje gotovo nestaje, šire izvodne kanaliće koji se mogu pratiti do periferije uz ponekad i izražen edem te se zbog pojačane vaskularizacije i prikaz krvnih žila šireg lumena. Iako neki autori smatraju kako je tijekom trudnoće, radi gustoće tkiva vrijednost ultrazvuka u pregledavanju dojki i aksila ograničena, njegova je nedvojbeno korist u razlikovanju solidne tvorbe od cistične, mogućnosti biopsije širokom iglom ili punkcije tankom iglom vođenih ultrazvukom. Primjenjivnost općih diferencijalno-dijagnostičkih kriterija benignosti i malignosti koji inače vrijede izvan trudnoće, prilikom pregledavanja trudnica i žena koje su u tijeku laktacije, prema mišljenju nekih, još je uvijek predmet rasprave.

Mamografija

Gust, difuzno zrnato-čvorast i obilan žljezdani parenhim trudnica uz minimalnu količinu masnog tkiva, razlog je ograničene dijagnostičke vrijednosti i pouzdanosti mamografije. Mamografske slike su nejasne, „nečitljive“ teške za interpretaciju, s posljedično visokim postotkom lažno negativnih nalaza. Izuzetak pri tome čini postojanje mikrokalcifikata tipičnih za malignu bolest, koji su vidljivi i u ekstremno gustim dojkama. Zbog individualnih razlika u građi dojke, stadiju trudnoće kod suspektnog palpatornog, ultrazvučnog i patohistološkog nalaza učinjene biopsije ili citološke punkcije, indicirano je učiniti mamografiju. Savjetuje se evaluaciju započeti s jednom kosom snimkom, na kojoj ako se pokaže suspektna sjena, potrebno je učiniti kranio-kaudalne i kose medio-lateralne snimke obje dojke. Kod već postavljene dijagnoze raka dojke mamografija može ustanoviti postojanje bilateralnosti i multicentričnosti maligne bolesti. Različite, ali uglavnom ipak male serije mamografija učinjenih u trudnica oboljelih od raka dojke nalaze 63-87% abnormalnih nalaza.

Doza zračenja kojoj je trudnica izložena tijekom standardne mamografije svake dojke u dvije projekcije manja je od 0.1 cGy, a uz pravilnu zaštitu abdomena olovnom pregačom ekspozicijska doza za embrio/fetus je zanemariva i iznosi 0.004 Gy što je ispod doze od 0,1 Gy koja povećava rizik za razvoj fetalnih malformacija za 1%. Doza ionizirajućeg zračenja kojoj je izložen fetus prilikom mamografije niža je i od 0.02 Gy – doze kojoj je fetus izložen svaki tjedan zračenjem iz okoline. Meke rendgenske zrake mamografa biti će apsorbirane već u mekim tkivima trbušne stijenke majke. Usprkos tome, mamografija se rutinski ne provodi u trudnica s ciljem vizualizacije palpabilnih tvorbi. Za vrijeme laktacije radi hiperhidracije tkiva na mamografskim slikama parenhim se prikazuje kao radiodenzan, neproziran i grubo

čvoraste strukture. Ako mamografiju ipak indiciramo, preporuča se učiniti je nakon dojenja djeteta ili nakon izdajanja.

Magnetska rezonanca

Magnetsku rezonancu (MR, engl. *magnetic resonance*) uz primjenu kontrasta je moguće učiniti tijekom trudnoće. Indicira se kada očekujemo kako će informacija koju njome dobijemo značajno utjecati na kliničko odlučivanje ili kada je nalaz ultrazvučnog pregleda neadekvatan. S druge strane Nicklas i Baker u svom radu pri dijagnostičkoj evaluaciji trudnica s MR – ne nalaze značajnu korist od nalaza MR dojki za ovu podskupinu bolesnica. Za sada nema dobro dizajniranih kliničkih studija o učinkovitosti i sigurnosti primjene MR dojke za vrijeme trudnoće, zbog čega MR treba primijeniti s oprezom posebice u prvom trimestru trudnoće. Gandolinij, kontrastno sredstvo koje se inače primjenjuje kod MR dojki i povećava joj osjetljivost i specifičnost prolazi kroz placentarnu barijeru i ulazi u fetalni krvotok gdje postiže visoke koncentracije. Učinak slobodnih iona gandolinija u amnionskoj tekućini nije jasan. U SAD-u ga Agencija za hranu i lijekove (FDA) svrstava u tzv. kategoriju C lijekova i supstanci koje se primjenjuju tijekom trudnoće. U ovoj se kategoriji nalaze lijekovi koje su pokazali štetan učinak na životinje u pretkliničkim istraživanjima i za koje nema kontroliranih studija u žena ili nisu dostupne, te se primjenjuje samo ako se očekuje da potencijalna korist njegove primjene veća od moguće štetnosti. Stoga, ako je MR dojki potrebno učiniti savjetuje se primjena gadobenat dimeglumina (odobren od EMEA-e i FDA) i gadoterat meglumima (odobren od EMEA-e). Poseban problem predstavlja položaj trudnice na trbuhu koji je potreban prilikom MR snimanja.

Tkivna dijagnostika

Aspiracijska citološka punkcija tankom iglom (FNAC, engl. *fine needle aspiration cytology*) svih promjena utvrđenih palpacijom, ultrazvukom, mamografijom i citološka analiza eksfolijativnog materijala (npr. sekreta iz bradavice ili skarifikata bradavice) su lako dostupni i neinvazivni načini kojima bi se u trudnica i dojilja moglo skratiti odgađanje dijagnoze maligne bolesti. Iako prema nekim autorima FNAC nema istu točnost u dijagnostici bolesti dojke u trudnoći i izvan nje, pregledom literature se nalazi i niz referenci koje govore u prilog jednake specifičnosti i senziбилnosti. Citološki nalaz hiperproliferativnosti i celularne atipije može voditi lažno pozitivnoj dijagnozi maligniteta, ali znajući za ekstremni celularitet materijala dobivanog FNAC-om iskusi citolog razlikuje stanice benignih gestacijskih adenoma od malignih promjena. FNAC je od koristi u razlikovanju cista i galaktocela od solidnih čvorova. Potreban je oprez jer negativan nalaz citološke punkcije ne isključuje maligno zbivanje kod klinički suspektne lezije.

Perkutana biopsija širokom iglom (CB, engl. *core needle biopsy*) vođena ultrazvukom ili mamografom, uz primjenu lokalne anestezije, relativno je jednostavna metoda koja omogućava patohistološko vrednovanje suspektih promjena, uz osjetljivost od gotovo 90%. Smatra se kako je u trudnoći potrebno učiniti biopsiju svake promjene u dojci koja nema osobitosti jednostavne ciste. Infekcije i nastanak tzv. mlječnih fistula su rijetki problemi te nisu razlog ograničavanja indikacija za CB. Rizik za njihovu pojavnost se može sniziti izdajanjem prije biopsije ili prekidom dojenja, profilaktičkom primjenom antibiotika i pažljivom hemostazom.

Dijagnostička obrada prije liječenja

Obrada u svrhu određivanja stadija bolesti nakon postavljene dijagnoze raka dojke osnova je za odabir ispravnog liječenja. Cilj joj je isključivanje ili otkrivanje metastatske bolesti, dijagnozom koje se bitno mijenja terapijski pristup. Kod malih tumora, klinički negativne aksile, gdje se procjenjuje niska rizičnost za postojanje diseminacije maligne bolesti razumno je dijagnostičku obradu odgoditi za razdoblje nakon poroda.

Radiološka dijagnostika je moguća za vrijeme trudnoće, no treba je učiniti samo ako se očekuje da će njeni rezultati utjecati na izbor liječenja. Rak dojke u trudnoći nije hitno stanje i vrijeme potrebno za konzultaciju s cijelim multidisciplinarnim timom ne pogoršava prognozu. Prva multidisciplinarna diskusija se odnosi na strategiju dijagnostičke obrade. U planiranje dijagnostičke evaluacije potrebno je uključiti radiologe i specijaliste nuklearne medicine kako bi se procijenila kumulativna toksičnost ionizirajućeg zračenja za fetus i snizila izloženost fetusa ioniziranim zračenjem. Posljedice prenatalnog izlaganja ionizirajućem zračenju ovise o: dozi i distribuciji zračenja, čimbenicima koji mogu potencirati učinak zračenja i o stadiju razvoja fetusa u vrijeme ekspozicije. Podaci dobiveni na životinjskim modelima i tijekom slučajnih incidenata koji su uzrokovali ozračivanje trudnica i fetusa, pokazuju kako doza od 0.05 Gy ne dovodi do porasta učestalosti kongenitalnih malformacija i intrauterinog zaostajanja u rastu. Indukcija postnatalnih malignih bolesti i sterilitet su teoretski rizik koji može nastati posljedično izlaganju fetusa ionizirajućem zračenju tijekom cijele trudnoće i daljnji je razlog za maksimalnu racionalizaciju indiciranja radioloških pretraga trudnica. Individualni rizik za razvoj fatalne maligne bolesti tijekom života bez prethodne intrauterine izloženosti ionizirajućem zračenju iznosi 20%, a kod izloženosti fetusa dozi od 0.01 Gy rizik je povećava za 0.06%. Rizik je nizak, ali se nikako ne smije zanemariti i stav dijela istraživača ovog područja koji se priklanja stavu kako se niti jedna doza zračenja ne može smatrati sigurnom za fetus jer posljedični učinci ne moraju ovisiti o dozi. Vjerojatnije je da je razdoblje gestacije u kojem je fetus izložen ionizirajućem zračenju kritičniji čimbenik od same doze zračenja. Izlaganje zračenju u pre-implantacijskom i ranom post-implantacijskom raz-

doblju (do 10 dana trudnoće) dovodi do smrti embrija. Tijekom organogeneze (do 8 tjedana starosti fetusa) fetus je najosjetljiviji za zračenjem inducirane malformacije, koje se javljaju kod izloženosti od 0.05 – 0.1 Gy. Drugi rizici zbog izloženosti fetusa ionizirajućem zračenju za vrijeme organogeneze do 25 tjedna starosti uključuju intrauterini zastoj u rastu, mikrocefaliju i mentalnu retardaciju.

Korist od obrade imati će trudnice s simptomima i znakovima koji pobuđuju sumnju na diseminaciju maligne bolesti. Uobičajena dijagnostika podrazumijeva rendgenogramе pluća, ultrazvuk abdomena i MR kosti bez primjene kontrasta. Tijekom trudnoće nema kontraindikacije za rendgensko snimanje pluća, čak niti tijekom organogeneze, ali uz istodobnu zaštitu zdjelice i trbuha. Doza kojoj je pri tome fetus izložen manja je od 0,001 Gy i smatra se prihvatljivom. Scintigrafija kosti s Tc-99mDP je indicirana kada MR kosti nije moguće učiniti ili ne daje dostatne informacije, odnosno kod postojanja bolova u kostima uz u serumu značajno povišenje biljega koštane pregradnje. Adekvatnom hidracijom trudnice i postavljanjem urinarnog katetera kako bi se spriječilo zadržavanje radioaktivnog izotopa u mokraćnom mjehuru, ekspozicijska doza fetusa kod scintigrafije kosti je 70 -200 mRema što je u okviru prihvatljivih vrijednosti. Zbog potencijalnih rizika pri izlaganju fetusa jakom magnetskom polju prilikom MR, neki radiolozi savjetuju izbjegavanje MR tijekom prvog trimestra trudnoće. Cjelovitim poznavanjem rizika za fetus kliničar treba njegovu izloženost ionizirajućem zračenju svesti na najnižu moguću mjeru, ali pri tome ne na uštrb dobivanja informacija o stadiju bolesti trudnice.

PATOHISTOLOŠKE I BIOLOŠKE OSOBITOSTI RAKA DOJKE U TRUDNOĆI

Patohistološke osobitosti raka dojke u trudnoći su slične onima u žena mlađih od 35 godina koje nisu trudne. U većine bolesnica najčešći histološki tip je duktalni invazivni karcinom (71- 100%). I dok *Bonnier* u svojoj seriji bolesnica s rakom dojke u trudnoći nalazi značajno višu pojavnost inflamiranog karcinoma dojke u trudnoći u odnosu na oboljele koje nisu trudne (26% vs 9%), pojavnost upalnog karcinoma se kreće u dostupnoj literaturi između 1.5 i 4%. Tumori su agresivnijeg biološkog profila, a karakterizira ih visoka pojavnost nuklearnog i histološkog gradusa III (40 -90%), prisustvo limfo-vaskularne invazije, učestalija hormonska neovisnost (54 – 80%), dok je HER 2 pozitivan u oko 40% bolesnica. Tumori su kod prezentacije veći i češće imaju zahvaćene limfne čvorove u pazuhu. Patohistološke i imunohistokemijske osobitosti zloćudnih tumora u trudnica nisu određene trudnoćom već najvjerojatnije s dobi i usporedive su s osobitostima tumora žena mlađih od 35 godina. Objašnjenje za češće postojanje hormonski neovisnih tumora u trudnica se nalazi u visokim nivoima cirkulirajućih hormona (estradiola i progesterona) koji zaposjedaju sva raspoloživa mjesta vezanja na steroidnim receptorima i tzv „down regulaciji“ nivoa receptora tijekom trudnoće. Zbog toga je imunohistokemijsko određivanje

nivoa hormona u trudnoći u prednosti nad biokemijskom metodom koja ovisi o raspoloživosti slobodnih, nevezanih receptora.

PROGNOZA

U većini radova koji se odnose na rak dojke u trudnoći zaključuje se o lošijoj prognozi ove skupine bolesnica, te se pregledom starije literature navodi 5-godišnje preživljenje od samo 20%. Prosječno razdoblje od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze u trudnica je 5 – 15 mjeseci, što je značajno duže u odnosu na žene koje nisu trudne. Navedeno je razlog uznapredovalim stadijima bolesti kod prezentacije s ukupno lošijom prognozom i ishodom bolesti. Postoji procjena kako za tumore agresivnijeg biološkog profila, kao što je slučaj u trudnoći, odgađanje kirurškog zahvata 1, 2 ili 6 mjeseci povećava šansu za zahvaćenost pazušnih limfnih čvorova za 1.8%, 5.5% i 10.2%. 60 - 80% žena s rakom dojke u trudnoći ima zahvaćene pazušne limfne čvorove, dok su u žena iste dobi koje nisu trudne limfni čvorovi pozitivni u 40 - 50% oboljelih. Zanimljivo je napomenuti kako se učestalost zahvaćenosti pazušnih limfnih čvorova nije promijenila unazad četrdeset godina, te da ona ne govori o agresivnosti raka dojke u trudnica već o prethodno spomenutoj kasnijoj dijagnozi koja ima svoj negativni učinak na tijek bolesti. Većina bolesnica se prezentira u II i III stadiju bolesti (65 - 90% u usporedbi s 45 - 66% u grupi bolesnica koje nisu trudne).

Kod usporedbe s ženama iste dobi koje nisu trudne i imaju rak dojke u istom stadiju, rezultati preživljenja im se ne razlikuju, tako da trudnoća u trenutku dijagnoze raka dojke ne predstavlja neovisan negativan prognostički čimbenik. Više se ne zaključuje kako hiperestrogeno stanje tijekom trudnoće doprinosi razvoju i brzom rastu raka dojke.

Isto tako nema niti podatka koji bi podupirali terapijski učinak induciranog prekida trudnoće u žene s rakom dojke. Odluku o prekidu trudnoće nakon dijagnoze raka dojke treba donijeti nakon pažljive procjene stadija bolesti, stadija trudnoće, mogućnostima liječenja, procijenjenoj prognozi bolesti, socijalnim čimbenicima i želji dobro informirane bolesnice.

ZAKLJUČAK

U budućnosti se očekuje kako će internacionalne kolaborativne istraživačke grupe značajno pridonijeti stjecanju znanja i iskustava u ovom području bolesti dojke i onkologije, te da će dugogodišnje preživljenje ove podskupine bolesnica i rođenje zdravog djeteta biti realna perspektiva. Na tragu toga su i preporuke za dijagnostiku i liječenje raka dojke u trudnoći koje je dalo Europsko društvo za ginekološku onkologiju nakon međunarodne konferencije održane u siječnju 2010. g. u Leuvenu, Belgiji. Osnovni zaključak je usmjeravanje žena s rakom dojka u trudnoći u velike

centre s iskusnim multidisciplinarnim timovima, te kada je god moguće primjenjivanje standardnih protokola dijagnostike i liječenja.

Literatura

- [1] AMANT F, LOIBL S, NEVEN P, VAN CALSTEREN K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379:570-9.
- [2] LOIBL S. New therapeutic options for breast cancer during pregnancy. *Breast Care* 2008; 3:171-176.
- [3] BARTHELMES L, DAVIDSON LA, GAFFNEY C, GATELEY CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005; 330: 1375-8.
- [4] KROMAN N, MOURDISEN HT. Prognostic influence of pregnancy before, around and after diagnosis of breast cancer. *Breast* 2003; 12: 516-21.
- [5] BARNES DM, NEWMAN LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin N Am.* 2007; 87: 417-30.
- [6] AMANT F, DECKERS S, VAN CALSTEREN K, LOIBL S, HALASKA M, i sur. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *EJC* 2010; 46: 3158-68.
- [7] RING A, ELLIS P. Breast cancer and pregnancy. U: Piccart MJ, Wood WC, Hung CM, Solin LJ, Cardoso F, ur. *Breast Cancer and Molecular Medicine*. 1st edition. Berlin Heidelberg: Springer – Verlag; 2006: 863-78.
- [8] MCGEE SW, DOLL DC. Breast cancer and pregnancy. U: Jacobs L, Finlayson CA, editors *Early diagnosis and treatment of cancer: Breast Cancer*. 1st edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
- [9] SCOTT-CONNER CE, SCHORR SJ. The diagnosis and management of breast problems during pregnancy and lactation. *Am J Surg* 1995; 170 (4): 401-5.
- [10] OSEI EK, FAULKNER K. Fetal doses from radiological examination. *BR J Radiol* 1999; 72 (860): 773-80.
- [11] NETTELTON J, LONG J, KUBAN D, WU R, SHAFFER J, EL-MAHADI A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 414-18.

KIRURŠKO LIJEČENJE RAKA DOJKE U TRUDNOĆI – PROBLEM ANESTEZIJE I REKONSTRUKCIJE DOJKE

Zdenko Stanec, Rado Žic, Srećko Budi, Zlatko Vlajčić, Rudolf Milanović,
Franjo Rudman, Krešimir Martić

Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB "Dubrava", Zagreb

Sažetak

Problem liječenja karcinoma dojke za vrijeme trudnoće i laktacije uključuje u stvari dva pacijenta. Zabrinutost za učinke liječenja na nerođeno dijete ili dojenče svakako mijenja proces kliničkog odlučivanja. U ovom članku raspravljamo taj proces osvrćući se na poznate teorije učinka trudnoće i laktacije na rak dojke poglavito na kiruršku terapiju.

Ključne riječi: rak dojke; trudnoća; kirurško liječenje

UVOD

Povijest

Halsted je 1896. godine objavio slučaj žene u laktaciji s karcinomom dojke koja je preživjela 30. godina nakon radikalne mastektomije [1]. *Harrington* je 1939. godine objavio 40% desetogodišnje preživljenje u maloj seriji žena s negativnim aksilarnim čvorovima tretiranim radikalnom mastektomijom za vrijeme trudnoće ili laktacije zaključujući da situacija u takvim slučajevima ipak nije tragična [1]. No, nakon toga *Haagensen* 1943. iznosi svoje iskustvo da „karcinom dojke koji se razvije za vrijeme trudnoće ili laktacije je tako malignan da kirurgija ne može pružiti izliječenje koje bi opravdalo takav tretman“ [1]. Kasnije, 1967. godine, modificira ovu izjavu navodeći kako i pored toga što rezultati nisu tako dobri kao kod karcinoma dojke izvan trudnoće i laktacije, više ne smatra trudnoću kao apsolutnu kontraindikaciju za kiruršku terapiju [3]. Također i *Holleb* i *Farrow*, sumirajući iskustvo od 1920. do 1953. godine zaključuju da loša prognoza kod žena u trudnoći kojima su zahvaćeni aksilarni limfni čvorovi ne može opravdati dogmatski stav da trudnoća sama od sebe je odgovorna za loše rezultate obzirom se uobičajeno radi o regionalno uznapredovaloj bolesti.

Definicija

S trudnoćom povezan karcinom dojke (engl. *Pregnancy-associated breast cancer – PABC*) se definira kao svaki karcinom dojke dijagnosticiran za vrijeme trudnoće ili unutar prve godine nakon poroda [4].

Incidencija, pozitivna obiteljska anamneza, BRCA1/BRCA2 mutacije i bilateralnost:

Broj karcinoma dojke u SAD-u se navodi kao 1/3000 poroda [5]. U Finskoj je objavljena incidencija karcinoma dojke u trudnoći od 0,9%, u Kanadi 1,1% [1]. a u Japanu 0,76% [6]. U navedenoj studiji u Japanu [6], u usporedbi s karcinomom dojke opće populacije, pozitivna obiteljska anamneza je tri puta učestalija kod karcinoma dojke u trudnoći. Sukladno objavljenim rezultatima, i pored toga što trudnoća povećava rizik karcinoma dojke kod BRCA1/BRCA2 pozitivnih žena, dojenje smanjuje rizik kod žena s BRCA2 mutacijom [7]. Glede bilateralnosti *Haagensen* naglašava potrebu za pažljivim praćenjem kontralateralne dojke vjerujući da žene s karcinomom dojke u trudnoći imaju povišen rizik za bilateralni karcinom [3].

S gledišta fiziologije dojke u trudnoći, pod utjecajem kortizola, inzulina i nadasve prolaktina, dolazi kako do proliferacije tako i diferencijacije žljezdanog epitela, lobularnog i alveolarnog. Fiziološke promjene dojke u trudnoći i laktaciji podrazumijevaju dvostruko uvećanje težine i veličine dojki uz povećanje protoka krvi za 180% što u konačnici može dovesti do otežane dijagnostike kako kliničke tako i mamografske. Ove promjene u dojci izazvane povišenom razinom hormona, kao i imunosupresivni učinak trudnoće, mogu pogodovati razvoju i širenju nastalog karcinoma. Gledajući benigne lezije u dojci za vrijeme trudnoće, većinom su iste kao i u općoj populaciji žena (fibroadenomi, lipomi, papilomi) dok oko 30% benignih promjena na dojci su vezane specifično za trudnoću i laktaciju (laktacijski adenomi, galaktocele, laktacijski mastitis, infarkcije fibroadenoma i sl.) [8].

RIZICI ANESTEZIJE ZA VRIJEME TRUDNOĆE I KAKO MINIMIZIRATI TAJ RIZIK

Kirurške procedure u općoj anesteziji su najsigurnije tijekom trećeg trimestra, kada je organogeneza završena i rizici induciranja prijevremenog poroda najmanji. Rizik prijevremenog poroda je s kirurške strane svakako veći u slučajevima intra-abdominalne kirurgije od modificirane radikalne mastektomije koja ne invadira trbušnu šupljinu. Mogućnost prekida trudnoće zbog izvođenja mastektomije se uopćeno procjenjuje na oko 1% ili manje [9]. Žene koje su u trudnoći bile izložene kirurškom zahvatu imaju veću vjerojatnoću rađanja djece s malom i jako malom porođajnom težinom (odnos rizika 2,0-2,2), prijevremeno, s intrauterinom retardacijom i ranom neonatalnom smrtnošću.

Modificirana radikalna mastektomija se u trudnoći uobičajeno izvodi u općoj anesteziji iako je objavljena i uporaba visoke torakalne epiduralne anestezije ili paravertebralne blokade. Glavni zahtjevi fetalne sigurnosti su održavanje fetalne oksigenacije, preveniranje prijevremenog poroda i izbjegavanje teratogenih lijekova za vrijeme prvog trimestra. Rizik supinalne posturalne hipotenzije može biti minimiziran pozicioniranjem pacijentice s podloškom u vidu klina (15°) ispod desnog kuka kako bi se izazvao lijevi lateralni nagib trbuha i uterus odmaknuo od donje šuplje vene. Majčinska hiperoksija nije asocirana s rizikom za plod stoga pre-oksigenacija i liberalna uporaba kisika za vrijeme anestezije se preporuča. S druge strane majčinska hiperventilacija izaziva vazokonstrikciju i smanjuje placentalni protok krvi povećavajući afinitet majčinskog hemoglobina za kisik što sve vodi do smanjenja dopreme kisika. Hiperkapnia može dovesti do fetalne acidoze. Uterini protok krvi je direktno ovisan o majčinskom krvnom tlaku koji treba održavati u normalnim okvirima za vrijeme trudnoće. Stoga treba monitorirati otkucaje srca ploda, majčinski pH, izbjegavati hiperventilaciju i majčinsku acidozu te monitorirati uterinu aktivnost i po potrebi koristiti tokolitike. Terapija PEEP (*positive end expiratory pressure*) podizanjem intratorakalnog tlaka dovodi do smanjenja srčanog izlaza („output“). Treba voditi računa da iste karakteristike lijekova koji čine anestetik učinkovitim (visoka liposolubilnost, niska molekularna težina, neionizirano stanje) također omogućavaju lakši ulazak lijeka u plod preko placentе. Ipak rizik teratogenosti i mutagenosti anestetika u trudnoći nije veliki. U velikim serijama nije nađeno povećanje kongenitalnih malformacija nakon kirurgije u općoj anesteziji u prvom i drugom trimestru [10].

Sumirani fiziološki čimbenici u trudnoći koji utječu na anesteziju su:

- Povećanje volumena krvi s fiziološkom anemijom u trudnoći: 20% povećanje u volumenu eritrocita, 40-50% povećanje u volumenu plazme
- Povećanje srčanog tempa
- Povećanje srčanog izlaza („output“)
- Supinalna posturalna hipotenzija
- Podignuti ošit
- Smanjen funkcijski rezidualni kapacitet
- Povećanja potrošnja kisika (10-20%)
- Kronična hiperventilacija: smanjeni $p\text{CO}_2$, smanjen „buffer base capacity“
- Povišeni fibrinogen
- Povišeni broj trombocita
- Usporeno pražnjenje želuca
- Hiperemija sluznice respiratornog sustava

KIRURŠKE PROCEDURE VEZANE ZA RAK DOJKE U TRUDNOĆI

Biopsija dojke

Za vrijeme trudnoće i laktacije, otvorena kirurška biopsija dojke je indicirana kod nejasne citopunkcije (FNAC - *the fine needle aspiration cytology*) ili nejasne biopsije širokom iglom (CNB) klinički suspektnog tumora (direktno ili pod ultrazvukom). Biopsija se može napraviti u lokalnoj ili općoj anesteziji. Procedura u lokalnoj anesteziji je uobičajeno bez rizika za fetus. Zbog povećanja dojke i dodatne vaskulariziranosti dojke biopsija može biti tehnički zahtjevnija (hemostaza poglavito) zbog čega neki kirurzi preferiraju opću anesteziju. Dojilja se savjetuje da prestane s dojenjem i dopusti da produkcija mlijeka prestane prije biopsije. Prestanak laktacije ne samo da eliminira rizik mliječne fistule i abscesa dojke već također smanjuje i vaskulariziranost dojke. Ako se pacijentica ipak odluči da nastavi s dojenjem, savjetuje se da dojke isprazni rano ujutro prije operacije čime se reducira mogućnost naprijed navedenih komplikacija.

Treba izbjegavati poziciju pacijentice na leđima zbog moguće kompresije *v. cave*. Kako je već navedeno, smislu preveniranja supinalne posturalne hipotenzije bolje nagnuti trbuh blago prema lijevo da se omogući gravidnom uterusu odmicanje od donje šuplje vene. Treba svakako napomenuti kako ove pacijentice imaju pet do šest puta veći rizik od tromboembolije te je zbog toga potrebna profilaktička uporaba heparina uz kompresijske čarape. Profilaktička uporaba tokolitika je kontraproduktivna zbog beta-simpatomimetičkog sporednog učinka na tahikardiju i pulmonalni edem. Zbog još uvijek malog broja dokazanih karcinoma otvorenim biopsijama, neki autori savjetuju veću uporabu citopunkcije (FNAC) u smislu smanjenja broja otvorenih biopsija zbog benignih lezija [11].

Nakon biopsije, pacijentica može nastaviti s dojenjem nakon kratkog perioda prehrane dojenčeta na bočici. Mliječna fistula se češće javlja kod središnje lokaliziranih biopsija. Ako se ipak pojavi mliječna fistula, redovita toaleta rane i previjanje su bitni kako bi se prevenirala sekundarna infekcija. Fistula se zatvori spontano kada dojenje prestane. Sekundarna infekcija, zbog proširenih, mlijekom ispunjenih duktusa, nosi realnu opasnost od sepse i vodi prema nužnosti uporabe antibiotika i definitivnom prestanku dojenja. Bitno je napomenuti i to da inflamatorni karcinom dojke može prikriti infekciju. Zbog toga, svi abscesi ili sumnjivi abscesi dojke koji se kirurški dreniraju trebaju biti rutinski biopsirani slanjem stjenke na PHD.

KIRURŠKI TRETMAN DOKAZANOG KARCINOMA DOJKE U TRUDNOĆI

Osnovni princip je tretirati karcinom i omogućiti nastavak trudnoće. U usporedbi s radioterapijom i kemoterapijom, kirurška terapija ima najmanju opasnost oštećenja ploda. Radijacija koja je sastavni dio poštedne kirurgije dojke (kvadran-

tektomija, segmentektomija) se može izbjeći. Zbog toga je modificirana radikalna mastektomija (u sklopu koje se radi i aksilarna disekcija I i II etaže) u općoj anesteziji zlatni standard za ovakvu indikaciju. Kirurška procedura se može napraviti s minimalnim rizikom za plod i majku osobito u drugom i trećem trimestru trudnoće. Primarna rekonstrukcija dojke u trudnoći nije indicirana jer produžuje vrijeme operacije i anestezije i treba biti odgođena.

Neke novije studije govore o uspješnom korištenju poštodne kirurgije dojke za vrijeme trudnoće ali takav pristup zahtijeva još diskusije i vremensku provjeru i potvrdu. Treba istaknuti da pacijentice u trudnoći s uznapredovalim inoperabilnim karcinomom dojke mogu eventualno dobiti neoadjuvantnu terapiju uz individualizirani pristup i procjenu rizika kroz tim za dojkju.

POŠTEDNA KIRURGIJA DOJKE U TRUDNOĆI

Kako je već naglašeno zbog radijacije kao sastavnog dijela poštodne kirurgije dojke ista se izbjegava. Kakogod, postoje izvješća o korištenju poštodne kirurgije dojke u trudnoći zasnovao na jednoj od dvije strategije.

Prva je široka lokalna ekscizijska biopsija sa zračenjem nakon poroda. Kemoterapija može biti davana u intervalu između kirurgije i početka radijacijske terapije. *Kuerer* je objavio četiri pacijentice kojima je inicijalno učinjena tumorektomija i aksilarna disekcija I i II etaže, nakon čega su prošle CAF kemoterapiju svakih 21-28 dana kroz kasniju fazu trudnoće. Radijacijska terapija je dana nakon poroda. Sve žene su žive bez znakova bolesti na praćenju od 33 do 55 mjeseci i sve trudnoće su imale normalne porode [12].

Druga je alternativna strategija koja uključuje prvo neoadjuvantnu kemoterapiju i tumorektomiju nakon toga. Mišljenje da odabrana grupa pacijentica za poštodnu kirurgiju dojke u trudnoći može imati više koristi od kemoterapije nego radioterapije temeljena je logikom da je dugogodišnje preživljenje više vezano za udaljenje metastaze nego lokalne recidive. Prihvatanjem takve logike vrijeme početka radioterapije bi postalo manje bitno za većinu ovakvih pacijenata.

Za sada se čini razumno ograničiti uporabu poštodne kirurgije dojke na one žene koje žele svakako sačuvati dojkju i one kojima je karcinom dojke dijagnosticiran u odmakloj trudnoći (treći trimestar) te je stoga odgoda početka radioterapije minimalna.

UPORABA BIOPSIJE „SENTINEL“ ČVORA U TRUDNOĆI

Malo se zna o tome da li je i koliko je izmijenjena limfna drenaža dojke u trudnoći. Radioizotop koji se uobičajeno koristi (*double-filtered technetium-Tc99-sulfur colloid*) je odobren za uporabu u trudnoći i fetalna doza je prihvatljiva. S druge strane

Lymphazurin (*isosulfan blue*) boja nije odobrena za uporabu u trudnoći. Nema dokumentiranih velikih serija o prediktivnoj vrijednosti ove tehnike u trudnoći.

MOGUĆNOST DOJENJA NAKON KIRURGIJE DOJKE ILI RADIOTERAPIJE

Prethodna kirurgija dojke može utjecati na mogućnost žene za dojenje. Cirkumareolarna incizija može poremetiti inervaciju mamila-areola kompleksa. Ekscizija žljezdanog parenhima u središnjim dijelovima dojke može prekinuti terminalne duktuse. Ako žena pokuša dojiti nekoliko mjeseci nakon biopsije središnje regije koja uključi duktalnu eksciziju, dojke će oteći i postati inficirane. Bitno je da žene s ranijom kirurgijom dojki ili radioterapijom budu prenatalno identificirane kao potencijalni rizici u laktaciji. Rana intervencija uključuje procjenu laktacijskog potencijala i pažljivi individualizirani plan brige koji će omogućiti dojenje a u isto vrijeme osigurati djetetu nutritivne potrebe.

Radioterapija rezultira difuznim oštećenjem tkiva dojke koje uključuje skupljanje duktusa i lobularnu atrofiju. Tretirane dojke ne otječu kako se trudnoća razvija. Iako je dojenje s kontralateralne dojke izvedivo, žene su savjetovane da ne pokušavaju posljedično dojenje zbog zabrinutosti oko mogućeg mastitisa. U istraživanju 52 trudnoće nakon radioterapije 35% je imalo laktaciju iz tretirane dojke i 24,5% je uspješno dojilo [13]. Nema podataka koji bi pokazivali da je dojenje nakon tretmana karcinoma dojke na bilo koji način bilo opasno za dijete ako se osigura adekvatan nutritivni unos.

ZAKLJUČAK

S trudnoćom povezan karcinom dojke (engl. *Pregnancy-associated breast cancer – PABC*) je svaki karcinom dojke dijagnosticiran za vrijeme trudnoće ili unutar prve godine nakon poroda. U dijagnostici takvog karcinoma dojke savjetuju se veća uporaba citopunkcije (FNAC) u smislu smanjenja broja otvorenih biopsija zbog benignih lezija. U slučaju nejasne citologije klinički suspektne tumorske mase u dojki savjetuje se biopsija u lokalnoj ili općoj anesteziji. Zbog izbjegavanja radioterapije koja je sastavni dio poštedne kirurgije dojke, modificirana radikalna mastektomija s aksilarnom disekcijom I i II etaže u općoj anesteziji je zlatni standard za dokazani karcinom dojke u trudnoći. Kirurška procedura se može napraviti s minimalnim rizikom za plod i majku osobito u drugom i trećem trimestru trudnoće. Poštedna kirurgija dojke, neoadjuvantna kemoterapija i biopsija „sentinel“ čvora su alternativne opcije koje još nemaju dokumentiranih velikih serija za konačnu prosudbu.

Literatura

- [1] DiFRONZO LA, O'CONNEL TX. Breast cancer in pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1996;76:267-78.
- [2] HAAGENSEN CD. The treatment and results in cancer of the breast at the Presbyterian Hospital, New York. *AJR Am J Roentgenol* 1949;62:328-40.
- [3] HAAGENSEN CD. Cancer of the breast in pregnancy and during lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:141-9.
- [4] GEMIGNANI ML, PETREK JA, BORGES PL. Breast cancer and pregnancy *Surg Clin North Am* 1999;79:1157-69.
- [5] BARNAVON Y, WALLACK MK. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:347-52.
- [6] ISHIDA T, YOKOE T, KASUMI F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: Analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143-9.
- [7] NAROD SA. Hormonal prevention of hereditary breast cancer. *Ann NY Acad Sci* 2001; 952:36-43.
- [8] HARRIS JR, HELLMAN S, HENDERSON IC, et al. *Breast Diseases*. Philadelphia, JB Lippincott, 1987.
- [9] SCHWARTZ PE. Cancer in pregnancy. In Reece AE, Hobbins JC, Mahoney MJ, et al (eds.). *Medicine of the Fetus and Mother*. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp 1257-81.
- [10] KUCZKOWSKI KM. Nonobstetric surgery during pregnancy: What are the risks of anesthesia? *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:52-6.
- [11] NOVOTNY DB, MAYGARDEN SJ, SHERMER RW, et al. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol* 1991;35:676-86.
- [12] KUERER HM, GWYN K, ARNES FC, THERIAULT RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-10.
- [13] TRALINS AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:40-3.

DILEME U ADJUVANTNOJ RADIOTERAPIJI RAKA DOJKE U TRUDNOĆI

Marija Petković¹, Ingrid Belac-Lovasić¹, Franjo Lovasić²,
Ines Mrakovčić-Šutić³, Zamolo Gordana⁴, Elvira Mustać⁴,
Cristophe Štemberger⁴

¹Klinika za radioterapiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci

²Klinika za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci

³Zavod za fiziologiju i patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

⁴Zavod za patologiju i patološku anatomiju Medicinskog fakulteta u Rijeci

Sažetak

Rak dojke dijagnosticiran tijekom trudnoće predstavlja stresnu situaciju za bolesnicu, njezinu obitelj i multidisciplinarni liječnički tim. Odluku o zračenju dojke u trudne žene, odgoda terapije ili prekid trudnoće mora donijeti multidisciplinarni tim uzimajući pri tom u obzir prognozu bolesti, stupanj trudnoće, rizik za fetus zbog izloženosti određenoj dozi zračenja te etička i vjerska uvjerenja bolesnika.

Ključne riječi: rak dojke; adjuvantna radioterapija; trudnoća

Najčešći tumori koji se javljaju u trudnica su karcinom cerviksa, rak dojke, melanom, limfomi i akutne leukemije [1]. Od ukupnog broja od 192.500 bolesnica kojima je postavljena dijagnoza raka dojke u SAD tijekom 2009. godine, procjenjuje se da je njih 0.2%-3.8% bilo trudno što predstavlja 1 od 3000 trudnoća [2]. Kako je porast životne dobi čimbenik rizika za nastanak raka dojke, to se očekuje da će broj oboljelih od karcinoma dojke u trudnoći rasti obzirom da žene rađaju sve kasnije. Rak dojke u trudnoći može predstavljati rizik za medicinski tim, budući liječenje raka dojke može negativno utjecati na razvoj ploda, dok s druge strane, neodgovarajuće liječenje raka dojke može značiti loš ishod za majku [3].

Složena klinička situacija zahtijeva liječenje u onkološkom centru u kojem djeluje multidisciplinarni tim koji donosi odluku o liječenju u dogovoru sa bolesnicom i njenom obitelji.

Rak dojke povezan sa trudnoćom predstavlja rak koji se zbiva za vrijeme trudnoće ili godinu dana nakon poroda. Rak dojke tijekom trudnoće se najčešće mani-

festira kao bezbolna masa ili zadebljanje u dojci [4]. Analiza serije trudnih žena sa rakom dojke iz Mayo klinike i iz Britanije pokazala je da se u 60 od 63 (95%) i u 146 od 178 (82%) trudnica karcinom dojke javlja u vidu bezbolne mase [3]. Kako trudnoća napreduje tkivo dojke se mijenja, postaje čvršće, raste nodularnost dojke, i dolazi do hipertrofije što može zamaskirati masu [5]. Kako se u mladih rijetko posumnja na tumor, dolazi do kašnjenja u dijagnozi i liječenju raka dojke za 1-2 mj. Npr. u studiji *Sloan-Kettering Cancer* centra, rak dojke je dijagnosticiran prije poroda u svega 12 od 56 žena. Ovo kašnjenje u dijagnozi može rezultirati većim stadijem bolesti kod postavljanja dijagnoze. Jedan mjesec kašnjenja u dijagnozi ranog raka dojke uz podvostručenje od 130 dana povećava rizik metastaziranja u aksilarne limfne čvorove za 0.9%. Tromjesečno kašnjenje povećava rizik za 2.6%, a 6 mjesечно kašnjenje povećava rizik za 5.1%.

Histološki gledano većina tumora u trudnoći su duktalni invazivni rak, dok se invazivni lobularni rak rijetko dijagnosticira. Većina tumora je visokog gradusa, a česta je i limfovaskularna invazija. Manji broj žena imao je pozitivne estrogenske receptore u odnosu na druge mlade žene oboljele od raka dojke [6]. Ovi rezultati ukazuju kako je hormonski ovisan rak dojke tipičniji za stariju životnu dob te se češće dijagnosticira u postmenopauzi. *Middleton i sur.* iz MD Andersona nisu uočili razliku u Her2 ekspresiji između trudnih žena i ostalih žena oboljelih od raka dojke [6]. Također nije uočen veći broj inflamatornog raka dojke. Čini se kako je dob pri dijagnozi raka ta koja određuje biološku prirodu raka, a ne trudnoća sama po sebi [6].

Korištenjem moderne mamografije i zaštitu bolesnice plod trudnice se izlaže malom riziku. Standardna bilateralna mamografija isporučuje dozu od 200-400 mGy. Sa odgovarajućom zaštitom, fetus je izložen dozi zračenja manjoj od 50 mrada (100 mGy) što povećava rizik fetalne malformacije za 1%, a predstavlja manju dozu od ekspozicije iz okoliša od 2mGy na tjedan. Iako se gustoća dojki mijenja tijekom trudnoće te može maskirati tumorsku masu, postoje drugi parametri koji se mamografski mogu identificirati [7]. Ultrazvuk je sigurna i relativno osjetljiva metoda uvida u masu dojke u trudnih žena. (a5) Rtg pluća se smatra sigurnom metodom u trudnoći sa izlaganjem fetusa dozi od 0-10 mrad-a. MRI se ne preporuča u prvom trimestru jer je njegov učinak na organogenezu nepoznat, a i kontrast sa gadolinijem prolazi fetalnu barijeru i može izazvati abnormalnosti u razvoju [7].

Za postavljanje dijagnoze karcinoma dojke preporuča se „core needle“ biopsija budući daje sve histološke podatke potrebne za liječenje žena.

Najbolje liječenje trudnih žena je multimodalno te uključuje kirurško liječenje i kemoterapiju dok je zračenje relativno kontraindicirano zbog rizika za fetus, a što može uzrokovati kongenitalne abnormalnosti ili povećati rizik malignih bolesti u djece. Procjena doze zračenja za fetus od zračenja dojke ovisi o stupnju trudnoće [8]. Mastektomija otklanja potrebu za postoperativnim zračenjem te se preporuča kao izbor liječenja.

Prava je dilema da li zračiti trudnu ženu kojoj je postavljena dijagnoza raka dojke u prvom, ili u ranom drugom trimestru trudnoće. U koliko žena želi svakako zadržati dojk u tada se postavlja pitanje da li zračiti ženu prije poroda ili ga odgoditi do iza poroda. Odgađanje zračenja može povećati stopu lokalnog recidiva. Preporuke panelista jednog međunarodnog skupa [9] su kako odluka o zračenju mora biti donesena nakon rasprave između bolesnika, obitelji i multidisciplinarnog tipa, uzimajući u obzir potencijalni boljitak i rizik takvog liječenja. U koliko se karcinom dojke dijagnosticira kasnije u trudnoći (drugom ili trećem trimestru), radioterapija se može odgoditi do iza poroda bez utjecaja na ishod liječenja žene.

Isto tako, preporuča se disekcija aksile budući status limfnih čvorova ima veliki značaj na adjuvantno liječenje, a i stoga što se ne zna koliki je rizik evaluacije limfnog čvora predvodnika. Sugerirano je kako je biopsija limfnog čvora predvodnika minimalnom dozom od 500-600 mikroCi, korištenjem dvostruko filtriranog tehneacija-Ttc99 (^{99m}Tc)-sumporni koloid sigurna [10]. Nakon doze od 0.1 mCi ^{99m}Tc -sumpornog koloida radi definiranja limfnog čvora predvodnika, *Pandit-Taskar i sur.* [11] su procijenili apsorpciju od strane fetusa od 0.00014 cGy, dozu koju Nacionalno vijeće za zaštitu od zračenja i mjerenja ograničava kod trudnica. Iako radovi ukazuju kako je određivanje sentinel limfnog čvora sigurno za trudnice, nema studija koje bi to i dokazivale.

U svrhu određivanja doze koju može primiti fetus tijekom zračenja dojke vršena su mjerenja u antropomorfijskim fantomima koji simuliraju geometriju trudne žene u prvom, drugom i trećem trimestru trudnoće. Medijalna i lateralna polja zračenja stvarana su korištenjem snopova 6-MV X-zraka. Mjerenje doze vršeno je sa termoluminiscentnim dozimetrima. Za terapijsku dozu na tumor od 50 Gy doza za plod u prvom trimestru trudnoće iznosila je 2.1-7.6 cGy, u ovisnosti od veličine korištenog polja, udaljenosti između ploda i primarnog polja zračenja. Raspon doza koje prima plod u drugom i trećem trimestru iznosio je 2.2-24.6 cGy i 2.2-58.6 cGy [8].

Doza na fetus uzrokovana tangencijalnim zračenjem dojke, mjerena u antropomorfijskim fantomima simuliranjem geometrije trudne žene, izračunata je za prvi, drugi i treći trimestar. Doza raste tijekom trudnoće zbog sve bližeg smještaja fetusa primarnom polju zračenja. Zaštitom možemo postići smanjenje doze za 50-75%. U prvom i drugom trimestru ozračivanje fetusa je puno manje od vrijednosti koje bi dovodile do malformacije organa. U trećem trimestru doza prelazi dozvoljenu dozu. Međutim, zračenje fetusa, bez obzira na trimestar, znači mogući porast raka u djetinjstvu. Konzervativna procjena doživotnog rizika od raka uzrokovanog zračenjem izazvanog ekspozicijom fetusa od 0.01 Gy je oko 1 oboljeli na 1700 slučajeva [9]. Prema tome, zračenje možda može biti sigurno tijekom prvog i drugog trimestra [9]. Što se tiče intraoperativnog zračenja koje može smanjiti dozu na fetus, za sada nema podataka o učinkovitosti „intensity modulated“ i intraoperativnoj radioterapiji u trudnih žena. Stoga ne može biti preporučeno kao rutina [12]. Panelisti su zaključili

kako je ovakav oblik radioterapije relativno sigurna metoda tijekom prvog i drugog trimestra trudnoće, ali zaključuju kako trebamo više kliničkih podataka [9]. Postoje i posve suprotna mišljenja koja su objavili *Surbone A. i sur.* [13], a čije mišljenje zastupa većina radova. Naime, autori naglašavaju kako je zračenje apsolutno kontraindicirano tijekom trudnoće zbog rizika teratogenosti te kasnijih anomalija u razvoju fetusa. Stoga se zračenje dojke i grudne stijenke prema autorima moraju odgoditi do iza poroda. Tvrdi kako veće doze raspršnog zračenja dolaze do fetusa kroz tkivo majke. Količina navedenog zračenja ovisi o udaljenosti centra polja od fetusa, veličine polja te energije izvora. Uz najveći rizik od kongenitalnih anomalija, mogu se javiti zaostajanje u rastu, prerani porod, posljedične neoplazme. Rizik za fetus ovisi o gestacijskom periodu ekspozicije fetusa. Standardno zračenje dojke od 5000 do 6000 cGy izložiti će fetus dozi od 10 cGy u ranoj trudnoći do 200 cGy i više u kasnoj trudnoći. Fetus koji je u razvoju prima od nekoliko desetaka postotka do nekoliko stotina postotaka od ukupne doze na dojk. Curenje zračenja iz radioterapijske jedinice ne bi trebalo prelaziti 0.1% direktne ekspozicije snopu zračenja, pri mjerenju na 1 m od izvora zračenja. Za vrijeme preimplantacije (od začeća do 10-14 dana) dominantni učinak zračenja je smrt embrija [13]. Period organogeneze (od drugog do osmog tjedna) je najosjetljivije razdoblje i predstavlja najviši rizik za kongenitalne malformacije. Izlaganje zračenju nakon 8. tjedna manje će vjerojatno dovesti do abnormalnosti, pa ipak objavljeni su podaci o nekim neurološkim problemima, a i dalje postoji povećani rizik od dječjih tumora. Standardna radioterapija dojke izložiti će fetus dozi blizu 10 cGy u ranoj trudnoći, a dozi od 200 i više cGy u kasnoj trudnoći te ne može biti opcija u liječenju. Zračenje grudne stijenke nakon mastektomije predstavlja isti rizik za fetus te ga treba također odgoditi do iza poroda [13].

Intrauterina smrt može se manifestirati resorpcijom fetusa, spontanom abortusom, malformacijama ploda. Usporenje intrauterinog rasta i preternost su također moguće posljedice. Strukturne malformacije izazvane zračenjem mogu utjecati na fizičko i mentalno zdravlje djeteta. Podmukle točkaste mutacije mogu se dogoditi u fetusu, uvjetujući drugačije kodiranje proteina što godinama poslije može dovesti do različitih bolesti. U ozračenog fetusa može zbog promjene u genima doći do pojave leukemije ili Hodgkinove bolesti u drugoj ili trećoj generaciji. Fetus je najosjetljiviji na zračenje u ranoj gestacijskoj dobi za vrijeme organogeneze. Izračunato je da 1 cGy dovodi do 5 mutacija u svakih milijun izloženih gena. Smatra se da je maksimalna dozvoljiva doza na fetus 5cGy [14], iako se sve više uviđa kako i manje doze mogu oštetiti plod. U preimplantacijskom periodu zračenje će ubiti oplođenu jajnu stanicu ili je neće promijeniti u značajnoj mjeri. Fetus je najosjetljiviji na zračenje od 18. do 38. dana razvoja. Tijekom tog perioda doze od 10 do 40 cGy mogu izazvati oštećenje visceralnih organa ili somatsko oštećenje. Mikrocefalija, anencefalija, oštećenje oka, poremećaj rasta, spina bifida, oštećenje stopala objavljeno je sa dozama od 4 cGy i manjim, iako uzroci i posljedice nisu opisani kod ovih nižih

doza. Znanje o učincima zračenja na trudne žene proizlazi od promatranja preživjelih nakon bombardiranja Hirošime i Nagasakija, te iz serije bolesnika zračenih u predjelu glave i vrata zbog Hodgkinove bolesti kao i od veoma malog broja žena koje su zračile dojku za vrijeme trudnoće [14]. Rizici uključuju smrt fetusa, teratogenost, mutagenozu, mentalnu retardaciju, a zavise o ukupnoj dozi i trimestru u kojem se zračenje dogodilo. Populacijski podaci dobiveni od ljudi koji su preživjeli bombardiranje atomskom bombom pokazuju da izlaganje dozama od 1-2 cGy tijekom 8. do 15. tjedna gestacije udvostručava učestalost jake mentalne retardacije. Od 4-17. tjedna, što je viša doza, manja je veličina glave i mozga [15]. Rizik teratogenosti ili mutageneze se procjenjuje na 1 u 1000 po izlaganju 1cGy. Izlaganje zračenju u kasnijem razdoblju trudnoće najvjerojatnije neće dovesti do abnormalnosti ploda jer je organogeneza završila, ali može rezultirati problemima kao što su sterilnost te kasniji razvoj malignih bolesti.

Izlaganje dozi zračenja od 50Gy na dojku izlaže fetus dozi od barem 10-15 cGy a isporučuje nekoliko stotina cGy na dio fetusa koji se nalazi odmah ispod dijafragme u kasnoj trudnoći. Budući veći dio ove doze dolazi od unutrašnjeg raspršenja zračenja u tijelu žene, pokrivanje abdomena samo je djelimično učinkovito. Doza na fetus ovisi od ukupne date doze, udaljenosti fetusa od izvora zračenja, veličine polja i energije izvora. Iz navedenog postaje jasno kako zračenje trega izbjegnuti u koliko postoji alternativa [3].

Kako zračenje dojke dovodi do oštećenja tkiva sa sužavanjem duktusa i atrofijom režnjica, laktacija postaje upitnom. Zračena dojka se u pravilu tijekom napredovanja trudnoće ne razvija. U pregledu 52 žene koje su nakon zračenja iznijele trudnoću, 18 njih (35%) je navelo kako je imalo laktaciju iz zračene dojke, a 24.5 % je uspješno dojilo iz zračene dojke. Stvaranje mlijeka je u načelu slabo, a druga istraživanja dala su lošije rezultate od navedenog [16].

ZAKLJUČAK

Rak dojke predstavlja najčešći rak koji se dijagnosticira u trudnih žena. Budući žene rađaju sve kasnije, očekuje se daljnji porast ove bolesti u trudnoći. Liječenje trudne žene sa rakom dojke je složeno i zahtijeva individualni pristup koji zavisi od trimestra trudnoće, stadija bolesti, želje majke, te potencijalnog rizika za fetus. Prekid trudnoće nije opravdan te ne poboljšava prognozu. Kako bi se sprovedo najbolje liječenje, potrebna je vrlo precizna biološka analiza te definicija stadija bolesti. Većina radova ukazuje kako se tijekom trudnoće mogu primjenjivati određeni protokoli liječenja u zavisnosti od trimestra trudnoće, osim zračenja dojke i hormonske terapije koje bi trebalo odgoditi do iza poroda.

Literatura

- [1] PENTHEROUDAKIS G, ORECCHIA R, HOEKSTRA HJ, PAVLIDIS N. and on behalf of the ESMO: Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21 (suppl 5): v266-v273. doi:10.1093/annonc/mdq198)
- [2] American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2009*. Atlanta: American Cancer Society; 2009.
- [3] MCGEE SW, DOLLI DC. Breast cancer and pregnancy (Chapter 23), Early diagnosis and treatment of cancer: Breast cancer, series editor Yang SC, editors Jacobs L, Finlayson CA, Saunders Elsevier, 2011.
- [4] TOBON H, HOROWITZ LF. Breast cancer during pregnancy. *Breast Dis* 1993;6:127-134.
- [5] PETREK JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994;74:518-527.
- [6] MIDDLETON LP, AMIN M, GWYN K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060.
- [7] AHN BY, KIM HH, MOON WK, et al. Pregnancy-and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003;22:491-497.
- [8] MAZNAKIS M, VARVERIS H, DAMILAKIS J, et al: Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:386-391.
- [9] AMANT F, DECKERS S, VAN CALSTEREN K, LOIBL S, HALASKA M, BREPOELS L, BEIJNEN J, CARDOSO F, GENTILINI O, LAGAE L, MIE O., NEVEN P, OTTEVANGER N, PANS O, PECCATORI F, ROUZIER R, SENN HJ, STRUIKMANS H, CHRISTIAENS MR, CAMERON D, DU BOIS A. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Europ J Canc* 2010;46:3158-3168.
- [10] NIKLAS A, BAKER M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. *Semin Oncol* 2000;27:623-632.
- [11] PANDIT-TASKAR N, DAUER LT, MONTGOMERY L, et al: Organ and fetal absorbed dose estimates from (99m)Tc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208.
- [12] GALIMBERTI V, CIOCCA M, LEONARDI MC, et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry assess fetal dose. *Ann Surg Oncol* 2009;16(1):100-105.
- [13] SURBONE A, PETREK JA I CURRIE VE. Treatment of breast cancer during pregnancy. Chapter 49, In: *Breast Cancer: Diagnosis and Management*, J.M. Dixon Eds., 2000, Elsevier B.V.
- [14] DEKABAN A. Abnormalities in children exposed to x-irradiation during various stages of gestation: Tentative timetable of radiation injury to human fetus I. *J Nucl Med* 1968;9:471-477.
- [15] BRENT R. The effect of embryonic and fetal exposure to xray, microwaves, and ultrasound: Counselling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989;16:347-368.
- [16] TRALINS AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:40-43.

ADJUVANTNO SUSTAVNO LIJEČENJE RAKA DOJKE U TRUDNOĆI, NEŽELJENE POSLJEDICE I POTPORNA TERAPIJA

Rudolf Tomek

Odjel za internističku onkologiju, Zavod za radioterapijsku i internističku
onkologiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Sažetak

Adjuvantno liječenje bolesnica s ranim rakom dojke u trudnoći treba biti vođeno istim kriterijima kao i izvan trudnoće. Kemoterapija s antraciklinima (AC, FAC) i taksanima može, bez opasnosti za plod, biti primijenjena u razdoblju od 14 tjedna gestacije do 3 tjedna prije poroda. Liječenje trastuzumabom i tamoksifenom treba, zbog ozbiljne teratogenosti, odgoditi do razdoblja nakon poroda.

Ključne riječi: rani rak dojke u trudnoći; adjuvantna kemoterapija; sigurnost ploda

Rak dojke u trudnoći vrlo je zlosutan događaj/dijagnoza budući su ugrožene dvije osobe, majka i nerođeno dijete u maternici, a i zbog nekih predrasuda koje o raku dojke u trudnoći još uvijek postoje. Stvoren je pojam rak dojke povezan s trudnoćom koji označava rak dojke otkriven/dijagnosticiran tijekom trudnoće, godinu dana nakon poroda ili bilo kada tijekom laktacije; (RDPT); eng. *Pregnancy-associated breast cancer*; (PABC) [1,2]. Rak dojke u trudnoći; RDT je uži pojam i označava rak dojke koji se pojavio u trudnoći (od začeća do poroda). Ti se pojmovi prije svega odnose na kliničku situaciju u kojoj je rak dojke otkriven, a samo djelomično i na posebne biološke, odnosno kliničko-patološke karakteristike same bolesti. Rak dojke povezan s trudnoćom je rijedak zahvaljujući činjenici da je rak dojke i inače rijedak u žena mlađih od 40 godina. Procjenjuje se da se oko 0,2-3,8% od svih novo dijagnosticiranih karcinoma dojke pojavljuje u trudnoći [1-3]. Rak dojke se pojavi u 1 od 3000-3500 trudnica. Zbog produljenja dobi rađanja u starije godine pretpostavlja se da i pojavnost RDPT raste. U Švedskom nacionalnom registru zdravlja uočeno je da je incidencija od 1963 do 2002 narasla s 16,0 do 37,4 na 100 000 poroda žive djece [5]. U Hrvatskoj se, u godini dana, može očekivati pojava raka dojke u 4 trudnice, odnosno

u oko 4 žene u razdoblju godinu dana nakon poroda [2]. Uz rak dojke, u trudnoći se najčešće javljaju još rak vrata maternice, štitnjače, leukemije, limfomi i rak jajnika [3]. Procjenjuje se da se u jedne od 1000-1500 trudnica pojavi neka zloćudna bolest.

Rak dojke u trudnoći za liječenje je posebno izazovan oblik raka dojke koji ima lošiju prognozu od raka dojke izvan trudnoće i laktacije [4]. Podaci prikupljeni iz opisanih kontroliranih serija slučajeva pokazivali su da bolesnice s rakom dojke u trudnoći imaju kraće preživljenje bez znakova bolesti i kraće sveukupno preživljenje nego bolesnice s rakom dojke izvan trudnoće [4]. To se najčešće pripisuje hormonskom statusu trudnica koji navodno potiče rast i zloćudno ponašanje tumora, ali pravi razlog za to još nije utvrđen [4]. Činjenica je da se rak dojke u trudnoći često dijagnosticira u uznapređovalom stadiju, ali to je vjerojatnije posljedica kašnjenja u postavljanju dijagnoze nego zloćudnije prirode bolesti [1,2,4,5,7-10]. Dob bolesnica u trenutku dijagnoze RDPT je između 24-48, prosječno oko 35 godina. U trenutku dijagnoze RDPT je višeg T i N stadija nego u kontrolnim skupinama bolesnica s rakom dojke izvan trudnoće. Tumori su višeg gradusa, češće su negativnih hormonskih receptora, dok se HER-2 status ne razlikuje bitno u odnosu na tumore kod bolesnica koje nisu trudne, premda je u nekim serijama bolesnica opisan nešto veći postotak HER-2 pozitivnih tumora [1,4-7]. U nekim ranijim serijama bolesnica koje su, prema stadiju bolesti, uspoređene s odgovarajućim bolesnicama izvan trudnoće pokazalo se da trudne bolesnice imaju kraće preživljenje. Međutim detaljna analiza je pokazala da većina trudnih bolesnica nije primala adjuvantnu kemoterapiju [5]. Kada se bolesnice s RDPT koje su primale adjuvantnu kemoterapiju s doksorubicinom i ciklofosfamidom usporede s bolesnicama s rakom dojke izvan trudnoće iste dobi i s jednakim kliničko-patološkim karakteristikama koje su također primale adjuvantnu kemoterapiju s antraciklinima i ciklofosfamidom, tada, u multivarijantnim analizama, dijagnoza RDPT sama po sebi nije bila nezavisni prognostički čimbenik za sveukupno preživljenje [7]. Nezavisni prognostički čimbenik za preživljenje bio je samo status hormonalnih receptora i status pazušnih limfnih čvorova (N stadij), slično kao i kod žena s rakom dojke izvan trudnoće [7]. Iz navedenog proizlazi da bolesnice s RDPT nemaju značajnije lošiju prognozu od bolesnice s rakom dojke izvan trudnoće iste dobi i kliničko-patoloških karakteristika tumora. Temeljem ovih podataka danas prevladava mišljenje da se rak dojke u trudnoći ne razlikuje bitno u biološkim karakteristikama od raka dojke izvan trudnoće te zahtijeva i sličan način liječenja. Međutim, RDPT se ipak dijagnosticira u uznapređovijem stadiju nego rak dojke izvan trudnoće te zbog toga kod većine bolesnica s RDPT postoji potreba da, nakon kirurškog zahvata, bude provedeno i adjuvantno citotoksično i/ili hormonsko liječenje. Upotreba adjuvantne kemoterapije je kod bolesnica s rakom dojke u trudnoći (RDT) izbjegavana i odlagana za vrijeme nakon poroda, zbog dobro poznatih teratogenih svojstava citotoksičnih lijekova. U posljednje vrijeme se međutim adjuvantna kemoterapija sve više i više upotrebljava i u trudnoći. Zbog malog broja bolesnica

s RDT u tom području ne postoje prospektivna randomizirana klinička istraživanja. Naše današnje spoznaje temelje se uglavnom na podacima iz retrospektivnih i prospektivnih kohortnih studija, opisima serija bolesnica (slučajeva) i na prikazima pojedinačnih slučajeva. Do danas je na taj način skupljeno podosta podataka koji su vrlo konzistentni i daju nam dobar uvid u mogućnosti primjene adjuvantne kemoterapije u trudnoći i sigurnost za bolesnicu i fetus odnosno embrio. Ti podaci pokazuju da je primjena adjuvantne kemoterapije u liječenju raka dojke u trudnoći pod određenim uvjetima sigurna za nerođeno dijete i za trudnicu i jednako učinkovita kao i kod raka dojke izvan trudnoće. Indikaciju za primjenu adjuvantne kemoterapije u trudnoći treba donositi na temelju istih kriterija kao i kod raka dojke izvan trudnoće, a to znači da je adjuvantna kemoterapija potrebna kao dio prvog/početnog liječenja kod većine trudnica kao i kod ostalih mladih (premenopausalnih) žena s rakom dojke izvan trudnoće [1,5,7-9].

Kod primjene kemoterapije u trudnoći treba razmotriti dva važna problema: fiziološke promjene u trudnice koje mogu uzrokovati promjene farmakokinetike a time i djelotvornosti i toksičnosti citotoksičnih lijekova i učinak kemoterapije na embrio odnosno fetus.

Fiziološke promjene u gestaciji uključuju povećani volumen plazme, povećani minutni volumen srca, povećani protok kroz bubrege i povećanu glomerularnu filtraciju. Pojačan je, također, metabolizam u jetri. Visoka koncentracija estrogena u cirkulaciji snižava koncentraciju albumina u plazmi, a povećava koncentraciju drugih proteina što sve dovodi i do promjena u vezanju lijekova na proteine plazme. Amniotička tekućina djeluje kao farmakološki treći prostor i dovodi do produljenja eliminacije nekih lijekova kao što je to metotreksat što značajno povećava toksičnost metotreksata, osobito za fetus te ga svakako treba izbjegavati u trudnoći. Učinak navedenih promjena nije u većem opsegu sustavno proučavan i nisu poznate sve posljedične promjena u koncentraciji i vremenu prisutnosti u cirkulaciji svih citotoksičnih lijekova. Koncentracije doksorubicina, epirubicina, palitaksela i karboplatina u plazmi su smanjene jer je povećan distribucijski volumen i klirens tih lijekova, a to dovodi do sniženja sveukupne prisutnosti navedenih lijekova u plazmi i izloženosti tumora djelovanju citotoksika (*area under the curve*) [8,10]. Ovi podaci pobuđuju sumnju da bi navedeni lijekovi mogli biti manje djelotvorni u trudnoći. Neka manja istraživanja u kojima je učinkovitost u trudnoći izravno uspoređena s onom u žena izvan trudnoće nisu pokazala da razlika postoji [11,12]. Budući da do sada nije sa sigurnošću dokazano da su standardni kemoterapijski protokoli manje djelotvorni u trudnoći nego izvan nje, danas se smatra da isti kemoterapijski protokoli koji se inače upotrebljavaju u adjuvantnom liječenju raka dojke izvan trudnoće trebaju biti upotrebljeni i za liječenje trudnica s ranim rakom dojke. Lijekovi trebaju biti dozirani prema tjelesnoj površini izračunatoj na temelju aktualne težine ili na temelju aktualnog klirensa kreatinina [9].

Zbog dokazane teratogenosti, najvažniji problem, odnosno neželjeni učinak, o kojem treba osobito voditi računa, je citotoksičnim lijekovima uzrokovano oštećenje embria odnosno fetusa. Učinak kemoterapije je različit ovisno o razvojnoj fazi ploda u maternici. Prva faza embrionalnog razvoja je implantacija u maternicu koja se zbiva tijekom prvih 14 dana nakon oplodnje. U toj fazi kemoterapija najčešće uzrokuje uništenje ploda i pobačaj. Međutim, ako preživi dovoljan broj onipotentnih matičnih stanica može se razviti potpuno normalan fetus. To se naziva fenomen sve ili ništa. Sljedećih 8 tjedana je faza organogeneze koja traje do kraja 10. tjedna kada je završena embrogeneza i formiran je fetus sa svim organima i tkivima, dugačak tek oko 3 cm. U ovoj fazi embrio je najosjetljiviji na teratogene učinke fizikalnih i kemijskih čimbenika. Kemoterapija u toj fazi uzrokuje značajna oštećenja i često dolazi do pobačaja ili se razvijaju teško malformirani fetusi. Nakon 10. tjedna formirani fetus nastavlja rasti i sazrijevati, a razvijaju se samo još centralni nervni sustav, oči i gonade. Nakon tog trenutka kada je već i placentarna barijera u punoj funkciji osjetljivost fetusa na učinke kemoterapije značajno pada te se kemoterapija tijekom drugog i trećeg trimestra može sigurno primijenjivati bez veće opasnosti za fetus [1,5,7-9]. Ukratko, štetni učinci u prvom trimestru razvoja ploda mogu uzrokovati teške malformacije. Nakon što je organogeneza završena pojava malformacija je malo vjerojatna. Međutim primjena kemoterapije nakon prvog trimestra također nije potpuno bez rizika budući plod još sazrijeva i raste, osobito centralni nervni sustav i gonade.

Citotoksični lijek mora biti prisutan u cirkulaciji embrija, odnosno fetusa da bi uzrokovao malformacije ili pobačaj (teratogenost). Podaci o transplacentarnom prijenosu citotoksičnih lijekova u ljudi vrlo su oskudni. Postoji tek nekoliko manjih istraživanja [8,13]. Mjerenja koncentracije citotoksika u plazmi embrija odnosno fetusa nakon pobačaja ili poroda unutar nekoliko dana od primjene kemoterapije dala su nepouzdana, često suprotne rezultate na temelju kojih se ne može pouzdano procijeniti koliki je transplacentarni prijenos tih lijekova [8]. U pokusnom modelu s trudnim babunima kada su uzimani istovremeni uzorci krvi majke i ploda utvrđeno je da je transplacentarni prolaz pojedinih citotoksičnih lijekova različit, ovisno o njihovoj molekularnoj težini i veličini molekule. Koncentracije docetaksela, paklitaksela, doksorubicina i epirubicina u krvi ploda su se kretale od nedetektabilnih (docetaksel) do najviše 7,5% (doksorubicin) od koncentracije istog lijeka u plazmi majke. Koncentracija vinblastina je bila 18,5%, ciklofosfamida 25,1%, a karboplatina čak 57,5% koncentracije istog lijeka u plazmi majke [7,14,15]. Snažna zaštitna funkcija placentarne, sinciotrofoblastne barijere ovim je dokazana i za citotoksične lijekove. U placenti postoji više snažnih transportnih mehanizama kao što su P-glikoprotein i BCRP-1 koji svojom funkcijom mogu, vrlo učinkovito, zaštititi fetus od citotoksičnih lijekova velike molekularne težine koji se snažno vežu na proteine. Lijekovi manje molekularne težine kao što su karboplatin i cisplatin znatno lakše prolaze

tu barijeru i u plazmi fetusa se nalaze u viskom koncentracijama, a zbog stvaranja DNA-adukata su vrlo snažni mutageni i genotoksici, te su zato vrlo nepodesni za primjenu u trudnih bolesnica [6,8]. Prema dokazanom stupnju riziku za plod pri primjeni u trudnoći lijekovi su podijeljeni u pet kategorija. Većina citotoksičnih lijekova su svrstani u kategoriju D koja uključuje lijekove s dokazanim rizikom za ljudski fetus, ali korist koju ostvaruju budu li primijenjeni u liječenju tuđnih žena često je veća od rizika te je njihova primjena prihvatljiva u situacijama kada postoji ozbiljna opasnost po život trudnice [1,6]. Samo su metotreksat, aminopterin, talidomid i lenalidomid svrstani u kategoriju X, a to su lijekovi koji su zabranjeni za primjenu u žena koje su trudne ili koje bi mogle ubrzo postati trudne [1,6].

KLINIČKA ISKUSTVA

Klinička iskustva o sustavnom adjuvantnom liječenju raka dojke u trudnoći do danas su sistematski prikazana u nekoliko desetaka kohortnih, djelomično i prospektivnih studija, serija slučajeva i više stotina opisa pojedinih slučajeva. U tim radovima razmotreni su učinci na rak dojke, trudnicu i učinci na plod i ishod trudnoće. Također je objavljeno više sistematskih pregleda literature i preporuka timova stručnjaka za liječenje raka dojke u trudnoći.

U prvom trimestru trudnoće, kemoterapija se uglavnom ne upotrebljava u liječenju bolesnica s rakom dojke budući se očekuju teški toksični učinci na embrio. U literaturi postoji tek nekoliko opisa pojedinačnih slučajeva i manje serije. Većina žena koja je bila izložena kemoterapiji za vrijeme prvog trimestra, najčešće slučajno jer su ostale trudne za vrijeme liječenja zloćudne bolesti kemoterapijom, doživjela je spontani pobačaj ili je rođeno teško malformirano dijete. Antimetaboliti kao što su metotreksat i alkilirajući agensi kao što su platinski spojevi, mekloretamin i spojevi nitrozoureje su povezani s pobačajem i malformacijama [1,5,6,8]. Antraciklini i vinka-alkaloidi nisu povezani s malformacijama pri rođenju [1,5,6,8,21]. Povijesne studije su pokazale da u slučaju poroda živog djeteta od majke koja je u prvom trimestru bila liječena kemoterapijom, postoji opasnost od 10-20% da će dijete imati teške kongenitalne defekte teško spojive s normalnim životom i razvojem [1,5,6]. Opasnost je značajno veća ako se primijenjuje kombinirana kemoterapija s više citotoksika ili se primijenjuje združeno kemoterapijsko liječenje. Zbog toga se primjena kemoterapije u prvom trimestru trudnoće nikako ne preporučuje, a ako mora biti primijenjena da bi se spasio život žene, tada se preporuča učiniti terapijski prekid trudnoće [1,5,6].

U drugom i trećem trimestru trudnoće opasnost oštećenja fetusa uzrokovanih kemoterapijom znatno je manja, zapravo minimalna te se kemoterapija u adjuvantnom liječenju bolesnica s ranim rakom dojke u trudnoći znatno više i češće primjenjuje osobito u centrima s većim i sistematiziranim iskustvom. U više manjih serija

bolesnica i opisa pojedinačnih slučajeva najčešće je davana adjuvantna kemoterapija bazirana na antraciklinima i s primjenom antraciklina u trudnoći postoje najveća iskustva. Učestalost kongenitalnih malformacija u tim serijama je procijenjena na manje od 3% što je jednako kao i u normalnoj populaciji [1,5,6,8,9]. Objavljeno je više prospektivnih, kohortnih studija o primjeni adjuvantne kemoterapije u drugom i trećem trimestru kod trudnica s ranim rakom dojke [16,17-20]. Predstavljani su rezultati liječenja ranog raka dojke i učinci na plod. Sažeto su prikazani u tablici 1.

Studije odnosno serije slučajeva rezultati kojih su prikazani u tablici 1., vrlo su heterogene po mnogim karakteristikama uključenih bolesnica. Međutim, u većem dijelu su podudarne. Oko 85% žena uključenih u studije u tablici 1. imalo je duktalni invazivni karcinom, a u oko trećine žena primijenjena je neoadjuvantna kemoterapija. Preko 70% ih je imalo metastazama zahvaćene pazušne limfne čvorove. U svima studijama je primijenjena kemoterapija na bazi antraciklina, a u jednoj i taksana. Samo 12 žena [20] je primilo CMF adjuvantni protokol. U niti jednoj studiji nije bilo mrtvorođenčadi, kongenitalne anomalije su se javljale rijetko, a postotak nije bio veći nego u općoj populaciji. U nekoliko slučajeva je primijećen zastoj u rastu i u nekoliko slučajeva je došlo do preranog poroda. Porođajna težina se kretala u normalnom rasponu za gestacijsku dob. Kod nekoliko novorođenčadi je zabilježena prolazna leukopenija. Djeca rođena nakon što su u drugom i/ili trećem trimestru trudnoće bila izložena djelovanju kemoterapije, osim što na porodu nisu imala težih problema ili malformacija imala su i potpuno normalan daljnji rast i razvoj, u nekom manjim serijama praćeni su sve do rane odrasle dobi. Međutim potrebna su daljnja istraživanja da se detaljno prouče sve moguće dugoročne posljedice, osobito neurorazvojni problemi, sterilitet mutageneza i genetski defekti u sljedećim generacijama i karcinogeneza [1,5,6,8,9].

Zaključno, u niti jednoj studiji nisu opaženi neželjeni toksični učinci antraciklinske i taksanske adjuvantne kemoterapije na fetus. Iskustva s primjenom taksana u liječenju ranog raka dojke u trudnoći su za sada znatno manja nego ona s antraciklinima, ali zbirna analiza rezultata primjene taksana u liječenju drugih vrsta tumora u trudnoći, pokazala je da su taksani, glede moguće toksičnosti za plod, jednako sigurni za primjenu u trudnoći kao i antraciklini [21]. Rezultati su u skladu s teoretskim pretpostavkama da kemoterapija u drugom i trećem trimestru trudnoće, zbog već završene organogeneze i slabog prolaza citotoksika kroz placentarnu barijeru, ne uzrokuje značajnija oštećenja fetusa. Što se tiče preživljena bolesnica/majki ono je potpuno u skladu s preživljenjem bolesnica s ranim rakom dojke jednakih kliničko-patoloških karakteristika izvan trudnoće liječenih jednakim citotoksičnim protokolima. Adjuvantna kemoterapija, u drugom i trećem trimestru trudnoće, temeljena na antraciklinima i taksanima jednako je učinkovita kao i kod bolesnica s ranim rakom dojke izvan trudnoće, a pokazala se i netoksičnom za plod u maternici. Zbog veće sigurnosti ploda, preporuča se sigurnosni razmak od 2-4 tjedna po završetku orga-

nogeneze te se najsigurnijim periodom za primjenu kemoterapije smatra onaj nakon 14. tjedna gestacije do 3 tjedna prije planiranog poroda. [1,5-9,16-20.).

Tablica 1. Rezultati adjuvantne kemoterapije u trudnoći; 2. i 3. trimestar

Studija	<i>Cardonic</i> 2010. [16]	<i>Hahn</i> 2006. [17]	<i>Paccatori</i> 2009. [18]	<i>Azim</i> 2008. [19]	<i>Ring</i> 2005. [20]
Broj bolesnica	103(130)	57	20	26	24
Dob bolesnica u trenutku dijagnoze; godine	34,8±4,2 godine	33,5±10,5	20(23-42)	35,5(23-42)	33(38-42)
Stadij bolesti	I-IIIc	I-IIIc	I-IIIc	I-IIIc	I 8,4% II 45,8% III 45,8%
HR-pozitivne %	42%	31%			46%
HER-2-pozitivne %	25%	29			21%
Kemoterapijski protokol	AC(69%), FAC,FES, A, V, taksani(11)	FAC	Tjedni epirubicin 35 mg/m ²	Antraciklini	AC, EC CMF
Duljinja praćenja mjeseci	3,14±2,5 godina	38,5(1-189,0) mjeseci	38 mjeseci	27(0-84) mjeseci	40,5(7-159) mjeseci
Preživljenje bez znakova bolesti %; srednje; mjeseci nakon poroda	71% Vrijeme do relapsa 30 bolesnica 16,2±10,8 mj.	70%	70%		63%
Sveukupno preživljenje %; srednje; mjeseci nakon poroda	80% 21 bolesnica 24,71±15,32 mj. Stadij I 100% Stadij II 86% Stadij III 86%	79%	85%		67%
Gestacijska dob na početku kemoterapije; tjedni	20,4 ±5,4 tjedana	23(11-34) tjedana	19 tjedana	2. trimestar	20(15-33) tjedana
Gestacijska dob na porodu; tjedni	35,8±1,9 tjedana	37(29-42) tjedana	35(38-40) tjedana	35(28-40) tjedana	37(30-40) tjedana
Porodajna težina, grami	2836±1075 grama	2890 (1389-3977) grama		u normalim granicama	3000 (1400-3500) grama
Kongenitalne anomalije	3,8% Pilorostenoz Asimptomatska fistula plućne arterije Holoprozencefalopatija Deformacije stopala i hemangiomi	5,3% Down's sindrom Uretralni refluks Pes equinovarus	5% Policistični bubreg	3,8% Policistični bubreg	Ništa

Premda je značajan dio karcinoma dojke u trudnoći hormono neovisan (negativni ER i PR) kod jednog dijela žena je ipak indicirana i adjuvantna hormonoterapija, ali se postavlja pitanje da li je ona učinkovita u trudnoći i sigurna za plod. Tamoksifen, kao lijek izbora za premenopauzalne bolesnice, u animalnim modelima je pokazao snažan teratogeni potencijal [1,5,6,8,9]. U malim kliničkim serijama, također je pokazao značajnu teratogenost kada je davan u trudnoći. Kongenitalne malformacije su se pojavile u preko 20% rođene djece koja su bila izložena djelovanju tamoksifena u trudnoći. Defekti su uključivali kraniofacijalne malformacije, okuloaurikovertebralnu displaziju i najčešće nedefinirane genitalije [1,5,6,8,9]. Primjenu tamoksifena u liječenju, kada je indiciran, treba odgoditi za razdoblje nakon poroda.

Trastuzumab je vrlo važna sastavnica adjuvantnog liječenja bolesnica s HER-2-pozitivnim tumorima pa tako potreba za njegovom primjenom postoji i kod bolesnica s takvim rakom u trudnoći. Međutim, trastuzumab koji je IgG1 monoklonsko protutijelo lako prolazi placentalnu barijeru i ulazi u fetalnu cirkulaciju. HER-2 igra važnu ulogu u embrionalnom i fetalnom razvoju, osobito razvoju i funkciji fetalnih bubrega. Primjena trastuzumaba u trudnoći dovela je u velikom postotku do fetalne renalne insuficijencije i razvoja oligo- i anhidramniona te kolapsa fetalnog mokraćnog mjehura [21,22]. Zbog toga se primjena trastuzumaba u trudnoći ne preporučuje i njegovu primjenu, također, treba odgoditi do nakon poroda [1,5,6,8,9,21,22].

Supportivno liječenje kao što su antiemetici iz skupine setrona, kortikosteroidi, krvotvorni čimbenici rasta/G-CSF) i bisfosfonati, u dosadašnjim istraživanjima nisu se pokazali teratogeni niti mutageni te se smatraju sigurnima za primjenu u trudnoći.

Adjuvantno liječenje bolesnica s ranim rakom dojke u trudnoći treba biti vođeno istim kriterijima kao i izvan trudnoće. Kemoterapija s antraciklinima (AC, FAC) i taksanima može, bez opasnosti za plod, biti primijenjena u razdoblju od 14 tjedna gestacije do 3 tjedna prije poroda. Liječenje trastuzumabom i tamoksifenom treba, zbog ozbiljne teratogenosti, odgoditi do razdoblja nakon poroda.

Literatura

- [1] RING A, ELLIS P. Breast Cance and Pregnancy. U: Piccart MJ, Wood WC, Hung CM, Solin LJ i Crdoso F, ur Breast Cance and Molecular Medecine. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006, str. 863-878.
- [2] Maligne neoplazme i trudnoća. Rak Dojke. <http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=467>.
- [3] FAJDIĆ J, HODŽIĆ D, GLAVIĆ Ž, GOTOVAC N. Rak dojke i trudnoća-Dileme i kontroverze. Gynaecol Perinatol 2003;12(1):15-20.
- [4] AZIM JR HA, BOTTERI E, RENNE G et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: A case-controlled study. Acta Oncol 2011 Dec 16. [Epub ahead of print] (doi:10.3109/0284186X.2011.636069).
- [5] LITTON JK, THERIAULT RH. Breast Cancer and Pregnancy: Current Concepts in Diagnosis and Tretment. The Oncologist 2010;15:1238-1247.

- [6] MCGEE SW, DOLL DC. Breast Cancer and pregnancy. U: Jacobs L i Finlayson CA, ur. Breast Cancer u Yang SC ur. serije. Early Diagnosis and Treatment of Cancer. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011, str. 343-353.
- [7] MURPHY C, MALLAM D, STEIN S et al. Pathologic features and outcomes of pregnancy-associated breast cancer(PABC): A case control study. J Clin Oncol 2010;28(15 suppl): abstr. 1589, 174s.
- [8] AMANT F, LOIBL S, NEVEN P, VAN CALSTEREN K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012; 379:570-579.
- [9] AMANT F, DECKERS S, VAN KALSTEREN K et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer 2010;46:3158-3168.
- [10] VAN CALSTEREN K, VERBESSELT R, OTTEVANGER P, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical Study. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:1338-1345.
- [11] ROUZIER R, WERKOFF G, UZAN C et al. Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as non-pregnancy-associated breast cancer in the neoadjuvant setting. Ann Oncol 2011;7:1582-1587.
- [12] STENSHEIM H, MÖLLER B, VAN DIJK T, FOSSA SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy od lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol 2009;27:45-51.
- [13] GERMANN N, GOFFRINET F, GOLDWASSER F. Antracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 oatients. Ann Oncol 2004;15:146-150.
- [14] VAN CALSTEREN K, VERBESSELT R, BEIJNEN J et al. Transplacental transfer of antracyclines, vinblastin, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. Gynecol Oncol 2010; 119:594-600.
- [15] VAN CALSTEREN K, VERBESSELT R, DEVLIEGER R et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin and trastuzumab in a baboon model. Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 1456-1464.
- [16] CARDONIC E, DOUGHERTY R, GRANA G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. Cancer J 2010;16:76-82.
- [17] HAHN KM, JOHNSON PH, GORDON N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and otcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006;107:1219-1226.
- [18] PECCATORI FA, AZIM JR HA, SCARFONE G et al. Weekly epirubicine in the treatment of gestational breast cancer. Breast Cancer Res. Treat 2009;115:591-594.
- [19] AZIM JR HA, PECCATORI FA, SCARFONE G et al. Antracyclines for gestational breast cancer: cours and outcome of pregnancy. Ann Oncol 2008;19:1511-1512.
- [20] RING AE, SMITH IE, JONES A et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from London teaching hospitals. J Clin Oncol 2005;23:4192-4197.
- [21] MIR O, BERVEILLER P, ROPERT S et al. Emergin therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. Ann Oncol 2008;19:607-613.
- [22] GOTTSCHALK I, BERG C, HARBECK N, et al. Fetak renal insufficiency following trastuzumab treatment for breast cancer in pregnancy: Case report und review of the current literature. Breast cancer 2011;6:475-478.

AKSILARNI LIMFNI ČVOROVİ KOD RANOĢA
RAKA DOJKE

ULOGA HISTOLOGIJE AKSILARNIH LIMFNIH ČVOROVA I LIMFNOG ČVORA ČUVARA ZA ODREĐIVANJE STADIJA I STRATEGIJE LIJEČENJA RANOG RAKA DOJKE

Nives Jonjić, Elvira Mustać

Zavod za patologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Sažetak

Biopsija limfnog čvora čuvara pouzdana je metoda za detekciju aksilarnih metastaza kod bolesnica s ranim rakom dojke i može zamijeniti aksilarnu disekciju. Međutim, u svakodnevnoj praksi još uvijek se koriste različiti protokoli za patohistološku evaluaciju čvora zbog čega postoji potreba za standardiziranjem načina rada, analize i pisanja izvješća kako bi se bolesnice pouzdano raščlanile u odgovarajuće prognostičke grupe.

Ključne riječi: rak dojke; limfni čvor čuvar; patohistologija

1. UVOD

Pregled zahvaćenosti limfnih čvorova aksile kod bolesnica s rakom dojke ulazi u procjenu stadija bolesti kao važnog prognostičkog parametra ključnog za izbor daljnje terapije. Godine 1993. pilot studija je utvrdila da bi limfni čvor čuvar mogao biti alternativa disekciji aksilarnih limfnih čvorova, potencijalno kirurški više mutilirajućeg zahvata. Obzirom da se parcijalna mastektomija i radioterapija sve više primjenjuju u terapiji bolesnica, kao i činjenica da se sve više žena prezentira s negativnim čvorovima, tako je i limfni čvor čuvar sve više ušao u proceduru utvrđivanja stadija bolesti. Američko društvo za kliničku onkologiju 2005. godine uvelo je biopsiju limfnog čvora čuvara kao alternativu za aksilarnu disekciju [1,2]. No, iako je limfni čvor čuvar široko prihvaćen, još uvijek postoje diskusije oko načina njegove evaluacije i značaja nalaza minimalne bolesti za odluku na daljnji postupak.

2. HISTOLOŠKI PREGLED LIMFNOG ČVORA ČUVARA

Status aksilarnih limfnih čvorova još uvijek se smatra najboljim klasičnim prognostičkim čimbenikom, markerom udaljenog širenja raka dojke, udružen s kontrolom regionalnog širenja. Međutim, gotovo $\frac{1}{4}$ bolesnica s negativnim limfnim čvorovima, koji su pregledani rutinski na hemalaun eozinu (HE), razviju relaps bolesti unutar 10 godina [3]. Očito da je način evaluacije metastaze nedovoljan, jer svrstava bolesnice u niži stadij bolesti i bez terapije, zbog propusta u detekciji minimalne zahvaćenosti limfnog čvora. Kao što je već uvodno rečeno, u većine bolesnica s klinički negativnim nalazom limfnih čvorova, pregled limfnog čvora čuvara je nadomjestio disekciju aksile jer smanjuje morbiditet, a osigurava pouzdano utvrđivanje stadija i lokalne kontrole. Uvođenjem limfnog čvora čuvara uočeno je podizanje stadija bolesti sa sve češćom detekcijom mikrometastaza nakon detaljnije analize multiplih rezova i primjene imunohistokemije (IH). Međutim, između pojedinih laboratorija postoje velike razlike u evaluaciji limfnog čvora čuvara. Temeljem upitnika, provedenog između 240 laboratorija, European Working Group for Breast Screening Pathology utvrdila je da postoji velika heterogenost obzirom na 123 različita histološka protokola proslijeđena za evaluaciju limfnog čvora čuvara. Većina laboratorija koristi više rezova u analizi, iako određeni broj (12%) pregledava samo jedan rez. Više rezova podrazumijevalo je od 2 do 5 koji su odvojeni po 2 μm do vrlo ekstenzivnih protokola od preko 100 rezova odvojenih po 40 μm . Rutinski citokeratin u IH koristi 71% laboratorija, i to kod svih slučajeva koji su bili negativni na HE. Različitost u histopatološkoj metodi evaluacije čvora može objasniti i razlike u postotku povećanja stadija bolesti koji se navodi od 9% do 47% slučajeva.

Veličina metastaze od 2 mm je važna obzirom na prognostički značaj. Stoga, i histološki protokol za limfni čvor čuvar mora biti takav da se ciljna veličina, >2 mm, može detektirati. Nije dovoljno da se samo utvrdi zahvaćenost čvora, već je potrebno da se utvrdi da je veća od mikrometastaze, s razinama koje su maksimalno razmaknute 1 mm. Postoji nekoliko nacionalnih preporuka u Europi za rukovanje limfnim čvorovima čuvarima. Njemački konsenzus novijeg datuma preporuča 0.5 mm razmak između razina koje se pregledavaju. Pregled s više rezova u manjim intervalima, kao i primjena IH omogućit će, svakako, utvrđivanje većeg broja izoliranih tumorskih stanica, odnosno submikrometastaza.

Kontroverza je i rutinska primjena IH, koja može olakšati identifikaciju metastaze malog volumena, koja je mogla promaknuti na HE pregledu, stoga se njezina primjena ne osporava kada to resursi omogućavaju. Međutim, treba imati u vidu da će IH malo doprinijeti u identifikaciji metastaza koje su >2 mm.

Dodatno kod histološke analize treba razmišljati i o kompletnom preuzimanju i narezivanju limfnog čvora čuvara i time nemogućnosti da se materijal dodatno analizira. Preporuča se započeti analizu sa samo nekoliko rezova imajući u vidu da se

može raditi i o drugim bolestima, kao npr. limfomu. Moguće je da i intraoperativni rezovi nadomjestе pregled na prvoj stepenici. Uzimanje dodatnih (rezervnih) rezova može, također, biti jedna alternativa. Histopatološki izvještaj morao bi uključiti: ukupni broj limfnih čvorova čuvara koji su primljeni, makroskopsku zahvaćenost, broj limfnih čvorova koji su zahvaćeni i veličinu svake metastatske zahvaćenosti [4,5].

3. HISTOLOŠKI PREGLED LIMFNOG ČVORA I MOGUĆNOST NALIKOVANJA METASTAZI I ARTEFAKTI

Temeljito histološko gledanje kao i mogućnost dreniranja u limfni čvor ukazuju na potrebe opreznosti u interpretaciji nalaza. Moguć je lažno pozitivan nalaz u slučaju heterotopičnih žlijezda, transportiranih epitelnih stanica, agregata nevus stanica, megakariocita, multinuklearnih orijaških stanica, silikonske limfadenopatije i histiocita koji mogu nalikovati na metastazu karcinoma. S druge pak strane, degenerativno promijenjene ili tretirane tumorske stanice mogu biti lažno negativne, nalikujući na histiocite. Osim toga, brojne promjene limfnog čvora kao artefakti u IH mogu davati bojenje kao npr. dendritičke stanice, histiociti, plazma stanice koje se prezentiraju kao lažno pozitivne. Uvijek je potrebno usporediti nalaz u limfnom čvoru s primarnim karcinomom dojke. Problemi poput nakupina nevus stanica i silikonski limfadenitis mogu se jednostavno razlučiti od metastatskog karcinoma na temelju rutinski obojenih preparata. Strukture poput heterotopičnih žlijezda i histiocita mogu se razlučiti na temelju morfologije i imunohistokemije. Transportirane epitelne stanice teško je razlučiti kao prave ili lažno pozitivne stanice. Naime, kao i u drugim granama medicine pa tako i kirurške patologije nema tako idealnog dijagnostičkog testa pa tako ni analiza limfnog čvora čuvara nije na to imuna. No, na gore spomenute mogućnosti treba paziti i misliti prilikom interpretacije nalaza aksilarnog limfnog čvora kod karcinoma dojke [2,6].

4. ZNAČAJ VELIČINE METASTAZE U LIMFNOM ČVORU ČUVARU

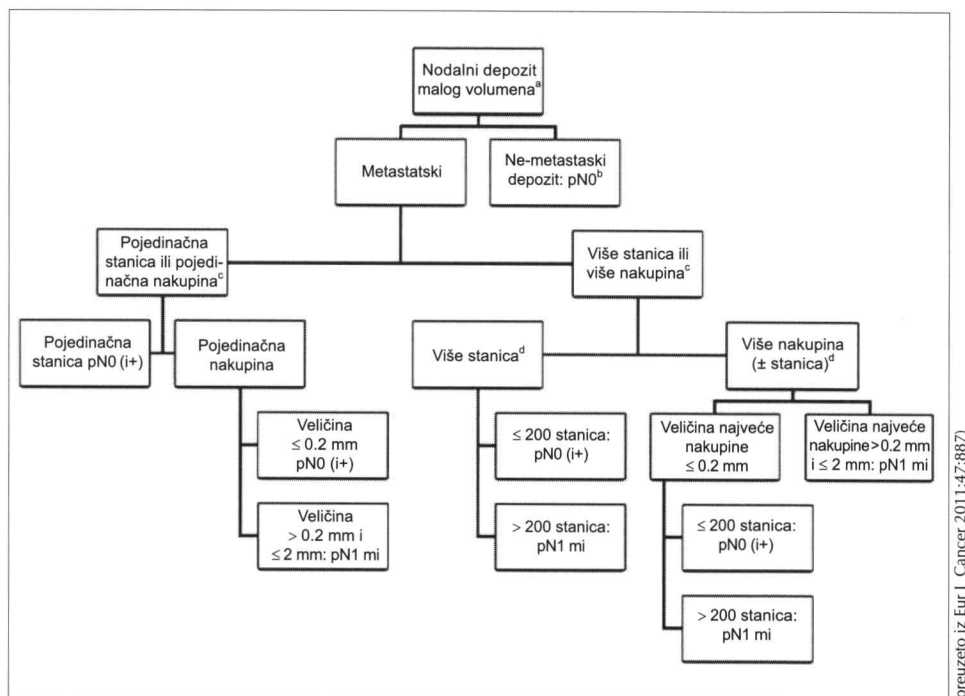
Broj slučajeva s pozitivnim limfnim čvorovima, a time i stadija bolesti porastao je nakon uvođenja analize limfnog čvora čuvara [7], iako u nekim slučajevima bez stvarne promjene u prognozi, što je dovelo do nove kategorije u određivanju stadija, a to su izolirane tumorske stanice (ITC), odnosno submikrometastaze. Na taj način su neke mikrometastaze ušle u kategoriju pN0, koja se smatra nemetastatskom bolešću u smislu terapijske primjene.

Prognostički značaj metastaza malog volumena se još uvijek razmatra i trenutno postoje dvije strategije koje se odnose na dijagnozu ITC i mikrometastaze. Prijašnje studije su pokazale da razumijevanje ITC i mikrometastaze nije jednoglasno i da razlikovanje ovih dviju kategorija nije optimalno. Problem reproducibilnosti mora

se smanjiti obzirom da je nova TNM klasifikacija malignih tumora (7. izdanje) i *Cancer staging manual* uveo kategoriju ITC čija se dijagnoza ne smije postaviti ukoliko je limfni čvor zahvaćen s >200 stanica na jednom rezu. Tako je studija, provedena s 24 člana *European Working Group on Breast Screening Pathology*, utvrdila umjerenu podudarnosti (kappa vrijednost 0.55 i 0.56) za ITC kategoriju i značajno bolju (kappa 0.62) za mikrometastaze. Zaključak studije je da je najnovija TNM klasifikacija donekle unaprijedila podudarnost. Ranija verzija TNM je različito procijenjivala lezije do 0.2 mm u sklopu ITC. *American Joint Committee of Cancer* staining je sugerirao to mjerenje kao najveću veličinu individualne nakupine (klaster), dok je u *Union International Contre le Cancer* (UICC) to interpretirao kao veličinu čitave lezije. Uvođenjem novog limita od oko 200 stanica na reznjoj površini, kao maksimum tumorske mase za ITC, smanjena je mogućnost da se veći broj diskohezivnih metastatskih stanica, tipičnih za invazivni lobularni karcinom dojke postavi u kategoriju ITC. Tako je kategorija ITC definirana gornjim limitom klastera od 0.2 mm odnosno gornjim limitom od 200 stanica za diskohezivne stanice ili gotovo kohezivne nakupine. Važno je istaknuti i lokalizaciju tumorskih stanica koja često može biti razlog različitih interpretacija nalaza. Prema UICC publikacijama, nalaz parenhimske lezije $< 0,2$ mm uvršten je u mikrometastaze. Međutim, u trenutno primijenjenoj TNM knjizi, lokalizacija nije ključna za razlikovanje ITC od mikrometastaze. Također, lezija smještena u perinodalnom masnom tkivu mora se klasificirati na isti način kao i lezija unutar limfnog čvora. Ono što nedostaje u postojećem tekstu je način evaluacije embolusa u perinodalnim limfatičnim žilama. Neki preferiraju označiti prisutnu limfatičnu invaziju kao L1, koja se koristi u UICC knjizi, a čak postoji i mišljenje da se nalaz uključi u nodalnu leziju. Sljedeća činjenica koja može biti problem je i određivanje broja lezija. Sadašnja knjiga jasno navodi da se najveća lezija kategorizira, bez njezina zbrajanja. Odnosno, sadašnje preporuke ne razlučuju jednu ili više ITC tako da patolog sam procjenjuje najveću udaljenost između stanica ili klastera. Svaka lezija koja je sastavljena od nekoliko ne-kohezivnih ili ne-kontinuiranih stanica ili nakupina procjenjuje se na bazi limita od 200 stanica, koji razdvaja pN0(i+) i pN1mi, dok se kod multiplih i odvojenih lezija svaka odvojeno analizira s istim maksimalnim limitom bez dodavanja stanica [8]. Postupnik koji može pomoći u razlikovanju ITC i mikrometastaza na bazi 7. izdanja i koji omogućuje bolju reproducibilnost te time pouzdaniju prognostičku evaluaciju i terapijsku preporuku prikazan je na slici 1.

Postojeći protokoli preporučuju kompletnu aksilarnu disekciju u slučajevima metastaze > 0.2 mm u limfnom čvoru čuvaru. Međutim, čak 50-65% bolesnica ne pokazuje dodatne metastaze u limfnim čvorovima pa se postavlja pitanje opravdanosti dodatne disekcije aksile. Postoje studije koje su pokazale znatno manju incidenciju regionalnog povrata bolesti od očekivane ukoliko se disekcija aksile ne izvrši [9]. Nerandomizirana studija s 4-5 godišnjim praćenjem je pokazala aksilarnu rekurenciju u 0.6% slučajeva kod mikrometastaza u limfnom čvoru čuvaru [3].

Nalaz mikrometastaze u limfnom čvoru, u nekim studijama, povezan je s lošijom prognozom odnosno slabijim preživljenjem bolesnika, u odnosu na pN0, posebno kako je broj metastatskih limfnih čvorova rastao [10]. Također, okultna metastaza potvrđena je kao nezavisna prognostička varijabla u bolesnika s limfnim čvorom čuvarom koji je prvobitno bio negativan, međutim, raspon razlike u 5 godišnjem ishodu bio je mali [11]. Konačno, multicentrična studija novijeg datuma potvrdila je sveukupno preživljenje kao i preživljenje bez bolesti usporedivo između pN0 i pN1, odnosno samo značajnije lošije između bolesnika s pN1a i pN>1b nalazom. Autori zaključuju da preživljenje nije ovisno o mikrometastazi [12].



Slika 1. Dijagram razlikovanja izoliranih tumorskih stanica/pN0(i+) i mikrometastaze/pN1mi prema 7. izdanju Tumour Node Metastasis klasifikaciji. ^aDetekcijska metoda (hematoksilin i eozin nasuprot imunohistokemiji), udaljenost između stanica/nakupina, njihova lokalizacija u sinusima, parenhimu ili izvan kapsule ne utječe na klasifikaciju. ^bNpr. nevus stanice su općenito u kapsuli, no ponekad su smještene trabekularno i rijetko se šire u sinuse – imunohistokemija bi se trebala koristiti u nejasnim slučajevima. ^cNakupina je konfluirajuće žarište tumorskih stanica koje se međusobno dodiruju. Tumorske stanice koje su odvojene dezmodoplastičnom / fibroblastičnom stromalnom reakcijom, također, se interpretiraju kao nakupine. ^dVeličina od 0,2 mm je granica za definiciju nakupine, a 200 stanica je gornji limit za diskohezivne ili gotovo kohezivne nakupine i evaluiraju se u svakom pojedinom rezu.

5. ZAKLJUČAK

Značaj biopsije limfnog čvora čuvara u procjeni stadija bolesti kod raka dojke davno je prepoznat. Studije višegodišnjeg praćenja bolesnica s negativnim limfnim čvorom čuvarom i bez aksilarne disekcije, utvrdile su da je regionalni povrat bolesti vrlo nizak, odnosno da je pojavnost aksilarnih metastaza u 11 godišnjem praćenju bolesnica manja od očekivanja (0.9%) [13] i time potvrdile opravdanost analize limfnog čvora čuvara. Prognostički značaj makrometastaza, > 2 mm, je prepoznat, učinak na prognozu mikrometastaze, < 2 mm, ostaje još otvoreno pitanje, dok izolirane tumorske stanice ili nakupine manje od 200 stanica nemaju učinak na prognozu. Protokoli za patohistološku evaluaciju limfnog čvora čuvara moraju biti standardizirani i pouzdani. Makrometastaze se moraju detektirati, maksimalna veličina mikrometastaze < 2 mm mora se točno kategorizirati primjenom izvješća posljednjeg izdanja TNM klasifikacije kako bi se bolesnice pouzdano raščlanile (s ili z) u odgovarajuće prognostičke grupe.

Literatura

- [1] WEAVER DL. Sentinel lymph nodes in breast cancer: controversies in pathologic evaluation relevant to clinical management. *Semin Breast Dis* 2005;8:71-76.
- [2] CSERNI G. What is a positive sentinel lymph node in a breast cancer patient. A practical approach. *Breast* 2007;16:152-160.
- [3] OZCINAR B, MUSLUMANOGLU M, IGCI A, et al. Clinical importance of micrometastasis in sentinel lymph nodes, *Breast* 2011;20:31-33.
- [4] CSERNI G. Evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 2005;46:697-706.
- [5] PURDIE CA. Sentinel lymph node biopsy: review of the literature and guidelines for pathological handling and reporting. *Curren Diag Pathol* 2007;13:106-115.
- [6] JAFFER S AN BLEIWEISS IJ. Regional metastases, artifacts, and mimics in axillary lymph nodes. *Semin Breast Dis* 2005;8:62-70.
- [7] TVEDSKOW TF, JENSEN MB, BALSLEV E, et al. Stage migration after introduction of sentinel lymph node dissection in breast cancer treatment in Denmark: a nationwide study. *Eur J Cancer* 2011;47:872-878.
- [8] CSERNI G, AMENDOEIRA I, BIANCHI S, et al. Distinction of isolated tumour cells and micro-metastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new Tumor Node Metastasis (TNM) definition. *Eur J Cancer* 2011;47:887-894.
- [9] FRISSELL YA, DE BONIFACE J, BERGKVIST. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases: evaluation of the Tenon score. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2012;6:31-38.
- [10] TRUONG PT, VINH-HUNG V, CSERNI G, et al. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micro-metastatic node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:1670-1677.
- [11] WEAVER DL, ASHIKAGA T, KRAG DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:412-421.

- [12] GOGARDHAN PD, ELIAS SG, MADSEN EVE, et al. Prognostic value of lymph node micrometastasis in breast cancer: a multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1657-1664.
- [13] VERONESI U, GALIMBERTI V, PAGANELLI G, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer* 2009;45:1381-1388.

VRIJEDNOST ASPIRACIJSKE CITOPUNKCIJE AKSILARNIH LIMFNIH ČVOROVA POD KONTROLOM UZV ZA PRIJEOPERACIJSKO ODREĐIVANJE STADIJA RANOG RAKA DOJKE

Ramljak Vesna, Bobuš-Kelčec Iva, Agai Merdita

Klinička jedinica za citologiju Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudevit Jurak“,
Klinika za tumore, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

Broj i nivo aksilarnih metastaza kod pacijentica sa karcinomom dojke predstavlja važan prognostički faktor u odabiru optimalne adjuvantne terapije. Disekcija aksile se izvodila rutinski u liječenju karcinoma dojke jer je preoperativni „staging“ aksile u ranijim godinama imao manju važnost nego patohistološki. Kad je pokazano da disekcija aksile ima više dijagnostičko-prognostičko nego terapeutsko značenje, da je povezana s postoperativnim morbiditetom, da je zbog sve raširenijeg „screeninga“ broj negativnih aksila u porastu, te da su na raspolaganju i brojni drugi prognostički indikatori, njezina potreba je sve više postala upitna. Značenje preoperativne dijagnostike je raslo, i mnoge su se metode a posebice punkcija pod kontrolom UZV-a (USFNA) emancipirale u tom području. Adekvatnost uzorka dobivenog punkcijom usko je povezana s iskustvom i edukacijom osobe koja punktira a senzitivnost i specifičnost je u objavljenim studijama i našem osobnom iskustvu visoka (87%-78%, 93-100%). Punkcija aksilarnih limfnih čvorova pod kontrolom UZV-a, kao dijagnostička metoda u pacijentica sa karcinomom dojke se koristi u mnogim centrima i u početku je ta metoda bila korištena za potvrdu zahvaćenosti suspektnih limfnih čvorova malignim stanicama. Zadnjih godina metoda je uvedena u praksu kao vodič u početnoj proceduri procjene statusa limfnih čvorova. Ustanove koje imaju velki broj dijagnosticiranih i operiranih karcinoma dojke i iskusnu citologiju, preferiraju punkciju pod kontrolom UZV-a u odnosu na UZV vođenu „core“ biopsiju aksilarnih limfnih čvorova.

Ključne riječi: punkcija tankom iglom; citologija limfnog čvora; biopsika sentinel limfnog čvora; karcinom dojke

Slikovne metode same za sebe još uvijek nemaju dovoljnu senzitivnost i specifičnost u pouzdanoj procjeni statusa aksilarnih limfnih čvorova. Niti jedna slikov-

na metoda nema 100% senzitivnost i specifičnost za aksilarne metastaze jer metastatski čvorovi sa malim volumenom tumorskih stanica ili mikrometastazama, slikovnim metodama prikaza izgledaju kao i normalni čvorovi. Jedini način da se specifičnost dovede do idealne (100%) je kombinacija slikovnih metoda i punkcije/biopsije pod slikovnom kontrolom. Radiološke metode koje se mogu koristiti u procjeni stanja aksilarnih limfnih čvorova su: mamografija, kompjuterizirana tomografija (CT), magnetska rezonanca, pozitronska emisijska tomografija (PET), scintimamografija. UZV je najnaprednija i najviše korištena metoda u procjeni limfnih čvorova aksile a isto tako je najosjetljivija za otkrivanje metastatskih limfnih čvorova. Sondama visoke rezolucije i frekvencije (7-10MHz) dobro se može prikazati sadržaj aksila: krvne žile i limfni čvorovi uklopljeni u masno tkivo, a ponekad i akscesorno tkivo dojke.

Normalni limfni čvorovi su ovalni, karakteristično imaju odnos duge naprema kratke osi veći od 2, imaju široki ehogeni masni hilus i uski korteks. Kada je normalni čvor masno promijenjen, centralni ehogeni hilus će paradoksnostati hipoehogen zbog prisustva malog broja žila i homogenih masnih stanica. Veličina čvora nije koristan kriterij za razlikovanje normalnih od abnormalnih limfnih čvorova. Otprilike trostruko brojniji su „black dwarfs“, mali čvorovi, promjera oko 5mm, hipoehogeni ovalni reaktivni čvorovi bez ehogenog hilusa, koji odgovaraju „bijelim patuljcima“ na CT-u i koji se mogu vidjeti sondama dobre rezolucije. Asimetrično (ekscentrično) zadebljanje korteksa, hipoehogenost uz odsustvo ehogenog hilusa, zaokruženi oblik i neoštre konture limfnog čvora znaci su koji ukazuju na malignost [1,2].

Jednom kad se dijagnosticira karcinom dojke, status limfnih čvorova predstavlja važan indikator dugotrajnog preživljenja. Iako ostali čimbenici, kao veličina tumora, histološki gradus, hormonski status i Her2 receptori imaju prediktivnu vrijednost, status limfnih čvorova odražava stvarnu interakciju između agresivnosti tumora i rezistencije domaćina. Broj limfnih čvorova, proširenost tumora unutar pojedinačnog čvora, lokacija zahvaćenih čvorova, također imaju prognostičko značenje. Broj i nivo metastaza kod aksilarnih limfnih čvorova u bolesnika oboljelih od karcinoma dojke pretstavlja važan prognostički faktor u odabiru optimalne adjuvantne terapije [1,2]. Godinama se status aksilarnih limfnih čvorova određivao totalnom aksilarnom limfadenektomijom. Međutim, visoki morbiditet, pojava limfedema, neuropatija i povećani broj negativnih limfadenektomija (čvorovi negativni na maligne stanice) dovela je do razvoja alternativnih tehnika u namjeri određivanja statusa aksilarnih limfnih čvorova. Veličina tumora je najvažniji predznak zahvaćenosti limfnih čvorova, tako da se rizik metastaziranja u aksilarne limfne čvorove povećava veličinom primarnog tumora; karcinomi manji od 1cm (T1a i T1b prema TNM klasifikaciji) imaju tendenciju metastaziranja u aksili od 10-15%. Za bolesnice sa karcinomom T1c statusa (1,1-2cm) rizik iznosi otprilike 30%.

Disekcija aksile se ranije izvodila rutinski u liječenju karcinoma dojke i preoperativni „staging“ aksile je u ranijim godinama imao manju važnost nego patohistološki. Kad je pokazano kako disekcija aksile ima više dijagnostičko-prognostičko nego terapijsko značenje, da je povezana s postoperativnim morbiditetom, da je zbog sve raširenijeg „screeninga“ broj negativnih aksila u porastu, te da su na raspolaganju i brojni drugi prognostički indikatori, njezina potreba je sve više postala upitna. Značenje preoperativne dijagnostike je raslo i mnoge su se dijagnostičke metode, uključujući i punkciju pod kontrolom UZV-a emancipirale u tom području. Fizikalni pregled i palpacija imaju slabu senzitivnost u otkrivanju metastatskih aksilarnih limfnih čvorova, jer 25-33% klinički negativnih aksila bude stvarno pozitivno na patologiji ili citologiji, te slabu specifičnost 50-80% (30-50% klinički pozitivnih aksila ispadnu negativne. NPV iznosi 60-80% a ppv 70-90%) [2,3].

Posljednjih godina je dokazano da biopsija sentinel limfnog čvora može učinkovito zamijeniti aksilarnu limfadenektomiju u određivanju statusa limfnih čvorova. Tehnika sentinel limfnog čvora se provodi samo kod bolesnica sa malom veličinom primarnog tumora i kod onih kod kojih ne postoje klinički znakovi postojanja metastaza u aksili. Metoda je postala standard kod liječnika koji su iskusni u provođenju metode. Tehnički je zahtjevna, a pouzdanost je povezana sa iskustvom kirurga. U iskusnim rukama, SLNB sa sigurnošću može predvidjeti status ostatka aksile sa sigurnošću većom od 95%. Ako je sentinel pozitivan radi se disekcija aksile. Sentinel limfni čvor se može analizirati intraoperativno putem imprinta (citološki), zatim intraoperativnom hitnom histologijom. U slučaju pozitivnih nalaza nastavlja se sa disekcijom aksile. Nedostatak SLNB je da oduzima dosta vremena, a u određenom broju zahtijeva i drugi operativni zahvat. Također, zahvat može biti neuspješan zbog nemogućnosti vizualizacije limfnog čvora, što se nekad događa kada je cijeli čvor zahvaćen tumorom, a i moguće je kod pacijentica koje su prošle neoadjuvantnu kemoterapiju. Štoviše, sentinel biopsija je neprikladna u 26-50% slučajeva sa klinički negativnim aksilama u kojima su metastaze koje zahtijevaju disekciju. Nadalje, sentinel biopsija nije bez nedostataka: potrebno je bolesniku dati radioizotope u postupku koji zahtijeva dosta vremena a za konačnu histološku potvrdu potrebno je učiniti više mikroskopskih preparata a limfni čvor ponekad nije označen. Stoga bi bilo korisno i za bolesnicu i za operatera uspostaviti jednostavniju preoperativnu tehniku da bi se selektirali pacijenti sa metastazama u limfne čvorove kod kojih bi aksilarna disekcija bila učinjena odmah, bez potrebe traženja sentinel limfnih čvorova [2,3,8]. Punkcija čvora pod kontrolom UZV se smatra opcijom u pružanju preoperativne spoznaje o statusu limfnih čvorova [4]. Nekoliko studija je pokazalo da punkcija tankom iglom (*fine needle aspiration* „FNA“) aksilarnih limfnih čvorova ima umjerenu točnost, sa generalno visokom specifičnošću i varijabilnom senzitivnošću [4]. FNAC aksilarnih limfnih čvorova u pacijenata sa karcinomom dojke se koristi u mnogim centrima i u početku je ta metoda bila korištena za potvrdu zahvaćenosti suspek-

tnih limfnih čvorova malignim stanicama. Zadnjih godina metoda je uvedena u praksu kao vodič u početnoj proceduri procjene statusa limfnih čvorova [1,5-7].

PUNKCIJA POD KONTROLOM UZV-a U PREOPERATIVNOJ DIJAGNOSTICI AKSILARNE METASTATSKE BOLESTI

Iako je UZV senzitivan kod otkrivanja metastatske bolesti aksile, ipak zbog ponekad preklapajuće slike metastatske bolesti i normalnog ili hiperplastičnog limfnog čvora ima limitirajuću specifičnost. Kada se uz UZV primjeni i punkcija pod kontrolom UZV-a (USFNA) promijenjenih čvorova, moguće je postaviti specifičnu dijagnozu metastatske bolesti, što mijenja daljnji postupak s pacijentom. Ako se metastatska bolest aksile dijagnosticira koristeći vođenu punkciju, pacijentica je pošteđena sentinel biopsije te odmah ide na disekciju aksile i neoadjuvantnu kemoterapiju [11-13].

Senzitivnost pretrage prema literaturnim podacima široko varira ovisno o odabiru kriterija za bolesnice i kriterijima u određivanju da li je ili ne limfni čvor abnormalan (21 do 86%) [11]. Široki raspon u senzitivnosti leži u činjenici da je USFNA najsenzitivnija za pacijente sa većim limfnim čvorovima a manje senzitivna za detekciju malih metastatskih depozita (manje od 5 mm) i mikrometastaza (manje od 2 mm). Pacijenti sa velikim primarnim tumorima će najvjerojatnije imati i proširenu bolest u aksilarne limfne čvorove koja će promijeniti njihovu morfologiju i biti više pristupačna UZV pregledu-tu će FNA biti vrlo senzitivna. *Koelliker i sur.* su pokazali senzitivnost USFNA u rasponu od 56 u T1 tumorima do 100% kod T4 tumorima [13]. Ako se selekcioniraju pacijenti samo sa abnormalnim UZV čvorovima senzitivnost će biti u uskom rasponu od 82 do 89% [14,15]. Najviše lažno negativnih USFNA rezultata se nalazi u populaciji pacijentica sa metastatskim depozitima manjim od 5 mm i zahvaćenim samo 1 limfnim čvorom [14].

Alternativna metoda koja se može koristiti kao zamjena za punkciju pod kontrolom UZV-a je „core“ biopsija aksilarnih limfnih čvorova [16,17]. Senzitivnost core biopsije je od 53% do 94%. Za razliku od dojke gdje široki raspon benignih i malignih stanja zahtjeva u većini slučajeva histološku verifikaciju, maligne stanice u metastatski promijenjenom limfnom čvoru se mogu identificirati citološki bez potrebe za histološkom evaluacijom. FNA manje košta i manje je invazivna od „core“ biopsije tim više što „core“ biopsija ima iste nedostatke i probleme kao i FNA a to su lažno-negativni nalazi u slučajevima manjih metastatskih depozita [16,17]. *Rao i sur.* su uspoređivali senzitivnost FNA i „core biopsije“ (75% vrs 82%) pri čemu se odluka o odabiru metode temeljila na dostupnosti opreme i operatorovih sklonosti. Autorov zaključak je bio da, uzevši u obzir troškove, FNA može osigurati dovoljnu (skoro jednaku) senzitivnost i manje troškove. Ipak, ustanove koje nemaju organiziranu i iskusnu citologiju, i dalje preferiraju UZV vođenu „core“ biopsiju u odnosu na FNA [18].

INDIKACIJE ZA PUNKCIJU POD KONTROLOM UZV-a

Da li koristiti USFNA kod svih pacijenata sa novo dijagnosticiranim rakom dojke ili samo kod onih kod kojih postoji visoki rizik za nastanak aksilarnih metastaza još uvijek nije u potpunosti utvrđen. Obzirom da USFNA nema senzitivnost kao SLNB, pacijenti će ipak trebati kirurški zahvat i kada je UZV i citološki nalaz negativan. Pacijenti koji će biti pošteđeni SLNB su oni koji će imati pozitivni nalaz citologije, a koji će se temeljiti ili na karakteristikama primarnog tumora ili na suptilnom izgledu limfnih čvorova na UZV. Stoga, neki autori sugeriraju da procedura kod tih pacijenata može zamijeniti sentinel biopsiju kao inicijalnu staging proceduru samo kod većih tumora [1,13,14].

Kod pacijentica sa manjim tumorima ili čvorovima UZV normalnog izgleda, USFNA tehnika je manje senzitivna, ali se koristila da bi neke pacijentice pošteđela sentinela kojih zahtijeva više vremena, a i manje je invazivna. Neki autori stoga sugeriraju da USFNA bude standardni dio preoperativne procedure kod svih primarnih karcinoma dojke [19]. Točan postotak senzitivnosti („cutoff“) koji bi bio točno utvrđen a da bi učinio proceduru vrijednom, još uvijek je kontroverzan i zahtijeva „cost-effective“ analizu.

Aksilarni UZV je jasno indiciran u pacijentica sa lokalno uznapredovalom bolešću. U seriji od 27 UZV pregledanih aksila kod 26 pacijentica sa srednjom veličinom primarnog tumora od 4 cm, *Oruware i sur.* su iznijeli senzitivnost od 100% i zaključili da je tehnika osobito korisna u toj populaciji te bi se trebala češće koristiti. Pozitivni nalaz kod USFNA procedure u toj seriji je uključila i dva pacijenta sa UZV normalnim izgledom limfnim čvorovima. Kod pacijenata sa velikim primarnim tumorom bi se svakako trebao učiniti UZV aksile, i oni bi zbog velike prevalencije nodalne bolesti mogli imati koristi od pretrage čak i onda kada limfni čvor UZV izgleda normalno [20]. Također, pacijenti sa velikim primarnim tumorom će se vrlo vjerojatno liječiti neoadjuvantnom kemoterapijom, pa je USFNA korisna metoda u dijagnostici metastatske bolesti prije započinjanja kemoterapije [1,20].

USFNA je također indicirana kod pacijenata sa ultrazvučno suspektim limfnim čvorovima. No, različite studije su koristile različite kriterije za određivanje koji je čvor dovoljno suspektan da zahtijeva punkciju [12-16]. Svaki ultrazvučni kriterij ima drugačiju senzitivnost i specifičnost u predviđanju nodalne bolesti. Nedostatak masnog hilusa se pokazao kao najjači prediktor maligniteta, ali nema dovoljnu senzitivnost (noviji podatak) [13,17]. Stoga, trebala bi se svakako mjeriti i debljina korteksa, da bi se odredilo da li je USFNA indicirana a u namjeri da se otkrije što više metastatskih aksilarnih limfnih čvorova preoperativno .

Bedi i sur. [2] u studiji temeljenoj na *in vitro* sonografskom ispitivanju su zaključili da asimetrična fokalna hipoehogena kortikalna lobulacija ili kompletno hipoehogeni čvor (baz masnog hilusa) bi trebao služiti kao putokaz za primjenu USFNA. No,

izgled korteksa je dosta subjektivan kriterij, i u praksi, mjerenje širine korteksa se pokazao kao bolji pokazatelj u predviđanju senzitivnosti i specifičnosti .

Deurloo i sur. [12] su evaluirali multiple karakteristike limfnog čvora, uključujući izgled korteksa i debljinu, i ustanovili da je debljina korteksa od 2,95 mm najbolji indikator za USFNA. U većoj studiji, *Choia i sur.* koji su također evaluirali multiple karakteristike limfnih čvorova, zaključili su da je debljina korteksa veća od 3 mm najbolji indikator u predviđanju metastaza, sa većom senzitivnošću i specifičnošću nego ekscentrični ili iregularni korteks [21]. *Abe i sur.* izvještavaju da se bolja senzitivnost i specifičnost postiže kad se kao prag uzima debljina korteksa 4 mm i više [17].

Dobri kriteriji za izvođenje USFNA postižu se ili kod debljine korteksa veće od 3 mm ili kod pojave fokalnog kortikalnog zadebljanja te se predlaže daljnja evaluacija većeg broja pacijenata sa manjim tumorima [13]. Utvrđeno je da je prevalencija metastatske bolesti manja kod tumora manjih od 1 cm jer su kod tih pacijenata limfni čvorovi rijetko abnormalni te je na taj način limitirana uporaba USFNA procedure kod te populacije. Kod pacijenata sa tumorima jednakim i većim od 1 cm, UZV aksile je vrijedan da ustanovi status limfnim čvorova, a FNA se izvodi kad limfni čvorovi zadovoljavaju gore navedene kriterije. Svi autori smatraju da bi se u praksi kod pacijenata sa većim tumorima (a koji imaju visoki rizik za nodalnu bolest) što više trebala primjenjivati USFNA i kod limfnih čvorova normalnog izgleda [1,2,13,15,19].

Literatura

- [1] MANIERO MB. Regional lymph node staging in breast cancer: The invreasing role of imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration. *Radiol Clinin N Am* 2010;48:989-997.
- [2] BEDI DG, KRISHNAMURTHY R, KRISHNAMURTHY S et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:646-52.
- [3] ALTOMARE V, GUERRIERO G, CARINO R, BATTISTA C et al. Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and review of the literature. *Surg Today* 2007;37:737-739.
- [4] CIATTO S, BRANCATO B, RISSO G, AMBROGETTI D et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:85-91.
- [5] SWINSON C, RAVICHANDRAN D, NAYAGAM M, ALLEN S. Ultrasound fine needle aspiration cytology of the axilla in the pre-operative identification of axillary nodal involvement in breast cancer *RJSO* 2009;35:1152-1157.
- [6] RATTAY T, MUTTALIB M, KHALIFA E, DUNCAN A, PARKER SJ. Clinical utility of routine pre-operative axillary ultrasound and fine needle aspiration cytology in patient selection for sentinel lymph node biopsy. *The Breast* 2012;21:210-214
- [7] POPLI MB, SAHOO M, MEHROTRA N, CHOUNDHURY M et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australasian Rad.* 2006;50:122-126.

- [8] BORTOLINI M, GENTA F, PERONO BIACCHIARDI C, ZANON E et al. Axillary dissection in breast cancer patients with metastatic sentinel node: to do or not to do? Suggestions from our series. *ISRN Oncology* 2011, Article ID 527904, 6 pages
- [9] SCHIETTECATTE A, BOURGAIN C, BREUCQ C, BULS N et al. Initial axillary staging of breast cancer using ultrasound fine needle aspiration: a liquid-based cytology study. *Cytopathology* 2011;22(1):30-35.
- [10] BEDI DG, KRISHNAMURTHY R, KRISHNAMURTHY S et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:646-52.
- [11] VAN RIJK MC, DUERLOO EE, NIEWEG OE et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;13:31-5.
- [12] DUERLOO EE, TANIS PJ, GILHUIJS KG et al. Reduction in the number of sentinel lymph nodes procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1068-73.
- [13] KOELIKER SL, CHUNG MA, MANIERO MB et al. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer-correlation with primary tumor-size. *Radiology* 2008;246:81-9.
- [14] KRISHNAMURTHY S, SNEIGE N, BEDI DG et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:982-8.
- [15] SAPINO A, CASSONI P, ZANON E et al. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer* 2003;88:702-6.
- [16] DAMERA A, EVANS AJ, CORNFORD EJ et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1310-3.
- [17] ABE H, SCHMIDT RA, KULKARNI K et al. Lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy-clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009;250:41-9.
- [18] RAO R, LILLEY L, ANDREWS V, et al. Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1170-5.
- [19] JAIN A, HAISFIELD-WOLFE ME, LANGE J et al. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;15:462-71.
- [20] ORUWARI JU, CHUNG MA, KOELIKER S et al. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:307-9.
- [21] CHOI YJ, KO EY, HAN B et al. High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. *Breast* 2009;18:119-22.

AKTUALNA PITANJA O KIRURGIJI AKSILARNIH LIMFNIH ČVOROVA I LIMFNOG ČVORA ČUVARA KOD RANOG RAKA DOJKE

Mladen Stanec, Danko Velemir Vrdoljak, Miroslav Lesar, Ivan Milas,
Zvonimir Zore, Andrej Roth, Tomislav Orešić, Ivan Penavić, Iva Kirac,
Ilija Guteša, Dubravka Krleža Supić, Miroslav Banović, Fabijan Knežević

Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Sažetak

Kiruško liječenje raka dojke oduvijek je podrazumijevalo i postupak s regionalnim limfnim čvorovima. Kao što se tijekom vremena, temeljem novim bioloških i medicinskih spoznaja te novih tehnoloških mogućnosti, mijenjao stav i ekstenzivnost kirurškog postupka sa primarnim tumorom, tako je i postupak s regionalnim limfnim čvorovima bio značajno mijenjan. Iako se današnji poštediti stavovi široko primjenjuju, mnoga pitanja vezana se značajem metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima, kao i vrsta kirurškog postupka, ostaju kontroverzni.

Ključne riječi: karcinom dojke; aksila; disekcija; čvor čuvar; preživljenje

UVOD

Kiruško liječenje karcinoma dojke u svojim počecima temeljilo se na *Halstedovom* poimanju bolesti, kao lokalne, te je podrazumijevalo i ekstenzivno lokalno liječenje, kojim se stvarno postizala dobra lokalna kontrola bolesti, ali uz značajne mutilacije. Kasnije, *Ficherova* teorija o karcinomu dojke kao sistemnoj bolesti, kao i uvođenje drugih modaliteta liječenja utiru put poštenijim kirurškim zahvatima, koji u radovima *Veronesia*, *Mortona* i drugih dobivaju svoju praktičnu potvrdu u prihvaćanju poštenih kirurških zahvata kao zlatnih standarda u kirurškom liječenju ranog raka dojke. Svi ti postupci podrazumijevali su disekciju aksile kao standardni dio operacije koji ima za cilj lokalnu kontrolu bolesti te dobivanje uvida u stanje regionalnih limfnih čvorova kao značajnog prognostičkog faktora. Sve šira primjena nacionalnih programa ranog otkrivanja raka dojke rezultirala je manjim brojem bolesnica kod kojih se aksilarni limfni čvorovi zahvaćeni tumorom, a kako sama

disekcija aksile nema utjecaja na duljinu preživljenja, a opeterećena je značajnim postoperacijskim komplikacijama i mutilacijama, postavljalo se pitanje opravdanosti tih postupaka. Paralelno, razvoj bazičnih znanosti omogućio je dublje razumijevanje načina metastaziranja i predilekcije metastaze za visceralne organe, odnosno za limfne čvorove. Nadalje, sofisticiranije patohistološke metode i metode molekularne biologije omogućile su identifikaciju mikrometastaza i cirkulirajućih solitarnih tumorskih stanica, što je otvorilo pitanje koliko i kada odstranjivanje limfnih čvorova zaista osigurava adekvatnu lokalnu kontrolu, te se pojavljuje potreba za razmatranjem kemoterapije i zračenja kao komplementarnog, a ne nužno pretežno adjuvantnog liječenja karcinoma dojke. Određivanje statusa limfnih čvorova u aksili prati stoga sličan trend poštenog pristupa kirurgiji ranog raka dojke. Nakon što je početkom 1990-ih zaključeno da je za prihvatljiv rizik recidiva i bez utjecaja na dugoročno preživljenje potrebno odstraniti samo prve dvije etaže limfnih čvorova, unazad desetak godina postavlja se pitanje da li je za status limfnih čvorova dovoljno učiniti biopsiju limfnog čvora čuvara i na koji način ishod te biopsije utječe na daljnje liječenje. Isto tako, u posljednjih pet godina javljaju se radovi koji argumentirano dovode u pitanje potrebu bilo kakovog kirurškog postupka u aksili. Očito su promjene izvjesne, pitanje je samo, je li prerano za promjenu ponašanja.

Postoji nekoliko osnovnih pitanja vezanih uz postupak s aksilom u bolesnica s ranim rakom dojke te ćemo u nastavku pokušati dati odgovore na neka od njih.

PITANJA VEZANA UZ POSTUPAK S AKSILARNIM LIMFNIM ČVOROVIMA KOD RANOG RAKA DOJKE

Kirurški postupak s aksilarnim limfnim čvorovima kod ranog raka dojke trebao bi biti selektivan i fleksibilan, temeljiti se na postojećim algoritmima i lokalnim mogućnostima te uvažavati pacijentov izbor i karakteristike tumora. Biopsija čvora čuvara u posljednjih desetak godina nametnula se kao standardni postupak i rješenje mnogih dvojbi, no rezultati nekih studija ukazuju na postojanje različitosti u praksi i nedosljednosti u metodologiji, stoga je pokrenuto više studija koje su analizirale različite mogućnosti postupka s aksilarnim limfnim čvorovima, odnosno pokušale odgovoriti na pitanja koje su iz toga proizašla.

Tako *Benson i sur.* i *Axilla Management Consensus Group* u svom radu objavljenom u *Lancet Oncology* 2007, uzimajući u obzir različite postupke s aksilarnim limfnim čvorovima, traže odgovore na nekoliko pitanja od stručnjaka s različitih kontinenata.

Mogućnosti postupaka s aksilom su bile: disekcija aksilarnih limfnih čvorova I i II etaže, biopsija čvora čuvara primjenom *blu dye* tehnike, biopsija čvora čuvara upotrebom radioizotopa, biopsija čvora čuvara korištenjem obje tehnike, slijepa biopsija, opservacija.

Ključna pitanja su bila:

1. postoji li grupa pacijenata s tako niskom vjerojatnošću zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, kod koje se može izostaviti staging aksile
2. ima li aksilarna disekcija utjecaja na dužinu preživljenja
3. imaju li bolesnici s visokim rizikom aksilarnih metastaza kakvu korist od aksilarne disekcije
4. treba li uvijek učiniti aksilarnu disekciju kod pozitivnog čvora čuvara
5. koja je optimalna metoda staginga aksile u bolesnika kod kojih nije potrebna disekcija aksile
6. treba li tehnika biopsije čvora čuvara biti standardizirana

U radu su sudjelovali timovi iz SAD, Australije i Novog Zelanda, te Velike Britanije s ciljem donošenja konsenzusa o navedenim pitanjima, uz ogradu da se radi o stavovima koji nisu obvezujući niti konačni. Među zaključcima se ističe sljedeće: aksilarni staging može izostati u odabranoj grupi bolesnika s klinički negativnim limfnim čvorovima sa malim tumorima niskog gradusa (< 1 cm, gr I, II), u starijih bolesnika s komorbiditetom i bolesnika s DCIS-om. Za većinu bolesnika s klinički negativnom aksilom, aksilarna disekcija se ne preporuča, a u slučaju pozitivnih limfnih čvorova ostaje kao metoda izbora. Biopsija čvora čuvara se navodi kao metoda izbora u procjeni statusa aksile kod žena s neinflamatornim invazivnim karcinomom dojke veličine < 5 cm, te DCIS-om koji zbog veličine zahtijeva mastektomiju. Tehnika primjene patent *blue dye* i radioizotopa u označavanju čvora čuvara preporuča se radi veće sigurnosti identifikacije kao i kraćeg trajanja usvajanja tehnike. Kompletna aksilarna disekcija preporuča se kod bolesnika s makro ili mikrometastazama u čvoru čuvaru, osim u slučaju prisustva izoliranih tumorskih stanica.

Isti autori u svom radu objavljenom u *The Breast 2007* iznose rezultate nacionalne rasprave održane na *Royal Society of Medicine* s ciljem pojašnjenja trenutnih mišljenja i prakse o postupku s aksilom kod bolesnika s rakom dojke u Velikoj Britaniji.

Rasprava je bila usredotočena na šest ključnih prijedloga, svaki sa grupom za i protiv, a mišljenja su tražena i od nekirurških stručnjaka, statističara i predstavnika pacijenata uključujući *Breakthrough Cancer Campaign*.

Prijedlog 1: Da li disekcija aksile kao takva vodi boljem preživljenju

Ako je rak dojke ograničen na lokoregionalna tkiva u vrijeme postavljanja dijagnoze bez prisutnosti mikrometastaza na udaljenim mjestima, aksilarna disekcija limfnih čvorova trebala bi u teoriji imati prednost za preživljavanje. Neliječena bolest u regionalnim čvorovima će djelovati kao izvor za udaljene metastaze s pogoršanjem prognoze. Prihvaćeno je da aksilarni limfni status ostaje najvažnija odrednica za prognozu u bolesnika s operabilnim rakom dojke, te aksilarna disekcija povećava lokalnu kontrolu. Naglašeno je da su dvije studije, koje nisu pokazale poboljšanje

preživljenja nakon aksilarne disekcije (NSAPB B-041 i Kings/Cambridge), bile nedostatne i potencijalno zbunjujuće. *Bayesianova* metaanaliza od šest randomiziranih studija s gotovo 3000 pacijenata liječenih kroz četiri desetljeća pokazala je poboljšanje preživljenja od 4 posto do 16 posto (u prosjeku 5,4%). Ova metaanaliza se smatra kao jaki dokaz u prilog tvrdnji da neadekvatna aksilarna disekcija vodi ne samo do povećanja lokoregionalnog relapsa, nego i do značajnog povećanja smrtnosti. Protiv te tvrdnje, *Chetty* je naveo dugotrajno praćenje tri velike studije iz Edinburgha (više od 2000 bolesnika) koje su uspoređivale disekciju aksile s biopsijom 4 limfna čvora (4 *node sampling*). Kombinirana analiza odvojenih studija s bolesnicama s mastektomijom ili pošteđnom kirurgijom dojke randomiziranih bilo na disekciju bilo na biopsiju čvora čuvara pokazala je da nema značajne razlike u 10-ogodišnjem preživljenju (bez obzira na limfni status). Postoje ograničenja kod meta-analiza i taj problem ostaje neriješen. Ipak, agresivniji kirurški pristup bi mogao biti adekvatniji kod mlađih bolesnica kod kojih bi se poboljšanje preživljenja moglo pokazati kroz duže vrijeme. Studije iz Edinburgha, međutim, nisu pokazale da disekcija aksile ne utječe na preživljavanje; pokazale su da je biopsija aksile jednako dobra kao i disekcija, kako u pogledu staginga, tako i na recidiv/preživljenje.

Prijedlog 2: Da li je uvijek potrebno učiniti staging aksile?

Argumenti u prilog tvrdnji centriraju se oko SLNB koji omogućuje staging s minimalnim morbiditetom. Samo oni pacijenti koji imaju pozitivan sentinel čvor idu na disekciju aksile. Informacije dobivene iz staginga aksile ne samo da maksimiziraju točnost prognoze nego i utječu na odluku o daljnjem liječenju (kemoterapija, radioterapija), te pomažu ženama u informiranosti kako bi se mogle odlučiti o daljnjem liječenju. Protiv tvrdnje istaknuto je da su prije pojave SLNB neke post-menopauzalne žene bile pošteđene aksilarne disekcije. Premda je SLNB alternativna metoda za staging aksile, samo opservacija može biti prihvatljiva kod određene grupe bolesnica s malim tumorima povoljne histologije i niske vjerojatnosti zahvaćenosti limfnih čvorova. Može se izdvojiti skupina bolesnica kod koje je vjerojatnost zahvaćenosti limfnih čvorova aksile jednaka pojavnosti lažno negativnih rezultata SLNB. (5-10%). Čini se vjerojatnim da za starije žene s malim tumorima omjer rizika i dobrobiti, kojim se može otkriti par bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima aksile, ne odobrava kirurški zahvat u aksili (bilo disekciju bilo SLNB) u vrijeme primarne kirurgije. Bez obzira na postotak patološki pozitivnih čvorova čuvara, to će biti klinički relevantno samo u malom dijelu tih bolesnica. Samo opservacija, odnosno, "čekaj i vidi" politika, bi trebala biti uključena u liječenje kao isplativa metoda. Troškovi za otkrivanje relativno malog udjela bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima aksile, kod kojih proizlazi skromna korist od daljnje kemoterapije, su visoki. Ako je incidencija metastaza u limfnim čvorovima između 2% i 11%, a prosječni trošak staginga aksile £ 3000, stvarni trošak bolesnika koji profitiraju nakon kemoterapije se procjenjuje između 1,5 i 15 milijuna funti.

Prijedlog 3: Biopsija aksile

U prilog biopsije aksile (*axillary sampling*), *Vaidya* je ponovio rezultate iz studija iz Edinburgha koji pokazuju ne samo ekvivalent preživljavanja, nego i jednake stope lokalnog recidiva kod biopsije 4 limfna čvora u odnosu na disekciju aksile. Tehnika, kada je pravilno izvedena od strane educiranih kirurga, ima blizu 100% točnosti u stagingu aksile (skoro 100% detekciju pozitivne aksile uz zanemarive lažno negativne rezultate) i nizak morbiditet. Nadalje, nema skupe opreme (gama kamera), potrebe za nuklearnom medicinom (i ARSAC licencom) i nema kontaminacije tkiva s radioaktivnim materijalom te se tkivo može sigurno sačuvati za daljnju analizu. Predstavljen je matematički model koji procjenjuje učinke lažno negativnih stopa na smrtnost kao posljedica povećanog lokoregionalnog recidiva i uskraćene adjuvantne sustavne terapije kod bolesnica s lažno negativnom aksilom. Ovaj model predviđa da za tumore manje od 2 cm, stopa od 9,7 posto lažno negativnih dovodi do apsolutnog povećanja 10 godišnjeg mortaliteta za manje od 0,6 posto. Osim što ima skroman utjecaj na smrtnosti, stopa lažno negativnih čvorova ne smanjuje se s iskustvom (ostaje između 8% i 10%) te se na taj način dovodi u pitanje teorija širenja tumora limfnim sustavom u čvorove čuvara. Do jedne četvrtine bolesnika će imati pozitivan sentinel čvor te će se morati učiniti disekcija aksile, često kao druga operacija. Argumentirajući protiv slijepe biopsije limfnih čvorova, *Kissin* ističe širok raspon pozitivnih čvorova u različitim institucijama, dovodeći taj kaos u rezultatima u vezu s problemima s tehnikom biopsije čvorova. Biopsija (*sampling*) se smatra nesigurnom metodom za staging aksile izvan konteksta kliničkih studija, te je prerizična i neizvodljiva. Biopsija čvora čuvara je high-tech oblik biopsije (*sampling*), te zašto ne koristiti dostupnu tehnologiju.

Prijedlog 4: Biopsija aksile (s plavilom)

Unatoč raširenom entuzijazmu za tehniku, biopsija čvora čuvara ima neka ograničenja. *Macmillan* je istaknuo da je istraživanje učinjeno u 1999. otkrilo da 47% (119 ispitanika) kirurga izvodi SLNB, dok se u 2004. ta brojka povećala na 62% (371 ispitanika). To nije uključilo one koji su naveli da izvode SLNB, a ne razlikuju slijepu od biopsije uz pomoć plavila. U prospektivnoj studiji provedenoj na 200 bolesnika, *Macmillan* je zaključio da SLNB ima malo prednosti pred biopsijom 4 limfna čvora (4 *node sampling*). Sentinel čvor je bio prisutan u uzorku biopsije 4 čvora u 77% slučajeva, dok u 4% slučajeva nije pronađen sentinel. Štoviše, bilo je osam slučajeva u kojima je sentinel čvor bio negativan, ali su drugi čvorovi iz uzorka bili pozitivni. Lažno negativna stopa je bila 14% za sentinel biopsiju i samo 1,7% za biopsiju (*sampling*), te je na prosječnom praćenju od 5,1 godina samo 1,5% bolesnika imalo aksilarni recidiv (0,3% godišnje). Citiran je članak autora *H. Codya* koji je naveo da su dodatnim uzimanjem uzorka čvorova pored označenog čvora čuvara, smanjeni lažno negativni rezultati za 60 posto. Prosječan broj odstranjenih čvorova čuvara je između dva i tri što nije

bitno manje od biopsije četiri čvora. Kad se odstrane palpabilni čvorovi koji nisu obilježeni plavilom niti radioaktivnim izotopom prosječan broj čvorova često prelazi četiri. Korištenje plavila kako bi se pomogla biopsija (*sampling*) poboljšava točnost i maksimizira šansu da je pravi čvor čuvar sadržan u uzorku.

Neki smatraju preoperativno ultrazvučno vođenu biopsiju čvora važnijom u rješavanju aksile od biopsije čvora čuvara. Ova metoda može identificirati između 40% i 50% bolesnika s pozitivnom aksilom kod kojih se može odmah učiniti disekcija aksile. Time će se smanjiti broj bolesnika koji zahtijevaju daljnju operaciju nakon biopsije čvora čuvara. *Sainsbury* je tvrdio da je biopsija aksile (*sampling*) uz dodatak plavila zamjenska metoda koja služi kao isprika što nije uspostavljen pravi program biopsije čvora čuvara. On tvrdi da se biopsija aksile (*sampling*) može učiniti kvalitetno s dobro educiranim kadrom, u kojem slučaju je korištenje plavila suvišno. Biopsija čvora čuvara samo uz pomoć plavila je nedovoljna, te je lokalizacija i s plavilom i s radioaktivnim izotopom optimalna. Limfoscintigrafija se preporuča za preoperativno određivanje broja limfnih čvorova, prikazivanje prvog i višeg reda čvorova i identifikaciju ekstra-aksilarnih čvorova. Također je korisna zbog obilježavanja na koži i kao vodič za navođenje sonde tijekom operacije. Malo je čvorova čuvara identificirano intraoperativno a da nisu bili prikazani na limfoscintigrafiji. U ALMA-NAC studiji unutarnji mamarni čvorovi su označeni u 10 posto bolesnika. Šesnaest posto bolesnika kod kojih je učinjena otvorena biopsija je imalo pozitivne čvorove i primilo lokalnu radioterapiju. Neki centri rade imprint citologiju i ako je pozitivna odmah nastavljanju s disekcijom. Međutim, meta-analiza upotrebe, postavlja pitanje pouzdanosti ove metode jer lažno negativna stopa varira od 2% do 39%. Imprint citologija ima niže stope osjetljivosti za mikrometastaze i hitna PHD dijagnostika smrznutim preparatom uz imprint citologiju može povećati točnost.

Prijedlog 5: Biopsija čvora čuvara

Profesor *Robert Mansel* je vodeći zagovornik sentinel čvor biopsije u Velikoj Britaniji i predvodi *New Start* program koji je zajednička inicijativa između *Royal College of Surgeons of England* i ministarstva zdravstva. Ovaj program se provodi u cijeloj Velikoj Britaniji s ciljem obuke svih kirurga u tehnici SLNB bilo plavilom bilo radioizotopima. *Mansel* je glavni istraživač studije ALMANACV i vjeruje da je biopsija sentinel čvora standard u liječenju raka dojke u bolesnika s klinički negativnom aksilom. Kod bolesnika koji su odbili daljnje liječenje kod pozitivnog čvora čuvara stope recidiva u aksili su 1,4%. Pritisak za promjenama se pokreće zbog niže učestalosti pozitivnih čvorova u populaciji, manjeg prognostičkog naglaska na limfnom statusu aksile kao takvom i većeg očekivanja bolesnika. Dokazi sada proizlaze iz dobro provedenih multicentričnih ispitivanja biopsije sentinel čvora u nizu od 2000-3000 slučajeva. Tri randomizirana kontrolirana istraživanja pokazala su smanjen morbiditet s lokalnim recidivom kod biopsije sentinel limfnog čvora koji je vrlo nizak (0,3% Milan; 0,12% MSKCC).

Obrnuto, neke od drugih metoda za staging aksile (biopsija asistirana upotrebom plavila) imaju tendenciju temeljenja na osobnim iskustvima. U istraživanju provedenom u 2001-2002, samo 10% kirurga u Velikoj Britaniji je rutinski izvodilo sentinel čvor biopsiju i disekciju aksile iako je još 17% prakticiralo kombinaciju biopsija čvora čuvara, biopsije (*sampling*) i disekcije aksile. Preostali kirurzi prakticiraju kombinaciju biopsije aksile (*sampling*) i aksilarne disekcije bez biopsije čvora čuvara.

Poznato je da biopsija četiri čvora može točno predvidjeti limfni status, ima manji morbiditet od disekcije i nisku stopu recidiva. Međutim, postoji mnogo varijacija u uzimanju uzoraka, a nema standardizacije kirurških granica i tehnika. Biopsija čvora čuvara je ciljana biopsija i nekoliko novijih radova prijavljuje lažno negativne stope ispod 5%. Stope morbiditeta ruke (limfedem, ukočenost, bol) intuitivno bi trebale biti niže za sentinel čvor biopsiju i to sada podržavaju dokazi iz nerandomiziranih i randomiziranih studija. Studija ALMANAC je pokazala značajno smanjenje morbiditeta i poboljšanje kvalitete života. Dugoročni rezultati o postotku lokalnih recidiva i ukupnog preživljenja se još iščekuju. Konačno, sentinel čvor biopsija može dokazati da je više isplativija u odnosu na druge metode aksilarnog staginga i time štedi novac zdravstvenog sustava. *Querci della Rovere* se hrabro usprotivio da biopsija čvora čuvara treba postati standard liječenja. Tvrdilo se da je osnovna pretpostavka hipoteza za čvor čuvar kriva: anatomska istraživanja nisu otkrila nikakve dokaze o jednom prvom odnosno sentinel limfnom čvoru prema kojem svi limfni kanali konvergiraju prije prelaska na distalnije čvorove. Umjesto toga, limfa dojke se skuplja u 3-5 limfnih čvorova na prvoj etaži, što je više u skladu s prosječnim brojem čvorova čuvara opisanih u studijama. Doista, lažno negativne stope su veće kada je samo jedan čvor čuvar uklonjen, a znatno niže kada je uklonjeno više sentinel čvorova. Za vrijeme operacije čvor čuvar definira se kao bilo koji čvor koji je plav, vruć, plav i vruć ili niti plav niti vruć, ali jednostavno palpabilan. Lažno negativne stope variraju od 0% do 17%, a postoji tendencija da se lažno negativne stope označe kao kontraindikacija za biopsiju čvora čuvara u određenim okolnostima, a ne kao dokaz lošeg koncepta. Da li otkrivanje više od jednog sentinel čvora pripisati ograničenosti tehnike ili varijaciji u tehnici? Protok unutar limfnog sustava je do neke mjere pasivan i slučajan događaj, koji može opravdati otkrivanje više čvorova čuvara, a možda i neuspjeh da se ponekad otkrije pravi čvor čuvar.

Pretpostavlja se da je tehnika uspješna i da je prihvaćena zbog nekoliko razloga:

1. Progresivno širenje iz I. etaže kroz II. na III. etažu čvorova;
2. Obično se otklanja više od jednog čvora;
3. Čvor čuvar se pomnije patološki pregledava, što povećava podudarnost između čvorova čuvara i drugih (ne-sentinel) čvorova;
4. Niska ukupna incidencija metastaza u aksilarnim čvorovima favorizira korelaciju i smanjuje moguće lokoregionalne recidive u slučaju lažno negativnih rezultata.

Istaknuto je da biopsija aksile (*sampling*) nije novi koncept, uvedena je od strane *Sir Patrick Forresta* prije više od 30 godina. Asistencija plavilom je rezultat nedavnog razvoja i može biti najsvrsishodniji način za identifikaciju relevantne grupe sentinel limfnih čvorova.

Prijedlog 6: Da li disekciju limfnih čvorova aksile obavljati u svim slučajevima pozitivnog čvora čuvara

U prilog prijedlogu, Ebbs je vjerovao da je bitno ukloniti sve pozitivne čvorove kako bi odgovarajuća lokoregionalna kontrola mogla rezultirati u poboljšanim sveukupnim preživljenjem. Stope aksilarnog recidiva i nekontroliranog relapsa su 3% i 1%, nakon disekcije aksile. Točnost biopsije čvora čuvara se povećava kada je uklonjeno više od jednog čvora (lažno negativna stopa 16-25%), a uklonjena četiri čvora se čini optimalno. Pokušaji da se predvidi zahvaćenost nesentinel čvorova kod pozitivnog čvora čuvara matematičkim formulama na osnovi karakteristika raka dojke i čvora čuvara su bile neuspješne; iako se zahvaćenost nesentinel čvorova javlja u manje od 50% slučajeva nije moguće utvrditi podgrupe s vrlo niskim rizikom. Na primjer, tumor od 1 cm, gradusa II, ER pozitivan s depozitom od 2 mm u sentinel čvoru ima 40 posto rizika od zahvaćenosti drugih čvorova. Čak i kada je nađena samo mikrometastaza u čvoru čuvaru, postoji 10-postotni rizik od pozitivnih nesentinel čvorova najčešće sa solitarnim depozitom, ali su moguće i makrometastaze. Biopsija četiri čvora s dodatnom biopsijom čvora čuvara označenog plavilom može pomoći u predviđanju statusa preostalih čvorova. Kada jedan od četiri čvora sadrži mikrometastaze, postoji manja vjerojatnost zahvaćenosti ostalih čvorova, nego kada je pozitivan jedan od dva odstranjena čvora. U slučaju intraoperacijski dokazanog pozitivnog čvora postoji dvojba o daljnjem operacijskom zahvatu ili zračenju aksile. Odluka o sustavnoj terapiji već je možda donesena i polje zračenja može obuhvatiti i donji dio aksile i biti terapeutska. Osim toga, limfne metastaze su prediktori, a ne determinante preživljenja i ne postoji razlika između neposredne i odgođene aksilarne disekcije. Međutim, lokalna kontrola je inferiornija, sustavna terapija može biti izmijenjena prema zahvaćenosti limfnih čvorova, i mogućnost izlječenja će biti izgubljena za bolest ograničenu na lokoregionalna tkiva.

Purushotham se zauzima da je neprimjereno preporučiti išta osim kompletne disekcije aksile kod bolesnika s pozitivnim sentinel čvorom. Rizik od zahvaćenosti nesentinel čvora je proporcionalan volumenu bolesti u čvoru čuvaru, te je najveći za makrometastaze (50%), srednji za mikrometastaze (20%) a najmanji za izolirane tumorske stanice otkrivene imunohistokemijom (9%). Studije u tijeku će pomoći u rješavanju dvojbi o potrebitosti disekcije aksile kod pozitivnog čvora čuvara sa stratifikacijom rizika u ovisnosti o metastazi. ACOSOG-2011 randomizira sentinel pozitivne pacijente prema daljnjoj disekciji aksile ili bez daljnjeg kirurškog liječenja, dok IBCSG23-01 slično randomizira pacijente, ali kod pozitivnog čvora čuvara na mikrometastaze. Treba

naglasiti da disekcija aksile može predstavljati preradikalno liječenje ako se pokaže da limfne mikrometastaze imaju limitirano biološko i kliničko značenje.

Glasovanje i zaključak

Glasovanje za gore navedene prijedloge je provedeno i prije i nakon debate.

Rezultati:

Tvrdnja da disekcija aksile ima poboljšanje preživljenja		
Prije debate:	ZA: 64%	PROTIV: 36%
Poslije debate:	ZA: 51%	PROTIV: 49%
Tvrdnja da uvijek treba učiniti staging aksile		
Prije debate:	ZA: 62%	PROTIV: 38%
Poslije debate:	ZA: 49%	PROTIV: 51%
Tvrdnja da je koncept čvora čuvara istinit		
Prije debate:	ZA: 55%	PROTIV: 45%
Poslije debate:	ZA: 48%	PROTIV: 52%
Koji je najbolji način staginga aksile		
Prije debate:	biopsija aksile (axillary sampling)	30%
	Biopsija aksile potpomognuta plavilom	30%
	Biopsija čvora čuvara	40%
Poslije debate:	biopsija aksile (axillary sampling)	10%
	Biopsija aksile potpomognuta plavilom	57%
	Biopsija čvora čuvara	33%
Tvrdnja da kod pozitivnog čvora čuvara uvijek treba učiniti disekciju aksile		
Prije debate:	ZA: 59%	PROTIV: 41%
Poslije debate:	ZA: 80%	PROTIV: 20%

Rješavanje aksile i dalje predstavlja izazov, kako za liječnika tako i za bolesnika. Rezultati glasovanja pokazuju da su neki prethodni pogledi bili modificirani nakon debate na sastanku. Podrška poboljšanju preživljenja nakon disekcije aksile se smanjila nakon debate što je u sukladnosti s promjenom u pogledu na staging aksile (38-51%). Samo 55% sudionika je smatralo da je koncept čvora čuvara istinit, što se još smanjilo na 48% nakon debate. Prethodno citirano istraživanje koje je pokazalo da samo jedna četvrtina kirurga u Velikoj Britaniji prakticira SLNB, djelomično pokazuje skepticizam za tu hipotezu.

Možda najznačajnije otkriće glasovanja je odmak od SLNB tehnike dvostruke lokalizacije prema biopsiji asistiranoj plavilom. To upućuje na gubitak sigurnosti u tehniku SLNB ili možda želju i poštovanje prema pragmatizmu. Glasovanje u zadnjoj tvrdnji snažno pojačava glavno mišljenje da je disekcija aksile neophodna prema trenutno dostupnim dokazima.

Mnoga pitanja ostaju otvorena: to se odnosi ne samo na fundamentalna konceptualna pitanja kao što je biološka važnost metastaza u limfnim čvorovima, te koji

stupanj patološkog ispitivanja je dovoljan, već i mnogo praktičnija pitanja vezana uz metodologiju čvora čuvara. To uključuje faktore *pout tip* plavila/izotopa, gdje, koliko i kada injicirati i upotrebu limfoscintigrafije. Prije nego SLNB tehnika postane standardna procedura, potrebni su dugoročni rezultati randomiziranih kontroliranih studija koji obrađuju lokoregionalnu kontrolu i ukupno preživljenje navedene tehnike.

Ova je rasprava uključila i poglede predstavnika bolesnika: vjerojatno je da će se prilagođeni pristup rješavanju aksile pokazati kao optimalan, te će uključiti spektar opcija kao što su procjena rizika i dobiti, troškova i koristi, kao i odabir bolesnika. Treba zapamtiti da je kocept SLNB djelomično potaknut i od pacijenata, te će neke žene prihvatiti i malo povećani onkološki rizik u zamjenu za manji morbiditet ruke. Obrnuto, neke neće prihvatiti malo povećani morbiditet i radije će izabrati disekciju aksile s nešto povećanim rizikom komplikacija ruke. Konačno, završna odluka je zajednička prosudba bolesnika i liječnika bazirana na dostupnim dokazima.

DA LI JE POTREBNO UKLANJANJE AKSILARNIH LIMFNIH ČVOROVA U BOLESNICA S RAKOM DOJKE?

U prošlom stoljeću, ekstenzivnost operacija raka dojke polagano se smanjivala, uz sve širu primjenu pošteđenih zahvata, ali su disekcija aksile, a u novije vrijeme biopsija čvora čuvara i nadalje uobičajeni postupci u većini centara. *Engel i sur.* u radu iz 2006. godine, iznose petnaest tvrdnji protiv disekcije aksilarnih limfnih čvorova i biopsije čvora čuvara koji se temelje na vjerojatnosti da pozitivni limfni čvorovi neće metastazirati i da je njihovo uklanjanje nepotrebno.

Argumenti protiv disekcije aksila

1. *Mogu li metastatski limfni čvorovi metastazirati?* Proces metastaziranja je vrlo kompleksan, uključuje 250 gena, mnogobrojne mutacije i stanične promjene. Mogućnosti da stanica razvije specifična svojstva kako bi preživjela proces diseminacije i nastanila se kao metastaza u novom okruženju su male. *Nakon što prođe kroz ovu kompliciranu transformaciju, kolika je mogućnost da ova stanica zadrži sposobnost da ponovno evoluiru i uspješno se proširi na drugi organ?* Ako metastaze nemaju mogućnost metastaziranja, ostavljanje pozitivnih limfnih čvorova u aksili ne mora biti štetno.

2. Loša prognoza ne mora biti genetski ovisna o statusu limfnih čvorova: Na razini genske ekspresije, microarray analiza primarnog tumora pokazuje da 60% aksila negativnih tumora ima lošu prognozu, a 40% aksila pozitivnih tumora ima dobre prognostičke pokazatelje. Iako je status limfnih čvorova dobar indikator prognoze, ova povezanost možda skriva pravu prirodu metastatskog procesa.

3. Broj pozitivnih limfnih čvora odražava vrijeme rasta tumora: Što je tumor veći, duže je rastao, i veća je vjerojatnost da su se tumorske stanice proširile. Također postoji skoro linearna povezanost između broja zahvaćenih limfnih čvorova i veličine tumora (između 2,5 i 50 mm). Broj pozitivnih limfnih čvorova može zbog toga jednostavno biti znak dugotrajnijeg rasta tumora i veće migracije stanica.

4. Očito postupni razvoj metastaza u limfnim čvorovima ukazuje na dugi period rasta tumora: Učestalost mikro- i makrometastaza u jednom ili više limfnih čvorova povezana je s veličinom tumora, isto kao i učestalost udaljenih metastaza. Ovi procesi tumorske progresije traju godinama i vjerojatno su nezavisni.

5. Promjena statusa limfnih čvorova ne poboljšava preživljenje: Studije o preoperativnoj adjuvantnoj terapiji pokazuju slično preživljenje za pacijente s negativnim limfnim čvorovima nakon kemoterapije (koji su bili pozitivni) i onih koji ostaju pozitivni. Stoga nije vjerojatno da su limfni čvorovi filter ili privremena barijera širenju tumora.

6. Uklanjanje limfnih čvorova ne utječe na dugoročno preživljenje: Dvije randomizirane studije sa praćenjem od 25 do 30 godina pokazuju da uklanjanje limfnih čvorova uz mammariu internu i u aksili nema utjecaja na dugoročno preživljenje. Unatoč nedostatku dokaza o dobrobiti obje metode, samo se disekcija čvorova uz mammariu internu danas ne radi rutinski.

7. Zračenje čvorova uz mammariu internu ne poboljšava preživljenje: Studije su pokazale da zračenje čvorova uz mammariu internu uz rutinsku disekciju aksile ne utječe na preživljenje.

8. Zračenje limfnih čvorova nije učinkovitije od njihova uklanjanja: Ako je tretman limfnih čvorova učinkovit, za pretpostaviti je da bi više bilo bolje. Studije su ipak pokazale da zračenje limfnih čvorova u etažama I-III rezultira sličnim preživljenjem kao i disekcija limfnih čvorova u samo I-II etaži.

9. Disekcija više etaža limfnih čvorova ne utječe na preživljenje: Studije također ukazuju da nema dodatnih prednosti disekcije etaže III aksile u usporedbi s disekcijom samo etaže I i II.

10. Lokacija tumora utječe na učestalost metastaza u limfnim čvorovima ali ne i na preživljenje: Podaci „Minhenskog registra za rak“ pokazuju da 25,8% pacijenata s tumorom u medijalnom dijelu dojke imaju metastaze limfnih čvorova u usporedbi s 35,5% pacijenata s tumorom u lateralnom dijelu dojke. Unatoč razlici od 10%, preživljenje je slično za obje lokacije tumora.

11. Nisu svi pozitivni limfni čvorovi uklonjeni: Ako je uklanjanje limfnih čvorova bilo neophodno, tada bi djelomično uklanjanje trebalo biti neprihvatljivo, ali studije su pokazale da do 30% pozitivnih limfnih čvorova ostaju u aksili nakon standardne disekcije I i II etaže.

12. Preživljenje nakon sentinel tehnike nije bolje nego nakon konvencionalne disekcije aksile: Pozitivni limfni čvorovi izvan etaža I i II sada se otkrivaju sentinel tehnikom i uklanjaju. Međutim, preživljenje se čini jednakim i nije bolje od preživljenja nakon disekcije I i II etaže aksile. Ovo podržava tezu da preostali pozitivni limfni čvorovi imaju mali, i skoro nikakav, utjecaj na preživljenje.

13. Veličina tumora može više utjecati na preživljenje nego sama vrsta liječenja: Studije i podaci iz različitih zemalja u sve većem broju pokazuju važnost veličine tumora. Prilagođene analize pokazuju da je stadij bolesti puno važniji za predviđanje smrtnosti nego razlike u liječenju. Ovo sugerira da je tijek bolesti uglavnom određen vremenom rasta tumora.

14. Disekcija aksile ozbiljno utječe na kvalitetu života pacijenta: Ako disekcija aksile ne donosi značajniju prednost u preživljenju, pacijenti nepotrebno pate zbog problema s rukom.

15. U slučaju solidnih tumora nema uvjerljivih dokaza o negativnom utjecaju neuklonjenih pozitivnih limfnih čvorova na preživljenje: Kod karcinoma dojke pozitivni rubovi, multifokalnost i ipsilateralnost su dobro poznati uzroci recidiviranja i metastaziranja. Oni objašnjavaju dugoročni benefit postoperativne lokoregionalne radioterapije. Ekvivalent regionalne terapije bez disekcije aksile i mali broj regionalnog recidiva, podržavaju tezu o zanemarivom utjecaju regionalne radioterapije na preživljenje. Naša teza je da se udaljene metastaze razvijaju tijekom vremena iz diseminiranih tumorskih stanica koje nastaju iz primarnog tumora a ne iz limfnih čvorova.

U zaključku iznose da lokalne, regionalne i udaljene metastaze predstavljaju procese inicirane migracijom tumorskih stanica iz primarne lezije, te njihova učestalost između ostalog ovisi o veličini tumora i trenutku njegova uklanjanja. Smatraju da su disekcija aksilarnih limfnih čvorova i biopsija čvora čuvara, nepotrebni, i da limfni čvorovi trebaju biti odstranjeni samo ako su lokalno ekstenzivni. Priznaju da je možda prerano za ovakav radikalni stav, ali cilj im je razmišljanja usmjeriti ka uvođenju što poštenijih zahvata u kirurgiji raka dojke.

ULOGA DISEKCIJE LIMFNIH ČVOROVA KOD PACIJENATA S POZITIVNIM ČVOROM ČUVAROM

Od početka primjene biopsije limfnog čvora čuvara kod bolesnica s rakom dojke stav je da se kod onih gdje je čvor čuvar pozitivan izvrši kompletna disekcija aksilarnih čvorova. No, kao što je poznato, aksilarna disekcija je vezana uz povišen morbiditet.

Giuliano je 2011. godine objavio rad i analizu studije ACOSOG Z0011 kojoj je cilj bio ispitati neophodnost aksilarne disekcije kod pacijenata s klinički negativnom

aksilom i pozitivnim 1-3 čvora čuvara s ciljem da se otkrije eventualna podgrupa koja bi mogla biti pošteđena disekcije aksile i njenih posljedica.

U studiji je bilo 446 pacijenata kod kojih je učinjena samo biopsija čvora čuvara (SLNB) i 445 sa biopsijom čvora čuvara te nakon toga aksilarnom disekcijom (SLNB-ALND). U obje grupe bila je podjednaka prosječna dob bolesnica, estrogenski status, tip i veličina tumora te TNM status. U grupi SLNB – ALND prosječno je bilo odstranjenih 17 čvorova, dok su u grupi SLNB prosječno odstranjena 2 čvora. Nakon 6,3 godina nije bilo statistički značajne razlike u lokalnom ili regionalnom povratu bolesti.

Zaključak bi bio da, bez obzira na moguć ostanak bolesti u pazušnim limfnim čvorovima nakon biopsije čvora čuvara, ona sama bez kasnije disekcije nudi dobru regionalnu kontrolu bolesti i realna je terapija za određene bolesnike u ranom stadiju bolesti.

Više od stoljeća aksilarna disekcija je bila standardni postupak kod bolesnica s ranim rakom dojke. Napretkom lokalnog i sistemskog liječenja uloga aksilarne disekcije je od terapijske postala više dijagnostička. U zadnjih 10 godina biopsija čvora čuvara zamijenila je aksilarnu disekciju kao dijagnostičko sredstvo, štedeći tako bolesnice s negativnom aksilom nepotrebnih disekcija. Za bolesnice s pozitivnim čvorom čuvarom disekcija aksile je i dalje preporučen postupak za regionalnu kontrolu bolesti. Nadalje, broj zahvaćenih čvorova će utjecati i na odabir sistemskog liječenja.

U 40-60% bolesnica čvor čuvar je jedini zahvaćeni čvor i kod tih bolesnica je disekcija aksile "overtreatment". Upitno je da li kod svih bolesnica s pozitivnim čvorom čuvarom treba učiniti i potpunu aksilarnu disekciju.

Na godišnjem sastanku Američkog društva za kliničku onkologiju 2010. godine bili su predstavljeni rezultati studije Z0011 koja je uspoređivala skupinu bolesnica kojoj je učinjena aksilarna disekcija sa skupinom bolesnica s T1 i T2 tumorom i klinički negativnom aksilom koje su imale pozitivan čvor čuvar, a nije im učinjena kompletna aksilarna disekcija. Svim bolesnicama učinjena je segmentektomija dojke nakon čega je zračeno područje dojke, ali ne i pazuha. U 77 posto bolesnica podvrgnutih pazušnoj disekciji nađeno je još pozitivnih čvorova. Nakon 6,3 godine samo 0,9% bolesnica iz skupine izolirane biopsije čvora čuvara i 0,5% bolesnica iz skupine s aksilarnom disekcijom imalo je povrat bolesti u aksili. Studija je otvorila pitanje nepotrebnosti aksilarne disekcije u bolesnica s pozitivnim sentinel čvorom.

Z0011 pokušava postaviti temelje za smanjivanje opsežnosti kirurškog liječenja kod bolesnica s pozitivnim nalazom u aksili. Mnogo je međutim nesuglasica i kod liječnika i kod bolesnica oko uvođenja takvih metoda u svakodnevnu kliničku praksu. Na smije se zaboraviti niti psihološki utjecaj na bolesnice jer znaju da možda imaju "ostatak" bolesti u pazuhu. S druge strane još nemamo dokaza kojima bi objasnili ono što studije pokazuju, a to je da tumorom zahvaćeni čvorovi nekada ne postanu i klinički uočljivi.

Razmatraju se dvije mogućnosti:

1. Terapijski učinak zračenja - sve bolesnice u studiji bile su podvrgnute zračenju dojke. Poznato je da standardno polje zračenja pokriva i prvu i dio druge etaže aksile. To bi moglo utjecati na rijetki povrat bolesti u pazuhu.
2. Određeni biološki učinak samog tumora koji dovodi do toga da tumorom zahvaćeni limfni čvorovi ne postaju kasnije klinički vidljivi.

Studija Z0011 ipak ne dozvoljava zaključak da bolesnice s pozitivnim čvorom čuvarom mogu sigurno biti pošteđene dodatne lokalne terapije, posebno bolesnice kojima je učinjena mastektomija bez zračenja torakalne stijenke ili bez intraoperativne radioterapije.

Druga tema je utjecaj broja zahvaćenih čvorova na odluku o sistemnoj terapiji. I do 20 posto bolesnica s mikrometastazama u čvoru čuvaru ima zahvaćene i druge čvorove. Opseg zahvaćenosti čvorova može imati utjecaj na odluku o izboru sistemskog liječenja koje onda može utjecati na stopu izliječenja. Više studija je pokazalo da je učinak standardne adjuvantne kemoterapije ograničen na pacijente s umjerenim brojem pozitivnih čvorova. Ima dokaza da bolesnice s više od 3 zahvaćena čvora zahtijevaju intenzivniju sistemsku terapiju. Prvi rezultati AMAROS studije koja je usporedila aksilarnu disekciju sa iradijacijom aksile u sentinel pozitivnih bolesnica nisu pokazali značajnih razlika za odluku o tipu sistemskog liječenja kod bolesnica kod kojih je broj zahvaćenih čvorova utvrđen kirurškim putem u odnosu na one koje su primile radioterapiju i čiji status ne-sentinel čvorova nije bio poznat.

Z0011 ispituje terapijski učinak disekcije pazušnih limfnih čvorova kod bolesnica sa klinički negativnom aksilom, a pozitivnim čvorom čuvarom kojima je učinjena segmentektomija dojke i iradijacija. Međutim, Z0011 ne daje sigurnih dokaza da aksila u SLN pozitivnih bolesnica ne traži nikakav tretman. Sadašnje smjernice koje preporučuju disekciju aksile i iradijaciju torakalne stijenke kod svih SLN pozitivnih bolesnica očigledno dovode do pretjeranog liječenja i rezultiraju nepotrebnim morbiditetom. Zračenje će vjerojatno zamijeniti kirurgiju kao standardni postupak kod SLN pozitivnih bolesnica zbog podjednake učinkovitosti, a manjeg morbiditeta. Za konačnu odluku trebat će pričekati konačne rezultate AMAROS studije.

TREBAMO LI STVARNO BILO KAKAV TRETMAN AKSILE NAKON BIOPSIJE SENTINEL ČVORA KOD BOLESNIKA S RANIM KARCINOMOM DOJKE I MIKROMETASTAZAMA?

Tijekom proteklih petnaest godina sve veći broj pacijenata oboljelih od raka dojke ima koristi od tehnike biopsije čvora čuvara. Jedna od koristi je sve veći broj slučajeva s mikrometastazama ($> 0,2$ mm, 2 mm, pN1mi) i izoliranim tumorskim stanicama ($<$ ili $= 0,2$ mm). Paralelno s tim, taj postupak izaziva zabrinutost s obzi-

rom na opseg i vrstu kirurškog postupka s aksilarnim limfnim čvorovima, kao i eventualnog zračenja, pogotovo kada čvorovi sadrže mikrometastaze odnosno izolirane tumorske stanice.

Prognostička vrijednost pN1mi: mit ili stvarnost?

Dvije glavne poruke mogu se izvući iz pregleda novije literature. Prvo je da incidencija mikrometastaza u čvoru čuvaru znatno varira od institucije do institucije, u rasponu između 0 i 25%, dok je ne-sentinel zastupljenost u pN1mi bolesnika nakon aksilarne disekcije između 15 i 20%. Osim toga, čini se da ne postoji konsenzus u odnosu na prognostičku vrijednost aksilarnih mikrometastaza. U europskim i američkim institucijama ne pokazuju se jasne razlike u prognozi između N0 i pN1mi bolesnika. Godine 2009., dvije američke prospektivne studije analiziraju povezanost mikrometastaza u čvoru čuvaru i indeksa preživljavanja. Prvo izvješće pokazalo je da, od 790 pacijenata, osmogodišnje preživljenje bez bolesti (RFS) i ukupno preživljenje (OS) u 54 pN1mi slučaja nisu bili lošiji od onih u SLN-negativnih pacijenata. U drugom izvješću, *Pugliese i sur.*, koristeći registar na temelju 954 SLNB i 73 pN1mi slučaja, praćena 45,4 mjeseca, nema nikakve statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju i preživljenju bez bolesti između N0 i N1mi. Kao što je naglašeno od strane autora, pN1mi pacijenti će vjerojatno imati i druge slabije prognostičke faktore i stoga dobivaju agresivniju sustavnu terapiju od pN0 slučajeva. Slični obrasci su pronađeni u dva nedavna izvješća iz europskih skupina. U usporednoj retrospektivnoj studiji iz Europskog instituta za onkologiju u Milanu, utvrđeno je da u bolesnika s negativnim čvorom čuvarom i onih s jednim mikrometastatskim čvorom nije zabilježena značajna razlika u preživljenju. S druge strane, razlike u prognozi između pN0 i pN1mi bolesnika također se mogu naći u novijoj literaturi. Prospektivna švedska studija na 3369 bolesnika objavljena u 2010. godini pokazala je da su petogodišnje uzročno-specifične stope preživljenja bile niže za 123 pN1mi pacijenta od pN0 pacijenata (94,1% v 96,9%, $P = 0,020$). Dakle, prognostička vrijednost pN0 i pN1mi može varirati od studije do studije, i to zbog mnogih faktora. Prije svega, izvješća su kombinacija retrospektivnih i prospektivnih studija, uključuju bolesnike sa sustavnom terapijom ili bez nje; također, postoji nesumnjivi nedostatak korekcije uporabe kemoterapije ili hormonalne terapije koje značajno utječu na rezultate. Osim toga, značajan broj analiza temelji se na malim skupinama pN1mi bolesnika. Tu su i velike heterogenosti u histološkim tipovima tumora, koji utječu na prognozu određenog aksilarnog statusa. Drugi čimbenici, poput vrste aksilarnog liječenja, mogu utjecati na prognostičku vrijednost mikrometastaza u čvoru čuvaru. Spomenuta *Milan* studija, u kojoj je biopsija čvora čuvara i aksilarna disekcija izvedena kod 2087 i 1071 pacijenata, pokazala je (srednje praćenje od 6,3 godina) da manji interval do pojave metastaza imaju pacijenti s pN1mi u odnosu na pN0 pacijente samo u skupini u kojoj je učinjena aksi-

larna disekcija. Zanimljivo je da razlika nije bila značajna kod bolesnika koji su bili podvrgnuti samo biopsiji čvora čuvara. U ovom trenutku moraju se razmotriti dva aspekta. Prvi se odnosi na činjenicu da su te kliničke studije randomizirane i stoga, brojni čimbenici mogu utjecati na rezultate tih komparativnih analiza. Drugi se odnosi na vrstu patološkog istraživanja s utjecajem, primjerice, pregleda materijala multiplim rezovima i korištenja epitelnih biljega za nalaz mikrometastaza.

Kompletna aksilarna disekcija u pN1mi bolesnika?

Neposredno nakon uvođenja tehnike biopsije čvora čuvara, većina sentinel pozitivnih pacijenata (s mikro- ili makrometastazama) nije podvrgnuta kompletnoj aksilarnoj disekciji. Program US SEER pokazao je da aksilarna disekcija nije izvršena u oko 40 posto od preko 5000 bolesnika s mikro-metastazama. Među prvim izdanjima o prognostičkim značajkama nodularnih mikrometastaza, dva izvješća, objavljena u 2008. i 2009. godini, pokazala su da izostavljanje aksilarne disekcije u pN1mi ima lošiju prognozu. U prvoj studiji *Reed*, 27% (11/41) bolesnika s pN1mi imalo je kompletnu disekciju aksilarnih limfnih čvorova. Uz prosječno praćenje od 4,9 godina, prisutnost mikrometastaza u čvoru čuvaru bila je povezana sa znatno kraćim intervalom bez bolesti nego negativnost čvora čuvara ($P < 0,02$). U drugoj skupini od 122 slučaja stadija pN1mi dodatni pozitivni nesentinel identificiran je u 15,5% (15/97) bolesnika koji su prošli aksilarnu disekciju limfnih čvorova. Autori su zaključili da aksilarnu disekciju treba uzeti u obzir kod bolesnika s pN1mi. Danas je više puta potkrijepljeno da su, u nedostatku aksilarne disekcije, aksilarne stope recidiva obično niske, oko 4 posto ili manje. Najnovija literatura, prikupljena na mnogo većim populacijama pacijenata, zapravo sugerira empirijski trend izostavljanja aksilarne disekcije u pN1mi bolesnika. U studiji ispitivanja razlike u preživljenju bolesnika podvrgnutih samo biopsiji čvora čuvara, u odnosu na biopsiju čvora čuvara s potpunom aksilarnom disekcijom SEER baze podataka (1998. - 2004.), utvrđeno je 26,986 pacijenata s pozitivnim aksilarnim čvorovima, 4425 (16,4%) je imalo biopsiju čvora čuvara a 22,561 (83,6%) biopsiju čvora čuvara s aksilarnom disekcijom. Tijekom ovog razdoblja promatranja, udio pN1mi bolesnika podvrgnutih samo biopsiji čvora čuvara povećao se s 21,0 na 37,8% ($P < 0,001$).

Je li ovaj trend opravdan?

Stavljajući zajedno zaključke iz posljednjih šest studija podržao bi se više konzervativan pristup nakon biopsije čvora čuvara.

Usporedba ukupnog preživljenja bolesnika stadija pN1mi u kojih je učinjena izolirana biopsija čvora čuvara u odnosu na bolesnike s kompletnom aksilarnom disekcijom nije prikazana u izvješću SEER s prosječnim praćenjem od 50 mjeseci. Prethodne analize, objavljene u 2009. godini, nisu pokazale nikakve značajne razlike u smislu aksilarnog recidiva ili ukupnog preživljenja između dvije skupine pacijenata.

ta. Prema *American College Of Surgeons Oncology Group Z0011*, kod randomiziranih bolesnika s pozitivnim čvorom čuvarom s aksilarnom disekcijom ili bez disekcije nije bilo značajne razlike u pojavi lokalnog ili regionalnog recidiva između dviju skupina, pri srednjem praćenju od 6,3 godina. Isto tako, korištenje biopsije čvora čuvara u usporedbi s aksilarnom disekcijom nije rezultirao slabijim preživljenjem. Dvije nedavne studije su pokazale vrlo niske stope aksilarnog recidiva u pN1mi bolesnika. U prvoj provedenoj u Barceloni od *Pernasa i sur.*, nitko od 59 pN1mi bolesnica, u kojih aksilarna disekcija nije učinjena nakon biopsije čvora čuvara, nije razvio aksilarni recidiv za vrijeme praćenja od 60 mjeseci. U drugoj, provedenoj u Los Angelesu, samo 1 od 33 pN1mi pacijenata je razvio aksilarnu metastazu uz medijan praćenja od 79 mjeseci. Ovi nalazi zapravo potvrđuju rezultate *Langeri i sur.*, koji su utvrdili da, pri praćenju od 42 mjeseca, niti jedna pN1mi bolesnica u koje nije učinjena aksilarna disekcija pri zadnjoj kontroli nije imala znakova bolesti.

DA LI ZAISTA MOŽEMO NAPUSTITI DISEKCIJU AKSILE?

U nizu do sada postavljenih pitanja i iznesenih stavova ovo predstavlja vjerojatno najveći izazov.

Disekcija limfnog čvora čuvara s točnošću identificira metastaze u limfnim čvorovima aksile u pacijenata s ranim rakom dojke, no nije jasno da li dodatna aksilarna disekcija utječe na preživljenje. *The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial*, istraživanje u fazi III koje se provodilo na 115 lokacija i tijekom kojeg se pratilo pacijente od svibnja 1999. do prosinca 2004., pacijenti su bile žene s kliničkim određenim T1-T2 invazivnim rakom dojke, bez palpabilne adenopatije, i 1 do 2 limfna čvora čuvara u kojima su na smrznutim rezovima, hematoksilin-eozin bojenju ili konačnoj biopsiji nađene metastaze. Cilj je bio pratiti 1900 bolesnica s konačnom analizom nakon 500 preminulih od bolesti, no studija je zaključena ranije budući da je mortalitet bio manji od pretpostavljenog.

Sve bolesnice su podvrgnute segmentektomiji i tangencionalnom zračenju cijele dojke. One s metastazama u čvoru čuvaru koje su nađene pri biopsiji čvora čuvara su randomizirane u skupinu kojoj je rađena disekcija aksile ili u skupinu kojoj se nije radilo ništa s aksilom. U skupini kojoj se radila disekcija aksile, odstranjeno je 10 ili više limfnih čvorova. Sistemska terapija je ovisila o nadležnom liječniku. Ukupno preživljenje je bio primarni promatrani ishod, s pragom neinferiornosti jednostranog odnosa rizika manjim od 1,3 što znači da biopsija čvora čuvara sama za sebe nije inferiornija od aksilarne disekcije. Preživljenje bez dokazanog povrata bolesti je bio sekundarni promatrani ishod. Kliničke i tumorske karakteristike su bile slične među 445 bolesnica u skupini s aksilarnom disekcijom i 446 randomiziranih u skupinu samo sa biopsijom čvora čuvara. Medijan broja limfnih čvorova odstranjenih u skupini s biopsijom čvora čuvara bio je 2, dok je u skupini s aksilarnom disekcijom

bio 17. Tijekom medijana praćenja od 6,3 godine (zadnje praćenje 4. 3. 2010), petogodišnje ukupno preživljenje je bilo 91% (95% CI, 89.1%-94.5%) s aksilarnom disekcijom i 92.5% (95% CI, 90.0-95.1%) u skupini sa samo biopsijom čvora čuvara. Petogodišnje preživljenje bez znakova povrata bolesti je bilo 82.8% (95% CI, 78.3%-86.3%) s aksilarnom disekcijom i 83.9% (95% CI, 80.2-87.9%) u skupini sa samo biopsijom čvora čuvara. Odnos rizika za ukupno preživljenje ovisno o vrsti liječenja je bio 0.79 (90% CI, 0.56-1.11) bez aproksimacija i 0.87 (90% CI, 0.62-1.23) nakon aproksimacija za dob i adjuvantnu terapiju.

Ukoliko se radi o sentinel pozitivnoj bolesti, bolesnice u kojih je učinjena samo biopsija čvora čuvara, a liječene su poštedom operacijom i sistemskom terapijom, nisu imale manje preživljenje u odnosu na bolesnice s poštedom operacijom i sistemskom terapijom u kojih je učinjena aksilarna disekcija.

Prije svega, autorima bi trebalo čestitati na provođenju ključnog istraživanja, čiji rezultati potresaju fundamentalne postavke liječenja karcinoma dojke te potrebu za disekcijom limfnih čvorova aksile. Terapijska korist od disekcije limfnih čvorova aksile nakon disekcije pozitivnog limfnog čvora čuvara, postala je postupno sve upitnija zbog morbiditeta povezanih s aksilarnom disekcijom s jedne strane i smanjene pojave lokoregionalnih recidiva i ranog raka dojke s druge strane. U rujnu 2011., *Giuliano i sur.* objavljuju podatke prve prospektivne randomizirane studije ACOSOG Z0011, koja je uspoređivala skupinu sa standardnom aksilarnom disekcijom i skupinu bez intervencije u aksili ukoliko je klinički aksila negativna, biopsija čvora čuvara pozitivna, sa T1-T2 primarnim tumorom, koji su bili liječeni poštedom operacijom nakon čega je cijela dojka bila zračena tangencionalnim poljem. Iako 27% pacijenata u skupini s aksilarnom disekcijom nije imalo metastaza u aksili nakon konačne disekcije, lokoregionalni stupanj recidiva je bio jednak u obje skupine nakon praćenja od 6,3 godine. Autori su sada prezentirali podatke o preživljenju istog istraživanja. Kao što je očekivano, nije bilo razlike u skupini sentinel pozitivnih pacijenata kojima je zatim disecirana aksila u usporedbi s pacijentima koji nisu podvrgavani daljnjem liječenju aksile.

U pogledu ovih jako privlačnih rezultata, važno pitanje se postavlja da li su podaci iz Z0011 dovoljno uvjerljivi da dozvoljavaju generalizirano preskakanje aksilarne disekcije kod pacijenata s pozitivnim čvorom čuvarom. Vjerujemo da to još nije slučaj, budući da detaljna analiza Z0011 istraživanja otkriva neke kritične točke koje zahtijevaju razmatranje prije nego što se modificiraju standardni algoritmi liječenja.

I na kraju, umjesto zaključka možemo ponoviti – očito su promjene u kirurgiji aksilarnih limfnih čvorova kod ranog raka dojke izvjesne, pitanje je samo, je li pre-rano za promjenu ponašanja.

Literatura

- [1] ENGEL J, LEBEAU A, SAUER H, HÖLZEL D. Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast*. 2006 Jun;15(3):452-5. Epub 2005 Aug 1.
- [2] BENSON JR, DELLA ROVERE GQ; Axilla Management Consensus Group. Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2007 Apr;8(4):331-48. Review.
- [3] TAKEI H, KUROSUMI M, YOSHIDA T, NINOMIYA J, HAGIWARA Y, KAMIMURA M, HAYASHI Y, TOZUKA K, SUEMASU K, INOUE K, Tabei T. Current trends of sentinel lymph node biopsy for breast cancer--a surgeon's perspective. *Breast Cancer*. 2007;14(4):362-70.
- [4] GIULIANO AE, HUNT KK, BALLMAN KV, BEITSCH PD, WHITWORTH PW, BLUMENCRANZ PW, LEITCH AM, SAHA S, MCCALL LM, MORROW M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75.
- [5] HOUVENAEGHEL G, BANNIER M, Nos C, GIARD S, MIGNOTTE H, JACQUEMIER J, MARTINO M, ESTERNI B, BELICHARD C, CLASSE JM, TUNON DE LARA C, COHEN M, PAYAN R, BLANCHOT J, ROUANET P, PENAUT-LLOORCA F, BONNIER P, FOURNET S, AGOSTINI A, MARCHAL F, GARBAY JR. Non sentinel node involvement prediction for sentinel node micrometastases in breast cancer: Nomogram validation and comparison with other models. *Breast*. 2012 Apr;21(2):204-9. Epub 2011 Oct 19.
- [6] NAIK AM, FEY J, GEMIGNANI M, HEERDT A, MONTGOMERY L, PETREK J, PORT E, SACCHINI V, SCLAFANI L, VANZEE K, WAGMAN R, BORGES PI, CODY HS. 3rd. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg*. 2004 Sep;240(3):462-8; discussion 468-71.
- [7] BENSON JR, QUERCIDELLA ROVERE G. Management of the <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931016> axilla in women with breast <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931016> cancer. *Breast*. 2007 Apr;16(2):130-6. Epub 2006 Aug 23.
- [8] BERNIER J. Do we really need to undergo any axillary treatment after sentinel node biopsy in patients with early breast cancer and micrometastasis? *Breast*. 2011 Oct;20(5):385-8. Epub 2011 Jul 29. No abstract available.

ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA AKSILARNIH LIMFNIH ČVOROVA KOD RANOG RAKA DOJKE – ISTINE I KONTROVERZE

Hrvoje Šobat

KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Zagreb

Znanstveno dokazane, čak i minimalne prednosti ili mane u liječenju raka dojke predstavljaju životno važne odluke za tisuće bolesnica. Godišnje u svijetu od te bolesti obolijeva oko milijun žena [1].

Zbog toga je razumljivo nastojanje istraživača za određivanjem što preciznijih čimbenika rizika i svrstavanje bolesnica do u detalje određene podskupine. Obzirom na velikih broj bolesnica čak i mali pomaci u liječenju značit će veliku korist u cjelini. Brojne studije pokazale su poboljšanje lokalne kontrole bolesti i ukupnog preživljenja u pojedinim kirurških i adjuvantnih pristupa u liječenju, ali i komplikacije koje mogu značajno narušiti kvalitetu života. Nakon prihvaćanja novih tehnologija i lijekova potrebno je nanovo razmotriti indikacije za liječenje kako bi se postigli najbolji rezultati uz izbjegavanje nepotrebnih zdravstvenih rizika.

Ragaz i sur. izvjestili su još 2004. godine kako radioterapija u svih bolesnica s N+ stadijem raka dojke nakon ablacije i kemoterapije smanjuje stopu lokalnih, udaljenih recidiva, smrtnosti vezane uz rak dojke i općenito – bez obzira na broj dokazano zahvaćenih limfnih čvorova [2]. Slični rezultati postignuti su i u istraživanju *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) [3]. Na temelju tih rezultata oblikovani su u mnogim zemljama postupnici za liječenje koji indiciraju agresivnu lokoregionalnu terapiju uprkos mogućem povećanju učestalosti kasnih kardijalnih komplikacija, limfedema i disfunkcije ramena istostrane ruke koji se javljaju u 5-35% bolesnica [4]. Učestalost limfedema ruke ovisi o radikalnosti disekcije [5].

Nakon tih saznanja nastavljena su istraživanja sa sličnim dizajnom i u skupina bolesnica nakon ablacije dojke s nižim rizikom lokalnog recidiva, tj. s do 3 zahvaćena aksilarna limfna čvora. Budući da za sada nemamo kvalitetnih rezultata studija koje bi jednoznačno određivale postupak, većina se radioterapijskih onkologa u Hrvatskoj priklanja stavu kako je rizik komplikacija opravdan dužim preživljenjem

i indiciraju adjuvantno zračenje u svih, bez obzira na broj zahvaćenih limfnih čvorova. Pri tome treba imati na umu kako su navedene studije rađene u razdoblju prije uvođenja antraciklina, taksana i trastuzumaba i moderne 3-D konformalne radioterapije u rutinsko liječenje. Sve navedeno može s jedne strane pojačati kardiotskičnost, a s druge strane omogućiti bolju zaštitu srca od zračenja.

U bolesnica s poštedom operacijom tumora dojke dodatne informacije o statusu pazušnih limfnih čvorova, prognozi bolesti i potrebnom liječenju može nam dati disekcija «sentinel» limfnih čvorova aksile. Standardni pristup je zračenje aksile u slučaju zahvaćenosti «sentinel» limfnih čvorova tumorom, odnosno preporuka za zračenje u slučaju neadekvatno (<8-10 pregledanih) ili uopće ne-diseciranih aksilarnih limfnih čvorova. Kontroverzan je postupak u bolesnica s klinički negativnim nalazom aksile. Dostupni podaci dokazuju kako je zračenje aksile vrlo učinkovito u preveniranju recidiva i odlična alternativa neodgovarajućoj disekciji – može se postići stopa recidiva od 1-3% u slučaju klinički negativnih čvorova [6]. Pri modernim tehnikama zračenja neželjene nuspojave u smislu oštećenja brahijalnog plexusa ili pneumonitisa su zanemarive i klinički beznačajne.

Radioterapija aksilarnih limfnih čvorova je vrlo učinkovita u kontroli mikroskopske bolesti, s manje morbiditeta u odnosu na kirurgiju, i vjerojatnim učinkom na diseminaciju što nije dokazano za niti jedan kirurški postupak. Uz to pokrivenost donje i srednje etaže aksilarnih limfnih čvorova tangencijskim zračenjem dojke nakon poštenog zahvata može smanjiti stopu lokalnih recidiva u bolesnica s pozitivnim «sentinel» limfnim čvorovima bez disekcije aksile u ranog raka s negativnim palpacijskim nalazom aksile [12].

U nekoliko radova objavljena je niska incidencija aksilarnih recidiva u ranog raka dojke s klinički negativnom aksilom koji je pošteno operiran čak i bez biopsije «sentinel» limfnog čvora ili disekcije limfnih čvorova aksile, ako je dojka adjuvantno tangencijski zračena [7,8].

Čini se da se zračenje aksilarnih limfnih čvorova i klinički urednog nalaza aksile, čak i ako aksila niti «sentinel» limfnih čvorovi nisu disecirani, nakon poštenog zahvata može sigurno izbjeći. Iako je u tom slučaju rizik mikrometastaza u aksilarnim čvorovima 4-7% [9] incidencija je recidiva nakon tangencijskog zračenja dojke bila 0% čak i u slučaju kada je učinjena disekcija limfnih čvorova aksile i/ili «sentinel» limfnih čvorova. Vjerojatan razlog niskoj učestalosti recidiva je što zbog tehničkih razloga u polju zračenja bude uključen veći dio prve i druge «etaže» limfnih čvorova aksile [10]. U buduću se neće moći računati na spontane, korisne «nuspojave» zračenja kao rezultat nepreciznosti metode, jer će primjenom 3-D konformalne radioterapije, IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*), IGRT (*Image Guided Radiotherapy*) i VMAT (*Volume Moderated Arc Therapy*) biti mnogo bolje određeni volumeni koji želimo ozračiti ili poštediti [11].

U zadnjih 15-tak godina mnogo je bolesnica imalo koristi od disekcije i pregleda «sentinel» limfnog čvora u jasno negativnom ili jasno pozitivnom nalazu patologa.

No, kako protumačiti nalaz mikrometastaze (pT1mi – nalaz tumora veličine 0,2-2 mm) ili izoliranih nakupina tumorskih stanica (nalaz tumora <0,2 mm)? Učestalost takvih nalaza različita je od ustanove do ustanove i iznosi između 0-25%. Nalazi i preporuke koje možemo pronaći pretražujući literaturu oprečno se razlikuju. U dva prospektivna istraživanja iz SAD [13,14] autori su istražujući 790 [13] i 954 [14] bolesnice zaključili kako nakon praćenja od 8 godina [13] odnosno 45,5 mjeseci [14] nije bilo značajne razlike u preživljenju između bolesnica u stadiju pN0(i-) i pN1mi. Suprotno tome, u *Dutch MIRROR* istraživanju [15] u 5% od 141 bolesnice u stadiju pN1mi u kojih nije učinjena disekcija aksilarnih limfnih čvorova nastao je lokalni recidiv.

Prognostička vrijednost nalaza pN1mi razlikuje se u pojedinim istraživanjima, jer ona nisu jedinstvenog dizajna i često su kombinacija prospektivnih i retrospektivnih istraživanja nekorrigirana za utjecaj sistemnog liječenja (kemoterapije i hormonske terapije). Drugi razlog je mali broj bolesnica s rečenim stadijem zbog čega je nemoguće provesti ispravnu randomizaciju s obzirom na histološku narav tumora, što itekako utječe na prognozu i tijek bolesti.

Neposredno nakon uvođenja koncepta «sentinel» limfnog čvora u većina bolesnica s pN1mi stadijem bolesti operacija je nastavljena s disekcijom aksilarnih limfnih čvorova. Danas se zna kako je stopa lokalnih recidiva u nediseciranoj, klinički negativnoj aksili do 4%. Uspoređujući velike baze podataka nije nađeno da disekcija aksilarnih limfnih čvorova «sentinel» pN1mi bolesnica produžuje ukupno preživljenje nakon praćenja od 50 mjeseci [16]. I novije publikacije *Pernasa i sur.* [17] kao i *Galimbertija i sur.* [18] nisu pokazale statistički značajno povećanje stope aksilarnih recidiva niti skraćeno preživljenje u bolesnica sa «sentinel» pN1mi stadijem u kojih nije učinjena disekcija aksilarnih limfnih čvorova.

Koja je uloga zračenja u bolesnica sa «sentinel» pN1mi stadijem?

Iako je dokazana vrijednost zračenja aksilarnih limfnih čvorova kao alternativa disekciji u bolesnica s klinički urednim nalazom u literaturi nema dokaza da bi adjuvantno zračenje aksile bilo optimalni postupak u malih tumora (< 2 cm) niskog ili srednjeg stupnja diferencijacije.

Nema randomiziranih studija koje bi usporedile skupine bolesnica tog stadija određene za adjuvantno zračenje i samo praćenje. Obzirom na malu očekivanu razliku u ishodu različito liječenih bolesnica bilo bi potrebno nekoliko tisuća ispitanika da bi se dosegla razina statističke značajnosti zaključaka.

Uzimajući u obzir mali značaj pN1mi nalaza za prognozu vjerojatno rizik od morbiditeta u slučaju nastavka liječenja disekcijom aksile ili zračenjem nadilazi moguću korist u smislu lokalne kontrole ili preživljenja.

Literatura

- [1] WHELAN T, LEVINE M. More Evidence That Locoregional Radiation Therapy Improves Survival. What Should We Do? *Journal of the National Cancer Institute*, 97(2):82-4,2005.
- [2] RAGAZ J, OLIVOTTO JA, PHILIPS N i sur. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 96:116-26, 2004.
- [3] OVERGAARD M, HANSEN PS, OVERGAARD J i sur. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337:949-55,1997.
- [4] HOJRIS I, OVERGAARD M, CHRISTENSEN JJ, OVERGAARD J. Morbidity and mortality of ischemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 354:1425-30,1999.
- [5] PETREK JA, HEELAN MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer* 83:2776-81,1998.
- [6] RECHT A, GRAY R, DAVIDSON NF i sur. Locoregional failure ten years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-700,1999.
- [7] STRAVER ME, MEIJNEN P, VAN TIENHOVEN G i sur. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 28:731-7,2010.
- [8] GUENTHER JM, HANSEN NM, DiFRONZO LA i sur. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 138:52-6,2003.
- [9] VERONESI U, GALIMBERTI V, PAGANELLI G i sur. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow up of 3,548 cases. *Eur J Cancer* 45:1381-8,2009.
- [10] WERNICKE GA, GOODMAN RL, TURNER BC i sur. A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with tangential breast irradiation following sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Breast Cancer Res Treat* 125:893-902,2011.
- [11] DIJKEMA IM, HOFMAN P, RAAJIMAKERS CP i sur. Locoregional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 71:287-95,2004.
- [12] NITSCHKE M, HERMANN R. Axillary Irradiation as an Imperative Alternative to Axillary Dissection in Clinically Lymph Node-Negative but Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients. *Breast Care* 6:353-8,2011.
- [13] HANSEN NM, GRUBE B, YE X i sur. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 1(27):4679-84,2009.
- [14] PUGLIESE MS, BEATTYJD, TICKMAN RJ i sur. Impact and outcomes of routine microstaging of sentinel lymph nodes in breast cancer: significance of the pN0(i+) and pN1mi categories. *Am Surg Oncol* 16:113-20,2009.
- [15] DE BOER M, VAN DEURZEN CH, VAN DIJCK JA i sur. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 361:653-63,2009.

- [16] BILIMORIA KY, BENTREM DJ, HANSEN NM i sur. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2946-53,2009.
- [17] PERNAS S, GIL M, BENITEZ A i sur. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Am Surg Oncol* 17:772-7,2010.
- [18] GALIMBERTI V, BOTTERI E, CHIFU C i sur. Can we avoid axillary dissection in the micro-metastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2011.

INDIKACIJE ZA CILJANU SUSTAVNU TERAPIJU RAKA DOJKE S NEGATIVNIM LIMFNIM ČVOROVIMA I IZBOR NAJDJELOTVORNIJEG SUSTAVNOG LIJEČENJA BOLESNICA S POZITIVNIM LIMFNIM ČVOROVIMA

Damir Vrbanec

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Sažetak

Rak dojke je heterogena bolest, pa se postavlja pitanje da li sve bolesnice trebaju biti liječene adjuvantnom terapijom, ili samo one koje imaju visoki rizik postojanja sistemske bolesti u trenutku postavljanja primarne dijagnoze. Poseban problem u takvom terapijskom odlučivanju su bolesnice s rakom dojke i negativnim limfnim čvorovima kojih je u zemljama gdje se provodi probir i edukacija žena čak do 65-70%. Najraširenije prihvaćeni postupnici za liječenje dolaze od St. Gallen konsenzusa, odnosno američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH), ESMOa ili NCCNa /National Comprehensive Cancer Network/. U izboru terapije trebali bi pomoći tzv. prognostički, odnosno prediktivni čimbenici/poput klasičnih patoloških čimbenika, određivanje hromonskih receptora, HER2 statusa, uPA/PAI-1/, web programa Adjuvant!Online/, te u novije vrijeme sve više primjenjivanih metoda / oncotype DX i Mammaprinta/ određivanja ekspresije određenih gena pomoću mikropostroja (čipa) (engl. *micro-array*).

Ključne riječi: rak dojke; sustavna terapija; pozitivni i negativni limfni čvorovi

U posljednjem desetljeću učinjeni su veliki pomaci u boljem razumijevanju biologije i liječenja raka dojke. Iako je rak dojke načešći zloćudni tumor u žena i drugi uzrok smrti ukupan mortalitet (iako još uvijek visok) je posljednjih godina ipak u padu u razvijenim zemljama svijeta. Razlozi tome su brojni i niz čimbenika koji tome doprinose tek se trebaju definirati. Osim bolje prevencije i dijagnostike, jedan od bitnih razloga smanjenja mortaliteta od raka dojke je i primjena adjuvantne terapije (hormonske, kemo ili imuno terapije)

Poznato je da je rak dojke heterogena bolest, pa se postavlja pitanje da li sve bolesnice trebaju biti liječene adjuvantnom terapijom, ili samo one koje imaju visoki

riziko postojanja sistemske bolesti u trenutku postavljena primarne dijagnoze. Poseban problem u takvom terapijskom odlučivanju su bolesnice s rakom dojke i negativnim limfnim čvorovima kojih je u zemljama gdje se provodi probir i edukacija žena čak do 65-70%. Oko 60-70% bolesnica s negativnim limfnim čvorovima se liječi samo lokalnim, odnosno regionalnim terapijskim postupcima. Najraširenije prihvaćeni kriteriji za liječenje dolaze od St. Gallen konsenzusa [12], odnosno američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH), ESMO ili NCCN /National Comprehensive Cancer Network/ postupnika. Ti postupnici, međutim preporučuju adjuvantnu sistemsku terapiju za čak 85-90% bolesnica s negativnim limfnim čvorovima aksile. Stoga postoji velika potreba za specifično određivanje individualnog rizika svake bolesnice i određivanje individualne terapije. U tome bi trebali pomoći tzv. prognostički, odnosno prediktivni čimbenici. Ne postoji jedan čimbenik koji bi određivao tip adjuvantne terapije u bolesnica s negativnim čvorovima aksile. Vrlo je važno odrediti odnos potencijalnog rizika u odnosu na korist od primjenjene terapije. Ranije spomenuti postupnici preporučuju najbolju moguću kemoterapiju u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima koju predstavljaju protokoli bazirani na antraciklinima i taksanima. U toj skupini bolesnica prosječna smrtnost je oko 20% i onkolozi uglavnom nemaju dileme u propisivanju kemoterapije u toj skupini. S druge strane oko 70% bolesnica s negativnim limfnim čvorovima zadovoljavajuće je liječeno samo kirurškim zahvatom, radioterapijom i hormonskom terapijom i ne zahtijeva dodatnu kemoterapiju. Problem kliničara je spoznaja da će približno 30% bolesnica s negativnim limfnim čvorovima aksile trebati kemoterapiju zbog rizika povrata bolesti. Međutim do današnjeg dana još ne raspolažemo testom koji bi točno mogao odrediti tu podskupinu bolesnica. Španjolska GEICAM (*Grupo Espanol de Investigacion del Cancer de Mama*) studija bila je prva i moguće jedina završena studija do danas s rezultatima koji su bili fokusirani na bolesnice s negativnim limfnim čvorovima i visokim rizikom. Rizik je određivan histološkim gradusom, veličinom tumora, starosti bolesnica i statusom hormonskih receptora. Uspoređivana je adjuvantna kemoterapija bazirana na optimalnoj kombinaciji taksana i antraciklina/docetaksel +doksorubicin+ciklofosamid/ prema standardnoj antraciklinskoj terapiji/FAC protokol/. Pokazana je da bolesnice s negativnim limfnim čvorovima imaju značajnu korist od kombinacije taksana i antraciklina. Druga velika studija tzv. U.S Oncology 9735 uključivala je bolesnice s pozitivnim i negativnim limfnim čvorovima i pokazala je učinak adjuvantne kemoterapije bez antraciklina /docetaksel, ciklofosamid/. Bolesnice s negativnim limfnim čvorovima imale su slične rezultate kao i bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima, ali broj bolesnica nije bio dovoljan za statističku značajnost u toj analizi. Slično su pokazale i druge objavljene meta-analize adjuvantne kemoterapije (bez potpuno jasnih čimbenika rizika i relativno malim brojem bolesnica s negativnim limfnim čvorovima aksile za postizanje statističke značajnosti). U većine bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima aksile adjuvantna kemote-

rapija temeljena na antraciklinima/taksanima je standard liječenja već niz godina. U tih bolesnica kombinirana ili sekvencijska primjena može se koristiti. Dodatna mogućnost je povećanje gustoće doze, tj. skraćenje vremenskog intervala između ciklusa (tzv. „dose-dense“ kemoterapija ili visokodozna kemoterapija). Nekoliko je studija poput američke Intergroup studije ili njemačke ETC studije pokazalo značajno smanjenje rizika relapsa uz navedenu terapiju, ali i značajan porast nuspojava poput febrilne neutropenije. Velika meta-analiza objavljena prije nekoliko godina koja je uključivala preko 6000 bolesnica iz 15 studija liječenih visokodoznom terapijom, pokazala je značajno produženje perioda bez bolesti (HR 0.85; $p < 0.0001$), ali ne i utjecaj na ukupno preživljenje [1-3,7-9].

Određivanje genetskog profila

Metode mikropostroja(čipa) (engl. *microarray*) koriste se u posljednje vrijeme u određivanju genetskog profila koje bi trebao davati prognostičke i prediktivne informacije o tumoru. Sposobnost simultane integracije 10.000-30.000 gena koristeći metode mikročipa znatno je promijenila naš pristup analizi profila izražajnosti. Genetski profil pokazuje skupinu gena koji su trenutno aktivni u stanici i u kojoj količini se prepisuju u mRNA [4].

Genska ekspresija baca i novo svjetlo na hormonski estrogen receptor pozitivne tumore. Naime, unutar estrogen receptor pozitivnih i negativnih tumora može se odrediti nekoliko podskupina s različitom prognozom i odgovorom na hormonsku terapiju. Obzirom na profil genske ekspresije karcinomi dojke mogu biti podijeljeni u pet skupina: luminalni tip A, luminalni tip B, tip sličan normalnoj dojci (engl. *normal-breast-like*), tip nalik bazalnim stanicama i HER2 tip (s prekomjernom ekspresijom HER2).

Posljednjih godina razvijena su i polako ulaze u kliničku praksu dvije molekularne dijagnostičke metode/testa/ za određivanje ograničenog niza gena (Mamma-print i Oncotype DX).

Mamma-print je na mikročipu bazirano određivanje 70 gena [5]. Oncotype DX je test određivanja 21 gena baziran na RT-PCRu. Pomoću mjerenja izražaja 5 referentnih gena i 16 gena povezanih s karcinomom određuje se rizik razvoja udaljenih metastaza. Time se kvantificira rizik udaljenih metastaza u bolesnica s ER+ tumorima koje su tretirane hormonskom terapijom i pretskazuje klinička korist od dodatne adjuvantne kemoterapije. Njegovo prognostičko i prediktivno značenje pokazano je u nekoliko velikih kliničkih studija u ER+ bolesnica s negativnim limfnim čvorovima aksile (NSABP-B14, NSABP-20), te Southwest Oncology Group studija S8814 faze III u ER+ bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima aksile. Noviji rezultati Trans-Arimidex /Tamoxifen, Alone or in Combination studija/ studije potvrdili su prognostičko i prediktivno značenje navedenog testa u adjuvantnom liječenju aromataznim inhibitorom anastrozolom u bolesnica s negativnim i pozitivnim limfnim

čvorovima. Prospektivna trans GEICAM studija objavljena ove godine pokazala je da su rezultati testiranja doveli u 32% do promjene u predloženoj terapiji. Konkretno 21% promjena odnosilo se na izbjegavanje kemoterapije (izbjegnuta je dodatna kemoterapija), a u 11% slučajeva je kemoterapija dodana predviđenoj hormonskoj terapiji [13]. Prema stupnju rizika bolesnice se na temelju rezultata navedenog testa mogu podijeliti u grupe niskog, srednjeg i visokog rizika. Mnogi postupnici poput primjerice ASCOa, ESMOa, NCCNa uključili su ili preporučili navedeno testiranje prije donošenja terapijske odluke o adjuvantnom liječenju ER+ i HER2 negativnih tumora osobito s negativnim limfnim čvorovima. Dvije velike studije (MINDACT i TAILORx) koje će možda dati više podataka o vrijednosti navedenog testiranja su tijekom (randomizacije su završene) i rezultati se očekuju [6].

U određivanju prognoze i potrebe za adjuvantnom terapijom pomoći nam može i Adjuvant!Online /<http://www.adjuvantonline.com/>. To je elektronski web-bazirani alat za utvrđivanje prognoze temeljena većinom na SEER registru (Surveillance, Epidemiology, and End-Results) koji određuje ishod ranog raka dojke u općoj populaciji SADa. Određivanje učinkovitosti terapije temelji se većinom na postotku smanjenja rizika koje se postiže primjenom adjuvantne terapije. Baza podataka uključuje gotovo sve randomizirane kliničke studije ranog raka dojke i učinke adjuvantne sistemске terapije i u njoj se nalaze podaci o 10-godišnjem praćenju preživljenja u skupini žena u dobi od 36-59 godina pohranjenih u SEER registru. Podaci iz te baze tako pokazuju primjerice da je rizik mortaliteta veći u bolesnica s histološkim gradusom III i negativnim limfnim čvorovima aksile od rizika koje imaju neke bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima, te sugeriraju da bi zbog takvog rizika one trebale dobiti adjuvantnu kemoterapiju [7].

Prognostički i prediktivni čimbenici

Prognostički čimbenici imaju za cilj selekcionirati bolesnice koje imaju veću vjerojatnost za recidiv bolesti bez adjuvantne terapije i koje bi trebale imati potencijalnu korist od adjuvantne terapije. Prediktivni čimbenici bi trebali određivati određenu vrste terapije za pojedinu bolesnicu. Prognostički čimbenici koji se danas smatraju neovisnim varijablama uključuju status limfnih čvorova aksile, veličinu tumora, status estrogenih/progesteronskih (ER/PgR) receptora i mitotsku aktivnost (mjerena primjerice indeksom proliferacije Ki67%). Dodatni čimbenici su histološki gradus odnosno tip tumora, prisustvo limfno-žilne invazije i životna dob. Određeni biološki čimbenici, uključujući ER/PgR i HER2/neu su i prognostički i prediktivni čimbenici.

Posljednjih desetak godina istraživano je više od stotinu potencijalnih prognostičkih čimbenika. Samo nekolicina je pokazala mogući potencijalni značaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi poput primjerice čimbenika invazije tumora uPA i PAI-1. Dva čimbenika invazije tumora, uPA (urokinazni aktivator plazminogena) i njegov inhibitor PAI-1 (inhibitor-1 aktivatora plazminogena) imaju prognostičko i

prediktivno značenje. Tako je pokazano da bolesnice s negativnim limfnim čvorovima aksile i niskim vrijednostima omjera uPA/PAI-1 imaju izvrsnu prognozu bez primjene sistemske adjuvantne terapije, s 10-godišnjim preživljenjem višim od 90%. Za razliku od njih bolesnice s negativnim limfnim čvorovima aksile i visokim vrijednostima uPA/PAI-1 imaju visoki rizik relapsa tumora. Analiza učinjena na 3424 bolesnice s primarnim rakom dojke pokazala je da i same razine uPA i PAI-1 imaju i prediktivno značenje. Bolesnice s visokim vrijednostima uPA i PAI-1 imale su veću korist od adjuvantne kemoterapije u usporedbi s bolesnicama s nižim vrijednostima. Značajna povezanost kemoterapije i omjera uPA/PAI-1 opažena je u cijeloj grupi bolesnica, a i u podgrupama prema nalazu limfnih čvorova. Stoga bi ta dva biljega mogla služiti kao prediktivni čimbenik za primjenu adjuvantne sistemske terapije u bolesnica s negativnim limfnim čvorovima i visokim vrijednostima uPA/PAI-1/3/.

HER2/neu

Približno 15% bolesnica s rakom dojke ima povećani izražaj HER2 onkoproteina. Pojačana izražajnost HER2 na tumorskim stanicama povezana je sa većom agresivnošću tumora, povećanom mogućnosti recidiva i većom smrtnosti u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima aksile, dok se u bolesnica s negativnim limfnim čvorovima razultati razlikuju.

Retrospektivne studije ukazuju da izražajnost HER2 može imati prediktivnu ulogu u odgovoru na hormonsku, odnosno kemoterapiju. HER2 povećana izražajnost je povezana lošom diferencijacijom, visokim stupnjem proliferacije i gubitkom ER/PgR. U meta-analizi koja obuhvaća bolesnice u 5 randomiziranih studija faze III kojima se ispitala učinkovitost trastuzumaba s primjenom adjuvantne kemoterapije u HER2 pozitivnih bolesnica ranim rakom dojke, trastuzumab je značajno produžio period bez bolesti (HR=0.53, $p<0.00001$) i ukupno preživljenje (HR=0.52, $p<0.00001$). Na temelju tih rezultata jednogodišnja primjena adjuvantnog trastuzumaba je danas standardna terapija u žena s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke (većim od 1 cm, prema nekim postupnicima 0.6 cm) u kombinaciji s kemoterapijom. Noviji rezultati NCCTG N9831 studije, bazirani na boljim rezultatima konkomitantne primjene u odnosu na sekvencijsku primjenu, rezultirali su preporukom da bi se adjuvatni trastuzumab trebao primjenjivati istovremeno s taksanima. Treba međutim napomenuti da su te studije u pravilu uključivale bolesnice s ranim rakom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima, te s izuzetkom BCIRG-006 studije, isključivale T1abN0 bolesnice. U studiji nedavno objavljenoj i koja obuhvaća 1548 bolesnica, HER2 pozitivnost /10-12% ukupne populacije/ bila je povezana s značajno većim rizikom relapsa /2.56 do 8.8/, udaljenog povrata bolesti i lošijom prognozom. Obzirom na nisku incidenciju tih tumora nije realno očekivati prospektivnu randomiziranu studiju koja bi ispitala učinak adjuvantnog trastuzumaba u pT1a pN0ER+HER2+ tumora [10,11].

Nažalost naša sposobnost određivanja bolesnica koje imaju najveću vjerojatnost razvoja metastatske bolesti bez primjene adjuvantne terapije, kao i naše mogućnosti individualizacije terapije za određenu bolesnicu bazirana na današnjim prognostičkim i prediktivnim čimbenicima još su uvijek ograničene. Obzirom na izvanredan razvoj molekularne (ciljane) terapije u onkologiji i liječenju raka dojke čiji smo svjedoci posljednjih godina neophodno je u budućnosti razviti nove prediktivne čimbenike. Time bi se s jedne strane omogućio bolji individualni pristup liječenju, a s druge strane znatno smanjila toksičnost i što je također vrlo važno cijena takvog liječenja.

Literatura

- [1] SCHMIDT M. Node-Negative Breast Cancer: Which Patients Should Be Treated? *Breast Care*. 3:237-243;2008.
- [2] JANNI W, RACK B, HARBECK N, BAUERFEIND I, SOMMER H, FRIESE K. Node-Positive Breast Cancer: Which the Best Chemotherapy Regimens? *Breast Care*. 3:244-250;2008.
- [3] HARBECK N, THOMSEN C. A New Look at Node-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, 16(suppl 5):29-38;2011.
- [4] PAIK S. Is gene array testing to be considered routine now? *The Breast*. 20,S3:587-591;2011.
- [5] RETEL VP, JOORE MA, KNAUER M, LINN SC, HAUPTMANN M, VAN HARTEN WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St.gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 46:1382-1391;2010.
- [6] COLLEONI M, RUSSO L, DELLAPASQUA S. Adjuvant therapies for specials types of breast cancer. *The Breast*. 20:S3,S153-S157;2011.
- [7] JACOT W, GUTOWSKI M, AZRIA D, ROMIEU G. Adjuvant early breast cancer systemic therapies according to daily used technologies. *Crit Rev Oncol/Hematol*. doi:10.10116/j.crit-revonc. 2011.09.002;(2011).
- [8] FORNIER MN. Anthracyclines in the adjuvant treatment of breast cancer: state of the art. *Eur J Cancer*. Suppl 9:2;5-10;2011.
- [9] ARROYO PA, PEREZ UR, DIEZ BC, FEJOO MAF, et al.: Controversies in the management of adjuvant breast cancer with taxanes: Review of the current literature. *Cancer Treatment Reviews*. 37;105-110;2011.
- [10] PEREZ EA. New treatment strategies in the management of breast cancer. *Eur J Cancer*. Suppl 9/2;22-29;2011.
- [11] SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, PIENKOWSKI T, MARTIN M, et al.: Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 365;1273-83;2011.
- [12] GOLDHIRSCH A, WOOD WC, COATES AS, GELBER RD, THURLIMANN B, SENN HJ & Panel Members: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 22:1736-1747;2011.
- [13] ALBANELL J, GONZALEZ A, RUIZ-BORRERO M, ALBA E, GARCIA-SAENZ JA, et al.: Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive/ER+/ node-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 23(3);625-631;2012.

Nakladnik
HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zrinski trg 11, 10000 Zagreb

Za nakladnika
Akademik Pavao Rudan, glavni tajnik

Tehnički urednik
Ranko Muhek

UDK klasifikacija
Nataša Daničić

Naklada
230 primjeraka

Tisak
Tiskara Zelina d.d.

Zagreb, kolovoz 2012.

ISBN 978-953-154-144-2

Knjižnica HAZU



2 000005 520242

A1-101-719

ISBN 978-953-154-144-2



9 789531 541442