



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Naučni skup "Savremeni pristup u tretmanu karcinoma dojke", Sarajevo, 23. novembar/studeni 2011. godine. Zbornik radova.

Lincender Cvijetić, Lidija; Bašić Čabaravdić, Hiba

2012

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/ac9e125d-775f-4d86-b774-2b425a0fd7ea>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ
ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

POSEBNA IZDANJA
KNJIGA CXLIII

Odjeljenje medicinskih nauka
Knjiga 41

NAUČNI SKUP

**SAVREMENI PRISTUP
U TRETMANU
KARCINOMA DOJKE**

Sarajevo, 23. novembar/studeni 2012. godine

Zbornik radova

Urednice

Lidija Lincender-Cvijetić
Hiba Bašić-Čabaravdić

SARAJEVO 2012.



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ БОСНЕ И ХЕРЦЕГОВИНЕ
ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

SPECIAL EDITIONS
BOOK CXLIII

Department of Medical Sciences
Book 41

SCIENTIFIC MEETING

**CONTEMPORARY
APPROACH TO THE
TREATMAN OF
BREAST CANCER**

Sarajevo, November 23, 2012

Proceedings

Editors

Lidija Lincender-Cvijetić
Hiba Bašić-Čabaravdić

SARAJEVO 2012

SADRŽAJ

<i>Lidija Lincender-Cvijetić, Hiba Bašić-Čabaravdić</i> Epidemiologija raka dojke	5
<i>Jasmina Karović</i> Da li je mamografija standard?	12
<i>Alen Humačkić</i> Dijagnostičke mogućnosti ultrazvuka dojke	21
<i>Vanesa Bešlagić</i> Da li je MRI standard radiološke dijagnostike?.....	36
<i>Nurija Bilalović</i> Patološki i biološki markeri karcinoma dojke – prognostički i prediktivni značaj.....	46
<i>Semir Vranić</i> Prediktivni markeri kod ER/PR negativnih karcinoma dojke.....	66
<i>Alija Aginčić, Alemko Čvorak, Selma Arslanagić, Goran Obradović</i> Rekonstrukcija i remodeliranje dojke – istovremena naspram odložene.....	67
<i>Hiba Bašić-Čabaravdić, Senada Halilović-Atić, Danijela Trokić, Adnan Čardžić, Svjetlana Šunjić</i> Radioterapija karcinoma dojke. Da li je vrijeme da nestandardne metode uđu u kliničku praksu?	75
<i>Jasmina Alidžanović, Goran Marošević, Dijana Koprić, Amela Altumbabić</i> Adjuvantna hemoterapija karcinoma dojke: da li su antraciklini još uvijek standard?.....	93
<i>Inga Marijanović</i> Hormonalna terapija raka dojke – adjuvantna terapija AI vs Tamoxifen	100
<i>Z. Gojković, I. Rakita, Ž. Vranješ, P. Nikolić, G. Marić, R. Gajanin, P. Dašić, M. Vještica, B. Topić, S. Guzijan, S. Maksimović</i> Ciljana terapija – Mjesto monoklonalnih antitijela u terapiji raka dojke.....	113

<i>Timur Cerić, Semir Bešlija, Berisa Hasanbegović, Hiba Bašić-Čabaravdić</i> Da li individualno skrojena terapija postaje stvarnost?	134
<i>Ivanka Rakita, Zdenka Gojković, Gordana Kecman-Malčić, Rada Rašeta, Saša Jungić, Branislava Jakovljević, Stanka Mijatović, Brano Topić, Radoslav Gajanin, Jelena Rožić</i> Liječenje metastatskog karcinoma dojke	144
<i>Hiba Bašić-Čabaravdić, Semir Bešlija, Mirela Kalamujić</i> Implementacija “Jedinice za dojku” (Breast Unit)	174
Zaključci	188

EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE

Lidija Lincender-Cvijetić, Hiba Bašić-Čabaravdić***

Apstrakt

Maligni tumori predstavljaju jedan od najvećih medicinskih i socioloških problema u svijetu i kod nas. U posljednje vrijeme došlo je do značajnog poboljšanja kako u dijagnostici tako i u liječenju malignih bolesti, kao i spoznajama o molekularnoj dijagnostici, genskim promjenama na nivou ćelije, načinima proliferacije, rasta i metastaziranja tumora. Pored navedenog, maligna oboljenja danas pokazuju uzlazni trend i na drugom su mjestu iza kardiovaskularnih bolesti. Maligni tumori dojke su prvi po učestalosti u ženskoj populaciji, čine oko 26% svih malignoma ženske populacije, u razvijenim zemljama, a i kod nas. Godišnje se u svijetu registrira oko 1, 200 000 novih slučajeva raka dojke. U ekonomski razvijenim zemljama su preuzeli primat od karcinoma grlića maternice. Tako, karcinom dojke je pet puta češći u Sjevernoj Americi, Sjevernoj Evropi i Australiji u odnosu na Aziju i Afriku. U mnogim zapadnim zemljama incidenca je porasla posebno u zadnjih petnaest godina. Incidenca u Evropskoj Uniji je 105 na 100.000 žena godišnje, u mediteranskim zemljama i zemljama istočne Evrope gdje pripada i BiH, je 25-40. Procijenjeno je da će se u toku života kod jedne žene od 8 razviti karcinom dojke, a da će jedna od 33 umrijeti od raka dojke. To je ujedno i najčešći uzrok smrti žena u dobi do 55 godina. Jedna četvrtina žena sa dijagnosticiranim rakom dojke umrijet će od ove bolesti, kod nas najmanje jedna polovina zbog većeg procenta uznapredovalih stadija i neadekvatnog liječenja.

Među brojnim faktorima rizika izdvajaju se: pozitivna porodična anamneza-karcinom dojke kod bliskih srodnika u dobi mlađoj od 50 godina, nasljedna predispozicija za karcinom dojke-mutacija gena BRCA1 i BRCA2, benigna proliferativna oboljenja dojke-atipična displazija, hormonalni faktori- rana menarha, kasna menopauza,

* Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, dopisni član

** Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu

nadomjestna hormonalna terapija, prekomjerna tjelesna težina u postmenopauzi, te okolišni faktori-jonizirajuće zračenje.

Screening je aktivno traženja karcinoma u određenoj skupini populacije. Inicijalni screening provodi se kliničkim pregledom i mamografijom, počev od 40 godina na više. Kod žena sa pozitivnom anamnezom raka dojke može početi i ranije.

Sve navedeno je značajno da i mi nastavimo sa kontinuiranom borbom protiv raka dojke i uvedemo na nivou države registar za maligne bolesti, tako i za karcinom dojke.

Ključne riječi: *epidemiologija, rak, dojka, screening*

Uvod

Najstariji zapis o raku dojke sreće se 1600 godina prije Krista, a pretpostavlja se da ga je napisao Imphotep, koji je u starom Egiptu proglašen bogom. Engleski liječnik Thomas Willis (1621-1675.g) daje definiciju tumora koja se gotovo ne razlikuje od današnje, gdje tumor predstavlja “poremećaj rastejanja primarno obilježen, prekomjernim, neprestalnim i fiziološkim potrebama organa potpuno nesvrshodnim umnožavanjem stanica”. Halsted i Meyer, neovisno jedan od drugog 1894. godine istodobno objavljuju operaciju i rezultate liječenja raka dojke. U tom periodu W.C. Röntgen pronalazi x zrake 1895. godine, a godinu dana kasnije Becquerel radioaktivnost urana a Pierre i Marie Curie izoliraju radij iz urana. Već od 1912. godine W. Sampson Handley piše: “Princip korištenja zraka kod raka dojke je profilaksa protiv postoperacijskog recidiva. No i kod uznapredovalih slučajeva one su često učinkovit način za uklanjanje boli.”

Maligni tumori predstavljaju jedan od najvećih medicinskih i socioloških problema u svijetu i kod nas. U posljednje vrijeme došlo je do značnog poboljšanja kako u dijagnostici tako i u liječenju malignih bolesti, kao i spoznajama o molekularnoj dijagnostici, genskim promjenama na nivou ćelije, načinima proliferacije, rasta i metastaziranja tumora. Pored navedenog, maligna oboljenja danas pokazuju uzlazni trend i na drugom su mjestu iza kardiovaskularnih bolesti. Maligni tumori dojke su prvi po učestalosti u ženskoj populaciji. U ekonomski razvijenim zemljama su preuzeli primat od karcinoma grlića maternice. Tako je karcinom dojke pet puta češći u Sjevernoj Americi, Sjevernoj Evropi i Australiji u odnosu na Aziju i Afriku. U mnogim zapadnim zemljama incidenca je porasla posebno u zadnjih petnaest godina. Procijenjeno je da će se u toku života kod jedne od osam žena razviti karcinom dojke, a da će jedna od 33 umrijeti od Ca dojke.

Incidencija i mortalitet

Rak dojke, s procijenjenih 1,301.867 novooboljelih i 464.854 umrlih žena u 2007. godini jedna je od epidemija savremenog svijeta. Incidencija raka dojke u svijetu varira između pojedinih područja, s najnižom incidencom u azijskim zemljama, a četiri puta većom u USA (1).

Također se zapaža i različita dobna distribucija raka dojke u Aziji, gdje incidenca doseže plato nakon 50. godine života u odnosu na ostale zemlje u kojima se primjećuje kontinuirani porast incidencije raka dojke sa životnom dobi. Incidenca u Evropskoj Uniji je 105 na 100.000 žena godišnje, u mediteranskim zemljama i istočnoj Evropi, gdje spada i Bosna i Hercegovina, je 25-40 (2).

Trendovi i preživljavanje

Od 1970-ih, od kada postoje pouzdani podaci za veći broj registara, do kraja 1990-ih godina uočljiv je porast incidencije u svim područjima svijeta. Taj porast u Sjevernoj Americi i u Evropi ponajviše se pripisuje porastu incidencije raka dojke u žena starijih od 50 godina, a u Kini porastu incidencije u žena mlađih od 50 godina. Smatra se da je ovo posljedica prvenstveno uvođenja screening mamografije i primjene nadomjesne hormonske terapije. Uvođenje screening mamografije 1980-ih godina dovelo je do porasta incidencije raka dojke u zadnja dva desetljeća 20. stoljeća. Ukupan porast incidencije u zemljama u kojima je uveden program screeninga bio je oko 30%, što se pripisuje najviše porastu otkrivanja incidencije malih lokaliziranih tumora u perimenopauzalnih žena. U prvim godinama 21. stoljeća primijećen je pad incidencije raka dojke u SAD-u i Australiji koji se pripisuje smanjenju propisivanja hormonske nadomjesne terapije. Otkrivanje raka dojke mamografijom u ranom stadiju i sve uspješnija terapija dovele su do pada mortaliteta u mnogim zemljama Zapadne Evrope, Sjeverne Amerike i u Australiji od 1990-ih godina. U razdoblju 1990-2002. godine opaženo je smanjenje mortaliteta od raka dojke od >20% u Australiji, Novom Zelandu, Kanadi, SAD, Austriji, Velikoj Britaniji, Španjolskoj i Švicarskoj, a <10% u Finskoj, Grčkoj, Mađarskoj i Poljskoj. U nekim zemljama (npr. Estonija, Latvija, Rumunjska) opažen je porast mortaliteta u navedenom razdoblju (3).

Kako u svijetu tako je i u Hrvatskoj primijećen porast incidencije raka dojke od početka registracije malignih bolesti pa nadalje. Tokom posljednjih 25 godina, došlo je do gotovo dvostrukog porasta incidencije raka dojke, te je u 2005. godini u Hrvatskoj od raka dojke oboljelo više od 2300 (stopa 100, 1/100.000). Najveći porast je bio u dobnim skupinama od 75-84 godine. Prema podacima Registra za rak, Zavoda za javno zdravstvo Hrvatske godišnje u Hrvatskoj od raka dojke oboli

dvije do dvije i po hiljade žena i 20-30 muškaraca. U 2007. godini dijagnoza raka dojke je postavljana kod 2593 osobe, a 872 je umrlo od karcinoma dojke (4).

Prema podacima iz Monografije “Rana detekcija raka dojke” u području Sarajevskog kantona u periodu 2000. do 2006. godine Obralić navodi da ne raspolazemo sa egzaktnim podacima baziranim na registru malignih neoplazmi na nivou države, te se koriste procjene bazirane na podacima koje daje GLOBOCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (2)(8). Na osnovu njihovog posljednjeg izvještaja, u Bosni i Hercegovini se godišnje može očekivati 1.622 nova slučaja karcinoma dojke, sa incidencom od 58,9. Procjenjuje se da godišnje u našoj zemlji od karcinoma dojke umire 600 žena, pa je stopa smrtnosti 29,3 na 100. 000 žena, dobno standardizirana stopa 20,7. Procijenjena godišnje, prevalenca je 1.598, a petogodišnja 6.983 oboljelih žena.

Broj oboljelih od karcinoma dojke prema Registru malignih neoplazmi Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu u stalnom je porastu. To je po svim posmatranim godinama najčešći tumor kod žena (28% svih tumora kod žena), a nakon karcinoma pluća na drugom mjestu po broju registrovanih karcinoma uopće (14% svih tumora). Rezultati analize podataka ukazuju na incidencu veću od one koja se prema GLOBOCAN-u procjenjuje u našoj zemlji, ali i njen stalni porast (9)..

Etiologija, faktori rizika

Etiologija raka dojke nije jedinstvena, kompleksna je, pa prema tome nije ni poznata. Svaka žena ima rizik da dobije karcinom dojke. Smatra se da mnogobrojni faktori unutarne i vanjske sredine doprinose nastanku karcinoma dojke. Mnogi od njih imaju osnovu u razini i dužini izloženosti endogenih hormona. Među najviše istraženim faktorima rizika su oni koji se odnose na dob, familijarnu anamnezu, genetski faktori, drugi maligni tumori i neke od benignih promjena dojke, egzogeni hormoni i drugi egzogeni faktori.

Starosna dob: sa porastom starosne dobi raste incidenca karcinoma dojke, osobito nakon menopauze, faktor rizika >4. U familijarnoj anamnezi navodi se karcinom dojke u mlađoj dobi kod jednog rođaka prvog koljena, karcinom kod dva ili više srodnika povećava rizik, karcinom dojke i kod muškog bliskog srodnika, ovarijalni karcinom kod prvog srodnika u dobi mlađoj od 50 godina (10,11,12).

Kao jedan od glavnih faktora uzročnika familijarnog- nasljednog raka dojke smatraju se geni BRCA1 i BRCA 2. (otkriveni 1994. i 1995. godine) nazvani su Brest Cancer 1 i Brest Cancer 2, odnosno BRCA-1 i BRCA-2. Ženama koje naslijede poremećaj prijeti velika opasnost da obole od raka dojke, prema nekim istraživanjima i do 80%. Mutacije BRCA-1 ujedno povećavaju i rizik od raka

jajnika. Kod više od polovice žena bolest se pojavi do pedesete godine, a kod nekih čak u tridesetim. Gene može prenijeti bilo koji roditelj i vjerojatnost da ih djeca naslijede je 50:50. U rizičnoj su skupini:

- žene u čijim je obiteljima bilo raka dojke (majka, sestra);
- nerotkinje i one koje su rodile nakon 35. godine života;
- žene s produženom menstruanom aktivnošću (kojima je menstruacija nastupila prije 12. godine i koje imaju menstruaciju 30 i više godina);
- žene koje zbog karcinoma već imaju operiranu dojku, imaju 4 do 5 puta veći rizik od razvoja novog karcinoma dojke.

Od vanjskih faktora jonizirajuće zračenje, posebno u dobi mlađoj od 40 godina, povećan unos masti, alkohola, nedostatak fizičke aktivnosti.

Egzogeni hormoni: kontraceptivni hormoni pokazuju mali, beznačajan porast rizika, hormonska nadomjesna terapija (HRT) može povećati rizik nakon 10-15 godina upotrebe no, prema literaturi, prednost ove terapije smatra se većom od rizika.

Mutacije gena BRCA1 i BRCA2 variraju i više su prisutne u nekim etničkim i rasnim grupama (Ashkenazi Jevreji). Međutim, samo za 3-8% karcinoma dojke, te 15-20% familijarnog karcinoma smatraju se ovi geni odgovornim, iako se kod nosilaca ovih gena procjenjuje 50-80% cjeloživotni rizik za karcinom dojke (12).

Upotreba oralnih kontraceptiva u toku 10 godina povećava rizik za 1,24 puta, a 10 godina po prestanku, rizik nestaje (13). Hormonalna nadomjesna terapija koja se masovno koristila za rješavanje menopauzalnih tegoba, prevenciju kardiovaskularnih ataka i drugih pojava vezanih za menopauzu, pokazala se kao faktor koji kod upotrebe u toku 5 godina povećava rizik za karcinom dojke 1,35 puta, pet godina po prekidu, rizik nestaje (14). Za ovu terapiju, osobito kombinaciju estrogena i progestina, pokazalo se da nema očekivano protektivno dejstvo na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem, pored rizika za karcinom dojke (15).

Prekomjerna tjelesna težina u postmenopauzi smatra se za rizični faktor radi produžene stimulacije epitela dojke estrogenima koji nastaju konverzijom iz androgena sintetiziranim u masnim tkivima.

Screening – aktivno traženje asimptomatskih slučajeva

Screening je aktivno traženje karcinoma u određenoj skupini populacije. Inicijalni screening provodi se kliničkim pregledom i mamografijom iz dva pravca obje dojke, a dalje je dovoljna jedna projekcija, počev od 40 godina starosti naviše. U dobi od 20 do 40 godina screening se provodi samo kliničkim pregledom. Normalan nalaz mamografije uz palpabilnu masu u dojci ne isključuje kancer.

Kod žena sa porodičnom anamnezom kancera dojke, screening se može početi i ranije. Poseban značaj screening ima u otkrivanju In situ karcinoma. Screening koji se provodi može smanjiti smrtnost, ali ne i učestalost, a i to samo u određenoj dobnoj skupini (16,17,18).

Prevenција

Budući da su faktori rizika za rak dojke velikim dijelom povezani sa savremenim načinom života, na njih je moguće samo djelimično utjecati, no ranim otkrivanjem raka dojke mamografskim pregledom moguće je utjecati na mortalitet.

Preporuka Vijeća Evrope je da se rano otkrivanje raka dojke provodi samo u okviru organiziranih programa ranog otkrivanja raka s kontrolom kvalitete na svim nivoima te da sve žene u dobnoj skupini od 50 do 69 godina budu obuhvaćene mamografskim pregledima u okviru screening programa. (19)

Sve navedeno je značajno da i mi nastavimo sa kontinuiranom borbom protiv raka dojke i uvedemo na nivou države registar za maligne bolesti, tako i za karcinom dojke.

Literatura

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* Sep-Oct 2010;60(5):277-300.).
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* Jul 28 2011;343:d4411
4. Znaor A. Epidemiologija raka dojke, Knjiga sažetaka/ESGO, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo(ur). Zagreb 2008:56-57.
5. Guideline Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* Apr 3 2007;146(7):511-5. [Medline].
6. Wilson R, Skaane P, Wolf C. De, et al. European Group for Breast Cancer Screening. Current issues in breast screening. *EJC supplements* 2010: 4-6. U.S. Pre-

- ventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer. Available at <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspbrca.htm>. Accessed December 20, 2010.
7. Cuplov M, Dalagija F, Đapo M, Kadić A, Kurtagić A, Kurtagić M, Mušanović M, Obralić N, Softić Dž. Rana detekcija raka dojke. Ministarstvo zdravstva kantona Sarajevo, Zavod zdravstvenog osiguranja kantona Sarajevo, Sarajevo 2009.
 8. GLOBOCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (2).
 9. Obralić N, et al. Registar malignih neoplazmi Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, Institut za NIR KCUS, 2007.
 10. Fan C. et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 355, 560–569 (2006).
 11. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 2006; 25(43):5832.
 12. Bouchardy C, Benhamou S, Fioretta G, et al. Risk of second breast cancer according to estrogen receptor status and family history. *Breast Cancer Res Treat.* May 2011;127(1):233-41. [Medline].
 13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* Jun 22 1996;347(9017):1713-27.).
 14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* Oct 11 1997;350(9084):1047-59..
 15. [Best Evidence] Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* Oct 20 2010;304(15):1684-92. [Medline].
 16. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer. Available at <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspbrca.htm>. Accessed December 20, 2010.
 17. Wilson R, Skaane P, Wolf C. De, et al. European Group for Breast Cancer Screening. Current issues in breast screening. *EJC supplements* 2010: 4-6.
 18. Karsa L. V. Mammography screening – what is going in Europe. *EBCC 7. EJC supplements.* 2010; vol 8, No 3. P. 189.
 19. Perry N. Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. *Ann Oncol* 2008; 19 (4): 614 – 22.

DA LI JE MAMOGRAFIJA STANDARD?

*Jasmina Karović**

Apstrakt

U svijetu se godišnje registruje oko milion novooboljelih žena od karcinoma dojke. U razvijenim zemljama smrtnost je značajno smanjena, na oko 25% zahvaljujući ranoj detekciji i savremenoj terapiji.

Karcinom dojke je progredirajuća bolest, pa se mali tumori mogu smatrati ranom bolešću, imaju bolju prognozu i uspješnije se liječe.

Mamografija je “zlatni standard” dijagnostike karcinoma dojke i najvažnija metoda skrininga. Mamografija sa visokom tačnošću (od 80-90%) otkriva karcinome dojke kod žena koje nemaju simptome, a tačnost je veća kod postmenopauzalnih nego premenopauzalnih žena. Efikasnost skrininga karcinoma dojke je dokazana u mnogobrojnim studijama i većina skrining programa potvrđuje redovnu mamografiju kao važan dio prevencije. Iako se u skriningu otkrije samo 5-10% karcinoma, činjenica da su karcinomi otkriveni skriningom manji i da imaju smanjenu stopu mortalitea čini ovu metodu najvažnijim oružjem u sekundarnoj prevenciji karcinoma dojke.

Ultrazvuk i magnetna rezonanca su komplementarne metode mamografiji i imaju svoj doprinos kod simptomatskih pacijentica ali ne mogu se koristiti u skriningu zbog nemogućnosti da se sa istima registruju mikrokalcifikati, odnosno dijagnostikuje karcinom in situ.

Uvodjenjem digitalne mamografije, PACS-a i RIS-a, te dobro obučениh timova, kompetentnih radiologa-mamologa i inženjera, uz obavezno dvostruko očitavanje mamografija, stvoriće se uslovi za kvantitativno i kvalitativno uspješniji skrining.

Mamografija je vodeća dostupna metoda skrininga koja može reducirati cijenu bez smanjivanja kvalitete i treba biti implementirana prije nego bude opozvana iz ekonomskih razloga.

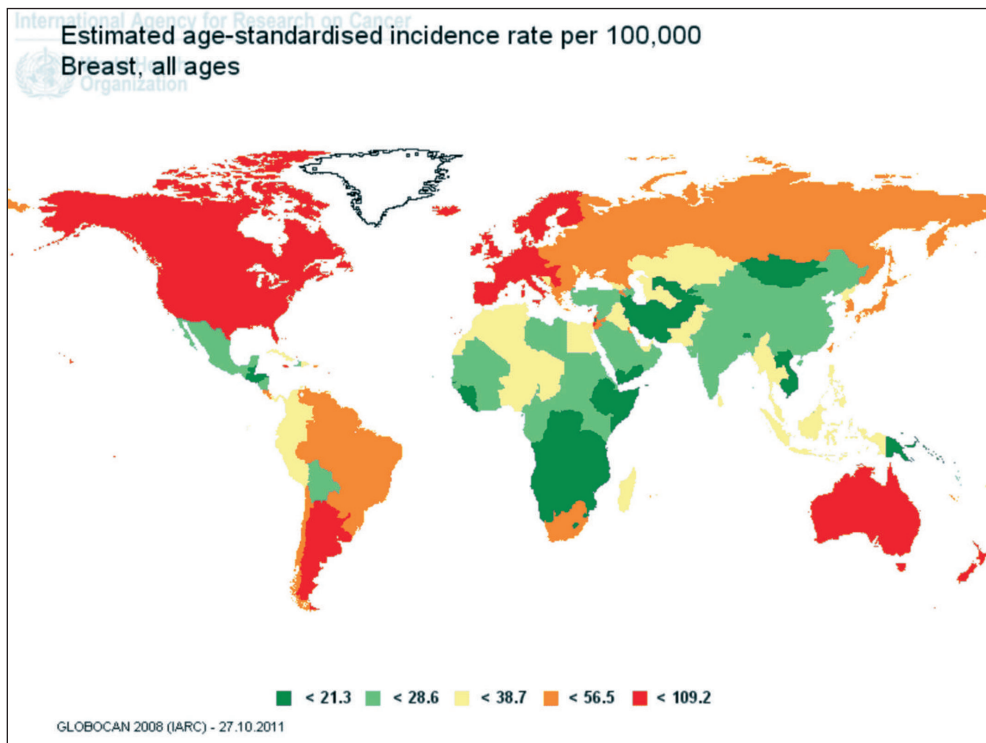
* Klinika za radiologiju, KCU Sarajevo

Ključne riječi: *karcinom dojke, skrining, mamografija, kompetentan radiolog-mamolog*

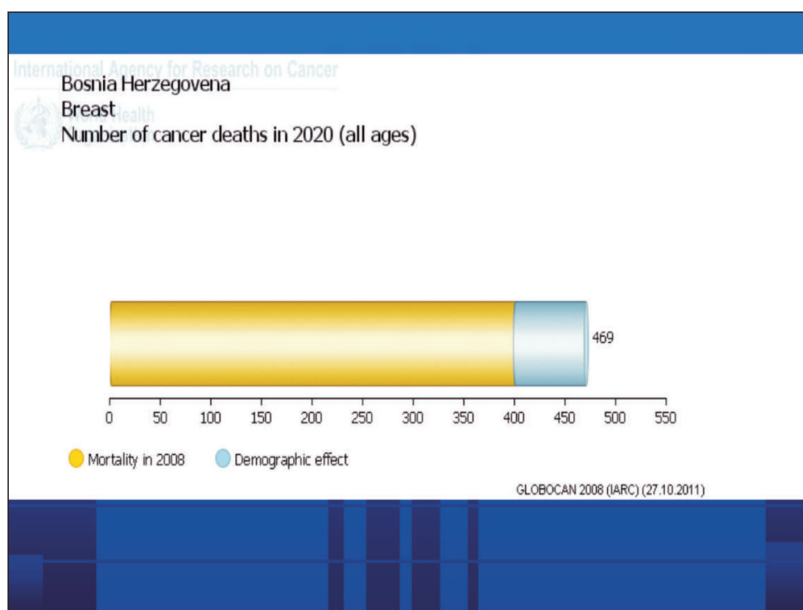
Uvod

U svijetu se godišnje registruje oko milion novooboljelih žena od karcinoma dojke. U razvijenim zemljama smrtnost je značajno smanjena, na oko 25%, zahvaljujući ranoj detekciji i savremenoj terapiji.

Preživljavanje je lagano niže kod žena mlađih od 40 godina (82%), od dobi 40-74 godine (88%), kod 75 i više godina (89%). Izlječenje, tj. dugotrajno preživljenje bez prisustva bolesti direktno je ovisno o stadiju bolesti, tako je npr. petogodišnje preživljenje kod prvog stadija 98%, dok kod raširene bolesti manje od petine pacijenata živi 5 godina. Na slici 1. prikazana je incidenca karcinoma dojke u svijetu, a na grafikonu 1. očekivana stopa mortaliteta u Bosni i Hercegovini do 2020. godine (1).



Slika 1. Incidenca karcinoma dojke u svijetu (GLOBOCAN 2008) (1)



Grafikon 1. Očekivana smrtnost od karcinoma dojke do 2020. godine u Bosni i Hercegovini (1)

Karcinom dojke je kompleksna bolest. Nema jedinstvenog uzročnika. Mnogi faktori spoljne sredine, stila života i unutarnji faktori smatraju se rizičnim faktorima za nastanak karcinoma dojke. Na tabeli 1. prikazani su najčešći rizični faktori (2, 3, 4).

Tabela 1. Faktori koji povećavaju relativni rizik za karcinom dojke (2)

Relativni rizik	Faktori
Relativni rizik > 4.0	<ul style="list-style-type: none"> – <u>Dob (>65 g. prema < 65 g)</u> – Vjerovatnoća naslijeđenosti mutacije gena BRCA1 i BRCA2 – <u>Karcinom dojke kod dva ili više srodnika prvog koljena u ranoj dobi</u> – <u>Prethodno karcinom u jednoj dojci</u> – <u>Denzitet dojki</u>
Relativni rizik 2.1 – 4.0	<ul style="list-style-type: none"> – Karcinom dojke kod jednog rođaka prvog koljena – Biopsijom nađena atipična hiperplazija – Visoke doze zračenja na prsa – <u>Visoki denzitet dojki (u postmenopauzi)</u>

<p>Relativni rizik 1.1 – 2.0 Faktori koji utiču na cirkulirajuće hormone</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Kasna prva trudnoća (nakon 30 g) – Rana menarha (< 12 g) – <u>Kasna menopauza (> 55 g)</u> – Neiznesena trudnoća – Žene koje nisu dojile – Skorašnja upotreba oralnih kontraceptiva – Skorašnja dugotrajna upotreba hormonske nadomjestne terapije – <u>Debljina (u postmenopauzi)</u> – Ranije dijagnosticiran karcinom endometrija, ovarija ili kolona – Alkohol – Visok socioekonomski status – Jevrejsko porijeklo
--	---

Mamografija – zlatni standard

Mamografija, kao radiološka dijagnostička metoda ispitivanja dojki, ubraja se u izazovne dijagnostičke metode iz više razloga: potrebno je da se postigne kontrast između različitih tkiva dojke koja imaju vrlo slična apsorpciona svojstva; moraju se prikazati detalji malih dimenzija (krvni sudovi, duktusi, mikrokalifikacije dijametra 100 mikrometara); primijenjena doza zračenja mora da bude minimalna, jer je dojka radiovulnerabilan organ, a mamografija se nekada iz opravdanih razloga radi više puta. Stoga su za kvalitetnu mamografiju potrebni optimalni tehnički uslovi i odgovarajuće tehnike pozicioniranja dojki.

Mamografija je medicinska radiološka neinvazivna tehnika pregleda dojki kod koje se koristi rendgenski aparat mamograf kojeg odlikuje posebno oblikovana cijev koja emituje x-zrake male energije /između 20 – 30 KV/ uz istodobno veliki intenzitet zračenja /200-400 mAs/ i uz visoki kontrast, te filmove velike rezolucije, što omogućava stvaranje slike unutarnje strukture tkiva dojke.

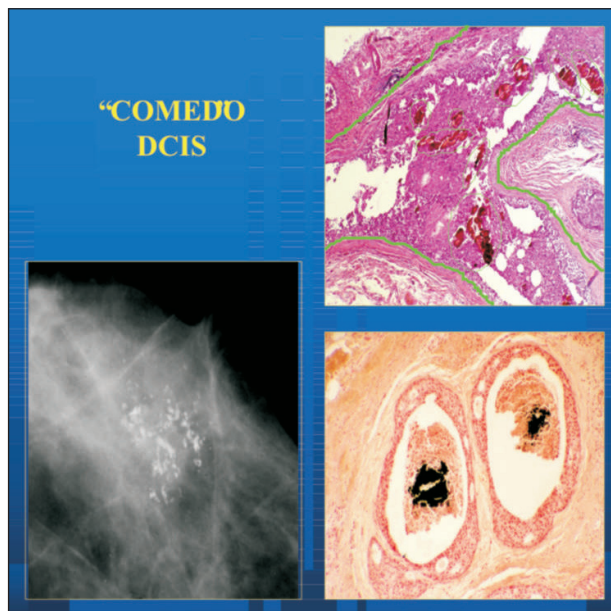
Za konvencionalnu mamografiju koriste se kasete sa filmovima visoke rezolucije kojima možemo prikazati vrlo male razlike u gustoći pojedinih tkiva dok su u digitalnoj mamografiji prijem i reprodukcija informacija koje čine digitalnu snimku dva odvojena procesa koja se mogu neovisno podešavati. Prednosti digitalne mamografije u odnosu na konvencionalnu jesu kompjuterska obrada digitalne slike i mogućnost postizanja optimalnog kontrasta, pohranjivanje i prijenos informacija dok je prostorna rezolucija nešto manja u odnosu na konvencionalnu mamografiju (5, 6).

Mamografija je “zlatni standard” dijagnostike karcinoma dojke i najvažnija metoda skrininga. Mamografija sa visokom tačnošću (od 80-90%) otkriva karcinome dojke kod žena koje nemaju simptome, a tačnost je veća kod postmenopausalnih nego premenopausalnih žena. Efikasnost skrininga karcinoma dojke je dokazana u mnogobrojnim studijama i većina skrining programa potvrđuje redovnu mamografiju kao važan dio prevencije.

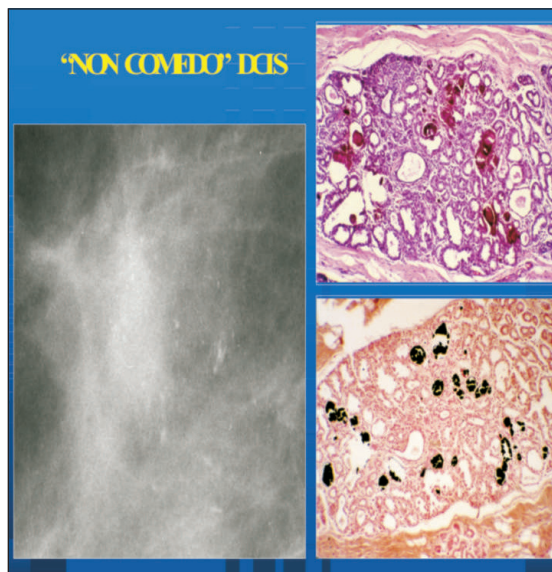
Iako se u skriningu otkrije samo 5-10% karcinoma dojke, činjenica da su karcinomi otkriveni skriningom manji i da imaju smanjenu stopu mortaliteta čini ovu metodu najvažnijim oružjem u sekundarnoj prevenciji karcinoma dojke (7, 8).

U sjevernoj i centralnoj Italiji je u periodu od 2000- 2004. godine radjen projekat u populaciji žena od 50-69 god. i uradjena je usporedba procentualne vrijednosti otkrivenih “ in situ” karcinoma u neskriniranih i skrindiranih pacijentica, što je iznosilo 7% na prema 16.9%. Dobijene vrijednosti potvrđuju značaj sprovedenog skrininga.

Cilj skrininga je otkriti “in situ” karcinome koji mogu biti različitog patohistološkog tipa (comedo i non comedo, slike 2. i 3.), gradusa i extenzije. Najčešće se mamografski prezentuju kao izolovani mikrokalcifikati.

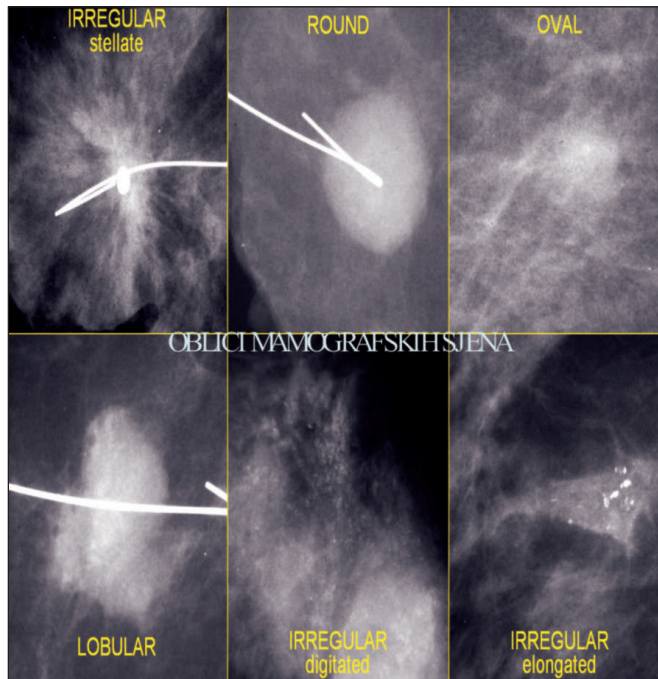


Slika 2. Mamografska i patohistološka slika duktalnog karcinoma in situ-comedo tip

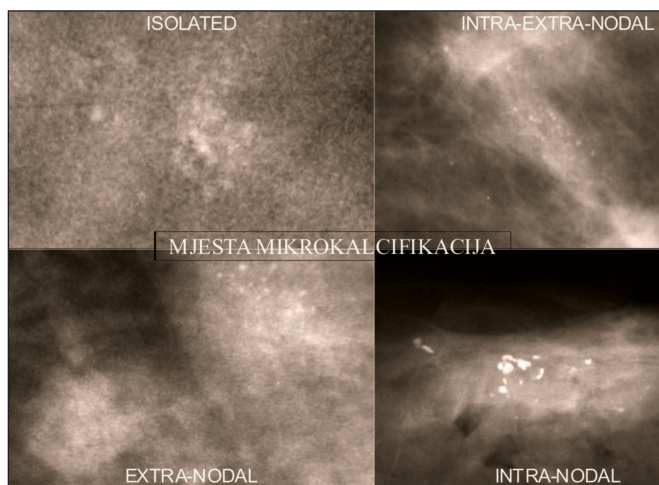


Slika 3. Mamografskopatohistološka slika duktalnog karcinoma in situ-non comedo tip

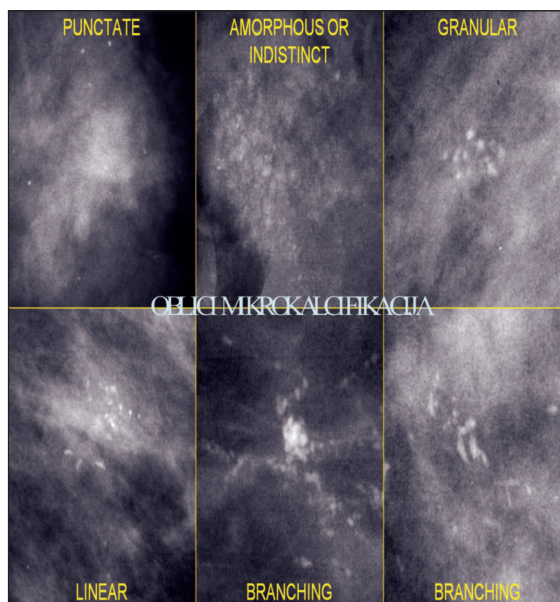
Invazivni duktalni karcinomi se mamografski javljaju u obliku sjena i mikrokal-
cifikata različitog oblika, što pokazuju sljedeće slike (slike 4, 5 i 6)



Slika 4. Oblici mamografskih sjena



Slika 5. Raspored mikrokalcifikata u odnosu na sjene kod mamografije



Slika 6. Oblici mikrokalcifikacija kod mamografije

Veoma mali broj karcinoma može biti nedijagnosticirano mamografijom i to u slučajevima kada se radi o dojčkama sa dobro razvijenim žljezdanim parenhimom, tzv. denznim dojčkama, brzorastućem tumoru ili se jednostavno ne prepoznaju mali, rani znaci abnormalnosti. Također, u oko 5-10 % slučajeva ne može se tvrditi da je nalaz normalan, pa se zahtijevaju dodatni pregledi: mamografija sa uvećanjem, ultrazvuk, magnetna rezonanca te aspiraciona biopsija. (10,11)

Ultrazvuk i magnetna rezonanca su komplementarne metode mamografiji i imaju svoj doprinos kod simptomatskih pacijentica ali ne u screeningu. (12,13 i 14)

Zaključak

Uvođenjem digitalne mamografije, sistema za arhiviranje snimaka (picture archiving computer system-PACS) i radiološkog informativnog sistema (radiology information system-RIS), te dobro obučениh timova, kompetentnih radiologa-mamologa i inženjera, uz obavezno dvostruko očitаnje mamografija, stvoriće se uslovi za kvantitativno i kvalitativno uspješniji skrining.(6,7)

Mamografija je vodeća, dostupna metoda dijagnostike i skrininga karcinoma dojke koja može reducirati cijenu bez smanjivanja kvalitete istoga i treba biti implementirana prije nego bude opozvana iz ekonomskih razloga.(6)

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 2006; 25(43):5832.
3. Peto R. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *British Journal of Cancer* advance online publication, ; doi:10.1038/bjc.2011.473
4. Esther M, John I, Amanda I, Phipps I, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int. J. Cancer*: 121, 386–394 (2007)
5. Goldner B, Milošević Z, Jovanović T. Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke. VELARTA. Beograd 2001.
6. Copans, *Breast Imaging*, 3rd Edition, 2006.
7. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. *Ann Oncol* 2008; 19 (4): 614 – 22.
8. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. Jul 28 2011;343:d4411
9. Helbich T.H., Watzek W., Fuchsjäger W.H. Stereotactic and ultrasound guided breast biopsy. *Eur Radiol*. 2004; 14:383-393

10. Mesuroolle B., Helou T., El-Khoury M., Edwardes M., Sutton EJ., Kao E. Tissue harmonic imaging, frequency compound imaging and conventional imaging: use and benefit in breast sonography. *J Ultrasound Med* 2007 (26):1041-1051
11. Berg WA, Birdwell RW, Gombos EC, Wang S, Parkinson B, Raza S et al. *Diagnostic Imaging Breast*. 2006; Amirsys.
12. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB Cystic lesions of the breast: sonographic–pathologic correlation. *Radiology* 2003; 227:183-191.
13. Schueller G, Schueller – Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *Eur Radiol*. 2008; 18: 1761–1773.
14. Sohn Christof, Blohmer Jens U., Hamper Ulrike M. *Breast ultrasound – a systematic approach to technique and image interpretation*. 1999; Thieme.

DIJAGNOSTIČKE MOGUĆNOSTI ULTRAZVUKA DOJKE

*Alen Humačkić**

Apstrakt

Ultrazvučni pregled dojki je neškodljiv, brz i jeftin metod multiplanarnog tomografskog prikaza kako anatomske urednih tako i patološki izmijenjenih struktura u dojci. Pregled dojki ultrazvukom kakav danas radimo u kliničkoj praksi je etabliran ranih osamdesetih godina prošloga vijeka. Savremena ultrazvučna aparatura je prošla brojna tehnička poboljšanja pa danas u svrhu dijagnostike oboljenja dojki koristimo moderne real time skenere sa multifrekventnim i multifokalnim linearnim sondama od 7,5-12 MHz i penetracijskom dubinom od 2-6 cm. Dodatnim softverskim rješenjima kao tissue harmonic imaging i elastografijom se povećava specifičnost ove neinvazivne metode. Ultrazvuk je metoda izbora za pregled simptomatskih žena mlađih od 30 godina, trudnica i dojilja.

U tzv. sekundarnom screeningu žena starijih od 40 godina, koje imaju izrazito razvijenu glandularnu komponentu dojki, ultrazvuk ima značajno mjesto. Uz poznavanje anatomije, fiziologije, patofiziologije i patologije struktura u dojci i uz bazična znanja ultrazvuka kao metode za uspješan ultrazvučni pregled dojki je potrebno sistematsko izvođenje procedure po propisanom protokolu. Poštovanje standardizacije i jedinstvene terminologije po ACR BI – RADS leksikonu je od koristi u diferencijaciji benignih i malignih tvorbi. Ultrazvučno vođena core iglena biopsija je minimalno invazivna procedura koja je zlatni standard u kvalifikaciji solidnih tvorbi u dojci koje nemaju jasne karakteristike benigniteta.

U dijagnostici tečnih kolekcija, aspiraciona citološka punkcija je metoda izbora koja u nekim slučajevima ima i terapeutske učinak.

Za kvalifikaciju promjena u zidu complex cisti i patohistološku evaluaciju mikrokalifikata metoda izbora je vakuum asistirana core biopsija.

* RMC “Dr. Safet Mujić” Mostar

Ključne riječi: *ultrazvuk dojke, ACR BI-RADS, core iglena biopsija*

Uvod

Ultrazvučni pregled dojki je neškodljiv, brz i jeftin metod multiplanarnog tomografskog prikaza kako anatomske uređnih tako i patološki izmijenjenih struktura u dojci. Zbog svojih komparativnih prednosti u odnosu na mamografiju i magnetne rezonantni imaging ultrazvuk postaje važan modalitet u ranoj detekciji najčešćeg zloćudnog tumora i jednog od vodećih uzroka smrtnosti u ženskoj populaciji – karcinoma dojke. Načelno, ultrazvučne preglede dojki dijelimo na screening i dijagnostičke. U primarnom screeningu zdrave populacije žena starijih od 40 godina ultrazvuk nije metoda izbora, nego je to mamografija. Međutim, kod pacijentica koje imaju izrazito naglašenu fibroglandularnu komponentu gdje je mamografija limitirajući metod screeninga ultrazvuk ima veliki značaj kao dio tzv. sekundarnog screeninga u detekciji promjena koje, zbog superpozicije okolnoga žljezdanoga tkiva, nije moguće mamografski uočiti. Ostale indikacije su: pregledi žena mlađih od 30 godina, pregledi trudnica i dojilja; preoperativni staging i isključivanje multicentričnosti malignih tumora; istraživanje suspektne lezije uočenih na mamografiji ili MRI, preoperativna lokalizacija nepalpabilnih tvorbi; diferencijacija solidnih i tečnih tvorbi; postoperativno i onkološko praćenje; ultrazvučno vođenje interventne procedure te, konačno, mastodinija i karcinofobija koji su također česti razlozi za ultrazvučni pregled dojki (1).

Primarni cilj ultrazvučnog pregleda dojki je doći do dijagnostičke istine na neinvazivan način, a u slučaju da to nije realno onda i na invazivan način opet koristeći ultrazvuk kao pomoćni alat. Dijagnostički ultrazvuk dojki se odnosi na pacijentice sa pozitivnim kliničkim ili mamografskim pregledom. Kako je akvizicija slike u poređenju sa mamografijom potpuno različita i kako je ultrazvučni pregled dešavanje u stvarnom vremenu i neposrednom kontaktu sa pacijentom, to je uloga dijagnostičkog ultrazvuka sve značajnija. Dijagnostički ultrazvuk nam omogućava vizualizaciju različitih varijanti fizioloških promjena u dojci i detekciju patomorfoloških zbivanja koje drugim metodama nije moguće izdiferencirati. Za kvalitetan ultrazvučni pregled potrebna je vrhunska aparatura ali, prije svega, dobro educiran specijalista radiolog koji, pored stručnih i moralnih kvaliteta, u određenim momentima ima i ulogu psihologa – naročito kada treba saopštiti lošu vijest o postojanju karcinoma dojke. Radiolog koji se bavi dijagnostikom oboljenja dojke, pored opšteg poznavanja ultrazvuka kao dijagnostičke metode, ultrazvučne aparature, protokola i tehnike pregleda, treba vladati znanjem iz anatomije i fiziologije, kliničke patologije, mamografske i MRI dijagnostike kao i interventnih dijagnostičkih metoda, a prvenstveno core iglene biopsije.

Za uspješnog dijagnostičara interdisciplinarna saradnja sa kolegama patolozima, onkolozima i hirurzima je imperativ.

Historijski razvoj i tehničke pretpostavke

Nakon otkrića piezoelektričnog efekta na kvarcu od strane braće Kiri (Pierre & Jackues Curie) 1880. godine prva primjene ultrazvuka u medicini počinje 1935. godine upotrebom energije ultrazvuka u terapijske svrhe. Prvi ultrazvučni pregledi dojki su počeli ranih pedesetih godina prošloga vijeka u SAD-u. Dr John J. Wild – ljekar i John M. Reid – elektroinženjer su 1951. godine u “Lancet”-u objavili rezultate prvih ultrazvučnih pregleda na aparaturi u A-modu (“amplitude modulation” prikaz) (2). Prvi real time B-mode (brightness modulation) skener konstruisan je 1953. godine, a 1956. godine Wild i Reid objavljuju rezultate prvih 117 pregleda dojki u stvarnom vremenu na B-mode aparatu (1). Ranih šezdesetih godina prošlog vijeka, urađene su prve komparativne studije ultrazvučnih pregleda dojki korištenjem vodene imerzione tehnike sa kompresijom dojki i korištenjem prvih kontakt sonde frekvencije 2 – 2,5 MHz (1,2). Kasnih šezdesetih godina prošlog vijeka iz Japana dolaze značajna tehnička poboljšanja i prvi aparati u svojoj skali sa boljim dinamičkim dometom i sondama više frekvencije koje mogu bitnije razlikovati strukture u dojci. Sljedeći stepen razvoja se bilježi ranih sedamdesetih godina prošloga vijeka korištenjem sonde sa optimiziranim fokusom ultrazvučnog snopa. I tadašnji sistemi za ultrazvučni pregled dojki su bili integrirani u vodene tankove, pacijent je ležao u položaju pronacije na ulazu u tank, dok je transducer sistematično skenirao dojku odozdo prema gore. Dalji razvoj ultrazvučnih pregleda dojki se veže za kliničku aplikaciju metode za što bivaju zaslužni autori iz Japana (Kobayashi et al.1974. i 1977.; Wagai i Tsutsumi 1977.) iz Australije (Jack Jellins et al.1975. i 1982.) i iz USA (Cole – Beuglet et.al 1975. i Kelly – Fry 1977. i 1983.) (3). U tom periodu su razvijeni i prvi sistemi za cjeloviti pregled dojki, a najpoznatiji je bio Octoson imerzioni skener (1). Kasne sedamdesete i osamdesete godine prošlog vijeka obilježene su pojavom nove generacije aparature za preglede dojki u tehnici stvarnog vremena (real time) na čemu se baziraju i današnji savremeni ultrazvučni aparati. Prednosti novih skenera su bile lakša i ekonomičnija upotreba, te čitav niz aplikacija koje su bile tehnički naprednije od imerzione tehnologije. U upotrebu se uvode transduceri sa velikim brojem sitnih piezoelektrika u linearnom poretku u svrhu generiranja dvodimenzionalne ultrazvučne slike. Fokusiranje je bilo kontrolirano pulziranjem različitih grupa kristala u različitom vremenu. Moderni transduceri su omogućili fokusiranje na daljini od 1 cm i pregled površnih struktura dojki bez odstojnog akustičnog jastučeta. Današnja ultrazvučna aparatura podrazumijeva

pregled ručno vođenom multifrekventnom i multifokalnom linearnom sondom od 7,5 – 12 MHz i penetracijskom dubinom od 2-6 cm namijenjenih za visokorezolucijski prikaz površinskih struktura. Automatskom tkivnom optimizacijom se postiže veći kvalitet slike, naročito sa tkivnim harmonijskim prikazom koristeći visoku ferekvenciju i širinu frekventnog prikaza kao i visok dinamički domet (4). U harmonijskom tkivnom prikazu ultrazvučni snop je proveden jednom frekvencijom, a primljen je i registrovan u multiplom frekventnom opsegu (5). To je korisno jer mnogi artefakti koji ugrožavaju kontrastnu rezoluciju slike nastaju od pozadinskih i postraničnih rasijača povratnog ehoa koji su zapravo niskofrekventni. Primanjem samo visokofrekventnih komponenti i eliminacijom niskofrekventnih povratnih ehoa eliminiraju se mnogi artefakti. Harmonijski tkivni prikaz se postiže filtriranjem niskofrekventnih elemenata povratnog signala. Međutim, jednostavnim filtriranjem se zbog slabije prodornosti visokofrekventnih elemenata i posljedične manje senzitivnosti prikaza dubljih struktura ne postiže željeni efekat. Rješenje je nađeno u digitalnom kodiranju ultrazvučnog snopa. Kodiranim harmonics-om se postiže bolji odnos signal-šum, optimalna penetracija visokofrekventnih snopova i omogućava se prijem dvostrukih frekvencija. Ultrazvučni snop u centru može biti proveden i primljen različitim frekvencijama sa adekvatnom penetracijom i dobrim prikazom zida grudnog koša. Niskofrekventni artefakti su isključeni iz snopa dok je aksijalna rezolucija očuvana, a u mnogim slučajevima i poboljšana u odnosu na fundamentalni prikaz (5,6).

U prevodu bi to značilo redukciju ili čak nestanak reverberacija, mrljastih i drugih artefakata što poboljšava kontrastnu rezoluciju. Mnoge ciste postaju manje ehogene ili čak potpuno anehogene tako da su promjene koje zbog unutrašnjih ehoa nisu mogle biti izdiferencirane kao cistične ili solidne jasno postaju ciste bez unutrašnjeg ehoa koji je u stvari odgovarao artefaktima. Eliminacijom reverberacija u harmonijskom tkivnom prikazu se poboljšava pregled silikonskih implantata i prikaz eventualne ekstravazacije silikonskog gela kod rupture implanata (6). Veliki broj solidnih promjena ovim rješenjem postaje hipoehogen u odnosu na okolinu i time bolje uočljiv, naročito kod promjena sa tankom hiperehogenom pseudokapsulom. Harmonijskim tkivnim prikazom uredno tkivo dojke i sve patomorfološke promjene postaju jasnije i uniformnije. I pored limita zbog nešto lošije penetracije snopa i slabijeg efekta na površnim dijelovima dojke tkivni harmonijski prikaz je sigurno jedno od najvažnijih tehničkih unapređenja ultrazvučnog pregleda dojki.

Prostorno slaganje slika u stvarnom vremenu (real time spatial compounding) naredni je tehnološki iskorak. Kod konvencionalnog stvarno vremenskog prikaza nagib ultrazvučnog snopa je jedinstven i iznosi 90 stepeni u odnosu na površinu transducera. Kod spatial compounding sistema postoji višestruki nagib ultrazvučnih snopova, što ističe stvarni eho a umanjuje artefaktne eho e prostor-

no i vremenski (6). Rezultat je umanjeno artefaktnih ehoa u cistama i solidnim tvorbama u poređenju sa konvencionalnim prikazom. Pošto je svaka slika dobivena iz različitih uglova fibrozna pseudokapsula oko benignih tvorbi se bolje vizualizira naročito na lateralnim tačkama promjene gdje fenomen kritičnog ugla sprječava adekvatan prikaz. Drugi koso položeni elementi, kao Cooper-ovi ligamenti ili spikulacije kod malignih tvorbi, su također bolje prikazani u odnosu na konvencionalni prikaz, a drugi artefakti kao dorzalna akustična sjena kod dezmodoplastičnih promjena su smanjeni (što ponekad može biti i nedostatak). I kodirani harmonics i real time compounding imaju iste efekte postignute različitim mehanizmima.

Split screen imaging, virtualni konveksni prikaz i prošireno polje vida su dodatna tehnička unapređenja koja također doprinose poboljšanju slikovnog prikaza kod ultrazvučnog pregleda dojki. Recentna tehnička unapređenja ultrazvučne aparature imaju i svoje nedostatke koji se ogledaju kroz otežanu interpretaciju nalaza. Jednostavno rečeno, savremenom opremom vidimo mnogo više detalja nego ranije. Zbog toga, na primjer ciste koje su konvencionalnim prikazom izgledale kao simplex ciste novim tehnologijama mogu postati complex ciste jer se vizualiziraju intracistični ehoi koji se ranije nisu registrovali, što od dijagnostičara zahtijeva dodatno poznavanje patofiziologije promjena u dojci da bi ispravno interpretirao nalaz. Savremena aparatura je u stanju prikazati mnogo sitnije detalje nego što je to bilo moguće konvencionalnim prikazom. Tako je postalo moguće vizualizirati i osnovnu funkcionalnu strukturu u dojci terminalnu duktalno lobularnu jedinicu – TDLU. Također je postalo moguće vidjeti i uvećanje TDLU što može aludirati na postojanje neoplastične promjene jer rak dojke često i nastaje početnim uvećanjem terminalne duktalno lobularne jedinice (TDLU) što dodatno usložnjava interpretaciju sonografskih nalaza (6). To ranije nije bio slučaj jer se pomenute strukture konvencionalnim prikazom jednostavno nisu ni mogle vizualizirati. Savremenom aparaturom je moguće i vizualizirati proširene duktuse koji se doimaju ispunjeni solidnim masama a, u stvari, sadrže zgusnuti sekret unutar ektatičnih duktusa ili se pak vizualizira periduktalno izoehogeno fibroelastično tkivo. Neke vrste malignoma mogu nastati i širiti se u proširenim duktusima. Ponekad je veoma teško ili čak nemoguće razlikovati prošireni duktus ispunjen zgusnutim sekretom kod duktectazije u sklopu fibrocističnih promjena od duktusa koji je distendiran neoplasmom i ispunjen nekrotičnim sadržajem (5,6). Konačno, savremena i moderna ultrazvučna aparatura je skupa, što je također značajan nedostatak.

Evaluacija patomorfoloških promjena u dojci je također moguća primjenom Doppler i Power Doppler modaliteta. Za razliku od pregleda perifernih krvnih sudova kod Doppler pregleda dojki nije neophodno zakošenje snopa (beam steering) jer su postojeći krvni sudovi kod tumora dojke toliko mali da je zakošenje snopa

i korekcija ugla teško izvodljiva (7). Power Doppler je senzitivan za niske protoke. Neproverena je upotreba Doppler modaliteta u karakterizaciji benignih i malignih promjena. Doppler karakterizacija solidnih promjena u dojci nije tako efikasna kao visoko rezolutni B mode u stvarnom vremenu (6,7). Čak ni primjena ultrazvučnih kontrastnih sredstava nije znatnije poboljšala upotrebnu vrijednost Doppler modaliteta u slikovnom prikazu promjena u dojci. Doppler procjena je dobra kod tvorbi koje imaju izrazitu neoangiogenezu što je u pravilu karakteristika visokogradusnih tumora. Zbog toga je uloga Doppler procjene vrijedna kod praćenja benefita antineoangiogenezne terapije (7). Dakle, primjena Dopplera je vrijedna kod procjene agresivnosti tumora i efektivnosti terapije, a manje u diferencijaciji maligniteta od benigniteta (7,8).

Ultrazvučna elastografija je dodatno tehnološko unapređenje ultrazvučne aparature. Radi se o “imaging palpaciji” jer se metodom u stvari procjenjuje tvrdoća promjene od interesa. Elastografija je u stvari prikaz ultrazvučnog eho signala dobivenog od tkiva prije i nakon kompresije sa prikazom količine deformacije u odnosu na okolinu (9). Neke od studija su pokazale da elastografija ima potencijal u diferencijaciji maligniteta od benigniteta. Međutim, nije dokazana značajna prednost u odnosu na visokorezolutni B mode prikaz (9,10). Tako za sada ultrazvučna elastografija ostaje samo orijentacioni alat u procjeni nepalpabilnih lezija ACR BI – RADS kategorije 3, mada najnovije studije pokazuju da se sonoleastografski kriteriji mogu uzeti kao nezavisan faktor preoperativne procjene invazije kod nekih nepalpabilnih tumora dojke, prvenstveno DCIS (11).

Anatomija dojke

Dojka je modificirana žlijezda znojnica koja se sastoji od 15-20 žljezdanih režnjeva (12). Između žljezdanih režnjeva se nalaze režnjevi masnog tkiva koji dojci daju oblik i određuju veličinu. Potpornim ligamentima dojka je učvršćena za kožu i duboku torakalnu fasciju. Generalno govoreći, tkivo dojke se sastoji od stromalnog i epitelnog dijela. Stromalni dio se odnosi na masno i fibrozno tkivo. Stromalno vezivno tkivo ima dvije komponente: denzno interlobarno stromalno vezivno tkivo i rahlo vezivno tkivo koje je smješteno periduktalno i intralobularno (6). Razlika između ove dvije komponente vezivnog tkiva za mamografiju nije važna jer se obe komponentne unutar denziteta vode i na mamografskim se snimcima ne razlikuju. Međutim, razlikovati ove dvije komponente je za ultrasoničara vrlo bitno jer obe imaju različitu ehogenost (6). Zahvaljujući tome, ultrazvuk je superiorna metoda pregleda pacijentica sa razvijenom fibroglandularnom stromom, što nije slučaj sa mamografijom.

Svaki režanj dojke se izliva u svoj odvodni kanal – ductus lactiferus koji je prije otvaranja u bradavicu – papilla mammaria proširen u sinus lactiferus gdje se za vrijeme laktacije nakuplja mlijeko. Režnjevi su kao i ductusi u radialnom potretku u odnosu na bradavicu koja je u centralnom dijelu. Makroanatomski, dojka se teritorijalno dijeli u tri osnovne zone: premamarna, mamarna i retromamarna (6,12). Središnja mamarna zona koja i sadrži fibroglandularnu stromu dojke je od prethodne dvije odvojena prednjom i stražnjom mamarnom fascijom. Od prednje mamarne fascije se u subkutano masno tkivo odvajaju Cooper ligamenti koji pregrađuju premamarni prostor. Osnovna funkcionalna jedinica dojke je terminalna duktalno lobularna jedinica – TDLU koja je temelj mikroanatomije dojke. To je i najčešće mjesto patoloških dešavanja, naročito malignih promjena. TDLU se sastoji od intralobularnog i ekstralobularnog dijela duktusa i od lobulusa. Lobulus je sastavljen od intralobularnog terminalnog ductusa, ductulusa, acinusa, kao i intralobularnog stromalnog veziva. Zid ductusa i ductulusa se sastoji od epitela, mioepitela i bazalne membrane. Oko duktusa je rahla fibroelastična stroma slično kao i u lobulusu koje se razlikuju od manje elastične i kompaktne interlobularne vezivne strome (6). Dojka je vaskularizirana od ogranaka arteriae thoracicae interne i njenih perforantnih ogranaka kao i perforantnih ogranaka arteriae aksilaris i arteriae thoracicae lateralis. Najveći dio limfne drenaže dojke (oko 3/4) ide u aksilarne limfonode, a manjim dijelom retosternalno limfonodima uz arteriu thoracicu internu (12). Makroanatomski svaka je dojka vrlo slična dok mikroanatomski postoje znatne razlike od pacijenta do pacijenta ali i znatne razlike kod jednoga pacijenta ovisno u kojoj je životnoj dobi i kakvog je hormonalnog statusa. Dojke se počinju razvijati u pubertetu početkom estrogenske sekrecije ovarija. Tada se razvijaju žljezdani pupoljci – thelarche što se dešava mjesecima ili godinama prije menarhe. Proces počinje retencijom tečnosti u stromalnom subareolarnom dijelu, a nastavlja se rastom i grananjem ductusa. Lobulusi se razvijaju tek u kasnoj adolescenciji. Duktalni rast je stimulisan estrogenom, dok je razvoj lobulusa stimulisan progesteronom. U prvim godinama nakon menarhe, ciklus je uglavnom anovulatoran pa je potpuni razvoj parenhima dojki vezan za kasnu adolescenciju kada se i razvija žuto tijelo i uspostavlja puni ovulatorni menstrualni ciklus.

U periodu trudnoće, laktacije ili kod uzimanja hormonske nadomjesne terapije dolazi do dodatne lobularne proliferacije. Sve naprijed navedeno čini dojku kompleksnom za ultrazvučni pregled. Potpuno razumijevanje makro i mikroanatomije dojke kao i razvojnih varijanti te benignih proliferativnih promjena temelj su za valjanu evaluaciju patomorfoloških promjena u dojci i njihovu ispravnu klasifikaciju. To je važno i da razumijemo kako razni tipovi i varijante anatomske pozadine tkiva dojke utiču na senzitivnost ultrazvuka za razne tipove patologije i kako to konačno utiče na potrebu za intervjetnim metodama vođenim ultrazvukom, prvenstveno potrebu za core iglenu biopsiju.

Protokol i tehnika pregleda

Svakom ultrazvučnom pregledu dojki mora prethoditi dobro uzeta anamneza i kvalitetno urađen klinički pregled. Ciljanom anamnezom radiolog dobiva važne podatke o pacijentu i pripadnosti rizičnoj grupi, a odnosi se na dob pacijentice, vrijeme menarhe i menopauze, reproduktivnu funkciju i dojenje, ginekološki status i uzimanje hormonske nadomjesne terapije, porodična anamneza na rak dojke, izloženost jonizirajućem zračenju, stil života i eventualne prethodne traume dojke. Fizikalni pregled dojki se odnosi na inspekciju i obaveznu palpaciju. Tokom kliničkog pregleda preporučljivo je pacijenticu upoznati sa značajem samopregleda i, ako pacijentica isti ne prakticira, obučiti je pravilno urađenom samopregledu i skrenuti pažnju na važnost jednomjesečnog samopregleda dojki. Položaj pacijentice na ultrazvučnom pregledu zavisi od njene konstitucije, veličine dojke i lokalizacije eventualnih promjena u dojci. Pregled se u pravilu počinje u položaju supinacije sa rukama iznad glave. To je odgovarajući položaj za pregled medijalnih kvadranata dojke. Za pregled lateranih kvadranata i aksile, naročito kod pacijentica koje imaju veće pendularne dojke, nužan je kosi ili potpuni lateralni položaj. U nekim slučajevima, naročito za pregled površinskih promjena, koristan je i sjedeći položaj pacijentice. Tokom pregleda je nužno primjenjivati različitu kompresiju dojki ultrazvučnom sondom često i uz istovremenu palpaciju okoline (6). To je neophodno za razumijevanje prikazanih promjena koje mogu odgovarati i artefaktima što je čest slučaj sa dorzalnom akustičnom sjenom Cooper ligamenata, reverberacijama u cistama, masnim inkluzijama u fibroznoj stromi. Postoji više pristupa u tehnici pregleda, a cilj svakoga je uočiti i ne "preskočiti" eventualne patološke promjene. Dojka se pregleda kvadrant po kvadrant u sagitalnoj i transverzalnoj ravni. Drugi način, koji je klinički primjereniji, je radijalni i antiradijalni način skeniranja sa mamilom u centru osi. Na taj način tkivo dojke skeniramo paralelno sa anatomskim poretkom režnjeva fibroglandularne strome, što značajno doprinosi boljoj vizualizaciji patoloških promjena (2,6). Šansa da se propusti eventualna patologija raste sa veličinom polja skeniranja i nepažnjom i nesistematičnošću ispitivača. To je i razlog da je mamografija zlatni standard u screeningu, a ne ultrazvuk. Međutim, ultrazvuk je efikasniji modalitet u skoro svemu osim u detekciji i analizi mikrokalciifikata u dojci (6). Pregled područja mamile i retromamilarnog prostora zahtijeva posebnu pažnju i anguliranje sonde u radijalnom pravcu uz korištenje različitog stepena kompresije. Tako se izbjegavaju artefakti u tom području koji su uzrokovani samom anatomskom građom mamile. Tokom pregleda, prvi zadatak radiologa je da uoči eventualno postojanje patoloških promjena. Ako promjene ne postoje, nalaz je negativan, a kod postojanja promjene prvi zadatak je precizna lokalizacija iste. U tu svrhu se koristi orijentacija kazaljke na satu. Međutim, prije svega treba navesti stranu na kojoj se promjena nalazi (desno ili lijevo), zatim

na koliko je sati i u kojem je kvadrantu (npr. na 5 sati u DLK lijevo), zatim na koliko je centimetara promjena od ruba areole, zatim na koliko je centimetara promjena duboko u odnosu na površinu kože i eventualno navesti položaj sonde (transversalno, sagitalno, radijalno, antiradijalno) kao i položaj pacijenta (ležeći, polukosi, kosi). Tek na tako sistematičan način možemo reći da smo pravilno lokalizirali eventualnu patološku promjenu u dojci. Nakon lokalizacije eventualne patologije, sljedeći zadatak radiologa je karakterizacija promjene.

ACR BI – RADS kategorizacija

ACR BI – RADS je akronim za American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. Radi se o standardiziranom načinu izvođenja i interpretiranja svih slikovnih metoda pregleda dojki pa i ultrazvuka koji je osmišljen od American College of Radiology.

ACR BI – RADS nam omogućava ujednačavanje terminologije opisa i kategoriziranja nalaza i tako unapređuje komunikaciju medicinskog osoblja uključenog u dijagnostiku i liječenje oboljenja dojki, a također i olakšava interpretaciju nalaza (13,14). U svrhu karakterizacije promjena u dojci potrebno je analizirati sve njihove osobine, a konačno mišljenje o promjeni se zasniva na najnepovoljnijem parametru (13,14,15).

ACR BI – RADS karakterizacija vezana za ultrazvuk počinje procjenom ehstrukture tkiva dojke koje može biti građeno pretežno od masnog tkiva, pretežno od žljezdanoga tkiva ali i mješovitoga tipa. Nakon toga se procjenjuju osobine promjena u dojci koje se po BI – RADS leksikonu nazivaju tvorbama. Tvorbe u dojci po obliku mogu biti ovalne, okrugle ili iregularne. Sljedeći parametar kojim se tvorbe karakterišu jeste njihova orijentacija u odnosu na površinu kože što je specifikum ultrazvučne dijagnostike. Po tome, tvorbe mogu biti paralelno ili vertikalno orijentirane.

Nakon toga se opisuju granice tvorbi koje su po BI – RADS-u jasne i oštre ili su pak neoštre. Rubovi neoštro ograničenih tvorbi mogu biti slabo diferencirani, angularni, undulirani, mikrobulirani i spikulirani. Nakon toga se opisuje tranzicijska zona, tj. mjesto prelaza između tvorbe i okoline koja može biti jasna ili pak nejasna. Potom se procjenjuje ehogenost tvorbi po kojoj je neka tvorba anehogena hiperehogena, hipoehogena ili pak izoehogena. Parametar poređenja ehogenosti je masno tkivo dojke (6). Nakon toga se procjenjuju akustički fenomeni koji mogu značiti postojanje stražnje akustične sjene ili pak dorzalne akcentuacije ehoa. Potom se procjenjuje okolno tkivo oko tvorbe i na samom kraju procjena eventualne vizualizacije mikrokalcifikata. Upotrebom BI – RADS leksikona nalaz

je terminološki standardiziran. Ultrazvučni nalaz mora biti jasan i koncizan i treba sadržavati: kratku anamnezu i klinički status pacijentice; uporedbu sa prethodnim nalazima; opis tehnike pregleda; analizu nađenih promjena i to: ehostruktura dojki, dimenzije i precizna lokalizacija nađenih promjena, opis promjena koristeći BI – RADS standardizirani leksikon (13,14,15). Nakon toga je potrebno uraditi uporedbu ultrazvučnog sa drugim nalazima (mmamografija, MRI), uraditi preciznu kategorizaciju promjene po BI –RADS-u i na kraju nalaz mora sadržavati preporuku za daljne postupke (kontrolni pregled, biopsija, operacija).

ACR BI – RADS kategorizacija za ultrazvuk je identična kao i za mamografiju i MRI pregled dojki i sadrži sljedeće kategorije:

- Kategorija 0 – potreban je pregled dodatnom metodom (MRI, mamografija, biopsija)
- Kategorija 1 – negativan nalaz
- Kategorija 2 – benigan nalaz
- Kategorija 3 – vjerovatno benigan nalaz
- Kategorija 4 – suspektan nalaz
- Kategorija 5 – visoko suspektan nalaz
- Kategorija 6 – patohistološki potvrđen malignitet

Maligno ili benigno – ultrazvučna diferencijacija

Primarni ciljevi ultrazvučnog pregleda dojki su:

- a) doći do dijagnostičke istine ako to klinički i mamografski nije bilo moguće,
- b) pronaći eventualne promjene koje su mamografski propuštene i
- c) izbjeći nepotrebne biopsije tvorbi koje su mamografski i klinički nejasne.

Kod karakterizacije promjena u dojci po BI – RADS-u je, pored lokalizacije i veličine tvorbi, obavezno analizirati oblik, rubove, orijentaciju, granice, ehogenost, posteriorne akustične fenomene, efekte na okolno tkivo, eventualne kalcifikacije i vaskularizaciju promjene. Postoje definisani ultrazvučni kriteriji maligniteta i benigniteta.

U čvrste kriterije maligniteta kod solidnih promjena u dojci se ubrajaju: spikuliranost rubova, šira okolna dezmozoplastična reakcija sa akustičnom sjenom i angulirane granice tvorbi. Umjereni kriteriji za malignitet su: hipoehogenost, mikrolobuliranost rubova i lezije koje su više nego šire (taller than wide lesions) dok su najmanje sigurni kriteriji maligniteta: duktalna ekstenzija, razgranatost promjene i kalcifikati (6).

Kriteriji po kojima se za neku promjenu može reći da je benigna su: čista ili većinska hiperehogenost promjene, eliptičan oblik – šira nego viša promjena sa tankom kontinuiranom hiperehogenom pseudokapsulom, kao i vrlo umjerena lobulacija rubova promjene (6). Međutim, solidni tumori, a naročito maligni pokazuju značajnu heterogenost, kako internodularnu tako i intranodularnu. Nerijetko na jednom dijelu tumor ima znake benigniteta dok na drugom dijelu pokazuje osobine maligniteta. Kod takvih promjena u karakterizaciji uvijek preovlađuje osobina koja je lošija, a u pravilu kriteriji za evaluaciju trebaju biti multipli, a ne pojedinačni. Neke rijede vrste invazivnih tumora, kao što su medularni i mucinozni karcinom, diferencijalno dijagnostički ultrazvučno mogu biti problematični jer često, naročito u početnim stadijima, mogu pokazivati osobine benigniteta (6,16). Za ultrazvučnu diferencijaciju su posebno zahtjevne sve izoehogene tvorbe, jer se jako teško uočavaju.

Kod ultrazvučne diferencijacije cističnih promjena u dojci osnovni zadatak je razlikovati simplex od complex, tj. kompliciranih cisti. Simplex ciste imaju jasne odlike benigniteta: anehogena, okrugla ili ovalna tvorba sa tankim ehogenim zidom i dorzalnom akcentuacijom ehoa i tankom rubnom postraničnom akustičnom sjenom. Odsustvo bilo kojeg od navedenih osobina isključuje postojanje simplex ciste, a dodatne osobine kao ehogeni sadržaj ili promjene uz zid ih kvalifikuju kao complex ili komplicirane ciste. Generalno govoreći, complex ciste su promjene sa malom mogućnošću maligne alteracije i najčešće su dio širokoga spektra fibrocističnih promjena. Iako vrlo rijetko, neke od complex cisti su i potencijalno maligne. Kriteriji suspektosti na intracistični malignitet su: deblje izoehogene septacije, muralni nodusi, postojanje fibrovaskularne peteljke i mikrocistični mikrolobulirani izgled (6,17). Intracistične neoplazme uključuju benigne i maligne intracistične papilarne lezije od kojih benigni papilomi predstavljaju 90% od svih promjena, dok su papilarni intracistični karcinomi zastupljeni sa oko 7%. Standard za dodatnu dijagnostiku je aspiraciona punkcija u svrhu citološke analize cističnoga sadržaja.

U slučaju dijagnostike papilarnih intracističnih proliferacija i njihove diferencijacije u smislu malignih papilarnih izraslina zlatni standard je vakum asistirana core biopsija širokom iglom od 9 ili 12 G (18,19,20). Diferencijalno dijagnostičke dileme mogu stvarati konglomerati mikrocisti u sklopu fibrocistične mastopatije koje je zbog mikrolobuliranih rubova, morfološki gledano, često teško diferencirati od DCIS (6). Infiltrirane complex ciste su česta patologija, a ultrazvučni kriteriji za dijagnostiku su ravnomjerno zadebljenje zida ciste, hiperemija zida i gusti intraluminalni sadržaj od upalnog detritusa. Complex ciste koje pripadaju BI-RADS 2 kategoriji obuhvataju: klaster simplex cisti, tanke ehogene septacije, ciste krečnog mlijeka, rubno kalcificirane ciste tipa “ljuska od jajeta”, punktififormne kalcifikacije u zidu ciste, masne ciste, ciste

mast-tečnost nivo, ciste sa holesterinskim kristalima i ciste kožnoga porijekla (17). Vrlo mali procenat cisti se ne mogu izdiferencirati ni najmodernijom opremom, pa je za diferencijaciju prema solidnim tvorbama potrebno uraditi aspiracionu citološku punkciju.

Ultrazvučna evaluacija regionalnih limfonoda

Pored veličine i histološkog gradusa tumora treći prediktivni faktor u prognozi malignoma dojke je status regionalnih limfnih čvorova (6). Prisustvo metastaza u regionalnim limfonodima je znak lošije prognoze i uglavnom je u direktnoj ovisnosti sa veličinom i histološkim gradusom tumora tj. veći tumori visokoga gradusa uglavnom daju metastaze u regionalne limfonode. Tri četvrtine limfne drenaže dojke je usmjereno u aksilarnu grupu limfonoda dok je samo medijalni dio usmjeren prema retrosternalnim limfonodima lociranim uz arteriu mammariu internu. Aksilarni limfonodi su lokacijski u odnosu na musculus pectoralis minor podijeljeni u tri grupe i to grupa I lateralno od pomenutog mišića, grupa II ispod malog i između velikog i malog grudnog mišića i grupa III medijalno i superiorno od malog grudnog mišića. Oko 28 % pacijentica imaju limfonode u samoj dojci koji su uglavnom locirani u gornjem vanjskom kvadrantu.

Širenje malignoma u aksilarnu grupu obuhvata prije svih nivo I gdje je obično lociran i tzv. "sentinel" tj. limfonod čuvar koji je lokacijski najbliži tumoru. Sentinel limfonod može biti lociran i u bilo kojem drugom dijelu dojke, prvenstveno oviseći od lokalizacije primarnog tumora. Detekcija i ekstirpacija "sentinel"-a u svrhu PH analize temelj je za odluku o operativnoj ekstirpaciji aksilarnih limfonoda jer negativan sentinel obično znači i odsustvo metastaza u aksilarnim limfonodima. Pri procjeni regionalnih limfonoda njihova unutarnja arhitektonika je od primarnoga značaja dok je veličina limfonoda od sekundarnoga značaja. Kriteriji suspektnosti patoloških promjena limfonoda vezanih za metastaze su: asimetrično zadebljan korteks, zaobljenost limfonoda uz reduciran ili potpuno nedostajući medijastinum, potisnut ili komprimiran hilus limfonoda kao i perinodalna invazija i patološka vaskularizacija limfonoda (21,22,23). Simetrično zadebljan korteks uz očuvan hilus je obično karakteristika upalno reaktivnih limfonoda. Izgled limfonoda se mijenja tokom života tako da i višestruko uvećan limfonod ne mora biti i patološki promijenjen naročito u slučaju masne infiltracije medijastinuma što se često vidi kod postupalno izmijenjenih limfonoda.

Interventne procedure pod kontrolom ultrazvuka

Uprkos svim tehničkim unapređenjima savremene radiološke opreme veliki je broj morfoloških promjena u dojci koje zahtijevaju dodatnu evaluaciju. Radiolog je, nakon što je uočio promjenu, istu dužan precizno okarakterisati. Ako dostupnim neinvazivnim metodama nije realno odrediti prirodu patomorfološke promjene u dojci, neophodna je invazivna dijagnostika pod kontrolom ultrazvuka. Generalno govoreći, metoda izbora za dijagnostiku solidnih promjena je patohistološka verifikacija core iglenom biopsijom (6,18,19). To je minimalno invazivna metoda kada se pod kontrolom ultrazvuka u promjenu ulazi sa specijalno konstruisanom iglom (najčešće je to igla od 14 G) i za PHD analizu se uzimaju cilindri tkiva tvorbe od interesa. Core iglena biopsija je pouzdana alternativa otvorenoj hiruškoj biopsiji (18). Nakon obrade iglom uzetih cilindara tkiva u patološom laboratoriju specijalista patolog iz tako malih uzoraka tkiva može dati tačnu patohistološku dijagnozu promjene. Ako se radi o malignom tumoru moguće je iz istih uzoraka odrediti i histološki gradus tumora kao i njegov imunohistohemijski profil i to: ER, PgR, HER 2 i Ki 67 (18,19). Nakon toga, upotrebom drugih dijagnostičkih modaliteta (RTG, CT, MRI, UZ) radiolog može odrediti kompletan staging malignog oboljenja i potom pacijenta detaljno prezentirati stručnom konziliju za oboljenja dojke.

Za razliku od core iglene biopsije koja je zlatni standard dijagnostike solidnih promjena u dojci citološka aspiraciona punkcija je metoda dijagnostike tečnih kolekcija, a naročito complex cisti (6,18). Ni tada citološka aspiraciona punkcija nije zlatni standard dijagnostike nego je više orjentaciona metoda. Razlog toga je da je precizna evaluacija eventualnih promjena u zidu complex ciste osim otvorenom hiruškom ekscizijom moguća jedino vaakum asistiranom core biopsijom širokom iglom od 9 ili 11 G i obaveznom patohistološkom kvalifikacijom istih (18,19). Dakle za preciznu dijagnostiku patohistološka kvalifikacija promjena u dojci je imperativ dok je citološka analiza samo od orjentacione vrijednosti. Za preciznu evaluaciju mikrokalcifikata vizualiziranih ultrazvukom potrebna je korelacija sa mamografskom slikom, a nakon toga i PH kvalifikacija i to vakuum asistiranom core iglenom biopsijom širokom iglom od 9 ili 11 G (18,24). Ultrazvuk danas koristimo i za izvođenje drugih interventnih procedura kao što su drenaža tečnih kolekcija u dojci, markiranje i lokalizaciju nepalpabilnih promjena žicom i klipsama a, u zadnje vrijeme, i za radiofrekventnu ablaciju malignih promjena u dojci (24,25).

Literatura

1. Sohn Christof, Blohmer Jens U., Hamper Ulrike M. Breast ultrasound – a systematic approach to technique and image interpretation. 1999 ; Thieme
2. Dempsey PJ. The history of breast ultrasound. J Ultrasound Med 2004; Jul.23(7): 887-94
3. Leucht Dagmar, Madjar Helmut. Teaching atlas of breast ultrasound 1996; second edition. Thieme
4. Kornecki A. Current status of breast ultrasound. Can Assoc Radiol J. 2011; Feb;62(1):31-40
5. Mesurolle B., Helou T., El-Khoury M., Edwardes M., Sutton EJ., Kao E. Tissue harmonic imaging, frequency compound imaging and conventional imaging: use and benefit in breast sonography. J Ultrasound Med 2007 (26):1041-1051
6. Stavros AT. Breast ultrasound. 2004; Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia
7. Delorme S., Zuna I., Huber S., Albert B., Bahner ML, Junkermann H., Kaick G. Colour Doppler sonography in breast tumours: an update. Eur.Radiol. 1998; 8:189-193
8. Schroeder RJ., Bostanjoglo M., Rademaker J. Role of power Doppler Techniques and contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions. Eur Radiol. 2003; 13:68-79
9. Scaperrotta G., Ferranti C, Costa C., Mariani L., Marchesini M., Suman L. et al. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. Eur Radiol. 2008; 18: 2381-2389
10. Fleury Eduardo FC, Rinaldi Jose F, Piato S, Fluery Jose Carlos, Rovenda Decio Junior. Appearance of breast masses on sonoelastography with special focus on the diagnosis of fibroadenomas. Eur Radiol. 2009; 19: 1337–1346
11. Cho Naria, Moon Woo Kyung, Chang Jung Ming, Yi Ann, Koo Hye Ryoung, Park Jeong Seon et al. Sonoelastographic lesion stiffness: preoperative predictor of the presence of an invasive focus in nonpalpable DCIS diagnosed at US-guided needle biopsy. Eur Radiol. 2011; 21:1618 -1627
12. Krmpotić – Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada 2001:205
13. American College of Radiology. Illustrated breast imaging reporting and data system (BI – RADS). 4 th edn 2003, ACR, Reston
14. Obenauer S, Hermann KP., Grabbe E. Applications and literature review of the BI – RADS classification. Eur.Radiol 2005; 15:1027-1036
15. ACR ACoR 2006; ACR Practice guidelines for performance of a breast ultrasound examination. Reston (VA): American College of Radiology

16. Berg WA, Birdwell RW, Gombos EC, Wang S, Parkinson B, Raza S et al. Diagnostic Imaging Breast. 2006; Amirsys
17. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic –pathologic correlation. Radiology 2003; 227:183-191
18. Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. Eur Radiol. 2007; 17:581 : 588
19. Schueller G, Schueller – Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. Eur Radiol. 2008; 18: 1761–1773
20. Drew Philip, Cawthorn Simon, Michell Michael. Interventional ultrasound of the breast. Informa Healthcare. 2007.
21. Youk Ji Hyun, Kim Eun-Kyung, Kimet Min Jung, Kwak Jin Young, Son Eun Ju. Performance of hand-held whole-breast ultrasound based on BI-RADS in women with mammographically negative dense breast. Eur Radiol. 2011; 21: 667-675
22. Tateishi T, Machi J, Feleppa EJ et al. In vitro B-mode ultrasonographic criteria for diagnosing axillary lymph node metastasis of breast cancer. J Ultrasound Med 1999 ; 18:349 -356
23. Yang WT, Ahuja A, Tang A., Suen M., King W., Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymphnode metastases in breast cancer. J Ultrasound Med. 1996;15:241-246
24. Helbich T.H., Watzek W., Fuchsjager W.H. Stereotactic and ultrasound guided breast biopsy. Eur Radiol. 2004; 14:383-393
25. Fornage B.D., Sneige N., Ross M.I., Mirza A.N., Kuerer H.M., Edeiken B.S. et al. Small (<or=2 cm) breast cancer treated with US –guided radiofrequency ablation: feasibility study. Radiology 2004; 231:215-224

DA LI JE MRI STANDARD RADIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE?

*Vanesa Bešlagić**

Apstrakt

Magnetna rezonanca je metoda najveće senzitivnosti u detekciji karcinoma dojki. Specifičnost magnetne rezonance se bitno povećava znalačkim korištenjem svih podataka koje MR mamografija daje, i tako smanjuju nepotrebne biopsije i ekscizije. Najznačajnije indikacije za MRI su: predoperativni lokalni stejdžing, diferencijacija ožiljnog tkiva i recidiva, skrining visokorizične populacije, nepoznati primarni karcinom, evaluacija implantata, problemski slučajevi neriješeni konvencionalnim dijagnostičkim metodama mamografijom i ultrazvukom, procjena terapijskog odgovora neoadjuvantne kemoterapije. Neophodni tehnički uslovi izvođenja ove metode su jačina magnetnog polja od 1-3 Tesla, obostrane zavojnice za dojku, odgovarajući protokol i postprocesing. U komparaciji sa konvencionalnim metodama, kao što su mamografija i ultrazvuk, senzitivnost magnetne rezonance je veća i omogućava ne samo morfološku nego i funkcionalnu karakterizaciju lezije. Ipak, korištenjem svih dijagnostičkih modaliteta: mamografije, ultrazvuka i MRI, dobiva se najveći broj informacija, a time i dijagnostička procjena lezije najveće tačnosti.

Ključne riječi: *karcinom dojke, magnetna rezonanca dojki, mamografija, ultrazvuk.*

* Klinika za radiologiju, KCU Sarajevo

Uvod

Nekoliko je osnovnih ciljeva u dijagnostici bolesti dojke. Kod simptomatskih žena to je isključiti karcinom dojke ili druga oboljenja koja zahtijevaju neposredni tretman. Kada je malignost potvrđena, dijagnostičke procedure omogućavaju predoperativnu procjenu i odabir odgovarajućeg terapijskog pristupa. Kod neoadjuvantne kemoterapije procjenjuje se terapijski odgovor. Kod asimptomatskih žena cilj je detekcija karcinoma u što ranijem stadiju i posljedično bolje preživljenje. Imidžing dojke omogućava evaluaciju implantata i stranog materijala unutar dojke, kao što su markeri, operativni materijal. Magnetna rezonanca dojke može se koristiti u ostvarenju svih pomenutih ciljeva (1,2).

U zadnje tri decenije magnetna rezonanca ima sve širu kliničku aplikaciju, od eksperimentalne tehnike postala je obavezan klinički modalitet. Mamografija je i dalje najčešće korištena metoda kako u skriningu tako i u predoperativnoj procjeni karcinoma dojke. Ipak, magnetna rezonanca postaje sve važniji modalitet u detekciji i predoperativnoj procjeni karcinoma dojke (1,2,3).

Cilj magnetne rezonance je što pouzdanije procijeniti bilo koju leziju dojke. Do sada uvijek se koristi kao dodatna metoda standardnim dijagnostičkim procedurama: kliničkom pregledu, mamografiji i ultrazvuku. Senzitivnost magnetne rezonance dojki je vrlo visoka, specifičnost kao kod svih metoda dijagnostike dojke zavisi od brojnih faktora kao što su znanje i iskustvo radiologa, adekvatne tehnike i pravilnog odabira pacijenata.

Visoka senzitivnost magnetne rezonance u detekciji karcinoma dojke čini mogućim dijagnostiku karcinoma dojke promjera i od 3 mm sa visokim stepenom tačnosti. Razumno je očekivati da MRI dojke može signifikantno smanjiti mortalitet od karcinoma dojke. Povećanje kvaliteta dijagnostičkih informacija dobivenih MRI opravdava veću cijenu koštanja ove metode u komparaciji sa mamografijom i ultrazvukom (2).

Tehnički zahtjevi

Minimalni zahtjevi primjerenog pregleda dojki magnetnom rezonancom su: jačina magnetnog polja od 1-3 T (najčešće 1,5 T), bilateralne zavojnice za dojku, imobilizacija dojki zbog redukcije artefakata kretanja, odgovarajuća prostorna i temporalna rezolucija. Sekvence su T1W GE, T2W SE, TSE ili IR sekvence. Prostorna rezolucija debljina sloja 4mm ili manje. Temporalna rezolucija je 2,5 min po sekvenci ili manje. FOV je 300-350 mm, matriks najmanje 256x256, bolje 512x512. MRI dojki zahtijeva aplikaciju paramagnetnog kontrastnog sredstva.

Ranije studije su pokazale da MRI bez kontrastnog sredstva nema dijagnostičke vrijednosti. Koristi se kontrastno sredstvo koje sadrži gadolinium, administracija je putem kubitalne vene, 0,1 ml/ kg tjelesne težine za dvodimenzionalnu tehniku, 0,1-0,2 ml./kg za trodimenzionalnu tehniku. Dinamička procjena uključuje jedno prekontrastno i najmanje dva postkontrastna mjerenja (1,3,4).

Prihvat kontrastnog sredstva premenopausalnih žena zavisi od faze menstrualnog ciklusa. Optimalno vrijeme pregleda je između 5 i 12 dana ciklusa. Orijentacija slojeva je transverzalna, koronarna i sagitalna. Dokumentacija pregleda obavezno uključuje: prekontrastnu T1W sekvencu, ranu T1W postkontrastnu sekvencu, ranu T1W postkontrastnu subtrakciju, T2W sekvencu, prikaz krivulje. Interpretacija nalaza zahtijeva korištenje ACR BI-RADS MRI leksikona. MR pregledi bi se trebali obavljati u instituciji koja može ponuditi biopsiju pod kontrolom magneta (1,5,6).

MR sekvence

Konvencionalni MRI dojke počinje sa nekontrastnom T2W ili T1W sekvencom.

Kod T2W sekvence lezije koje sadrže vodu ili edematozne promjene daju povećanje intenziteta signala. U najvećem broju slučajeva karcinom ne daje povećanje intenziteta signala, tako da ova sekvenca nije korisna u razlikovanju benignih od malignih lezija.

Najčešće korištena je T1W dinamična kontrastna sekvenca. Izraz “dinamična” se upotrebljava jer se prvo izvodi prije aplikacije kontrasta, a potom nekoliko puta nakon davanja kontrasta (1,3,7).

T1W 3D ili 2D sekvenca se izvodi prije davanja kontrasta i potom najbrže moguće 5-7 minuta nakon intravenozne bolus aplikacije kontrasta koje sadrži gadolinium.

3D sekvenca omogućava jači T1 kontrast i tanje slojeve od 2D, dok 2D sekvenca ima manje artefakata kretanja. Obje sekvence se mogu izvoditi sa i bez supresije masti. Najčešće korištena orijentacija slojeva je aksijalna i koronarna.

Maksimalna opacifikacija kontrastnim sredstvom karcinoma dojke javlja se unutar 2 minuta nakon aplikacije. Vrijeme akvizicije je kratko, tako da omogućiti 60-120 s po akviziciji volumena. Ovo obezbjeđuje detaljnu morfološku analizu tumora, samo u ranoj postkontrastnoj fazi, kontrast između karcinoma i fibroglandularnog tkiva je optimalan. Dobro vaskularizirani tumor dojke pokazuje brži prihvat kontrastnog sredstva od okolnog tkiva (1,8).

Tumori mogu dati nizak intenzitet signala (fenomen brzog ispiranja “wash out”) i do 2-3 minute nakon aplikacije kontrastnog sredstva, dok okolno tkivo može

i dalje zadržavati kontrast. Dinamične sekvence zahtijevaju najmanje tri mjerenja, jedno prije i dva poslije aplikacije kontrasta. Jedno aproksimativno nakon 2 minute, da se pokaže maksimalni prihvat kontrasta i u kasnoj fazi radi procjene, da li se lezija nastavlja opacificirati kontrastom, pokazuje plato ili brzo ispiranje kontrasta (wash-out fenomen).

MRI dojke treba omogućiti detekciju lezije dijametra 5mm, tako da veličina vokseli ne smije prelaziti 2,5 mm niti u jednom pravcu. Morfološka procjena se može izvoditi na kontrastnoj slici sa supresijom masti. Ipak, signal ostatnog masnog tkiva (hiperintenzan na T1W sekvenci) otežava interpretaciju, tako da se preporučuje subtrakcija. Subtrakcijom se suprimira signal masnog tkiva koje se gotovo ne opacificira kontrastom. Kada se izvodi subtrakcija, supresija masti nije potrebna i čak se ne preporučuje (1,2).

MRI evaluacija

MRI evaluacija uključuje morfološke i dinamske kriterije. Dijagnostička interpretacija nalaza zahtijeva korištenje ACR BI-RADS MRI leksikona. Prvi korak u interpretaciji je odrediti da li se prema ACR BI-RADS MRI leksikonu radi o: a) masi, b) području imbibicije kontrastnim sredstvom koje ne zadovoljava kriterije mase i c) fokusu. U komparaciji sa mamografijom i ultrazvukom dojki, dinamički MRI daje ne samo morfološka, nego i funkcionalna svojstva kao što su tkivna perfuzija i kinetske karakteristike. Procjena kinetskih značajki lezije je moguća bilo vizuelnom procjenom dinamičkih imidža-slika ili mjerenjem intenziteta signala u malom regionu lezije i određivanjem kinetske krivulje (krivulja odnosa vrijeme/intenzitet signala). Rana faza opacificacije kontrastnim sredstvom prikazana je početnim dijelom kinetske krivulje, u toku prvog do drugog minuta dinamske akvizicije. Pokazuje brzinu i stepen opacificacije koja može biti spora, srednje vrijednosti ili brza. Odložena faza opacificacije je u stvari netačan termin jer opisuje promjenu intenziteta signala koja se javlja neposredno po ranom porastu intenziteta i tri minuta nakon injekcije kontrasta. Nakon ranog porasta intenzitet signala može se: a) smanjiti i dati krivulju brzog ispiranja tzv. (wash out curve), b) dati oštro svinuće sa platom poslije toga, c) nastaviti da raste nakon rane faze sa perzistentnom opacificacijom do odložne postkontrastne faze (1,9,10,11).

Glavna razlika je da kod krivulje tipa 2 (plato) i 3 (washout – brzo ispiranje) maksimalna opacificacija se postiže rano unutar prva dva minuta. Ovakva krivulja je prisutna kod najvećeg broja invazivnih karcinoma. Kod perzistentne krivulje (tip 1) rast opacificacija se nastavlja do odložne postkontrastne faze i karakteristika je većine benignih lezija (1,10).

Indikacije za MRI

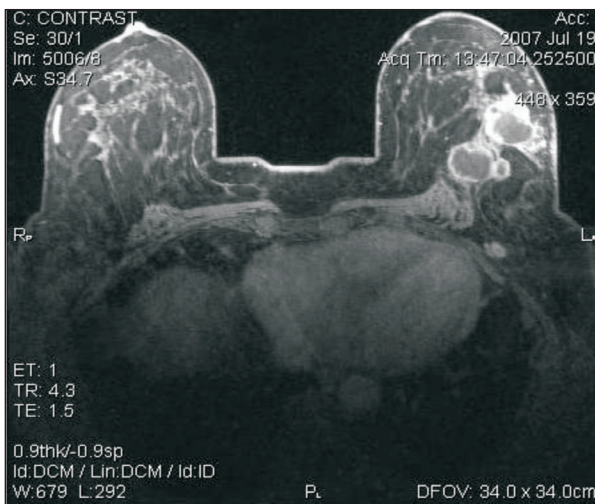
Nejasni slučajevi nakon konvencionalnih dijagnostičkih metoda

Senzitivnost MRI dojke je najveća u poređenju sa ostalim dijagnostičkim metodama. Kada je nakon konvencionalnih dijagnostičkih modaliteta nalaz nejasan, MRI dojki može dati definitivnu dijagnostičku procjenu. Uglavnom negativan MRI dojki isključuje malignost. Kod mikrokalcifikata MRI ne može isključiti malignost.

Nakon operativnog zahvata zbog malignosti magnetna rezonanca pomaže u diferenciranju ožiljnog tkiva od recidiva. Ovaj modalitet je od posebne koristi kod mamografski denznih dojki (1,3,12).

Preoperativna procjena

Tumori dojke mogu biti solitarni i jasno prikazani mamografijom i ultrazvukom, ali i dimenzijski netačno procijenjeni ovim metodama, pogotovo kada se radi o tumorima većim od 2 cm. Tumorska veličina invazivnih karcinoma na MRI uglavnom odgovara veličini patološkog supstrata. DCIS lezije se magnetnom rezonancom često pokazuju većim. U 25% slučajeva tumor je multifokalan, a u 20% slučajeva multicentričan. Neodgovarajuća procjena tumorske veličine, propust otkrivanja dodatnih fokusa može rezultirati pozitivnim resekcionim marginama ili ranom recidivu. Nekoliko studija je pokazalo da se hirurški zahvat mijenja kod 20% to 30% od svih pacijentica kod kojih je učinjen preoperativni MRI dojki. Promjene su bile najveće kod pacijentica sa tumorom većim od 4 cm i lobularnim karcinomom i denznim dojkama. Preoperativni MRI se preporučuje kod svih pacijentica sa histološki dokazanim karcinomom dojke, posebno kod denznih dojki, te invazivnog lobularnog karcinoma (13,14,15,16,17).



Slika 1. Preoperativna procjena duktalnog karcinoma



Slika 2. Preoperativna procjena lobularni karcinom

Evaluacija terapijskog odgovora kod neoadjuvantne kemoterapije

MRI je superioran u evaluaciji terapijskog odgovora neoadjuvantne kemoterapije u komparaciji sa kliničkim pregledom, mamografijom, ultrazvukom i predstavlja metodu izbora. Kod neoadjuvantne kemoterapije prvi MRI se treba učiniti prije početka terapije. Drugi MRI pregled kojim se procjenjuje efekat kemoterapije potrebno je učiniti polovinom terapije. Treći MRI pregled se provodi po završetku terapije zbog procjene rezidualne bolesti.

Nekoliko studija je poredilo mogućnosti kliničkog pregleda, mamografije, ultrazvuka i MRI u evaluaciji terapijskog odgovora. Ove studije su pokazale da MRI dimenzije nakon terapije najbolje odgovaraju patološkom nalazu. Ipak magnetnom rezonansom ne mogu se otkriti mali rezidualni fokusi, potpun radiološki odgovor nije dokaz potpunog patološkog odgovora, te je resekcija tumorskog ležišta neophodna (1,3,18).

Nepoznati primarni tumor

Kod nepoznatog primarnog tumora metastaze su dijagnosticirane, ali ne i lokalizacija primarnog tumora. Metastaze su najčešće prisutne u aksilarnim limfonodima, supraklavikularnim limfonodima, kostima, jetri, mozgu ili plućima. Podaci iz literature pokazuju da i u do 50% slučajeva sa urednim mamografskim nalazom, MRI dokaže tumorsku leziju. U slučaju metastatskih aksilarnih limfonoda Oral i saradnici su pokazali da se taj procent penje do 75%-85% slučajeva. Sa MRI dojke planira se optimalni terapijski pristup (1, 18,19).

Procjena postoperativne dojke

Indikacije za MRI dojke nakon operativnog zahvata su:

1. Evaluacija rezidualne bolesti nakon pozitivnih tumorskih margina;
2. Metod evaluacije kod sumnje na recidiv bilo kliničkim pregledom, mamografijom ili ultrazvukom;
3. Skrining kod pacijentica gdje je učinjen hirurški zahvat sa očuvanjem tkiva dojke.

Mada se preoperativna procjena MRI preferira u odnosu na MRI nakon operativnog zahvata, može se učiniti kada su tumorske margine pozitivne. Morakkabati i saradnici su pokazali da su postradijacione promjene prisutne i do tri mjeseca nakon iradijacije ne smanjuju tačnost MRI u identifikaciji rezidualnog tumora ili/i recidiva (1,3,20).

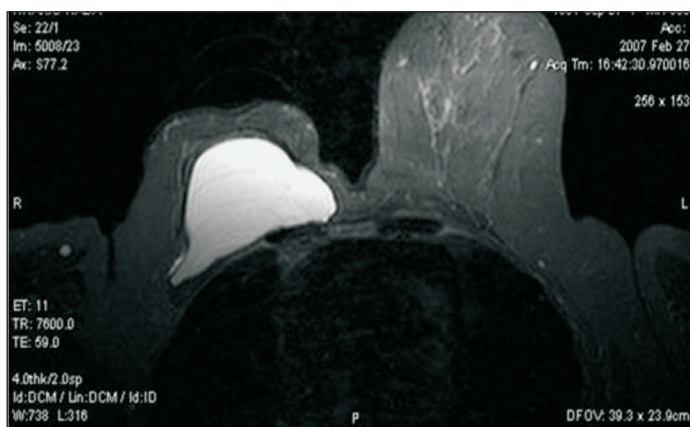
MRI skrining

Visoka senzitivnost za karcinom čini magnetnu rezonancu poželjnom skrining tehnikom. Senzitivnost u detekciji karcinoma dojke kod populacije visokog rizika je između 71%-100% za MRI, a za mamografiju od 16–40%. Specifičnost je u rasponu od 81 do 99% za MRI i 93 do 99% za mamografiju, što pokazuje veći stepen detekcije tumora magnetnom rezonancom, ali i veći stepen povratnih pregleda, a to komplikuje MRI skrining.

Nije jasno kada početi sa skriningom. Kod pacijentica sa najvećim rizikom trideset godina se smatra primjerenom dobi. Kod porodica gdje se karcinomi javljaju u mlađoj dobi, skrining treba početi ranije. Dužina skrininga također nije definisana. U bilo kojoj dobi senzitivnost za karcinom dojke magnetne rezonance je veća u odnosu na mamografiju (1,3,9).

Procjena implantata

MRI se koristi u evaluaciji implantata, bilo da se radi o augmentaciji ili rekonstrukciji nakon kirurškog zahvata zbog karcinoma. MRI je modalitet najveće tačnosti u procjeni integriteta implantata. Senzitivnost za rupturu je između 80 i 90%, specifičnost je 90%, senzitivnost mamografije je aproksimativno 25% (1,21).



Slika 3. Procjena implantata

MRI vođena biopsija i lezijska lokalizacija

Povećanjem indikacija za pregled magnetnom rezonancom povećava se broj detektovanih lezija koje su niti palpabilne, niti vidljive konvencionalnim dijagnostičkim tehnikama. Brojne magnetnom rezonancom otkrivene lezije mogu se naći naknadnim pregledom ultrazvukom i potom učiniti biopsija pod kontrolom ultrazvuka. Određen broj lezija je vidljiv isključivo MRI. U ovakvim slučajevima neophodna je biopsija i lokalizacija lezije pod kontrolom MRI.

Zaključak

U toku zadnje tri decenije magnetna rezonanca je postala obavezan sastavni dio dijagnostike bolesti dojke. Od eksperimentalne tehnike prerasla je u rutinski klinički modalitet. U komparaciji sa konvencionalnim dijagnostičkim metodama kao što su mamografija i ultrazvuk, MRI je modalitet najveće senzitivnosti u detekciji karcinoma dojke, sa prikazom kako morfoloških tako i funkcionalnih svojstava lezije. Specifičnost zavisi od brojnih faktora, kao što su znanje i iskustvo radiologa, primjena adekvatne tehnike i pravilan odabir pacijenata. Kada se koriste sve informacije koje MRI daje, specifičnost metode se znatno povećava, što omogućava vrlo preciznu karakterizaciju lezije. Komparacija sa prethodnim modalitetima mamografijom i ultrazvukom doprinosi tačnosti definitivne diagnoze.

Literatura

1. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 2008; 18:1307-1318.
2. Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009; 1-2
3. Van Goethem M, Tjalma W, Schelfout K, Verslegers I, Biltjes I, Parizel P. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32:901-910.
4. Rausch DR, Hendrick E. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on your 1.5-T system. *Radiographics* 2006; 26:1469-1484.
5. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J.* 2005; 11:236–241.
6. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology.* 1997; 203:137–144.
7. Kelcz F. Quantitative Assessment of T2 Imaging information in differential diagnosis of enhancing breast lesions. *Eur Radiol* 16. 2006; (Suppl 5):E51–E53.
8. Veltman J, Stoutjesdijk M, Mann R, Huisman HJ, Barentsz JO, Blickman JG et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: the value of pharmacokinetic parameters derived from fast dynamic imaging during initial enhancement in classifying lesions *Eur.Radiol.* 2008; 18:1123-1133.
9. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology.* 2006 238:42–53.
10. American College of Radiology (2003) BI-RADS(r) — MRI. BI-RADS (r) Atlas. 1 ed. Reston: American College of Radiology
11. Schnall M, Orel S (2006) Breast MR imaging in the diagnostic setting. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 14:329–337.
12. Mann RM, Veltman J, Barentsz JO, Wobbes T, Blickman JG, Boetes C. The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumour extent in invasive lobular carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 14. 2007 EPUB ahead of print. DOI 10.1016/j.ejso.2007.04.020.
13. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004; 233:830–849.

14. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003; 98:468–473.
15. Del Frate C, Borghese L, Cedolini C, Bestagno A, Puglisi F, Isola M, et al. Role of pre-surgical breast MRI in the management of invasive breast carcinoma. *Breast*. 2007; 16(5):469–481.
16. Hollingsworth AB, Stough RG. Preoperative breast MRI for locoregional staging. *J Okla State Med Assoc*. 2005; 99:505–515.
17. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003; 98:468–473.
18. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 72:145–152.
19. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology*. 1999; 212:543–549.
20. Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Schild HH, Kuhl CK. Breast MR imaging during or soon after radiation therapy. *Radiology*. 2003; 229:893-901.
21. Holmich LR, Vejborg I, Conrad C, Sletting S, McLaughlin JK. The diagnosis of breast implant rupture: MRI findings compared with findings at explantation. *Eur J Radiol*. 2005; 53:213-225

PATOLOŠKI I BIOLOŠKI MARKERI KARCINOMA DOJKE – PROGNOSTIČKI I PREDIKTIVNI ZNAČAJ

*Nurija Bilalović**

Abstract

Breast cancer, even at an early stage, is a heterogeneous disease in which the presence of alterations in molecular mechanisms affecting tumor growth, progression and metastatic potential limit the prognostic value of the TNM (tumor, nodes and metastases) system. However, in contrast to other malignancies, breast cancer is potentially curable because of the existence of effective treatment modalities and favorable clinical or pathobiological tumor features. Thus, the major challenge for physicians is to accurately define risk profiles for individual patients at the initial diagnosis (prognostic assessment) and to identify appropriate optimal locoregional and systemic treatment modalities (prediction of treatment response). The identification of patients at a very-low risk of relapse, potentially curable with only loco-regional therapy, and of those at a high risk, who need aggressive treatments, and the selection of systemic adjuvant therapy are based on prognostic and predictive factors. For breast cancer, at present, the accepted prognostic and predictive factors include patient characteristics that are disease-independent (such as age), patient characteristics that are disease related (such as tumor size, axillary lymph node status, and standardized histological grade), and biological tumor features

Prognostic factors, although not specific predictors of response to a therapy, can be used for appropriate treatment selection of patients with malignancies; those patients who have an extremely good prognosis after tumors excision may not warrant toxic adjuvant therapies which themselves carry a significant morbidity, but those with a poor prognosis may benefit from an aggressive adjuvant approach. Identifying the

* OJ Klinička patologija i citologija, KCU Sarajevo

prognostic features of an invasive breast carcinoma for these reasons is particularly important as the disease has a markedly variable course; a group of women with “curable” carcinomas who do not receive significant benefit from adjuvant therapy can be identified, whilst others will succumb relatively rapidly to the disease.

Keywords: *breast cancer, prognostic factors, predictive factors, outcome*

Apstrakt

Rak dojke, čak u ranoj fazi, je heterogena bolest sa promjenama na molekularnoj razini koje utječu na rast, progresiju i metastatski potencijal tumora. Za razliku od drugih malignih bolesti, rak dojke je potencijalno izlječiv zbog postojanja učinkovitih lijekova i povoljnih kliničkih ili patološko-bioloških tumorskih parametra. Stoga je glavni izazov za liječnike tačno definirati profile rizika (prognostičke parametre), te identificirati odgovarajuće optimalne regionalne i sistemske modalitete liječenja (odnosno predvidjeti odgovor na terapiju).

Identifikacija bolesnika niskog rizika za pojavu relapsa, potencijalno izlječivih loko-regionalnom terapijom i onih sa visokim rizikom, kojima je neophodan agresivni tretman, uz izbor sistemske adjuvantne terapije se temelji na prognostičkim i prediktivnim faktorima.

Za rak dojke, prihvatni prognostički i prediktivni faktori uključuju karakteristike koje su bolest neovisne (kao što su dob) i koje su bolesti povezane (kao što su veličina tumora, status limfnih čvorova, standardizirani histološki stupanj tumora) i biološke značajke tumora.

Prognostički faktori, iako nespecifični prediktori odgovora na terapiju, mogu se koristiti kao izbor odgovarajućeg tretmana pacijenta koji imaju izuzetno dobru prognozu i, nakon ekscizije tumora, ne mogu opravdati toksičnost adjuvantne terapije koja nosi značajan morbiditet, za razliku od onih sa lošom prognozom koji mogu imati koristi od agresivne adjuvantne terapije. Iz ovih razloga identificiranje prognostičkih parametara invazivnog karcinoma dojke je osobito važno.

Ključne riječi: *karcinom dojke, prognostički faktori, prediktivni faktori, ishod*

Uvod

Invazivni rak dojke je skupina malignih epitelnih tumora koje odlikuje invazija okolnog tkiva i izražena sklonost metastaziranja na različitim mjestima. Za razliku od drugih malignih bolesti, rak dojke je potencijalno izlječiv zbog postojanja učinkovitih terapijskih modaliteta i povoljnijih kliničkih ili bioloških odlika tumora. Rak dojke jeste jedan od najčešćih malignoma koji pogađa ljudsku populaciju.

Iako je incidencija raka dojke u porastu, smrtnost od raka dojke se smanjuje, osobito u industrijaliziranim zemljama. Tijekom posljednja dva desetljeća stopa smrtnosti je značajno opala, prvenstveno zbog rane upotrebe adjuvantne sistemske terapije kao i otkrivanje tumora u ranijoj fazi. (1, 2) Uporište u liječenju bolesnika s lokaliziranom bolesti je kirurška ekscizija, uz eksciziju limfnog čvora stražara sa ili bez zračenja. Neki pacijenti dobivaju neoadjuvantnu kemoterapiju ili hormonsku terapiju prije ekscizije tumora. Ostale mogućnosti liječenja uključuju adjuvantnu kemoterapiju, hormonsku terapiju ili terapiju monoklonskim antitijelima s primarnim ciljem uklanjanja ili odgađanja kasnije pojave klinički okultne mikrometastaze.

Prognostički i prediktivni marker

Kako bi se pružila optimalna preporuka liječenja bolesnika s ranim stadijem raka dojke, nužno je tačno odrediti temeljni rizik od recidiva bolesti i odabrati terapiju na koju će pacijent vjerojatno odgovoriti. Prognostički faktori su oni koji predviđaju mogući rizik od recidiva raka dojke ili smrti od raka dojke nakon primarne operacije. Prediktivni faktori su oni koji razlikuju pacijente koji će više ili manje vjerojatno imati odgovor kod određene terapije. Status limfnih čvorova, veličina tumora, histopatološke značajke, uključujući vrstu, gradus i status hormonskih receptora su prihvaćeni prognostički faktori raka dojke (Tabela 1).

Prognostički faktori raka dojke
– Aksilarni status limfnih čvorova
– Veličina tumora
– Limfna / vaskularna invazija
– Dob pacijenta
– Histološki gradus
– Histološki podtipovi (npr. duktalni, koloidni [mucinozni], papilarni)
– Odgovor na neoadjuvantnu terapiju
– Estrogen receptor / progesteron receptor status
– Her2/neu gen

Status hormonskih receptora je vrlo snažan predictor odgovora na hormonalne terapije. Međutim, trenutno prihvaćeni, prognostički prediktivni faktori imaju manjkavost tako da se kontinuirano traže novi faktori koji mogu pokazati koristi od određene terapije. Neki faktori, kao što su estrogen receptor/ progesteron receptor (ER/PR) status i HER2/neugen su prognostički i prediktivni.

U retrospektivnim analizama je analizirano mnoštvo faktora i broj prognostičkih i prediktivnih faktora je enormno porastao tijekom posljednjih nekoliko godina. Često su ove analize imale veliki broj bolesnika ali i ograničenu statističku snagu. Osim toga, studije često nisu potvrdile početne rezultate preliminarnih izvještaja. U drugim slučajevima, studije su pokazale da noviji markeri nisu bili neovisni prediktori ishoda u odnosu na već poznate i moćne prognostičke markere, kao što su status limfnih čvorova, veličina tumora, ili hormonski status, s kojima su drugi negativni prognostički faktori često bili povezani.

Rak dojke je heterogena bolest i postojeće klasifikacije nisu u potpunosti povezane sa raznolikim kliničkim tijekom bolesti. Histološki tip tumora, veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, estrogen receptor (ER) i HER-2 receptor status imaju utjecaj na prognozu i vjerojatnost mogućeg odgovora na sistemsku terapiju a također imaju i prediktivnu vrijednost. Ove kliničke varijable mogu se kombinirati u modelu multivarijantnog ishoda predviđanja modela, kao Nottinghamski prognostički indeksi i adjuvantni Model ranog raka dojke (3,4). Međutim, značajna varijabilnost u ishodu bolesti unutar svake kategorije rizika znači da ishod predviđanja ne može uključiti sve moguće varijable bolesnika oboljelih od raka dojke. Različiti klinički tijek bolesnika sa histološki identičnim tumorima mogu biti rezultat molekularne razlike.

Tijekom proteklih 30 godina, brojni potencijalni prognostički faktori koji se odnose ili ukazuju na biološke procese su opsežno istraživani. Poboljšanja u poznavanju biologije raka, zajedno s dostupnošću novih tehnoloških metoda, je proizvelo nove faktore koji se odnose na gene i analize proteina. Dakle, detaljna molekularna analiza raka može dati informacije o prognozi i predviđanju. Proteomski i profili genske ekspresije se razmatraju kao dijagnostički alati i oni mogu kombinirati i kvantificirati više gena. Mjerenja rezultata koja mogu predvidjeti klinički ishod preciznija su od bilo kojih analiza samo jednog gena (5).

Za rak dojke, danas, prognostički i prediktivni prihvaćeni faktori uključuju karakteristike koje su bolesti neovisne (dob), obilježja koja se odnose na bolest (kao što su veličina tumora, status limfnih čvorova aksile i standardizirani histološki stupanj bolesti) i biološke značajke tumora (6,7). Trenutno se ne može utvrditi da li je bilo koji od istraživanih faktora zapravo mogao biti važan i koristan u kliničkom zbrinjavanju bolesnika na pouzdan i izvodljiv način. Iznimke su mjerenje proliferacije (8), faktori aktivatora plazminogena (9,10) (koji se koristi

za prognozu) i steroidni hormon receptori i C-erbB-2 (za predviđanje odgovora na hormonalnu terapiju ili anti -c-erbB-2 terapiju). Naime, samo estrogen i progesteron receptori, c-erbB-2 i Ki67 su uključeni u kliničkoj praksi smjernica Američkog društva za kliničku onkologiju (11) kao korisni.

Kliničke odlike kao prognostički faktori

Mnoge studije su analizirale utjecaj dobi na ishod raka dojke ali su iste bile male i imale proturječne rezultate (12-17). Dvije relativno velike studije su, međutim, pokazale lošiju prognozu za pacijente mlađe od 35 godina, čak i nakon prilagodbe sa drugim prognostičkim faktorima (18,19). Etnička pripadnost i dob u dijagnostici se može koristiti za identifikaciju skupina bolesnika koji imaju veći rizik od recidiva. Međutim, ovi faktori se obično koriste u studijama kao dodatak drugim prognostičkim faktorima kako bi bolje vrednovali faktore kao što je npr. veličina tumora.

Rak dojke koji se razvija tijekom trudnoće općenito ima lošu prognozu. Međutim, postoje proturječni podaci da li je to neovisni faktor, jer se rak često otkrije u kasnoj fazi pošto se ne primijeti u toku trudnoće ili u toku dojenja (20,21).

Morfološki prognostički faktori

Tradicionalni patološki faktori: status limfnih čvorova, veličina tumora i histološki gradus su najkorisniji prognostički faktori raka dojke pacijenata, (7,22) iako to trenutno osporava profil genske ekspresije (23). Veličina tumora je odavno priznata kao samostalni prognostički faktor i kao prediktor stanja aksilarnih limfnih čvorova. Tumor se mora izmjeriti u dvije dimenzije, najveća dimenzija determinira stadij tumora. Mikroskopsko mjerenje tumora prednjači nad makroskopskim i multipli tumori se mjere odvojeno. Kod ovoidnih tumora treba posebno paziti da se najveća dimenzija izmjeri i označi, imajući u vidu da to ne mora biti obavezna ravan prvobitnog reza u tumoru. Prije zarezivanja može se bolje procijeniti najveća dimenzija ukoliko nam je dostupan rendgen snimak uzorka. Za pT1 tumor ili one tumore s opsežnom in situ komponentom mjerenje veličine tumora na histološkom preparatu je tačnije od bruto mjerenja. Za tumore s obje invazivnom i in situ komponentom samo invazivna komponenta može biti uključena u veličinu tumora. Ako postoje 2 ili više različitih invazivnih tumora svaki se mjeri i iskazuje odvojeno i ne mogu se zbrajati (24). Veći tumori su povezani s lošijom prognozom i povećanom vjerojatnošću me-

tastaziranja (25). Dodatni prognostički faktori uključuju limfnu/vaskularnu invaziju i histološki gradus tumora. Veličina tumora je jedan od najmoćnijih prediktora ponašanja tumora raka dojke (25-30) i korelira s prisutnošću i brojem uključenih aksilarnih limfnih čvorova i neovisan je prognostički faktor (stopa recidiva raste sa veličinom tumora). Ispitivan je odnos između veličine tumora i 20-godišnjeg preživljenja bez recidiva i otkrivena je značajnu povezanost (20-godišnje preživljenje za 88% pacijenata sa veličinom tumora od 1 cm, 72% za tumore veličine 1,1 cm do 3 cm i 59% za tumore veličine od 3,1 cm i 5 cm (31). Nadalje, medijan vremena za razvoj metastatske bolesti se skraćuje kako se veličina tumora povećava (32,31,25). Za limfni čvor-negativne pacijente, veličina tumora je najjači prognostički faktor i redovito je u upotrebi kod odluke o tretmanu. Općenito, pacijenti s tumorom veličine od 1-2 cm imaju mogućnost recidiva bolesti povećanu za $\geq 20\%$.

Određeni histološki podtipovi raka dojke obično su povezani s povoljnom prognozom, uključujući duktalni, koloidni (mucinozni) i papilarni rak. Proliferacija tumora koga određuje broj mitoza također ima prognostički značaj i uključen je u gradus tumora.

Interes za novim prognostičkim markerima temelji se na činjenici da je značajan broj bolesnika s ranim stadijem raka dojke imao mikroskopske metastaze u vrijeme postavljanja dijagnoze. Adjuvantna sistemska terapija se ordinira kako bi se poboljšalo preživljavanje u bolesnika s ranim stadijem raka dojke (33). Gradus tumora, veličina i obuhvatanje limfnih čvora su tri faktora uključena u Nottingham prognostički indeks (34). Rezultati multivarijatne analize prognostičkih faktora po McGuire i suradnici (35), uključujući ER status za više od 3000 pacijenata, su pokazali veću prognostičku važnost ER statusa od veličine tumora kod limfni čvor-negativnih slučajeva, ali ne i kod limfni čvor-pozitivnih slučajeva.

Aksilarni status limfnih čvorova se pokazao kao najvažniji prediktor preživljavanja (36-39). Broj pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova je povezan s rizikom od povrata bolesti i/ili smrti (40). Opseg zahvaćenosti limfnih čvorova je uključen u prognostičkim pokazateljima kao što su Nottinghamski prognostički indeks (41). Većina kliničkih ispitivanja temelji se na četiri ključne skupine koje se temelje na National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) podacima: negativnosti čvorova, 1-3, 4-9 pozitivnih limfnih čvorova i 10 ili više pozitivnih čvorova. Petogodišnje preživljenje bolesnika s negativnim čvorovima je 82,8% u usporedbi sa 73% za 1-3 pozitivnih čvorova, 45,7% za 4-12 pozitivnih čvorova (42,43). Ovi podaci pokazuju da je rizik od recidiva značajan kod pacijentica sa pozitivnim limfnim čvorovima i dovoljan je da opravdava adjuvantnu sistemska terapiju. Za manje rizične pacijente, posebno one sa negativnim limfnim čvorovima, koriste se drugi prognostički faktori.

Novi rezultati kliničkih ispitivanja podržavaju sigurnost izostavljajući aksilarnu disekciju ne samo kod bolesnika s negativnim limfnim čvor stražarom (44,45) već i u bolesnika s klinički negativnim limfnim čvorom i prisutne mikroskopske makrometastaze u jedan ili dva sentinel limfna čvora (45). Ovaj pristup nastavlja trend smanjenja kirurškog zahvata bez gubitka učinkovitost, koji datira iz vremena pošteđnih operacija dojke, pristupa koji je razvio Veronesi (46) i Fisher (47).

Slično tome, nedavna istraživanja u radijacijskoj terapiji pokazala su sigurnost i učinkovitost korištenja djelomičnog zračenje dojke (PBI) pod određenim definiranim okolnostima (44,45). Rutinska primjena imunohistokemije u traženju manjih količina metastatske bolesti u limfnim čvorovima stražarima nije navedena, i samo imunohemija neće mijenjati pristup terapiji. Izolirane tumorske stanice, pa čak i metastaze do 2 mm (mikrometastaze) u jednom limfnom čvoru stražaru ne podrazumijeva indikaciju za aksilarnu disekciju bez obzira na vrstu operacije dojke (48). Prihvaćena je mogućnost pomoćne disekcije za makrometastaze u kontekstu lumpektomije i zračenje u pacijenata s klinički limfni-čvor negativnom aksilom i zračenje u pacijenata sa 1-2 pozitivna sentinel limfna čvora (44).

Histopatološke karakteristike tumora imaju prognostički značaj. Neki podtipovi poput dukalnog, mucinoznog, adenoideocističnog i medularnog imaju povoljniju prognozu (49). 20-godišnje preživljenje sa tumorima veličine od 1,1 do 3,0 cm je slično kod invazivnog dukalnog karcinoma bez posebnog tipa veličine ≤ 1 cm (31). Pregledom histoloških tipova tumora dojke u nizu velikih multiinstitucionalnih studija sugerira da hormonalno ovisni dukalni i kribriiformni karcinom može biti pogodan za praćenje bez terapije ili upotrebom samo endokrine terapije. Rijetke varijante lobularnog karcinoma (npr. Pleomorfni tip) i apokrini karcinoma zahtijevaju liječenje u skladu sa svojim biološkim značajkama na način sličan onome koji se koristi za dukalni karcinom. Heterogena skupina "Triple negativni rak" koji uključuje adenoid cistični tumor, sekretorni (dobre prognoze), medularni (intermedijarna prognoza) i metaplastični (bilo niskog stupnja, s dobrom prognozom ili visokog stupnja, s lošom prognozom) karcinomi su predloženi za sistemsku adjuvantnu terapiju (50). Na StGallen Međunarodnoj konferenciji za rak dojke (2011) stručno vijeće je usvojilo novi terapijski pristup u klasifikaciji po biološkim podvrstama (48). Sistemska terapija slijedi preporuke klasifikacije. Luminalni A podtip obično zahtijeva samo endokrinu terapiju, koji je također sastavni dio liječenja u luminalnom B podtipu. Kemoterapija se smatra indicirana za većinu pacijenata s luminalnim B tipom, Human receptor epidermalni faktora rasta 2 (HER2) pozitivni i Triple negativni (dukturni) tumor uz dodatak trastuzumaba u HER2 pozitivnoj bolesti (48).

U pokušaju da se poboljša varijabilnost, nastala je 1957. godine Scarff-Bloom-Richardson (SBR) šema klasifikacije gradusa tumora (51), preteča današnjoj Bloom-Richardson-Elston šemi, tzv. Nottingham sistemu koji uključuje: mi-

totski indeks, diferencijaciju i pleomorfizam i ocjenjuju se od 1 do 3 za svaku kategoriju. Tumori sa rezultatom od 3 do 5 su dobro diferencirani (stupanj 1), 6-7 umjereno diferencirani (stupanj 2), a 8-9 su slabo diferencirani (stupanj 3). Svi invazivni karcinomi dojke, s izuzetkom medularnog karcinoma, se trebaju gradirati. Nottingham kombinirani histološki gradus (Elston-Ellis modifikacija Scarff-Bloom-Richardson) je preporučena (34).

Na iglenoj biopsiji dojke gradus tumora može biti podcijenjen tako da se u zadnje vrijeme predlaže korištenje novog sustava skoriranja osobito kod T3P3M1 tumora (malo tubula, izrazit pleomorfizam i mali broj mitoz) (52). Histološki gradus je neovisan prognostički faktor invazivnog raka dojke uz status limfnih čvorova, veličinu tumora, ekspresiju hormona i Her-2 receptor status, daje važne informacije vezane s rizikom od lokalnih i udaljenih recidiva i utječe na menadžment pacijenta. Procjena ovih parametara ima značajan utjecaj na izbor bolesnika za adjuvantnu sistemsku terapiju nakon operacije, očuvanje dojke ili mastektomija, i za post-mastektomijsku radioterapiju. Kao što se vidi, gradus nije jedini faktor koji utječe na procjenu ishoda pacijenata sa rakom i da zajedno sa drugim manje subjektivnim faktorima kao što su veličina tumora, hiruškim marginama i statusom limfnih čvorova i ER statusom poboljšava tačnost i dosljednosti ocjenjivanja, koja i dalje ima ključni utjecaj na menadžment pacijenta, osobito za terapijski izbor. U dva multi-faktorijalna prognostička algoritma, Nottingham prognostički indeks (53,54) i adjuvantna! Online (<http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>) (55), ocjena je ključni faktor u određivanju rizika od recidiva i terapijske odluke.

Najznačajniji prognostički faktor je prisutnost ili odsutnost diseminacije raka u limfne čvorove (25). Makrometastaza (> 0,2 cm veličine) u limfni čvor stražar ima prognostički značaj dok manje metastaze (npr. mikrometastaze i izolirane tumorske stanice) nemaju prognostički značaj. Broj serijskih rezova i imunohistokemijski značaj otkrivanja ovih malih metastaza je još uvijek predmet rasprave.

Patolog koji je odgovoran za ispitivanje uzoraka disektata limfnih čvorova ima diskreciono pravo izabrati najbolju metodu pronalaženja limfnih čvorova. Limfni čvorovi iz aksile trebaju biti u potpunosti preuzeti za histološki pregled (7). Mali čvorovi se preuzimaju u cijelosti ali veći čvorovi trebaju biti podijeljeni za pravilnu fiksaciju i pregled u cijelosti. U izvješću treba jasno navesti ukupan broj ispitanih limfnih čvorova, ukupan broj metastatskih čvorova i dijametar najvećeg limfnog čvora uz dijametar najvećeg metastatskog fokusa. U aksilarnoj disekciji, 1 mikroskopski slajd iz svakog bloka je dovoljan za rutinsko ispitivanje. Ekstranodularno širenje tumora (bez obzira na opseg) treba biti uključeno u izvješću patologa, bez odluke da li veličina ekstranodalne ekstenzije treba mikroskopski biti naznačena u nalazu.

Histološki potvrđena količina tumora koji mjeri manje od 2 mm u najvećem promjeru je klasificirana kao mikrometastaza i za izvještaj je dovoljno bojenje sa Hematoxylin-eozinom osim ako klinička istraživanja potvrđuju važnost mikrometastaze onda se ona otkriva bojenjem na IHC i kao takvo mora biti jasno navedeno u izvješću. Nema dovoljno podataka za rutinski IHC ili molekularnu ocjenu poput PCR za otkrivanje metastaze u limfnim čvorovima, osim u istraživačkim protokolima. Cytokeratin pozitivne stanice u nedostatku histološki zapaženih stanica ili gnijezda stanica u limfnom čvoru treba klasificirati odvojeno.

Sentinel limfni čvorovi trebaju biti podijeljeni na 2 mm preporučuju se i serijski rezovi sentinel limfnih čvorova (7). Rutinsko keratin bojenje histološki negativnih sentinel limfnih čvorova ne smatra se standardom ali klinička ispitivanja pokazuju njihovo kliničko značenje.

Za intraoperativnu procjenu sentinel limfnih čvorova potreban je makroskopski vrlo pažljiv pregled svake reznice uz citološki pregled (imprint), a da se ne bi gubilo tkivo najbolje je reznice pregledati nakon uklapanja u parafin (7).

AJCC 2010 za limfne čvorove je precizirao promjene za status limfnih čvorova tako da je klasificiranje izoliranih i nakupina tumorskih stanica jasnije precizirano (56). Male nakupine stanica ne većih od 0,2 mm, ili nekonfluentne nakupine stanica koje ne prelaze 200 stanica u jednom limfnom čvoru se klasificiraju kao izolirane tumorske stanice. Korištenje (sn) modifikacije je pojašnjeno i ograničeno. Kada se identificira šest ili više sentinel čvorova na makroskopskom pregledu limfnih čvorova od strane patologa oznaku (sn) bi trebalo izostaviti. Stadij I tumora dojke je podijeljen na Stadij IA i IB; Stadij IB uključuje mali tumor (T1) sa isključivo mikrometastazom u limfnom čvoru (N1mi) (56).

Utvrđeno je da većina pacijenata ima metastaze u limfnim čvorovima i oni su kandidati za adjuvantnu sistemsku terapiju. Međutim, određivanje koji bi limfni čvor-negativni pacijenti trebali dobiti adjuvantnu terapiju je zahtjevno, pogotovo jer se većina liječi samo hirurškom ekcizijom. Kod ovih pacijenata je mogućnost recidiva minimalna, a troškovi i toksičnost tih tretmana je značajna. Dakle, čvor-negativni pacijenti zahtijevaju dodatnu slojevitost koristeći dodatne prognostičke i prediktivne faktore.

Oncotype DX (Genomic Health Inc, Redwood City, California) je komercijalno dostupan RT-PCR test koji se koristi za kvantifikaciju rizika od udaljenog recidiva u bolesnika sa fazom I ili II hormon pozitivnih tumora, limfni čvor-negativnih invazivnih tumora dojke, koji će biti tretirani s tamoksifenom (57). Mogućnosti pojave recidiva tumora su podijeljeni u skupine niskog (0-17), srednjeg (18-30) i visokog rizika (> 30). Osim toga, pacijenti s visokom mogućnošću recidiva mogu dobiti veliku korist od kemoterapije, a oni s niskim rizikom od recidiva malu, ako uopće imaju korist od kemoterapije. Za bolesnika sa srednjim rizikom od recidiva, korist od kemoterapije je neizvjesna (57). Nedavno je Američko

društvo za kliničku onkologiju (ASCO) preporučilo korištenje testa Oncotype DX u identificiranju onih bolesnika s negativnim limfnim čvorom, estrogen receptor-pozitivnim tumorima i niskim rizikom od recidiva testiranim Oncotype DX testom (58,59). Nekoliko dostupnih ispitivanja koji definiraju prognozu (57, 59, 60) se složilo na “12th St Gallen International Breast Cancer Conference” (2011) da se analiza 21-gena (Oncotype DX) testom (48) može koristiti kod ER pozitivnih pacijenata u predviđanju potrebnosti kemoterapije, ali većina se složila da kemoprediktivna svojstva analize 70-gena na (MammaPrint) još nisu u dovoljnoj mjeri uspostavljena (60). Većina vijeća na “12th St Gallen International Breast Cancer Conference” (2011) ne podržavaju imunoeenzimsku analizu enzima (48) kao dovoljnu indikaciju za kemoterapiju, a manje od četvrtine vijeća podržava analizu PA/PAI1 (61) kao prediktivnog markera za korištenje kemoterapije.

Prognostičko/prediktivni biološki faktori u karcinomu dojke

Testiranje prisutnosti hormonskih receptora u tumorima dojke je standard i koristi se za usmjeravanje terapijske odluke. ER/PgR pojačana ekspresija je povezana s kliničkim ishodima i važan je prediktivni i prognostički faktor. Kao prognostički faktor, ER i/ili PR pozitivnost je povezana sa smanjenom smrtnošću u usporedbi sa ženama s ER i/ili PR negativnim bolestima (42). Međutim, postotak imunohistokemijski pozitivnih tumorskih stanica se koristi za klasifikaciju tumora kao ER ili PR pozitivnih i varira među institucijama. Studije podržavaju da karcinomi sa > 1% ER pozitivnih stanica imaju bolju stopu preživljavanja u odnosu na karcinome koji su u potpunosti lišeni ekspresije na ER (62,63). Tačna procjena ER/PgR statusa dopušta odluku o tretmanu za ciljanu terapiju i time identificira pacijente koji najvjerojatnije imaju koristi od endokrine terapije. Tačno izveden test je od presudne važnosti, ali je i dokaz velike raznolikosti u testnoj izvedbi i netačnih rezultata (lažno negativnih ili lažno pozitivnih) do 20 %. Smjernice daju preporuke o metodama ispitivanja kao i za osiguranje kvaliteta analize. Postotak obojenih tumorskih stanica može pružiti vrijedne prediktivne i prognostičke informacije i obavijestiti o strategiji liječenja. Studije koje opisuju odnos visine hormonskih receptora i ishoda bolesti (64-72), ukupnog preživljenja (65,69,70), slobodnog preživljenja (70), endokrinog odgovora na terapiju (70, 71) i vrijeme do recidiva (66) su sve pozitivno povezane s visinom ER receptora (Tabela 2).

Prediktivni faktori raka dojke

- Estrogen receptor / progesteron receptor status
- Her2/neu gena pojačana ekspresija
- Potencijalni dodatni prognostički / prediktivni faktori

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| – Ekspresija gena | – Nivo Katepsin D |
| – uPA/PAI-1 pojačana ekspresija | – Gustoća krvnih žila |
| – Koštana srž mikrometastaze | – DNK analiza tumorskih stanica |
| – Ekspresija gena p53 | |

Iako neke studije pokazuju da prediktivnu ulogu može imati i ekspresija PgR ne tako važnu klinički kao ekspresija ER receptora (68, 64, 73, 74) druge studije su pokazale da PgR status pruža dodatnu prediktivnu vrijednost (75) neovisno od vrijednosti, ER (71, 76) posebno premenopausalnih žena (77, 78). Postotak tumorskih stanica pozitivnih na ER i PgR treba se zabilježiti i izvijestiti na slajdu ili manuelnim brojanjem stanica ili analizom slike. Analiza slike obećava poboljšanje reproduktivnosti ali postoji polemika koliko slika treba analizirati. Ako je uzorak citološki razmaz, barem 100 stanica treba biti prebrojano, osobito ako je uzorak slab i ako nam se čini da pozitivno bojenje uključuje samo manjinu tumorskih stanica. Intenzitet bojenja treba zabilježiti kao slabi, umjereni ili jaki, a to mjerenje bi trebalo predstavljati procjenu prosječnog intenziteta bojenja pozitivno obojenih stanica tumora na cijelom dijelu tkiva u odnosu na intenzitet pozitivnih u kontroli.

Tumor je pozitivan ako je broj stanica pozitivnih na ER >1%. Tumori sa <1% pozitivnih stanica na ER nemaju značajnu korist od endokrine terapije. U testiranom uzorku treba postojati i unutarnja kontrola. Svaki primjerak unutarnje kontrole mora imati elemente normalnog epitela dojke ukoliko je negativan na ER i/ili PgR test treba ponoviti koristeći drugi blok tumora ili se uzorak smatra nereprezentativan za analizu (62).

Razlog nereaktivnosti tkiva na ER i PgR je moguća ukoliko su tkiva primarno loše fiksirana. Kao fiksativ se koristi 10% neutralni puferizirani formalin. Fiksacija ne smije biti kraća od 6 sati niti duža od 72 sata. Vrijeme fiksacije se mora navesti u izvještaju (62).

Za bolesnike s više sinkronih tumora, ispitivanje ekspresije ER i PgR treba izvesti na najmanje jednom od tumora i poželjno je to uraditi na najvećem tumoru. Svi novodijagnosticirani DCIS se također često testiraju na ER i PgR. Ova praksa se temelji na rezultatima retrospektivne kliničke analize (NSABP B-24) ispitivanjem tamoksifena u odnosu prema placebo nakon tumorektomije i zračenja. U studiji je postojalo značajno 40% – 50% smanjenje sljedećeg raka dojke (ipsilateralnog i kontralateralnog) ograničeno na pacijente s ER-pozitivnim DCIS-om u desetogodišnjem praćenju pacijenata. Budući da su rezultati znanstveno razumni i sukladni prethodnim studijama invazivnog/ metastatskog raka dojke, ipak se vidi vrijednost u procjeni ER u bolesnika s DCIS ali odluka o terapiji ostavlja se pacijentima i njihovim liječnicima (79, 80).

HER2/neu (ERBB2) gen je prisutan u oko 20% slučajeva i snažan je prognostički faktor za pojavu relapsa i lošeg ukupnog preživljavanja, posebno u čvoropozitivnih bolesnica (81-83). Amplifikacija i/ili pojačana ekspresija na HER2/neu gen rutinski se procjenjuje, koristeći imunohistohemiju i/ili fluorescentnu in-situ hibridizaciju (FISH), u svim slučajeva invazivnog karcinoma dojke, iako varijabilnost u testiranju i dalje predstavlja veliki problem s obje metodologije. American Society of Clinical Oncology (ASCO) i College of American Pathologists nedavno je objavio smjernice za poboljšanje tačnosti HER2 testiranja za rak dojke pacijenata (11). Kao prediktivni faktor, HER2/neu status snažno predviđa odgovor na tretman sa anti-HER2 monoklonskim antitijelima (84), a može biti prediktivni faktor rezistencije na “alkylator-based” kemoterapiju, potrebom za većom dozom kemoterapije, koristi od terapije sa dodatkom antraciklinima i rezistencije na tamoxifen. Na temelju pregleda literature o kliničkim ispitivanjima, međunarodnih studija i protokola, stručnih konsenzusa, FDA, HER2 pozitivan test je definiran kao IHC 3 + ukoliko je membranska ekspresije proteina >30% invazivnih tumorskih stanica ili FISH pozitivan HER2 po broju kopija gena (prosjeak > 6 gena kopija) ili HER2/CEP 17 u omjeru višem od 2,2. Negativan HER2 se definira na IHC kao 0 ili 1 + (bez bojenja ili slabog nepotpunog bojenja membrane u bilo kojem omjeru tumorskih stanica), ili FISH rezultat HER2/CEP17 omjer manji od 1,8 ili prosjeak manji od četiri kopije HER2 gena po jezgri za uzorke bez interne kontrole (83).

Imunohistokemijska procjena udjela nuklearnog antigena Ki67 postala je najčešće korištena metoda za uspoređivanje proliferacije tumorskih uzoraka (85). Potencijalna upotreba uključuje prognozu, predikciju relativnog odgovora ili otpornost na kemoterapiju ili terapiju, endokrinu procjenu rizika u bolesnika na standardnu terapiju i učinkovitost liječenja u uzorcima uzetim prije, tijekom i nakon terapije, osobito neoadjuvantne endokrine terapije. Ove preporuke su usmjerene prema postizanju usklađene metodologije između laboratorija, te su omogućile ranije valjane primjene ovog markera u kliničkoj praksi. “12th St Gallen International Breast Cancer Conference (2011) Expert Panel” usvojio je novi pristup klasifikaciji bolesnika u terapijske svrhe na temelju priznanja biološkim podvrstama raka dojke (48). Za praktične svrhe, ovi podtipovi mogu se aproksimirati i bolje iskazati pomoću kliničko-patoloških nego genskih kriterija. Općenito, sistemska terapija treba slijediti preporuke klasifikacije podvrsta tumora. Luminalni podtip A (ER i/ili PgR pozitivan (62) HER2 negativan (83) Ki-67 nizak (<14%) (85)) obično zahtijeva samo endokrinu terapiju, koja je također sastavni dio liječenja luminalnog podtipa B. Kemoterapija je indicirana za većinu pacijenata sa luminalnim podtipom B Luminalni B (HER2 negativan) – (ER i/ili PgR pozitivan, HER2 je negativan, Ki-67 visok i Luminalni B (HER2 pozitivni)-(ER i/ili PgR pozitivan, bilo koja vrijednost Ki-67, HER2 pretjerano

izražen), sa Erb-B2 pojačanom ekspresijom (HER2 pozitivan (ne luminalni), i HER2 pretjerano izražen ili pojačan ER i PgR odsutan) ili Bazalni poput (triple negativni (duktalni) ER i PgR odsutan, HER2 negativan) uz dodatak trastuzumaba u HER2 pozitivnih pacijenata.

Triple-negativni rak dojke (TNBC) je agresivni oblik raka dojke i klinički se definira kao ER, PgR i Her 2 negativni tumor. Bez specifičnih terapijskih ciljeva, TNBC ima lošiju prognozu od ostalih vrsta raka dojke. Bazalni podtip raka dojke često se preklapa s kliničkom slikom TNBC ali imunohistokemijska istraživanja pokazuju da 17- 40% od bazalnih podtipova raka dojke nemaju triple-negativne fenotip, (86) 20% bazalnih podtipova ima u određenoj mjeri ekspresiju ER ili HER-2 (87). TNBC i bazalni podtip raka dojke je obično vezan za BRCA mutaciju. Nedavni farmaceutski napredak stvorio je klasu lijekova, poli (ADP-riboza) polimeraze (PARP) inhibitori, koji pokazuju potencijal za učinkovito liječenje za pacijente (88).

Zaključak

U sažetku nekoliko dobro utvrđenih prognostičkih i prediktivnih faktora se koristi za usmjeravanje liječenja žena s rakom dojke. Unatoč uspjehu tih markera, problemi ostaju u tačnom identificiranju onih pacijenata koji su najprikladniji za adjuvantnu sistemsku terapiju, osobito kod žena u ranom stadiju bolesti. Brojni dodatni faktori su trenutno predmet istraživanja a neki od njih trenutno obećavaju sposobnost predviđanja prognoze bolesti i odgovora na terapiju. Analizirani su brojni geni i proteini koji se odnose na stanične funkcije poput proliferacije, hormon ovisnosti tumora, neo-angiogenezu, invaziju i metastaziranja kako bi se našli novi prognostičkih faktori.

Unatoč relevantnim istraživačkim naporima i identifikaciji mnogih prognostičkih i prediktivnih faktora, neki od njih su dokazano klinički korisni i mogu identificirati pacijente sa rizikom od minimalnog recidiva, od pacijenata sa lošijom prognozom ili od pacijenata koji mogu imati korist od određenog tretmana. Većina njih, kao što je HER-2/neu, receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), cyclin E, p53, bcl-2, vaskularni endotelni faktor rasta (VGF), urokinaza tipa aktivator plazminogena-1 i survivin, predlažu se za moguće biomarkere sa visokom razinom kliničko-laboratorijskom učinkovitošću. Međutim, nijedan biomarker nije u stanju identificirati bolesnika sa boljom ili lošijom prognozom ili odrediti koji od njih je odgovoran za osjetljivost na određenu terapiju. Novije spoznaje izvedene na analizi gena pokazuju da istodobno razmatranje molekularnih promjena pridonosi tumoru važne kliničke prognostičke, a možda i terapijske informacije.

Literatura

1. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res.* 2007;9(3):R28.
2. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2301-4. Epub 2011 May 9. No abstract available. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2011 Oct 10;29(29):3948.
3. D'Eredita' G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer.* 2001 Mar;37(5):591-6.
4. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, Davis GJ, Chia SK, Gelmon KA. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20; 23(12):2716-25.
5. Puztai L. Development of pharmacogenomic predictors for preoperative chemotherapy of breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2006;587:233-49.
6. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):5-15.
7. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-978
8. Daidone MG, Silvestrini R. Prognostic and predictive role of proliferation indices in adjuvant therapy of breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:27-35.
9. Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:913-920.
10. Janicke F, Schmitt M, Pache L et al. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24: 195-208.
11. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1865-1878.
12. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:23-33.

13. Hakama M, Riihimaki H. End results of breast cancer patients in Finland 1953-1968. *Ann Clin Res* 1974;6:115-121.
14. Mueller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3,558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death. *Surgery* 1978;83:123-132.
15. Wallgren A, Silfversward C, Hultborn A. Carcinoma of the breast in women under 30 years of age: a clinical and histopathological study of all cases reported as carcinoma to the Swedish Cancer Registry 1958-1968. *Cancer* 1977;40:916-923.
16. Hibberd AD, Horwood LJ, Wells JE. Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *BMJ* 1983;286:1777-1779.
17. Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S. The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Jan;89(1):47-54
18. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Mongr* 1994;16:35-42.
19. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-894.
20. Anderson J. Mammary cancers and pregnancy. *BMJ.* 1979;1(6171):1124-1127.
21. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet.* 2012 Feb
22. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer.* 1994;74:381-400.
23. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415:530-536.
24. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7): 966-78.
25. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63:181-187.
26. Tinnemans JG, Wobbes T, Holland R, et al. Treatment and survival of female patients with non palpable breast carcinoma. *Ann Surg.* 1989;209:249-253.
27. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project for breast cancer (protocol no 4): discrimination for tenth year treatment failure. *Cancer.* 1984;53:712-723.

28. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer*. 1995;76:2266–2274.
29. McKinney CD, Frierson HF, Fechner FE, et al. Pathologic findings in nonpalpable invasive breast cancer. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:33–36.
30. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*. 1985;202:702–707.
31. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. *J Clin Oncol*. 1993;11:2090–2100
32. Koscielny S, Tubiana M, Le MG et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709-71.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992, 339:1-15.
34. Elston CW. Classification and grading of invasive breast carcinoma. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 2005;89:35-44.
35. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors for recurrence and survival in axillary_node-negative_breast cancer. *J Steroid Biochem*. 1989;34(1-6):145-8. Review.
36. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1993;71:2507–2514.
37. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastases in breast cancer. *Breast*. 1993;2:224–228.
38. Russo J, Frederick J, Ownby HE, et al. Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 1987;88:123–131.
39. Smith JA, Gamez-Araugo JJ, Gallager HS, et al. Carcinoma of the breast: analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer*. 1977;39:527–532.
40. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45:2917-2924.
41. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO: The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992, 22:207-219.

42. Fisher B, Slack NH, Katrych DL, et al. Ten-year follow up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;140:528-534
43. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet.* 2004;364(9437):858–68.
44. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
45. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329.
46. Veronesi U, Saccozzi R, Del VM et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6–11.
47. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665–673.
48. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann 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.* 2011 Aug;22(8):1736-47. Epub 2011 Jun 27.
49. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: The relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast.* 2012 Jan 23. [Epub ahead of print]
50. Colleoni M. Adjuvant therapies for special types of breast cancer. *Breast* 2011; 20: (Suppl 1): S15 (Abstr S40).
51. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-377.
52. O’Shea AM, Rakha EA, Hodi Z, Ellis IO, Lee AH. Histological grade of invasive carcinoma of the breast assessed on needle core biopsy – modifications to mitotic count assessment to improve agreement with surgical specimens. *Histopathology.* 2011 Sep;59(3):543-8.
53. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, Nicholson RI, Griffiths K. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1982 Mar;45(3):361-6.

54. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, Blamey RW, Haybittle JL. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1987 Oct;56(4):489-92.
55. Hajage D, de Rycke Y, Bollet M, Savignoni A, Caly M, Pierga JY, Horlings HM, Van de Vijver MJ, Vincent-Salomon A, Sigal-Zafrani B, Senechal C, Asselain B, Sastre X, Reyat F External validation of Adjuvant! Online breast cancer prognosis tool. Prioritising recommendations for improvement. *PLoS One*. 2011;6(11):e27446. Epub 2011 Nov 8.
56. Compton, C.C.; Byrd, D.R.; Garcia-Aguilar, J.; Kurtzman, S.; Olawaiye, A. A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook Washington, M.K. (Eds.) 2nd ed. 2012.
57. 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; 24: 3726–3734.
58. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5287–312.
59. Kamal AH, Loprinzi CL, Reynolds C, et al. How well do standard prognostic criteria predict Oncotype Dx scores? 2007 ASCO Annual Meeting; Chicago, IL, USA; June 1–5, 2007. Abstract 76.
60. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 655–661.
61. Janicke F, Schmitt M, Pache L et al. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24: 195–208.
62. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jun;134(6):907-22. Erratum in: *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Aug;134(8):1101.
63. Fisher, B., C. Redmond, A. Brown, et al. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1:227–241. 1983.
64. Barnes DM, Harris WH, Smith P, et al. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996 Nov;74(9):1445-51.

65. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, Ravdin P, Martino S, Osborne CK. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer*. 2000 Mar 20;89(2):111-7.
66. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1059-65.
67. Cowen PN, Teasdale J, Jackson P, Reid. Oestrogen receptor in breast cancer: Prognostic studies using a new immunohistochemical assay *BJ. Histopathology*. 1990 Oct;17(4):319-25.
68. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: Comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1996 Nov;74(9):1445-51.
69. Lockwood CA, Ricciardelli C, Raymond WA, Seshadri R, McCaul K, Horsfall DJ. A simple index using video image analysis to predict disease outcome in primary breast cancer. *Int J Cancer*. 1999 Jun 21;84(3):203-8.
70. Esteban JM, Ahn C, Battifora H., et al. Quantitative immunohistochemical assay for hormonal receptors: Technical aspects and biological significance. *J Cell Biochem Suppl* 1994.19:138-145.
71. Yamashita H, Yando Y, Nishio M, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast* 2006 *Cancer* 13:74-83.
72. Elledge RM, Green S, Pugh R, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: A Southwest Oncology Group study 2000 *Int J Cancer* 89:111-117.
73. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846-3852.
74. Jalava P, Kuopio T, Huovinen R, et al. Immunohistochemical staining of estrogen and progesterone receptors: Aspects for evaluating positivity and defining the cutpoints. 2005 *Anticancer Res* 25:2535-2542.
75. Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, et al. Progesterone receptor by immuno-histochemistry and clinical outcome in breast cancer: A validation study. *Mod Pathol* 2004;17:1545-1554.

76. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: Analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004;11:267–275.
77. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: Assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst* 2006 98:1571–1581.
78. Stendahl M, Ryden L, Nordenskjold B, et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006 12:4614–4618.
79. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, Land SR, Margolese RG, Swain SM, Costantino JP, Wolmark N. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 16;103(6):478–88.
80. Formenti SC, Arslan AA, Pike MC. Re: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 16;103(22):1723. Epub 2011 Oct 3.
81. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–82.
82. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res*. 1990;50(14):4332–7.
83. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(1):18–43.
84. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. 2001 *N Engl J Med* 344:783–792.
85. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 207–212.
86. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *International Journal of Cancer*. 2008;123(1):236–240.
87. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(23):2339–2347.
88. Hiller DJ, Chu QD. Current Status of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:829315. Epub 2011 Oct 25.

PREDIKTIVNI MARKERI KOD ER/PR NEGATIVNIH KARCINOMA DOJKE

*Semir Vranić**

Apstrakt

Novija postignuća u istraživanju karcinoma dojke definirala su najmanje 5 različitih molekularnih tipova uključujući i relativno veliku grupu tumora dojke (30%) koji ne pokazuju ekspresiju estrogenskog (ER) i progesteronskog receptora (PR). Ova grupa obuhvaća tumore dojke označene kao “trostruko negativni”: estrogen receptor, progesteron receptor i Her-2/neu protein negativni karcinomi dojke i grupu onih koji pokazuju prekomjernu ekspresiju Her-2/neu proteina (“Her-2/neu pozitivni”). Ovi tumori ipak dobro reagiraju na kemoterapiju (“trostruko negativni”) i ciljanu terapiju (“Her-2/neu pozitivni”), ali uprkos tome nose veliki rizik od recidiva, progresije i lošeg ishoda. Zbog toga je potreba za novim, ciljanim, manje toksičnim terapijskim pristupom, na bazi adekvatnih prediktivnih markera, od ključne važnosti, posebno za grupu “trostruko negativnih” karcinoma dojke. Cilj ovog kratkog pregleda je iznijeti najnovija dostignuća koja se odnose na dijagnostički pristup “trostruko negativnim” i “Her-2/neu pozitivnim” karcinomima dojke.

* OJ Klinička patologija i citologija, KCU Sarajevo

REKONSTRUKCIJA I REMODELIRANJE DOJKE – ISTOVREMENA NASPRAM ODLOŽENE

Alija Aginčić, Alemko Čvorak*, Selma Arslanagić*, Goran Obradović**

Apstrakt

U ovom radu će biti prikazane vrste rekonstrukcija dojki koje su rađene u Sarajevu u periodu 1996. do 2011. godine na Klinici za rekonstruktivnu i plastičnu hirurgiju i na Klinici za glandularnu hirurgiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Liječenje ranog karcinoma dojke obično započinje hirurškim zahvatom: kod prvog stadija i manjih tumora drugog stadija poštenim, a kod većih radikalnom mastektomijom. Također se odstranjuje stanoviti broj aksilarnih limfonoda čiji status je važan u odluci daljnjeg tretmana. Nakon mastektomije, može se učiniti plastična hirurška rekonstrukcija dojke što je u razvijenim zemljama standard, dok se u našoj sredini provodi obično samo sporadično. Da li nakon mastektomije učiniti odmah rekonstrukciju dojke ili istu odložiti nakon završetka adjuvantne terapije (sistemske i/ili radioterapije), treba da se odlučiti u okviru razmatranja multidisciplinarnog tima koji će provesti kompletno liječenje svake individualne pacijentice.

Mnogo je činilaca koje treba uzeti u obzir pri odluci o metodi i vremenu izvođenja rekonstruktivnog zahvata, tj. onih koji se odnose na samu pacijenticu, zatim na karakteristike njezinog karcinoma, kao i socijalne i druge uvjete.

U Sarajevu se aproksimativno uradi oko 150 mastektomija u toku jedne godine. U studiju je uključeno 58 pacijentica kojima je urađena rekonstrukcija dojke nakon mastektomije zbog karcinoma dojke.

Od 58 rekonstruktivnih zahvata, kod 7 (12,0%) pacijentica urađena je primarna rekonstrukcija, a kod 51 (88,0%) pacijentice odložena je rekonstrukcija.

* Klinika za rekonstruktivnu i plastičnu hirurgiju, KCU Sarajevo

Prilikom operativnog zahvata rekonstrukcije dojke najčešće primjenjivana metoda je metoda ugradnje implantata dojke. Ugradnja implantata dojke je urađena kod 26 pacijentica. Drugi po učestalosti primijenjeni metod operativnog zahvata je ugradnja Beckerove ekspander proteze. Operativni zahvat upotrebom režnja mm. Latissimus dorsi je treći metod po učestalosti primjene i primijenjen je kod 11 pacijentica. Transpozicija rektus abdominis miokutanim režnjem primijenjena je kod 5 pacijentica. Deep inferior epigastric perforator režanj, najrjeđe je primijenjen (kod svega 4 pacijentice).

Druga zadaća rekonstruktivne hirurgije dojke je remodeliranje druge dojke kada se izvodi poštudni zahvat na jednoj dojci radi karcinoma. Nažalost, ova procedura se još rjeđe provodi u našoj sredini, a kao što se može zaključiti, ona zahtijeva timski rad gladularnog i specijaliste plastične hirurgije, kako kod ovog zahvata, tako i kod istovremene rekonstrukcije.

Treba naglasiti da sve odluke, za svaku pojedinu pacijenticu, treba donijeti nakon detaljnog razmatranja u okviru multidisciplinarnog tima specijalista koji učestvuju u dijagnostici i cjelokupnom tretmanu pacijentice oboljele od karcinoma dojke.

Ključne riječi: *primarna rekonstrukcija dojke, sekundarna rekonstrukcija, vrste rekonstrukcija dojke*

Uvod

Karcinom dojke je najčešći invazivni karcinom kod ženskog spola. U ukupnom morbiditetu od karcinoma kod žena, zastupljen je sa 26%. (1)

Prema podacima National Institute of Health American Cancer Society u 2011. godini u SAD-u bilo je 234800 novootkrivenih slučajeva raka dojke kod žena, a 2140 kod muškaraca. Među oboljelim od raka dojke kod žena bio je 39520 letalnih ishoda a 450 letalnih ishoda kod muškaraca. Prema istom izvoru, rak dojke pokazuje tendenciju stalnog rasta. Tako podaci iz 1975. ukazuju na 105 novootkrivenih oboljelih od raka dojke na godinu, a podaci iz 2007. ukazuju na 125 novootkrivenih slučajeva raka dojke godišnje.

Liječenje svake pacijentice je individualno u okviru multidisciplinarnog tima kojeg čine: radiolog-dijagnostičar, patolog, hirurg, radijacijski i medicinski onkolog. Koji će od načina liječenja (hirurški, sistemska hemoterapija, hormonalna terapija, radioterapija, ciljana biološka terapija) biti zastupljen i kojim redosljedom, zavisi od mnogo faktora koji se odnose na sam karcinom (njegove histološke i molekularnobiološke karakteristike kao i stadij bolesti), na status pacijenta i raspoloživost metoda liječenja u instituciji gdje se pacijentica tretira.

Oko 30% svih pacijentica sa karcinomom dojke bude podvrgnuto mastektomiji (2). Rekonstruktivni hirurzi fokusiraju svoje napore na pronalaženju načina u uspješnom remodeliranju dojke i zadovoljstvu pacijentica nakon sprovedenog tretmana (3). Primarna rekonstrukcija dojke je postala zlatni standard liječenja nakon mastektomije, prevashodno zbog unaprijeđenih estetskih i psiholoških zahtijeva tih pacijentica (4). Sparing mastektomija sa primarnom rekonstrukcijom dojke daje zavidne rezultate i nizak morbiditet (5). Veća kožna pošteta omogućava hirurgu da kombinira resekciju i autentičnu primarnu, odnosno istovremenu rekonstrukciju dojke, odnosno rekonstrukciju dojke bez ugrožavanja onkoloških pravila prilikom mastektomije (6). Primarna rekonstrukcija dojke se sprovodi kod pacijentica koje nemaju rizik nastanka lokalnog recidiva. Odložna rekonstrukcija se mora planirati kod pacijentica kod kojih je lokalni recidiv moguć, pa je potrebno provesti i radioterapiju. Nažalost, u našem okruženju ovakvih pacijentica je više.

Značaj primarne rekonstrukcije je nemjerljiv. Primarna rekonstrukcija je prihvaćena kao zlatni standard u rekonstrukciji kako u evropskim centrima, tako i u SAD-u.

Pacijentice i metode rada

U Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu aproksimativno se uradi oko 150 mastektomija u toku jedne godine. Podaci sarajevskih klinika ne mogu biti definitivni medicinski podaci za cijelu BiH, jer se mastektomije rade i u drugim medicinskim centarima: Banja Luci, Tuzli, Zenici i Mostaru, a posljednjih nekoliko godina i u privatnim centrima u BiH.

Ovaj rad je retrospektivna studija koja je obuhvatila rekonstrukcije urađene na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju u Sarajevu, u vremenskom periodu od 1996. do 2011. godine. U studiju je uključeno 58 pacijentica, životne dobi 39 do 54 godine, prosječne dobi 45 godina, kojima je uradjena rekonstrukcija dojke nakon mastektomije zbog karcinoma dojke. Nažalost, nemamo egzaktnih podataka o TNM klasifikaciji prethodnog tumorskog procesa, niti o prethodnim modalitetima liječenja. Podaci bi bili potpuniji kada bi postojala breast jedinica i saradnja onkologa, onkološkog hirurga, patologa i rekonstruktivnog hirurga.

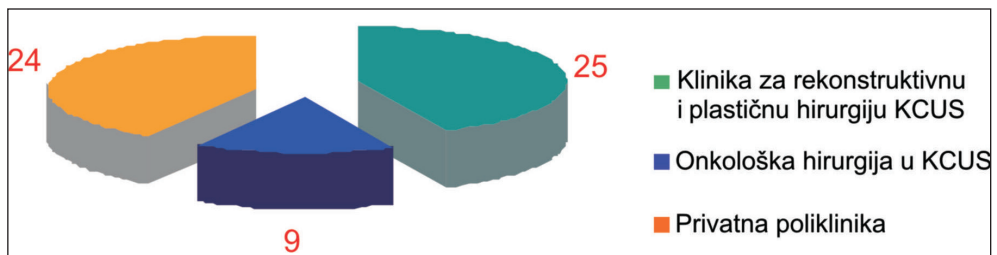
Od 58 rekonstruktivnih zahvata, kod 7 pacijentica urađena je primarna rekonstrukcija, a kod 51 pacijentice odložena rekonstrukcija.

Primijenjene operativne tehnike rekonstrukcije dojke nakon operativnog liječenja raka dojke su expanderom, implantatom i autolognim tkivom (TRAM) i DIEP (deep inferior epigastric perforator) slobodnim režnjem.

Rezultati

U periodu od 1996. do 2011. godine u Sarajevu su ukupno urađena 58 rekonstruktivna zahvata na dojci. Od toga je 25 zahvata urađeno na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju KCUS u Sarajevu, 24 zahvata u privatnoj ordinaciji i 9 operacija na Onkološkoj hirurgiji KCUS u Sarajevu.

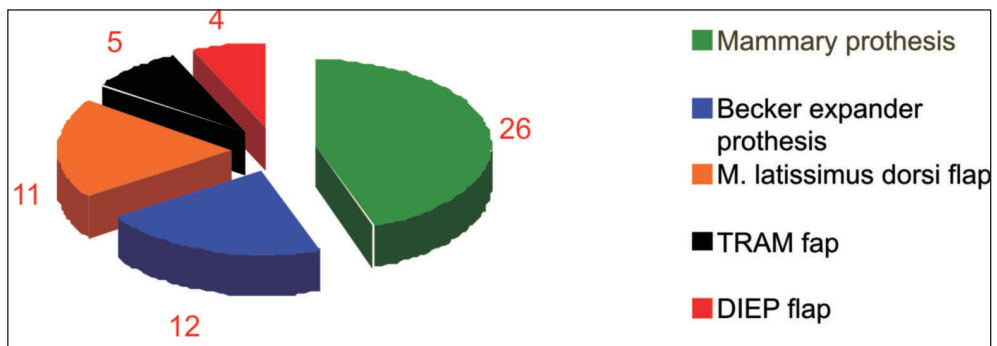
Grafikon 1 daje prikaz distribucije operativnih zahvata prema ustanovi gdje je rekonstruktivni operativni zahvat urađen.



Grafikon 1

Prilikom operativnog zahvata rekonstrukcije dojke najčešće primjenjivana metoda je ugradnja mamarnog implantata. Mamarni implantat je urađen kod 26 pacijentica. Drugi po učestalosti primijenjeni metod operativnog zahvata je ugradnja Beckerove ekspander proteze. Operativni zahvat upotrebom režnja mm. Latissimus dorsi je treći metod po učestalosti primjene i primijenjen je kod 11 pacijentica. Tom prilikom je uziman Latissimus mišićni flap kako bi kvalitetnijom pokrovom pokrivena mamarna proteza. Transpozicija rektus abdominis miokutanim režnjem (TRAM režanj), primijenjen je kod 5 pacijentica. DIEP režanj (Deep inferior epigastric perforator artery) najrjeđe je primijenjen, kod svega 4 pacijentice.

Operativni zahvati u rekonstrukciji dojke i učestalost primjene pojedinog operativnog zahvata prikazani su na Grafikonu 2.



Grafikon 2

Diskusija

Mogućnost rekonstrukcije dojke bi morala biti ponuđena svakoj pacijentkinji sa planiranom mastektomijom. Treba postojati dobra suboordinacija između medicinskog onkologa, radijacijskog onkologa, glandularnog i plastičnog hirurga. Konzilijarnim multidisciplinarnim pristupom se odluči o načinima liječenja koja adekvatno moraju biti prezentirana. Pacijentkinja treba aktivno učestvovati u odluci o rekonstrukciji dojke ako je ona moguća a i snosi dio odgovornosti nakon detaljnog razgovora sa operatorom u odluci o vrsti rekonstrukcije i njenim potencijalnim rizicima.

Primarna rekonstrukcija dojke je rješenje za pacijentkinje sa ranim stadijumom bolesti. Tada se istovremeno, nakon operacije odstranjenja tumora, na dojci uradi i rekonstrukcija dojke.

U zavisnosti od kvaliteta kože, veličine dojke i prirode tumora najčešće se ova procedura sprovodi ugradjivanjem proteze u prostor ispod mišića prednjeg zida grudnog koša uz dodatne zahvate rekonstruktivne hirurgije da bi se sačuvalo oblik i bolje simulirala zdrava dojka. Ponekad su potrebne korekcije zdrave dojke da bi se dobila simetrija dojki, odnosno grudnog koša. Te pacijentkinje nemaju osjećaj gubitka dojke što im pomaže da se lakše i brže oporavljaju. Rekonstrukcija dojke ne utiče na tok i prognozu bolesti i ne ometa njeno dalje praćenje.

Režanj kojim se rekonstruira dojka sastoji se od kože, potkožnog tkiva i/ili mišića s leđa ili trbuha i njime se vraća volumen uklonjenoj dojci. Prvi korak u svakoj primarnoj rekonstrukciji jest mastektomija s poštedom kože i/ili bradavice.

Najčešći vid autologne rekonstrukcije u svijetu je transpozicija rektus abdominis miokutanim flapom (TRAM), na peteljci ili slobodni režanj.

Rekonstrukcija dojke je postala integralni dio tretmana karcinoma dojke i asociirana je sa poboljšanjem života pacijentica (7). Primarna rekonstrukcija treba da bude standard u liječenju pacijentica nakon mastektomije zbog karcinoma dojke. Rekonstrukcija dojke nakon mastektomije je moguća u bilo kojem periodu liječenja, ali se u novije vrijeme prevashodno sprovodi istovremeno s njom (primarna rekonstrukcija).

Dobrobit ovakvog načina je što u poređenju sa odloženom rekonstrukcijom daje bolji estetski rezultat i predstavlja jedan operativni zahvat, a ne dva (8). U prošlosti je rekonstrukcija u većini slučajeva bila rekonstrukcija odloženog tipa, tako da su pacijentice izvjesno vrijeme živjele veoma lošim kvalitetom života, sa osjećajem invalidnosti i manje vrijednosti kao žena jer one ne mogu zamisliti život bez dojke, za njih jedinog i najvažnijeg simbola ženstvenosti. Pristup odložene rekonstrukcije u današnje vrijeme je za većinu pacijentica neprihvatljiv i

mnoge žene ga smatraju nemarom prema njihovom psihološkom, emotivnom i socijalnom životu. Mnoge to smatraju vrstom kazne (9).

Primarna rekonstrukcija je siguran, cost effective način rekonstrukcije i predstavlja najveći psihološki benefit za pacijentice (10). Argumenti protiv primarne rekonstrukcije su pojava recidiva karcinoma dojke i adjuvantna odložna terapija (11). Svaki od tih argumenata je odbačen. Kao jedan od glavnih razloga je i stara doktrina prisutna još od vremena američkog hirurga Williama Stewarta Halsteda (1852-1922) koja je imala za teoriju da eventualna rekonstrukcija dovodi do relapse bolesti i uzrokuje diseminaciju kancer stanica.

Skin sparing mastektomija je prvi put uvedena od strane Toth and Lapperta (12). Oni su opisali preoperativno planiranje mastektomije, način da maksimalno poštede kožu dojke. Skin sparing metoda mastektomije omogućuje primarnu, odnosno neposrednu rekonstrukciju dojke. Rekonstrukcija nakon skin sparing mastektomije omogućava plasiranje implantat-expander ili upotrebu miokutanog ili TRAM flapa. Obje tehnike obuhvataju primarnu rekonstrukciju glandularnog defekta i istaknuti benefit autologne rekonstrukcije koja omogućava pokrivanje tkivom koje je najsličnije postojećem (13). Time se postiže prirodan izgled i konzistencija dojke.

Primarna rekonstrukcija dojke u ostalim medicinskim centrima u našem bližem okruženju radi se u daleko većem procentu što se, između ostalog, dobro vidi i iz rezultata Višnjić M. (14). Zastupljenost pojedinih operativnih tehnika navedenih autora, prilikom primarne rekonstrukcije dojke, približno je jednaka našem pristupu u operativnoj rekonstrukciji dojke. Višnjić M. i saradnici uradili su primarnu rekonstrukciju dojke kod 31 (70,4%) bolesnice, od ukupno operisane 44 pacijentice zbog karcinoma dojke, a sekundarnu samo kod 13 bolesnica (29,5%). Najčešće je rekonstrukcija rađena implantatima i to kod 44 (52,3%) bolesnice, Latissimus dorsi režanj (LDR) implantat korišćeni su kod 32 (38%) bolesnice, s tim što je primarna rekonstrukcija rađena kod 24 (75%), a sekundarna kod 8 (25%) bolesnica. Transverzalni rectus abdominis miokutani režanj (TRAM) rijetko je korišćen, samo kod osam (9,5%) bolesnica i to samo za sekundarnu rekonstrukciju dojke. Rane komplikacije (hematom, infekcija) nisu zabilježene, a dorzalni serom nađen je kod četiri žene (12,5%). Djelimična nekroza reznja nađena je u jednom slučaju (1,7%), dok potpuna nekroza reznja nije zabilježena. Kod šest bolesnica (18,7%), neprihvatljivo ožiljavanje na donorskoj lokaciji zahtijevalo je korekciju. Naši podaci su podudarni sa podacima Višnjića. Rane komplikacije nisu bile prisutne niti kod jedne od naših pacijentica. Kod jedne od naših pacijentica je bila prisutna djelimična nekroza reznja (1,78%). Kod 8 od njih je bio prisutan serom (13,79%). Niti kod jedne od naših pacijentica nije bilo postoperativnog ožiljavanja, niti potrebe za narednim operativnim zahvatom.

Zaključak

Primarna rekonstrukcija dojke predstavlja siguran, cost effective način liječenja pacijentica nakon mastektomije zbog karcinoma dojke. Popravlja kvalitet života, vraća ženstvenost, samopouzdanje i seksualnost. Dobar interdisciplinarni pristup patologa, radijacijskog i medicinskog onkologa, onkološkog hirurga i rekonstruktivnog hirurga u velikoj mjeri može preduprijeti nastanak recidiva karcinoma dojke i ne izlaže pacijentice naknadnom operativnom zahvatu nakon mastektomije. Dobra saradnja unutar specijalističkog tima direktno utiče na kvalitet liječenja. Neophodno je istaći značaj osnivanja Breast jedinice u kojoj će postojati interdisciplinarna saradnja specijalističkog tima.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. De la Torre J, Fix RJ, Gordner PM, Vasquez LO. Reconstruction with the Latissimus dorsi flap after skin sparing mastectomy. *Ann Plast Surg* 2001; 111(1):125-138
3. Peysev PM, Abel JA, Straker VF, Hall VL, Raisbury RM. Ultra-conservative skin sparing mastectomy and immediate breast and areola reconstruction. *Ann Coll Surg Engl*. 2000; 82:227-235
4. Hodgson EL, Malata CM. Implant based breast reconstruction following mastectomy. *Breast Disease* 2002; 16:46-63
5. O'Shaughnessy K, Fine N. Issues related to choice of breast reconstruction in early breast. *Cancer Curr Treat Options Oncol* 2006; 7:129-139
6. Kroll S, Khoo A, Singletary SE. Local recurrence after skin sparing mastectomy: 16 year follow up. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104:421-425
7. Moore-Farrel LD. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction: Long term results. *Plast Reconstr Surg*. 1992; 93:188-195
8. Metcalf KA, Semple JL, Narod SA. Satisfaction with breast reconstruction in women with bilateral prophylactic mastectomy: a descriptive study. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114(2):360-366
9. Isern AE, Tengup I, Loman N, Olsson H. Aesthetic outcome, patient satisfaction and health related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic

masrectomy and immediate breast reconstruction. *J. Plastic reconstructive Aesthetic Surg* 2008;61(10):1177-1197

10. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz B. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J. Nat Canc Inst* 2006;92(17):1422-1429
11. Metcalf KA, Sempre J, Quan ML, Vadaparampil ST, Hollowayc, Brown M. Changes in psychosocial functioning 1 Year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. *ANN Surg Oncol* 2011; 92:23-2814
12. Toth BA, Forley BG, Colabria R Retrospective study of the skin sparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstruc. Surgery*. 1999; 104:77-84
13. Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR, Cowthorn SJ, Reid CD. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multi-center study. *Plast Reconstruc Surg*. 2003; 111(3):1060-8
14. Višnjić M. Rekonstrukcija dojke poslije amputacije zbog karcinoma. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(6): 427–433.

RADIOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE DA LI JE VRIJEME DA NESTANDARDNE METODE UĐU U KLINIČKU PRAKSU?

*Hiba Bašić-Čabaravdić**, *Senada Halilović-Atić***, *Danijela Trokić****,
*Adnan Čardžić****, *Svjetlana Šunjić***

Apstrakt

Kod ranih stadija invazivnog karcinoma dojke poštedni hirurški zahvat praćen radioterapijom (RT) postao je posljednjih 30 godina standard liječenja i daje ekvivalentno preživljenje kao i mastektomija. Periodične analize randomiziranih kliničkih studija, dokazale su signifikantnu redukciju rizika lokalnog recidiva nakon zračenja, a dvije posljednje (EBCTCG 2005 i 2011) i doprinos ukupnom preživljenju.

Dok se zračenje nakon poštednog zahvata može izostaviti samo u rijetkim slučajevima, mnogo je više kontroverzi i pitanja o indikacijama za zračenje nakon mastektomije, volumenu koji treba zračiti, integraciji adjuvantne sistemske terapije i rekonstruktivne hirurgije.

Standardne tehnike zračenja dojke podrazumijevaju kurs u trajanju 5 do 6 sedmica, što ograničava odluku nekih pacijentica za poštedni zahvat i čini radioterapiju nepristupačnom.

Nove tehnike razvijene da skrate kurs radioterapije, ali i da smanje izloženost zračenju normalnih okolnih tkiva (rizičnih organa), imaju za cilj veću pristupačnost radioterapiji ovih pacijenata i redukciju sporednih efekata, posebno kasnih sekvela. Neke od ovih tehnika su istražene kod značajnog broja pacijenata u okviru kliničkih studija sa evaluiranim rezultatima nakon 10 i više godišnjih praćenja. Rezultati ana-

* Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu

** Centar za medicinsku fiziku, KCU Sarajevo

*** Klinika za onkologiju, KCU Sarajevo

liza ovih studija ukazuju da selekcija pacijenata podobnih za ovu terapiju treba biti prema kriterijima etabliranih protokola.

Cilj ovog rada je prikaz rezultata nestandardnih tehnika kao što su tehnike hipofrakcioniranja, potom ubrzanog parcijalnog zračenja dojke (akcelerirana parijalna iradijacija dojke-APBI), te tehnike redukcije zračenog volumena rizičnih organa.

Tretman ranog karcinoma dojke nastavlja progres prema za pacijenta podobnijoj, manje toksičnoj terapiji zahvaljujući razvoju tehnologija za planiranje i provođenje radioterapije. Analize potvrđuju da je korist od RT u tretmanu karcinoma dojke komplementarna napretku hirurgije i sistemske terapije i prevazilazi pojedinačnu korist ovih modaliteta. Značajna korist od svake ove komponente tretmana doprinosi uspjehu u redukciji mortaliteta.

Ključne riječi: *karcinom dojke, radioterapija karcinoma dojke, akcelerirana parcijalna iradijacija dojke, hipofrakcionirana iradijacija dojke*

Uvod

Radioterapija (RT) je kod karcinoma dojke zastupljena kod više od 2/3 pacijentica, uglavnom u kombinaciji sa drugim modalitetima liječenja. Kod ranih stadija invazivnog karcinoma poštediti hirurški zahvat praćen radioterapijom cijele dojke sa dozom 45-50 Gy u toku 5 sedmica sa ili bez dodatne doze od 10-15 Gy na tumorsko ležište, postao je standard terapije posljednjih 30 godina jer daje jednako preživljenje kao i radikalna mastektomija (1, 2, 3, 4).

Periodične analize randomiziranih kliničkih studija pokazale su signifikantnu redukciju rizika lokalnog recidiva nakon zračenja. Tako su analize Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) iz 2000. i 2002. godine pokazale da RT reducira stopu rizika lokoregionalnog recidiva (LRR) za dvije trećine u prvoj dekadi nakon zračenja kod svih pacijentica bez obzira na primijenjenu sistemska terapiju, aksilarnu limfadenektomiju, broj zahvaćenih limfonoda, dob i način radioterapije. U drugoj dekadi LRR je 10 puta manji, a nakon 20 godina se i ne očekuje (5).

Ove analize nisu dokazale doprinos radioterapije preživljenju. Međutim, prethodni EBCTCG izvještaj 2005., analize 78 randomiziranih studija sa 42.000 liječenih žena potvrdio je da RT značajno smanjuje nastanak lokalnog recidiva, ali i da doprinosi redukciji mortaliteta od karcinoma dojke, neovisno o dobi, status aksilarnih limfonoda, hormonskoj ovisnosti, primijenjenoj adjuvantnoj sistemske terapiji (6).

Novi izvještaj Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) publiciran u Lancet-u on line, u oktobru 2011., potvrdio je rezultate prethodne analize iz 2005 godine. Ova je analiza obuhvatila 10.800 žena tretiranih u okviru 17 studija nakon poštodne hirurgije (lampektomije ili kvadrantektomije) i prosječno praćenih 9,5 godina, 25% njih više od 19 godina. Redukcija recidiva se opaža u prvoj godini nakon zračenja i održava konzistentno tokom prve dekade. Nakon 10 godina, 35% žena koje nisu zračene imaju recidiv, a samo 19% zračenih, tj. apsolutna redukcija rizika je visoko signifikantna: 15,7% ($P < .0001$). Redukcija 15-godišnjeg rizika smrti od karcinoma dojke iznosi 3,8% sa RT ($P = .00005$), što sugerira da za svaka 4 izbjegnuta lokalna recidiva sa RT, dobija se jedno 15-godišnje preživljenje. Također je ova analiza pokazala da RT ne povećava 15-godišnji rizik od drugih uzroka smrti (srčane smrti) zahvaljujući savremenim tehnikama zračenja (7).

Stoga se RT nakon poštodnog hirurškog zahvata može izostaviti samo u rijetkim slučajevima, tj. kod vrlo male podgrupe niskorizičnih i pacijentica koje imaju kontraindikacije za zračenje.

Radioterapija se često provodi i nakon radikalne mastektomije, ali mnogo je više kontroverzi i pitanja o indikacijama, volumenu koji treba zračiti, integraciji adjuvantne sistemske terapije i rekonstruktivne hirurgije.

Standardne tehnike zračenja dojke podrazumijevaju kurs u trajanju 5 do 6 sedmica, što ograničava odluku nekih pacijentica za poštodni zahvat i čini radioterapiju neprisupačnom. Nove tehnike razvijene da skrate kurs radioterapije, ali i da smanje izloženost zračenju normalnih okolnih tkiva (rizičnih organa), imaju za cilj veću pristupačnost radioterapiji ovih pacijenata i redukciju sporednih efekata, posebno kasnih sekvela. Neke od ovih tehnika su istražene kod značajnog broja pacijenata u okviru kliničkih studija sa evaluiranim rezultatima nakon 10 i više godišnjeg praćenja. Rezultati analiza ovih studija ukazuju da selekciju pacijenata za ovu terapiju treba uskladiti prema kriterijima etabliranih protokola.

Cilj ovog rada je prikaz rezultata nestandardnih tehnika, kao što su tehnike hipofrakcioniranja, potom ubrzanog parcijalnog zračenja dojke (akcelerirana parijalna iradijacija dojke-APBI), te tehnike redukcije zračenog volumena rizičnih organa.

Hipofrakcioniranje

Standardne tehnike zračenja podrazumijevaju zračenje cijele dojke dozom 45-50 Gy u toku 5 sedmica dnevnom dozom 1,8-2 Gy, 5 puta sedmično, sa ili bez dodatnog zračenja ležišta tumora (8, 9). Ovakva shema je općenito na granici tolerancije normalnog tkiva dojke. Hipofrakcionirano zračenje predstavlja veće

dnevne doze uz manji broj frakcija. Prednosti bi bile skraćenje vremena radioterapije, mogućnost zračenja više pacijenata postojećom opremom, pogodniji pristup za pacijente udaljene od centara za radioterapiju. Međutim, moramo se pitati da li ovakav pristup povećava toksičnost, posebno kasne sekvele, povećanu fibrozu, slabiji kozmetski efekat.

Prvi pokušaji skraćenja kursa zračenja rezultirali su lošim estetskim efektom i većom stopom lokalnog recidiva. Ponovni interes za ovu tehniku je uslijedio 1980-ih sa nizom pojedinačnih institucionalnih studija. Den Ash i saradnici su među prvim tretirali 339 node-negative pacijenata sa 40 Gy u 15 frakcija u toku 3 sedmice. Nakon 7 godina praćenja, stopa lokalnog recidiva je bila 13,8%, a 5-godišnji kozmetski ishod odličan ili dobar kod 66% (10). I nekoliko drugih studija pokazale su slične rezultate od 3,5% do 15% lokalnog recidiva i dobar estetski efekat u 77% do 89% slučajeva (11, 12).

Nedavno publicirane 3 randomizirane studije komparirale su standardno frakcioniranje sa hipofrakcioniranjem kod ranog stadija karcinoma dojke. Prva studija kanadske grupe Ontario Clinical Oncology Group, analizirala je 10-godišnje rezultate 1234 pacijentice randomizirane u 2 grupe: jedna je zračena standardno dozom 50 Gy u 25 frakcija u 35 dana, a druga sa 42,5 Gy u 16 frakcija, 22 dana. Za 10 godina nije bilo razlike u lokalnom recidivu među grupama, kumulativna incidenca 6,7% u kontrolnoj grupi i 6,2% grupi hipofractionirane RT. Također nije bilo razlike u omjeru invazivnog i neinvazivnog karcinoma recidiva, niti u ishodu među grupama s obzirom na dob, veličinu tumora, status estrogenskih receptora (ER), primljenu adjuvantnu terapiju, ali zapaženo je da su kod hipofrakcioniranog tretmana pacijentice sa visokogradnim tumorom imale češće lokalni recidiv nego u grupi standardno zračenih: 15,6% prema 4,7% (kontrolna grupa). Također, preživljenje je bilo slično, 126 smrti u kontrolnoj, prema 122 u hipofrakcioniranoj grupi, $p=.79$. Za 10 godina među grupama nije bilo signifikantne razlike u kasnim kožnim reakcijama i kozmetskom efektu. U studiju nisu uključene žene sa velikim grudima, malo ih je primalo adjuvantnu kemoterapiju (13).

Rezultati su konzistentni sa dvije britanske studije: START-A, koja komparira dvije sheme hipofrakcioniranja sa standardnom iradijacijom dojke sa 50 Gy u 25 frakcija, tokom 5 sedmica: 39 Gy i 41,6 Gy, obje u 13 frakcija (3 Gy, odn. 3,2 Gy po frakciji), zračene svaki drugi dan tokom 5 sedmica. Sa prosječnim praćenjem 5.1 godina, stopa hazarda (HR) za lokalni recidiv komparirana sa 50 Gy grupom 1.05 za 39 Gy i 1.26 za 41.6 Gy grupu. Također, preživljenje bez bolesti (disease free survival-DFS) i ukupno preživljenje (overall survival-OS), kao i pojava metastaza, bila je slična sa kontrolnom grupom. Kasne tkivne promjene i estetski efekat bio je slabiji u zračenih sa 41.6 Gy, što ukazuje da se ovim načinom frakcioniranja postiže dobra lokalna kontrola, ali uz porast kasnih posljedica na normalna tkiva (14).

Druga studija, START B, komparirala je standardno zračenje sa zračenjem dozom 40 Gy datom u 3 sedmice, slično kao u kanadskoj studiji. Nakon prosječnog praćenja 6 godina, rezultati su slični što se tiče lokalne kontrole i kasnih tkivnih posljedica (15).

Iz rezultata ove tri studije može se zaključiti da hipofrakcionirano zračenje dojke nakon pošteđnog zahvata može postati standard za većinu pacijentica.

Adjuvantna radioterapija radi duljine trajanja i udaljenosti radioterapijskih centara nije pristupačna mnogim pacijentima, na pr. i do 30% žena nakon pošteđne hirurgije u SAD ne dobije radioterapiju (16).

Hipofrakcionirana RT smanjuje troškove liječenja i može da obezbijedi zračenje za veći broj pacijentica. Međutim, još je nejasno da li je ona jednako prihvatljiva za visokogradne tumore, zatim, kako integrirati boost dozu, koja je posebno potrebna kod mlađih pacijentica i tumora blizu resekcione margine. Stoga, za sada, kod pacijentica koje se tretiraju izvan kliničkih studija, preporučljivo je standardno frakcioniranje sa dodatnim, boost zračenjem ležišta tumora gdje je to indicirano.

Akcelerirana parcijalna iradijacija dojke

Koncept akcelerirane parcijalne iradijacije dojke (Accelerated Partial Breast Irradiation-APBI) najpre je razvijen da se skрати vrijeme potrebno da se provede radioterapija i time poveća prihvatljivost pošteđne hirurgije dojke. Razlozi za ovaj pristup su činjenice da je pošteđna hirurgija dojke praćena zračenjem ekvivalentna mastektomiji (1, 2, 3, 4). Kacinom dojke je u visokom procentu multifokalan sa najčešće lociranim mikrofokusima u neposrednoj blizini tumorskog ležišta što je razlog za dodatno zračenje tumorskog ležišta (boost dose) (9), ali i uporište za parcijalnu iradijaciju dojke. Međutim, pojava lokalnog recidiva nakon pošteđnog zahvata sa široko slobodnim marginama kod pacijentica koje nisu zračene, opravdava zračenje cijele dojke nakon hirurgije (17). Stoga, APBI nije usmjerena na eradikaciju mikrofokusa karcinoma u drugim područjima dojke.

Drugo važno pitanje je vrijeme pojave lokalnog recidiva koje je kod nezračenih pacijenata u 73,2% u prvih 5 godina praćenja, u sljedećih 5 godina je 18,2% i ostatak nakon toga. Lokalni recidiv kod zračenih je u 39,7% u prvih 5 godina, u sljedećih 5 godina je 29,5% i ostatak kasnije (2). Rani recidiv, u prvih 5 godina, signifikantno utiče na dužinu preživljenja (6). To upućuje na činjenicu da se nove tehnike, poput APBI mogu vrednovati tek nakon dužeg perioda praćenja (2). Studije komparacije prisustva tumora nakon reekscizije margina koje su kod inicijalne ekscizije označene kao slobodne, pokazale su da je u 90% rezidualni

tumor bio unutar ili manje od 1 cm od margine, te je temeljem toga klinički ciljni volumen (CTV) procijenjen na 1 cm kao odgovarajući (18). Parcijalna iradijacija dojke usmjerena je na zračenje ležišta tumora, a ne na eradikaciju mikrofokusa karcinoma u drugim područjima dojke.

Tehnike APBI uključuju: intersticijalnu brahiterapiju (fleksibilnim ili krutim aplikatorima), balon-kateter brahiterapiju (MammoSite), intraoperativnu RT (IORT) elektronima ili fotonima linearnog akceleratora konstruisanog za tu svrhu, eksternalnu 3D konformalnu parcijalnu RT. Svaka od ovih tehnika ima svoje prednosti i nedostatke, a do sada nema rezultata dugogodišnjeg praćenja III faze randomiziranih studija.

Do sada je najduže praćena **tehnika intersticijalne brahiterapije**. Rezultati studija sa ovom tehnikom poslužili su kao argument za prihvatanje drugih tehnika APBI. Fleksibilni ili kruti kateteri – nosači radioaktivnih izvora implantiraju se tokom hirurške lampektomije ili postoperativno i zrače određeno vrijeme niskom – LDR ili visokom – HDR brzinom doze.

LDR (low dose rate – zračenje niskom brzinom doze) i HDR (high dose rate – visoka brzina doze) razlikuju se tako što LDR zrači kontinuirano tokom nekoliko dana i zahtijeva hospitalizaciju, dok HDR zračenje traje 5 do 10 minuta po frakciji i provodi se u 8-10 frakcija, dva puta dnevno.

Antonucci i saradnici, 199 pacijentica, 60% tretiranih sa 50 Gy LDR, ostale sa 32 Gy u 8 ili 10 frakcija HDR brahiterapijom, komparirali su sa standardnom tehnikom eksternalnog zračenja cijele dojke (whole breast irradiation-WBI). Nakon 9,6 godina prosječnog praćenja, kumulativna stopa lokalnog recidiva za 10 godina nije se razlikovala između grupa (koje su standardizirane prema dobi, veličini tumora, ER statusu i dr): 5% kod APBI prema 4% kod WBI ($p=0.48$) (19).

U SAD-u Ochsner Clinic prva je uvela ovu tehniku kod 50, a potom još kod 150 pacijentica zračenih sa LDR 45 Gy/3.5-6 dana, ili HDR 32 Gy/8 fr u toku 4 dana. Klinički ciljni volumen (CTV) bio je ležište + 2 cm margine, negativni rubovi, tumor manji od 4 cm, N0 ili 1-3 +, DCIS čisti: kozmetski efekat bio je sličan u obje grupe. Kumulativna stopa lokalnog recidiva za 10 godina nije se razlikovala između grupa (koje su standardizirane prema dobi, veličini tumora, ER statusu i dr): 5% kod APBI prema 4% kod WBI ($p=0.48$). Kozmetski efekat je bio sličan u obje grupe (20, 21).

Vicini i saradnici saopćili su rezultate William Beaumont Hospital sa 199 pacijentica tretiranih jednim od 3 prospektivna protokola: 50 Gy LDR tokom 4 dana, i 32 do 34 Gy HDR u 8 do 10 frakcija, dva puta dnevnim frakcijama, tokom 4 do 5 dana. CTV je uključivao ležište tumora (šupljinu nakon lampektomije) i 1 do 2 cm margina. Nakon 5 godina prosječnog praćenja LRR je bio 2,5%, kozmetski efekat odličan – dobar u 99% slučajeva. Za 10 godina stopa lokalnog recidiva

bila je u grupi PBI 5% prema 4% u WBI (nesignifikantna razlika), ali je ukupno preživljenje bilo bolje u WBI nego kod PBI (82% vs 72%, p=.02) (22).

Na tabeli 1. prikazani su izvještaji nekoliko institucija u SA., a na tabeli 2. nekoliko evropskih studija.

Izvještaji studija iz SAD (Tab.1), pokazuju da se uz praćenje od 23 do 75 mjeseci, stopa lokalnog recidiva kreće od 0% u Virginia Commonwealth Hospital (23) i Massachusetts General Hospital (25) do 6% RTOG 9517 (24).

Kao što je vidljivo, stopa lokalnog recidiva je znatno veća nego u izvještajima iz SAD: kod Uzsoki Hospital Budapest je čak 24% za više od 10 godina (27), u dvije britanske institucije – Guy’s Hospital (28) 18%, u London Regional Cancer Center, 16,2% (29). Rezultati švedske Orebro Universiti klinike, 2,5% (30) i German-Austrian multicentrične studije, 6% (31), slično američkim rezultatima. Ovako visoka stopa lokalnog recidiva može se objasniti tako što je je tretmanski volumen dojke činilo samo tkivo označeno hirurškim klipsama, prosječni tretmanski volumen bio je samo 30 cm³ za razliku od 215 cm³ u William Beaumont Hospital studiji, a 30% pacijentica u London Regional Cancer Center imalo je margine tumora <2 mm, što ukazuje na potrebu definisanja odgovarajućeg tretmanskog volumena kod ove tehnike, a koji još nije standardiziran.

Tabela 1. Rezultati parcijalne iradijacije dojke metodom intersticijalne brahiterapije u nekoliko institucija u Sjedinjenim Američkim Državama

Klinika	Broj pacijenata	Doza	Vrijeme praćenja (mjeseci)	Ipsilateralni recidiv
Ochsner Clinic (King TA, et al. Am J. Surg 2000)	50	LDR/ HDR 45/32	75	2%
Ochsner Clinic (Kuske R, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000)	150	LDR/ HDR 45/32	46	1%
William Beaumont Hospital (Vicini FA, et al. J Natl Cancer Inst 2003)	199	LDR/ HDR 50/32–34	65	2.5%
RTOG 9517 (Arthur DW, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008)	99	LDR/ HDR 45/34	60	6%

Virginia Commonwealth Hospital (Arthur DW, et al. Int J Radiol Oncol Biol Phys 2003)	44	LDR/ HDR 45/34	42	0%
Massachusetts General Hospital (Lawenda BD, et al. Int J Rad Onc Biol Phys 2003)	48	LDR 50/55/60	23	0%
University of Wisconsin (Patel RR, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008) (26)	247	HDR 32–34	48.5	3%

Tabela 2. Rezultati parcijalne iradijacije dojke metodom intersticijalne brahiterapije u nekoliko evropskih institucija

Klinika	Broj pacijenata	Doza	Vrijeme praćenja (mjeseci)	Ipsilateralni recidiv
Uzsoki Hospital (Budapest) (Póti Z, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004)	70	LDR 50	144	24%
Guy's Hospital (Fentiman IS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004)	49	LDR 45	46	18%
Orebro University (Johansson B, et al. Radiother Oncol 2009)	50	PDR 50	65	2,5%
German-Austrian (Ott OJ, et al. Radiother Oncol 2007)	274	PDR/HDR 49.8/32	32	6%
London Regional Cancer Center (Perera F, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003)	39	HDR 37.2	91	16,2%

Balon Kateter Brahiterapija

Multikateter intersticijalna brahiterapija je metoda koja oduzima dosta vremena i zahtijeva dobro treniranog radioterapeuta, te stoga nije našla toliko široku primjenu unatoč dobrih rezultata. Balon kateter (MammoSite®; Hologic, MA, USA) brahiterapija je razvijena u SAD iz praktičnih razloga. Jednostavna je, sastoji se od katetera duplog lumena sa balonom na vrhu, koji se unosi u šupljinu nakon lampektomije, ili najdulje 10 dana potom. Balon se napuše do volumena ležišta tumora (30-70 cm³) i ispuni slanom fiziološkom otopinom pomiješanom sa kontrastom radi vizualizacije. Kroz unutarnji kateter unese se HDR radioaktivni izvor u centar balona. Doza zračenja je 34 Gy specificirana na 1 cm od površine balona, data 2 puta dnevno u 10 frakcija. Tretman se obično provodi ambulantno, zadnjeg dana se kateter izvadi.

Široka upotreba MammoSite tehnike bazira se na iskustvima multikateter intersticijalne brahiterapije. Međutim, ovaj sistem tretira 1 cm margina, za razliku od prethodnog koji tretira 2 cm, ali zbog kompresije tkiva, balon kateter ustvari tretira 1,5 cm margina. Također, raspored doze je prilično inhomogen radi ekspozicijskog smanjenja doze od centra katetera prema periferiji. Kod ove tehnike veći je volumen tkiva dojke koji prima 110% do 170% od propisane doze (“vruće tačke”) (32). I kod ove tehnike kratko je vrijeme praćenja.

Vicini i saradnici, izvještava rezultate 5-godišnjeg praćenja 1440 pacijentica starijih od 45 godina, sa tumorom <2 cm, negativnih margina, zračenih unutar 10 sedmica od lampektomije. Nakon 54 mjeseca srednjeg praćenja, bilo je 2,6% lokalnih recidiva, sa odličnim ili dobrim estetskim efektom kod 90% pacijentica (33). I u nekoliko drugih studija lokalni recidiv se kreće od 1,2% do 2,15% (34, 35).

Kao što je vidljivo stopa lokalnog recidiva je niska, a autori ocjenjuju estetski ishod odličan u više od 90% pacijentica. Međutim, vrijeme praćenja je kratko za definitivno vrjednovanje ove tehnike. Od komplikacija navodi se infekcija 9,5%, serom 26,8%, i masna nekroza kod 2,0% (35). U jednoj analizi podataka iz američkog registra The Surveillance, Epidemiology, and End Results database 3600 pacijentica zračenih balon-kateter tehnikom u periodu 2002. do 2007., većina bi pripadala grupi “oprezno” i “nepodobno” prema ASTRO guidelineu (36).

Intraoperativna radioterapija – IORT

Ova tehnika koristi **elektrone ili x-zrake (fotone) niske energije** specijalno za tu svrhu konstruisanog akceleratora. Prednost ove tehnike je što se istovremeno, odmah nakon lampektomije, u hirurškoj sali provodi radioterapija, što predstav-

lja pogodnost (pristupačnost) za mnoge pacijente. TARGIT, prospektivna randomizirana studija zračenja niskoenergetskim x-zracima, komparira intraoperativno zračenje jednokratnom dozom, sa standardnom WBI. U studiju su uključene 2232 pacijentice dobi ≥ 45 godina, 1113 u IORT i 1119 u WBI grupu. Doza kod IORT bila je 20 Gy na površini aplikatora, odnosno 5-7 Gy na 1 cm dubine od površine aplikatora. Žene sa nepovoljnim patološkim nalazom (14%) iz grupe IORT, dodatno su dobile WBI. Za 4 godine praćenja, bilo je 6 lokalnih recidiva u IORT grupi i 5 u WBI. Toksičnost je bila malo manja u IORT grupi (37).

Ista tehnika IORT sa elektronima, evaluirana nakon 36 mjeseci prosječnog praćenja kod 1822 pacijentice u studiji ELIOT, Veronesi U. i saradnika, sa tumorom < 2.5 cm, zračenih sa dozom 21 Gy. Nakon 36 mjeseci prosječnog praćenja, 42 pacijentice (2,3%) imale su lokalni recidiv, liponekroza i fibroza kod 4,2% i 1,8% respektivno (38).

Parcijalna 3D konformalna ekternalna radioterapija

Ova tehnika je češće korištena zbog pogodnosti da koristi istu opremu (linearni akcelerator) kao i za WBI. Inače, 3D konformalna radioterapija cijele dojke se redovito provodi kada se u planiranju koristi kompjuterizirana tomografija (CT-simulacija) i dokazana je njezina prednost nad klasičnim 2D planiranjem. Praćenje pacijenatice zračenih tehnikom akcelerirane parcijalne 3D konformalnom iradijacije je kraće nego kod intersticijalne brahiterapije

Planirani tretmanski volumen (PTV) uključuje veći volumen tkiva dojke nego kod intersticijalne brahiterapije. Rezultati studije RTOG nakon 4,5 godine praćenja pacijentica ovako zračenih sa 38,5 Gy u 10 frakcija, 2 puta dnevno, pokazali su 4% lokalnih recidiva, uz prihvatljivu toksičnost (39).

U drugoj studiji, Chen et al, kod 95 niskorizičnih pacijentica (>60 god, tumora T1, N0, ER pozitivni), samo je 1,1% imalo lokalni recidiv nakon 4,2 godine praćenja, uz malu toksičnost i dobar estetski ishod (40).

Tehnike akcelerirane parcijalne iradijacije dojke nakon poštredne hirurgije mogle bi se preporučiti kod dobro selekcioniranih pacijentica sa niskim rizikom za recidiv i prihvatljivu toksičnost, kod onih koje bi se radi dugotrajnog zračenja inače radije opredijelile za mastektomiju nego za poštredni zahvat.

American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (41) i Breast Cancer Working Group of the Groupe Européen de Curiethérapie–European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC–ESTRO) (42), publicirali su vodiče za upotrebu APBI (Tabela 3 i Tabela 4).

Tabela 3. American Society for Radiation Oncology konsenzus o podobnosti pacijentica za akceleriranu parcijalnu iradijaciju dojke (41).

Faktor	Podobno	Oprezno	Nepodobno
Dob (godine)	≥60	50–59	<50
BRCA1/2 mutation	Nema	–	Prisutno
Veličina tumora	≤2 cm	2.1–3 cm	>3 cm
Status Margina	≥2 mm	Bliske (<2 mm)	Pozitivne
LVSI	Nema	Fokalna	Ekstenzivna
Centričnost	Unicentrični	–	Multicentričan
Histologija	Invasivni duktalni	Invazivni lobularni	–
Čisti DCIS	Nedozvoljeno	≤3 cm	>3 cm
EIC	Nedozvoljeno	≤3 cm	>3 cm
Status limfonoda	N0	–	N+
Nodalna hirurgija	SLNB ili ALND	–	Nije učinjena
Neoadjuvantna terapija	Nedozvoljeno	–	Ako je korištena

ALND: Disekcija aksilarnih limfonoda; DCIS: Ductal carcinoma *in situ*; EIC: Ekstenzivna intraduktalna komponenta; LVSI: Limfovaskularna invazija; SLNB: Sentinel lymph node biopsija

Tabela 4. Kriterija za selekciju pacijenata za APBI, preporuke Evropske grupe za kiriterapiju i Evropskog društva za radioterapiju i onkologiju (GEC-ESTRO) (42)

Faktor	Podoban kandidat	Mogući kandidat	Kontraindicirano
Dob (godine)	≥50	>40–50	≤40
Veličina tumora	≤3 cm	≤3 cm	>3 cm, pT4
Margine	≥2 mm	Bliske (<2 mm)	Pozitivne
LVSI	Nije dozvoljeno	Nije dozvoljeno	Prisutna
Centričnost	Unicentričan	Unicentričan	Multicentrični
Fokalitet	Unifokalan	Multifokalan (unutar 2 cm od označene lezije)	Multifokalni (>2 cm od označene lezije)
Histologija	Invazivni duktalni	Invazivni lobularni	–
Histološki gradus	Bilo koji	Bilo koji	–
Pridruženi LCIS	Dozvoljen	Dozvoljen	–
Čisti DCIS	Nije dozvoljen	Dozvoljen	–
EIC	Nije dozvoljen	Nije dozvoljen	Prisutna
ER i PR status	Bilo koji	Bilo koji	–
N status	pN0 (SLNB ili ALND)	pN1mi; pN1a (sa ALND)	pNx; ≥pN2a (4+ pozitivna LN)
Neoadjuvantna kemoterapija	Nije dozvoljena	Nije dozvoljena	Ako je korištena

ALND: Disekcija aksilarnih limfonoda; DCIS: Ductal carcinoma *in situ*; EIC: Ekstenzivna intraduktalna komponenta; LVSI: Limfovaskularna invazija; SLNB: Sentinel lymph node biopsija

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; LCIS: Lobular carcinoma *in situ*;

Radioterapija moduliranog intenziteta (Intensity-Modulated Radiation Therapy – IMRT)

Tehnika moduliranog intenziteta (IMRT) razvijena je 1990-ih kao tehnika zaštite normalnih tkiva, sa ciljem da poveća dozu zračenja u tumoru uz ograničenje zračenja okolnih normalnih tkiva. Najprije je korištena kod zračenja tumora glave i vrata i karcinoma prostate, tek od nedavno kod drugih lokalizacija, uključujući i karcinom dojke. Kod karcinoma dojke koristi se sa ciljem bolje homogenosti doze u tkivu dojke i manje akutnih kožnih i mekotkivnih toksičnih reakcija kako bi dugoročni estetski efekat bio bolji. Drugi cilj je da reducira dozu u rizičnim organima, naročito srcu kod zračenja lijeve dojke.

Tri prospektivne randomizirane studije komparirale su standardnu 2D radioterapiju sa IMRT. U prvoj, Donovan i saradnici, 306 pacijentica, zračene su ili tehnikom standardne kompenzacije klinastim filtrima, ili IMRT tehnikom, sa dozom 50 Gy standardno frakcioniranom, plus boost 10 Gy na ležište tumora. Cilj studije je procjena vizualnog efekta i palpabilne induracije dojke te ocjena pacijentice: neugodan osjećaj, otvrdnuće dojke, kvalitet života. Nije bilo razlike u dvije komparirane grupe (43).

U drugoj, kanadskoj studiji, kod 358 pacijentica također je komparirana standardna tehnika sa IMRT. Opažena je dozimetrijska razlika između 2 modaliteta: volumen tkiva dojke koji je primio >105, 107, 110 i 115% od propisane doze bio je manji u IMRT grupi, konsekutivno tome i akutne toksične kožne reakcije gr 3 i 4 prema National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) (44), bile su manje u IMRT grupi ($p = 0.003$), ali nije bilo razlike u skorima i kvalitetu života (45).

Treća studija iz Velike Britanije, sa 1145 pacijentica, imala je za cilj da istraži da li korekcija inhomogenosti doze sa IMRT može smanjiti kasne toksične promjene i poboljšati kvalitet života pacijentica sa ranim karcinomom dojke. Sve su pacijentice najpre standardno planirane 2D tehnikom. One kod kojih je bio nehomogen raspored doze (> 2 cm tkiva dojke prima $>107\%$ propisane doze), randomizirane su u 2 grupe: standardnu 2D iradijaciju, ili IMRT. U grupi IMRT bila je postignuta signifikantno bolja homogenost doze, tj redukcija apsolutnog volumena koji prima $>107\%$ i onog koji prima $< 95\%$ propisane doze (46).

Na temelju ovih studija može se zaključiti da se sa IMRT tehnikom postiže bolja homogenizacija doze, posebno kod dojke većeg volumena, a također se smanjuju akutne kožne reakcije, vlažna deskvamacija i bol. Da li redukcija akutnih kožnih reakcija reducira i kasne promjene-teleangiektazije i induraciju dojke, treba dosta vremena da se vidi. Dogle, ova zahtjevna tehnika, koja oduzima mnogo vremena za planiranje i izvođenje i stoga je skupa, treba da se provodi u okviru kliničkih istraživanja.

Tehnike zaštite srca – Cardiac-sparing Techniques

Kod zračenja karcinoma lijeve dojke manji ili veći dio volumena srca često je uključen u zračne snopove. Stoga izvještaji nekih meta-analiza iz ranih 1990-ih godina sugeriraju da je smanjenje smrtnosti od karcinoma dojke reducirano povećanim rizikom od srčane smrti (47). Međutim, ove se analize odnose na period tehnika prije uvođenja CT u planiranje radioterapije. Sa CT-simuliranim planiranjem moguće je precizno utvrditi volumen okolnih normalnih tkiva- tako i srca, i dozu koju bi primili iradijacijom dojke. Sa CT-integriranim treatment planning sistemom, plan zračenja se može virtualnom simulacijom mijenjati sve dok se ne nađe optimalna varijanta koja omogućava sigurnu zaštitu rizičnih organa. Više retrospektivnih studija velikog broja žena zračenih radi karcinoma dojke, pokazale su da je 1,76 puta veći rizik od srčane smrti i 1,33 puta veći rizik od vaskularne bolesti kod zračenih karcinoma lijeve dojke (48).

Taylor i saradnici su, korištenjem virtualne simulacije, pokazali da je doza zračenja srca skoro dva puta veća kod zračenja lijeve dojke ili torakalnog zida nakon mastektomije, i da to prvenstveno zavisi od anatomije pacijenta. Pri tome najveću dozu zračenja prima prednji ogranak lijeve koronarne arterije koja opskrbljuje krvlju prednju stranu lijevog ventrikla koja je i najčešće mjesto infarkta miokarda (49). Međutim, nekada se, zavisno od anatomije pacijenta, ni modernim tehnikama planiranja ne može izbjeći ekscesivna doza zračenja srca (50).

U švedskoj studiji, kod 199 žena zračenih radi karcinoma desne ili karcinoma lijeve dojke, nakon prosječnog praćenja 10.3 godine, rađena je koronarografija koja je pokazala signifikantan porast arterijske stenoze u srednjem i distalnom segmentu prednje descendente grane lijeve koronarne arterije kod zračenja radi karcinoma lijeve dojke (51).

Mnoge su tretmanske tehnike istraživane sa ciljem da se reducira doza zračenja srca. Jedna od njih je zračenje usklađeno sa disanjem, zadržavanje dubokog inspirija pomoću uređaja za aktivnu kontrolu disanja. Naime, kod većine pacijenata u dubokom inspiriju srce se udaljava od torakalnog zida i pomiče izvan

polja zračenja. Ispitivanja redukcije volumena srca zračenog dozom većom od 30 Gy odnose se na male serije pacijenata i nisu potakle ulazak ove tehnike u rutinsku upotrebu.

Zaključak

Poštedna hirurgija praćena radioterapijom standard je lijećenja ranog karcinoma dojke i ekvivalentna je mastektomiji kod pravilno selekcioniranih pacijentica.

Hipofrakcioniranje je efikasno i dobro se toleriše kod pravilno odabranih pacijenata. Nije odgovarajuće za visokogradne tumore. Uloga boost zračenja ležišta tumora kod ove tehnike nije definisana.

Tehnike akcelerirane parcijalne iradijacije dojke čine se efikasnim uz prihvatljivu toksičnost, ali je potrebno duže vrijeme praćenja za njihovu validnu evaluaciju. Izvan kliničkih studija mogu se preporučiti samo kod dobro selekcioniranih pacijentica sa niskim rizikom za recidiv i prihvatljivu toksičnost.

Tretman ranog karcinoma dojke nastavlja progres prema za pacijenta podobnijoj, manje toksičnoj terapiji zahvaljujući razvoju tehnologija za planiranje i provođenje radioterapije. Analize potvrđuju da je korist od RT u tretmanu karcinoma dojke komplementarna napretku hirurgije i sistemske terapije i prevazilazi pojedinačnu korist ovih modaliteta. Značajna korist od svake ove komponente tretmana doprinosi uspjehu u redukciji mortaliteta.

Literatura

1. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European organization for research and treatment of cancer 10801 trial. *J. Natl Cancer Inst.* 92, 1143–1150 (2000).
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 347(16), 1233–1241 (2002)
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 347(16), 1227–1232 (2002).
4. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC *et al.* Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the national cancer institute randomized trial. *Cancer* 98(4), 697–702 (2003).

5. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group. *Lancet* 2000; 355 (9217): 1757-70.
6. Clarke M, Collins R, Darby S, et al; Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 Dec 17; 366 (9503): 2087-106
7. EBCTCG, *Lancet* Oct 2011, on line. From Medscape Medical News > Oncology
8. Hafty BG, Buchholz TA and Perez CA. Early stage breast cancer. In: Halperin, E.C.; Perez, CA.; Brady, LW. *Perez and Bradys Principle and Practice of Radiation Oncology*. 5th Edition. 2008 Lippincott Williams & Wilkins
9. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3259–3265.
10. Ash DV, Benson EA, Sainsbury JR, et al. Seven-year follow-up on 334 patients treated by breast conserving surgery and short course radical postoperative radiotherapy: a report of the Yorkshire Breast Cancer Group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1995;7(2):93–96.
11. Olivotto IA, Weir LM, Kim-Sing C, et al. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol*. 1996;41(1):7–13.
12. Shelley W, Brundage M, Hayter C, et al. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1219.
13. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN *et al*. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 362(6), 513–520 (2010).
14. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 9, 331–341 (2008).
15. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 371(9618), 1098–1107 (2008).
16. Viring B, Habermann E, Al-Refaie W, et al. Increased use of breast-conserving surgery: preferred treatment or failure to provide adequate local therapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1): S188.
17. Lim M, Bellon JR, Gelman R *et al*. A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with stage I breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 65(4), 1149–1154 (2006).

18. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60(3), 722–730 (2004).
19. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS *et al.* Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74(2), 447–452 (2009).
20. King TA, Bolton JS, Kuske RR, *et al.* Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer. *Am J Surg.* 2000;180(4):299–304.
21. Kuske R, Bolton J, Fuhrman G, *et al.* Wide volume brachytherapy alone for select breast cancers: the ten year experience of the Ochsner Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(suppl 3):296. Abstract.
22. Vicini FA, Kestin L, Chen P, *et al.* Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16): 1205–1210.
23. Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, *et al.* Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):681–689.
24. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, *et al.* A Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95–17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):467–473.
25. Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA, *et al.* Dose-volume analysis of radiotherapy for T1N0 invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):671–680.
26. Patel RR, Christensen ME, Hodge CW, *et al.* Clinical outcome analysis in “high-risk” versus “low-risk” patients eligible for national surgical adjuvant breast and bowel B-39/Radiation Therapy Oncology Group 0413 trial: five-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):970–973.
27. Póti Z, Nemeskéri C, Fekésházy A, *et al.* Partial breast irradiation with interstitial 60CO brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1022–1033.
28. Fentiman IS, Deshmane V, Tong D, *et al.* Caesium(137) implant as sole radiation therapy for operable breast cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol.* 2004;71(3):281–285
29. Perera F, Yu E, Engel J, *et al.* Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years’ minimum follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1239–124

30. Johansson B, Karlsson L, Liljegren G, et al. Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1-T2 breast cancer: first long time results from a clinical study. *Radiother Oncol.* 2009;90(1):30–35.
31. Ott OJ, Hildebrandt G, Pötter R, et al. Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter brachytherapy: local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):281–286
32. Biagioli, M.C., Harris, E.R. Accelerated Partial Breast Irradiation: Potential Roles Following Breast-conserving Surgery. *Cancer Control.* 2010;17(3):191-204
33. Vicini F, Beitsch P, Quiet C *et al.* Five-year analysis of treatment efficacy and cosmesis by the American society of breast surgeons MammoSite Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation. Updated results of accelerated partial-breast irradiation with MammoSite® brachytherapy technique).*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 79(3), 808–817 (2011)
34. Cuttino LW, Keisch M, Jenrette JM, et al. Multi-institutional experience using the MammoSite radiation therapy system in the treatment of early-stage breast cancer: 2-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:107–114.
35. Nelson JC, Beitsch PD, Vicini FA, et al. Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite brachytherapy trial. *Am J Surg.* 2009;198(1):83–91.
36. Husain ZA ; Mahmood U ; Hanlon A ; et al. Accelerated partial breast irradiation via brachytherapy: A patterns-of-care analysis with ASTRO consensus statement groupings. *Brachytherapy.* 2011; 10(6):479-85 (ISSN: 1873-1449)
37. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS *et al.* Targeted Intraoperative Radiotherapy Versus Whole Breast Radiotherapy for Breast Cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority Phase 3 trial. *Lancet* 376, 91–102 (2010).
38. Veronesi U, Orecchia R, Luini A *et al.* Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1, 822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res. Treat.* 124(1), 141–151 (2010).
39. Vicini F, Winter K, Wong J *et al.* Initial efficacy results of RTOG 0319: three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma. Early results of a multicenter trial of accelerated partial-breast irradiation with a 3D conformal technique *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 77(4), 1120–1127 (2010).
40. Chen PY, Wallace M, Mitchell C *et al.* Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76(4), 991–997 (2010).

41. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA *et al.* Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74(4), 987–1001 (2009).
42. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R *et al.* Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie–European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC–ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother. Oncol.* 94(3), 264–273 (2010).
43. Donovan E, Bleakley N, Denholm E *et al.* Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 82(3), 254–264 (2007)
44. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006)
45. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E *et al.* A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J. Clin. Oncol.* 26(13), 2085–2092 (2008).
46. Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM *et al.* A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early stage breast cancer: baseline characteristics and dosimetry results. *Radiother. Oncol.* 92(1), 34–41 (2009).
47. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L *et al.* Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 12, 447–453 (1994).
48. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S *et al.* Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57(4), 445–452 (2011).
49. Taylor CW, Nisbet A, McGale P *et al.* Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69(5), 1484–1495 (2007).
50. Taylor CW, Povall JM, McGale P *et al.* Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. Highlights that significant doses of radiation can be given to the heart in left-sided breast cancer patients even with modern planning techniques *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 72(2), 501–507 (2008).
51. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H *et al.* Increase of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. Presented at: *The San Antonio Breast Cancer Symposium 2010*. San Antonio, TX, USA, 6–10 December 2010.

ADJUVANTNA HEMOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE: DA LI SU ANTRACIKLINI JOŠ UVIJEK STANDARD?

*Jasmina Alidžanović**, *Goran Marošević***, *Dijana Koprić**,
*Amela Altumbabić**

Apstrakt

Adjuvantna hemoterapija karcinoma dojke je terapija koja dovodi do smanjenja pojave recidiva bolesti i dužeg ukupnog preživljavanja. Pitanje je kada ordinirati adjuvantnu hemoterapiju i kojim hemoterapijskim protokolom postizemo najveću korist za pacijenta. Desetljećima se pokušava dati odgovor na ova pitanja kroz randomizirane multicentrične studije. U ovom radu su opisane studije koje daju najjače naučno utemeljene dokaze i predstavljaju rezultate koji daju odgovor na postavljena pitanja.

Uvod

Adjuvantna hemoterapija karcinoma dojke sastoji se iz kombinacije nekoliko citostatika apliciranih u više ciklusa i predstavlja bitnu i naučno utemeljenu terapiju s ciljem odlaganja ponovne pojave bolesti i produžavanja života pacijenata. Prvobitne studije su podržavale adjuvantnu hemoterapiju samo kod visoko rizičnih pacijentica, odnosno kod lokalno uznapredovale bolesti sa pozitivnim limfnim žlijezdama pripadajuće regije limfne drenaže. Kasnije studije su pokazale značajano produženje vremena bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja i kod niskorizičnih pacijentica, tačnije kod ranog stadijuma bolesti (1). Također, adjuvantna hemoterapija može imati pozitivan učinak i kod tumora manjih od 1 cm kao i kod estrogen pozitivnih i estrogen negativnih tumora (2). Isto tako treba

* Odjel za onkologiju Klinike za onkologiju, hematologiju i radioterapiju, UKC Tuzla

** Odjel za radioterapiju Klinike za onkologiju, hematologiju i radioterapiju, UKC Tuzla

znati na osnovu kliničkih karakteristika tumora odrediti koji će specifični hemoterapijski protokol dati najbolji terapijski odgovor, kao i koja grupa pacijenata ne zahtijeva adjuvantnu hemoterapiju. Bitno je znati kada je indicirano ordinirati adjuvantnu hemoterapiju osobito kod ranog stadijuma bolesti i kod hormonski ovisnih tumora (3). Sve navedeno navodi nas da na osnovu karakteristika tumora i pacijenta istražimo i pacijentu prilagodimo optimalan adjuvantni hemoterapijski protokol.

Rani stadij bolesti

U ranom stadijumu bolesti indicirano je ordinirati adjuvantnu hemoterapiju kod tumora većih od 1 cm i T1b tumora koji su estrogen negativni i +/- HER2. Također treba razmotriti upotrebu adjuvantne hemoterapije za tumore veličine 0,6-1cm koji su histološkog gradusa 2 i 3, estrogen negativni i +/- HER2, te sa limfovaskularnom invazijom (LVI+). Treba istaći da adjuvantna hemoterapija kod pacijenata starijih od 70 godina u ranom stadijumu bolesti nema benefit (4). Status hormonskih receptora može biti važan prediktivni faktor za adjuvantnu hemoterapiju. Retrospektivne analize kod pacijentica sa negativnim limfnim žlijezdama a sa slabom ekspresijom estrogenskih receptora (ER) imaju potencijalni benefit od dodatka adjuvantne hemoterapije Tamoksifenu, dok dodatak hemoterapije tumorima sa velikom kvantitativnom ekspresijom estrogenskih receptora nema benefit (5). S obzirom da povezanost hemoterapije i ekspresije estrogenskih receptora nije dokazana u neoadjuvantnom setingu, neki smatraju da ovaj prediktivni faktor treba uzeti sa oprezom i u adjuvantnom setingu (6). HER2 je također prediktivni faktor koji se koristi prevashodno u odabiru specifičnog hemoterapijskog protokola. Nekoliko retrospektivnih analiza je pokazalo da su HER2 pozitivne pacijentice imale benefit od polihemoterapije bazirane na antraciklinima u odnosu na CMF (Ciklofosfamid, Metrotrexat, 5-fluorouracil) protokol (7). S obzirom da postoji većina retrospektivnih studija koje metodološki nisu isto dizajnirane, te da upotreba Trastuzumaba može maskirati efekat hemoterapije, rezultati nisu konzistentni i dovoljno jasni. Iz tog i sličnih razloga razvile su se dodatne metode koje bi mogle identificirati pacijente koji imaju benefit od adjuvantne hemoterapije. HER2 status kao prediktivni faktor ima veću vrijednost u kombinaciji sa TOP2A amplifikacijom i delecijom, ali sama HER2 pozitivnost ne bi trebala biti prediktivni faktor za antraciklin baziranu hemoterapiju (8). Molekularni test Oncotype DX koji se sastoji iz velikog broja bioloških markera (status ER i HER2 uračunava se u algoritam i daje riziko skor kao prediktivni odgovor za antraciklin baziranu hemoterapiju kod ER pozitivnih pacijentica sa negativnim limfnim žlijezdama aksile). Riziko skor značajno ko-

relira sa histološkim gradusom tumora, mitotskom aktivnosti, LVI+, ER i HER2 statusom (9). Pacijentice sa visokim skorom imaju benefit od dodatka adjuvantne antraciklin bazirane hemoterapije Tamoxifenu (10), dok pacijentice sa niskim skorom nemaju (11). Neke studije pokazuju da Topoizomeraza II α nije samo cilj hemoterapije bazirane na antraciklinima nego i mogući prediktivni biomarker, ali koji je potrebno detaljno istražiti prospektivnim randomiziranim studijama kako bi dokazao svoju prediktivnu valjanost (12). S obzirom da ER pozitivni tumori imaju dva podtipa (luminalni A i luminalni B) gdje luminalni B ima veći proliferacijski indeks i lošiju prognozu, ali i daje bolji odgovor na Docetaxel (13), ova dva podtipa je potrebno dijagnostički razlikovati pomoću Ki67 markera (14).

Uznapredovali stadij bolesti

Kod lokalno uznapredovalog stadijuma raka dojke obavezna je hemoterapija. Kod operabilnih tumora adjuvantna hemoterapija predstavlja neizostavni vid liječenja, mada je u većem broju slučajeva indicirana neoadjuvantna hemoterapija. Neoadjuvantna hemoterapija ima prednost kod lokalno uznapredovale bolesti uglavnom zbog boljeg patološkog kompletnog odgovora, te većeg postotka konverzije bolesti u operabilnu (27-35%) (15, 16). Istorijski, CMF je bio prvi protokol za adjuvantnu hemoterapiju. Do danas je sprovedeno nekoliko studija koje su pokazale prednost antraciklin bazirane hemoterapije u odnosu na CMF. Clarke-ova meta-analiza (17) pokazala je da antraciklin bazirana hemoterapija u odnosu na CMF dovodi do manje pojave rekurensne bolesti (2p=0.006) i manjeg mortaliteta (72% vs 69% 5-godišnje preživljenje; log-rank 2p=0.02). Također, ova studija zaključuje da antraciklin bazirana adjuvantna hemoterapija daje apsolutno poboljšanje za 7-11% u 10-godišnjem preživljavanju kod žena mlađih od 50 godina starosti i za oko 2-3% kod žena između 50-69 godina (njihova prognoza je dobra i bez terapije). Uvođenje taksana u adjuvantnu hemoterapiju raka dojke dovelo je do značajnog poboljšanja u periodu bez bolesti i ukupnom preživljavanju, osobito kod žena sa pozitivnim aksilarnim limfnim žlijezdama. Ove rezultate potvrdila je studija CALGB 9344 koja je randomizirala 3121 operisanu pacijenticu sa pozitivnim limfnim žlijezdama aksile na AC x 4 i AC x 4 + Taxol svake treće sedmice (18). Retrospektivna analiza studije CALGB 9344 na 1500 pacijentica pokazala je da veću korist od Taxola imaju pacijentice sa HER2+ tumorom nego sa HER2-/ER+ tumorom (19). Novija studija ECOG E1199 randomizirala je 4950 pacijentica II i IIIA stadijuma na AC na treću sedmicu x 4 a zatim Taxol na treću sedmicu; AC na treću sedmicu x 4, a zatim Taxol x 12 sedmica; AC na treću sedmicu x 4, a zatim Taxotere na treću sedmicu x 4; AC na treću sedmicu x 4, a zatim Taxotere x 12 sedmica. Sedmično ordinirani Taxol

je davao poboljšanje u periodu bez bolesti (HR 1.27) i ukupnom preživljavanju (HR 1.32) (20). Vidimo da je veliki interes za optimalnim setingom i optimalnom dozom, osobito za AC+T protokol. Studija CALGB 9741 poredila je protokol AC+T na treću sedmicu sa akceleriranim rasporedom na drugu sedmicu u istoj dozi. Akcelerirani raspored na drugu sedmicu imao je duže vrijeme do pojave recidiva i duže ukupno preživljavanje. Naime, randomizirano je 2005 pacijentica sa pozitivnim limfnim žlijezdama na AC x 4 a zatim Taxol x 4 na treću sedmicu nasuprot Taxol na drugu sedmicu. Period bez bolesti povećan je sa 75% na 82%, a risk ratio za ukupno preživljavanje je bio 0,69 u dvosedmičnom rasporedu. Neutropenia većeg gradusa također je učestalija u dvosedmičnom rasporedu (21). Uvodi se pojam “dose dense” hemoterapije raka dojke. Studije PACS 01 i BCIRG 001 uvode i Docetaxel u temelje adjuvantne hemoterapije karcinoma dojke. U nekim dijelovima Europe (uglavnom Francuska) FEC protokol je standard u adjuvantnoj hemoterapiji raka dojke. Stoga je studija PACS 01 poredila FEC x 6 na treću sedmicu sa FEC x 3, a zatim Taxotere x 3. Pacijentice u grupi sa Taxotere imale su statistički značajno duže vrijeme bez bolesti i duže ukupno preživljavanje, nego one koje su dobivale samo FEC. U taxotere grupi povrat bolesti je manji za 18% i produžava ukupno preživljavanje za 4%, što odgovara 27%-tnom relativnom smanjenju rizika od smrti. U analizi nuspojava bilo je manje neutropenija i kardijalnih nuspojava u grani sa Taxoterom (22). U studiji BCIRG 001 postiže se statistički značajna razlika između TAC i FAC protokola za vrijeme bez bolesti i ukupno preživljavanje. U grani sa TAC-om postiže se 28%-tno smanjenje rizika od povrata bolesti i 30%-tno relativno smanjenje rizika od smrti. U analizi podskupina TAC je bolji od FAC protokola neovisno o broju limfnih žlijezda, hormonskom receptorskom statusu, HER2/Neu statusu ili menopausalnom statusu. S obzirom na veći broj pacijenata sa febrilnom neutropenijom kod primjene TAC uz navedeni protokol se preporučuje profilaksa sa faktortima rasta granulocita (23). Zbog kardiotoksičnog efekta antraciklin bazirane hemoterapije i Herceptina, kod HER2 pozitivnih pacijentica ipak je potrebno umjesto AC uključiti Taxotere/Carboplatina sa Herceptinom (4).

Zaključak

Kod ranog stadijuma raka dojke adjuvantnu hemoterapiju treba prilagoditi kliničkim karakteristikama tumora i samog pacijenta. Adjuvantna hemoterapija bazirana na antraciklinima aplicirana u 4 ciklusa i dalje predstavlja standard kod pacijentica sa tumorom većim od 1 cm a sa negativnim limfnim žlijezdama. Preporučena je za sve tumore veće od 1 cm, a i T1b koji su ER- i/ili HER2 +/- . Isto tako preporučuje se za tumore od 0,6-1 cm gradusa 2 i 3 ili sa LVI+. Kod

pacijentica sa negativnim limfnim žlijezdama, a ER slabo pozitivnim također je indicirana adjuvantna hemoterapija. Tumori veći i jednaki od T1c (uključujući i T2-T3), a ER+ preporučeno je koristiti Oncotype DX test za procjenu benefita od adjuvantne hemoterapije. Taxane je neophodno dodati antraciklin baziranoj terapiji kod pacijentica sa pozitivnim limfnim žlijezdama i to u “dose dense” setingu (Adr 60mg/m²i.v. d1; Cyclophosphamide 600 mg/m²i.v. d1; Taxol 80 mg/m² u toku 1 sata i.v. sedmično x 12 sedmica ili Taxotera 100 mg/m² i.v. u troseđmičnoj primjeni x 4 ciklusa). Optimalnu adjuvantnu hemoterapiju raka dojke treba prilagoditi individualno svakom pacijentu. Treba definisati realan cilj liječenja zajedno sa pacijentom i postići maksimalan benefit uz minimum komplikacija.

Literatura

1. Early Breast Cancer Trialists Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687.
2. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):112.
3. Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS. Adjuvant therapy for breast cancer: understanding the overview. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11(3):580.
4. Lin SH, Zellarus RC. Early Stage (I-II) Breast Cancer. In Hristov B, Lin SH, Christodouleas JP (Eds). *Radiation Oncology*. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia 2011: 260-272.
5. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(14):1054.
6. Mazouni C, Kau SW, Frye D, et al. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18:874.
7. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2334.
8. Leo AD, Desmedt C, Bartlett JM, Piette F, Ejlertsen B, Pritchard KI, Larsimont D, Poole C, Isola J, Earl H, Mouridsen H, O'Malley FP, Cardoso F, Tanner M, Munro A, Twelves CJ, Sotiriou C, Shepherd L, Cameron D, Piccart MJ, Buyse M; for the HER2/TOP2A Meta-analysis Study Group. HER2 and TOP2A

as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011;12:1134-1142.

9. Joh JE, Esposito NN, Kiluk JV, Laronga C, Lee MC, Loftus L, Soliman H, Boghey JC, Reynolds C, Lawton TJ, Acs PI, Gordan L, Acs G. The Effect of Oncotype DX Recurrence Score on Treatment Recommendations for Patients with Estrogen Receptor-Positive Early Stage Breast Cancer and Correlation with Estimation of Recurrence Risk by Breast Cancer Specialists. *Oncologist*. 2011. [Epub ahead of print]
10. 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;24(23):3726.
11. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817.
12. Du Y, Zhou Q, Yin W, Zhou L, Di G, Shen Z, Shao Z, Lu J. The role of topoisomerase II α in predicting sensitivity to anthracyclines in breast cancer patients: a meta-analysis of published literatures. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):839-48.
13. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrielle V, Jacquemier J, Baranzelli MC, Bibeau F, Antoine M, Lagarde N, Martin AL, Asselain B, Roché H. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2809-15.
14. Cheang M.C. U, Chia S. K, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard P, Sparker, J. S., Perou C.M, Ellis M. J, Nielsen T. O. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(10): 736–750.
15. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Gyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wraith MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
16. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: result from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-37.
17. Clarke MJ. Withdrawn: Multi – agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000487.
18. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):976.

19. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, Broadwert G, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Henderson IC, Norton L, Winer EP, Hudis CA, Ellis MJ, Berry DA; Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Investigators. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1496-506.
20. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663-71.
21. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431.
22. Roche H, Fumoleau P, Spielmann et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by the 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of the node positive breast cancer. *SABCS 2004*;Abstr. 27.
23. Martin M, Pienkowski M. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.

HORMONSKA TERAPIJA RAKA DOJKE – ADJUVANTNA TERAPIJA AI VS TAMOKSIFEN

*Inga Marijanović**

Apstrakt

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor žena. Poradi velike učestalosti. I najmanji pomaci u uspješnosti liječenja dovode do velikog broja spašenih života. Unatoč programima ranog otkrivanja, ranijem i kvalitetnijem dijagnosticiranju, poboljšanom kirurškom liječenju, te novijim pristupima u kemoterapijskom i hormonskom liječenju, rak dojke je čest uzrok smrti u žena. Prema epidemiološkim podacima od bolesnica s novodijagnosticiranim rakom dojke oko 81 % ima rani stadij raka, a 19% uznapredovali. Od bolesnica u ranom stadiju (dakle od 81%) oko $\frac{3}{4}$ je postmenopausalno.

Približno 75% svih tumora ima estrogen receptor pozitivne (ER+) tumore i kandidati su za hormonsku terapiju. Posljednjih nekoliko godina došlo je velikog pomaka u hormonskom liječenju raka dojke, prvenstveno u adjuvantnom liječenju uvođenjem inhibitora aromataze (AI). Temeljeno na rezultatima dobro planiranih, multicentričnih, međunarodnih studija faze III može se zaključiti da su oni danas terapija izbora u liječenju hormonski ovisnog raka dojke u postmenopausalnih žena u adjuvantnoj terapiji. U usporedbi sa tamoxifenom AI (letrozol, anastrozol i eksemestan) su se pokazali bolji u svim adjuvantnim studijama u odnosu na preživljenje bez znakova bolesti, pojavnost nasuprotnog raka dojke i pojavnost lokalnog recidiva ako se primjenjuju kao početna adjuvantna terapija, anastrozol i eksemestan značajno smanjuju rizik relapsa ako se terapija počne 2 do 3 godine nakon prethodne terapije tamoxifenom, a sličan učinak ima i produžena adjuvantna terapija letrozolom nakon prethodne terapije tamoxifenom od 5 godina. Zaključak, AI predstavljaju najpotentniju terapijsku opciju u liječenju hormonski ovisnih tumora dojke u postmenopausalnih žena.

* Klinika za onkologiju, SKB Mostar

Ključne riječi: *rak dojke, aromatazni inhibitori, tamoxifen*

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor žena. Poradi velike učestalosti, i najmanji pomaci u uspješnosti liječenja dovode do velikog broja spašenih života. U 2000 godini u svijetu je dijagnosticirano 1050000 novih bolesnica, a umrlo je više od 370 000 žena (1,3,6). U Europi rak dojke čini jednu četvrtinu svih novooboljelih žena od raka (25,5%), a smrt uzrokuje u 17,5% umrlih žena od raka (4).

U BiH ne postoji jedinstveni registar za rak na razini države, a prema izvješćima kantonalnih zavoda, rak dojke je najčešće zloćudni tumor (incidencija 55-60 na 100.000 žena). (5)

Epidemiološke i kliničke studije su jasno pokazale uzročno-posljedičnu povezanost raka dojke i ženskih spolnih hormona. Rana menarha i kasna menopauza, kasna prva trudnoća, nerotkinje, te uzimanje egzogenih spolnih hormona su povezani s povećanom učestalosti raka dojke (2,7,8,9,10).

Hormonska terapija predstavlja terapiju izbora u liječenju hormonski ovisnog raka dojke.

Prve spoznaje o utjecaju hormona na rast pojedinih tumora datiraju s kraja 19. stoljeća. 1896 godine objavljeno je da ovarijektomija u premenopauzalnih žena može uzrokovati regresiju uznapređovalog karcinoma dojke. Upoznavanje mehanizama kojim hormoni djeluju na rast tumora pridonijelo je boljem definiranju indikacija za uporabu hormonske terapije, a samim time i boljim rezultatima liječenja. Glavne prednosti hormonskog liječenja su selektivnost, dobra učinkovitost, mala toksičnost i niska cijena, a nedostatak je ograničenost primjene samo na o hormonu ovisne tumore. Stopa odgovora hormonski ovisnih tumora na hormonsku terapiju iznosi 50% do 60%. Hormonska terapija karcinoma dojke povoljan je i prognostički čimbenik ne samo zbog mogućnosti ordiniranja hormonske terapije nego i stoga što takvi karcinomi najčešće imaju ove značajke: dobra histološka diferenciranost, niska razina stanica u S fazi, pojava recidiva ili metastaza nakon liječenja lokalne bolesti dojke obično se dogodi kasnije nego u bolesnica s o hormonima neovisnim karcinomima, indolentan klinički tijek, presadnice se pojavljuju na mjestima koja je lakše liječiti.(11,12)

Postoje četiri osnovne vrste hormonske terapije karcinoma dojke: ablativna terapija (ovarijektomija, zračenje jajnika, LHRH agonisti, adrenalektomija, hipofizektomija), kompetitivna terapija (antiestrogeni), terapija inhibitorima sinteze (aromatazni inhibitori ili inaktivatori), aditivna terapija (gestageni, androgeni, glukokortikoidi, estrogeni u velikim dozama). U principu, postoje dvije osnovne strategije primjene endokrine terapije: kočenje stvaranja estrogena (ablacija ovarija, LHRH analozi, inhibitori aromataze) ili blokiranje funkcije estrogenih receptora (antiestrogeni-SERM ili estrogen receptor "downregulatori" SERD).(11,12)

Posljednjih desetak godina veliki broj randomiziranih studija koje su uključivale više desetaka tisuća bolesnica provedeno je sa svrhom određivanja uloge adjuvantne endokrine terapije. Prema njihovim rezultatima hormonska terapija se treba smatrati standardnom adjuvantnom sistemnom terapijom za većinu bolesnica s invazivnim rakom dojke i pozitivnim hormonskim receptorima.

Cilj adjuvantnog hormonskog liječenja je smanjiti rizik od smrti, rizik lokalnog recidiva te rizik pojave raka na drugoj dojci. Moguće ju je primijeniti u oko 60% bolesnica (pojavnost pozitivnosti hormonskih receptora kod bolesnica kod bolesnica s rakom dojke) (11,12)

Izbor hormonskog liječenja u terapiji raka dojke ovisi o menopauzalnom statusu bolesnice, stadiju bolesti, prognostičkim čimbenicima, očekivanoj toksičnosti lijeka te želji bolesnice.

Hormonska terapija, kao što je već ranije navedeno, za razliku od drugih onkoloških modaliteta liječenja, poglavito kemoterapije, predstavlja učinkovit, usmjeren, jeftin i što je najvažnije lako podnošljiv oblik liječenja. Hormonsku terapiju možemo zapravo definirati kao prvu “pametnu” onkološku terapiju.

Temeljeno na rezultatima dobro planiranih, multicentričnih, međunarodnih studija faze III može se zaključiti da je hormonska terapija danas terapija izbora u liječenju hormonski ovisnog karcinoma dojke, kako u adjuvantnoj terapiji tako i u liječenju metastatskog hormonski ovisnog raka dojke (11,12)

Kompetitivna terapija temelji se na uporabi antiestrogena čiji je najpoznatiji predstavnik tamoksifen. Tamoksifen se natječe s estradiolom u vezanju za estrogenski receptor u stanicama tumora dojke. Kada se veže za estrogenski receptor u stanici tumora dojke, ne proizvodi estrogenski učinak na stanicu, a istodobno onemogućuje vezanje estradiola.

Tamoksifen, selektivni estrogenski receptorski modulator, je preko 25 godina predstavljao terapiju izbora u liječenju hormonski ovisnog raka dojke, pre i postmenopauzalnog, metastatskog i ranog karcinoma dojke. Oxfordski pregled studija adjuvantne terapije (EBCTCG *Early Breast Trialist Collaborative Group* – izvješće zasnovano na podacima prikupljenima od više od 40 000 žena potvrdio je korist petogodišnjeg adjuvantnog uzimanja tamoksifena u žena s ER+ tumorima nakon praćenja tijekom 15 godina) jasno je to potvrdio da petogodišnja adjuvantna terapija tamoksifenom je povezana s 47% relativnom redukcijom vjerojatnosti pojave recidiva bolesti i 26% relativnom redukcijom smrti. (11,12,15,16,19,20) Također, primjena tamoksifena značajno je snizila nastanak kontralateralnog raka dojke tako da se incidencija smanjila za ½ u odnosu na ne tretiranu grupu. Ima dobro definiranu toksičnost, 2,5 puta veći rizik od karcinoma endometrija, te povećani rizik od cerebrovaskularnog inzulata, duboke venske tromboze, plućne embolije i očne katarakte.

Rezultati polučeni upotrebom tamoksifena u adjuvantnoj terapiji hormonski ovisnog raka dojke predstavljaju paradigmu adjuvantnog liječenja raka: velika učinkovitost, mala toksičnost i pristupačna cijena. Tamoksifen se pokazao jednako učinkovit kako u pre i postmenopausalnih žena, te kod bolesnica s zahvaćenim ili nezahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima.(16,19)

Aromatazni inhibitori (AI) inhibicijom ili inaktivacijom aromataznog enzima dovode do ablacije estrogenske produkcije u žena u postmenopausalnoj dobi (11,12). AI se mogu podijeliti u dvije grupe: inhibitore (anastrozol i letrozol) i inaktivatore (eksemestan) (11,12,13,14). Aromatazni inhibitori su visoko selektivni, učinkoviti i dobro podnošljivi.

Ipak, kolika je važnost potencije inhibicije aromataznog sustava na kliničku učinkovitost pojedinog aromataznog inhibitora teško je reći.

Aromatazni inhibitori imaju nešto povoljniji toksični profil i jasno poboljšani antitumorski učinak, u liječenju metastatske bolesti i u adjuvantnoj terapiji. (13,14) Tako su danas inhibitori/inaktivatori aromataze su lijekovi izbora u liječenju postmenopausalnih bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima. Relativno niska dnevna doza, izrazita antitumorska učinkovitost, visoka selektivnost i vrlo dobra podnošljivost osigurava inhibitorima aromataze ključno mjesto u liječenju postmenopausalnih žena. Njihova antitumorska učinkovitost potvrđena je u žena u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon liječenja tamoksifenom (druga linija hormonske terapije) ili u prvolinijskom liječenju hormonski ovisnih tumora u postmenopausalnih bolesnica u adjuvantnoj terapiji i metastatskoj bolesti.

AI, temeljeno na čitavom nizu dobro planiranih, multicentričnih, randomiziranih kliničkih istraživanja su postali lijekovi izbora u liječenju postmenopausalnih bolesnica s hormonski ovisnim tumorima dojke (17-50)

Razlikuju se tri načina adjuvantne primjene inhibitora aromataze u postmenopausalnih žena: inicijalna adjuvantna terapija, sekvencijska primjena nakon dvije do tri godine tamoksifena, i produžena adjuvantna terapija nakon pet godina tamoksifena.

Studije su podijeljene u tri grupe:

- klinička istraživanja rane usporedbe – studije u kojima se uspoređivala učinkovitost i toksičnost AI u odnosu na tamoksifen na način da je AI ordiniran nakon primarne terapije (kirurgija, adjuvantna kemoterapija ili radioterapija). Takva su istraživanja ATAC, TEAM, BIG1-98 (17,28,29,32,33,35,34,35,42,43),
- rana sekvencijska istraživanja-studije u kojima se istraživala valjanost koncepta upotrebe tamoksifena prvih 2-3 godine nakon kojih je slijedila upotreba AI. – IES, BIG1-98, ABCSG-8-ARNO, ITA (33,37,43,44,46,47)

- kasna sekvencijska istraživanja – studije u kojima se istraživala valjanost ordinacije AI nakon završetka adjuvantnog liječenja tamoksifenom u trajanju od 5 godina; MA-17, NSABP 33, ABCSG -6a (24,26,36)

U svim studijama u kojima su istraživani AI, žene koje su adjuvantno liječene AI imale su znatno duže preživljenje bez znakova bolesti u odnosu na tamoksifen. Također, dvije studije, BIG 1-98 i IES, MA 17 su pokazale postojanje statistički signifikantnog povećanja preživljenja kod bolesnica liječenih letrozolom i egzemestanom

Terapija inhibitorima aromataze dovela je do apsolutnog sniženja od 2,7% u recidivu raka dojke (10,7% prema 13,4%, relativno sniženje 20%) u inicijalnoj monoterapijskoj primjeni, te do apsolutnog sniženja od 3,5% u recidivu raka dojke (12,6% prema 16,1 %, relativno sniženje 29%) u sekvencijskoj primjeni (13,14,39).

Broj i kvaliteta kliničkih studija koje su uspoređivale različite AI je mali (FACE, MA 27). Indirektno uspoređivanje učinkovitosti i toksičnosti pojedinih AI može dovesti do kliničko-znanstvenih zabluda. Stoga, svako indirektno uspoređivanje može imati za rezultat značajnu pogrešku u posudbi.

ATAC (*Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination*) studija uključila je 9 366 postmenopausalnih žena s rakom dojke koje su primale ili anastrozol ili tamoksifen kroz 5 godina nakon kirurgije. Nakon praćenja od 100 mjeseci, početno liječenje anastrozolom pokazalo se značajno boljim u odnosu na primarni cilj studije – period bez pojave bolesti, dok se apsolutna razlika u postotku recidiva nastavila kontinuirano povećavati (2,8% nakon 5 godina i 4,8% nakon 9 godina).

Postojala je značajnija redukcija pojave udaljenih metastaza u grupi na anastrozolu (HR=0.86). Sve bolesnice koje su primale anastrozol imale su značajno manju pojavnost kontralateralnog raka dojke (sniženje od 42%). Nije bilo značajnije razlike u ukupnome preživljenju (HR=0.97). Primjena anastrozola bila je povezana sa značajno manjim brojem karcinoma endometrija, manjim brojem tromboembolijskih incidenata, manjim brojem cerebrovaskularnih zbivanja, manjim brojem vaginalnog krvarenja i navala vrućine u odnosu na tamoksifen. S druge strane, opisan je porast razine kolesterola, više artralgijskih i više koštanih fraktura.

BIG I-98 je velika, multinacionalna, dvostruko slijepa randomizirana studija faze III. Žene su randomizirane u 4 grupe; a) 5 godina liječenja tamoksifenom, b) 5 godina liječenja letrozolom, c) 2 godine na tamoksifenu nakon čega slijedi 3 godine terapija letrozolom, te d) 2 godine liječenja letrozolom nakon čega slijedi 3 godine terapija tamoksifenom. Prva analiza uspoređivala je letrozol s tamoksifenom kombinirajući grupe a i c, te b i d. Ukupno je uključeno 8010 bolesnica u postmenopauzi s ranim rakom dojke (4003 na letrozolu i 4007 na tamoksifenu). 99.8% bolesnica imalo je estrogen-receptor pozitivne tumore. U analizi nakon

razdoblja praćenja od 25,8 mjeseci, letrozol je prema tamoksifenu značajno povećao preživljenje bez pojave bolesti (DFS) kroz 5 godina. To je povećanje iznosilo 19% (HR 0.81), uz apsolutnu razliku od 2,6% (84% prema 81,4%; $p=0.003$). U usporedbi s tamoksifenom, letrozol je smanjio rizik udaljenih metastaza, pojavu lokalnog recidiva i invazivnog kontralateralnog raka dojke. U prosincu 2008. godine prikazani su rezultati koji su uključivali monoterapijski tretman s praćenjem tijekom 76 mjeseci. Analiza je dodatno zakomlicirana, jer je 619 bolesnica koje je započelo monoterapiju tamoksifenom prešlo u skupinu s letrozolom. Rezultati sugeriraju bolji učinak letrozola u odnosu na tamoksifen promatra li se razdoblje bez bolesti, preživljenje i vrijeme do pojave udaljenih metastaza. Što se tiče rezultata sekvencijske terapije, nakon razdoblja praćenja od 71 mjeseca, autori zaključuju da takav tretman nije poboljšao razdoblje bez pojave bolesti u odnosu na sam letrozol, te da rezultati govore u prilog inicijalne primjene letrozola u pacijentica s visokim rizikom relapsa.

Tijekom 2009. godine objavljeni su i rezultati tzv. TEAM studije (*Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational*). Radi se o prospektivnoj randomiziranoj studiji faze III adjuvantne terapije u ER+ bolesnica s rakom dojke koje su primale ili eksemestan ili sekvencijski tamoksifen i eksemestan. Studija je uključivala 9775 bolesnica, a razdoblje praćenja iznosilo je 2,75 godine. Analiza je pokazala značajno bolje rezultate u bolesnica koje su inicijalno uzimale eksemestan i to u razdoblju bez bolesti, preživljenju bez relapsa i vremenu do pojave udaljenih metastaza. I ta je studija u stvari potvrdila učinkovitost inhibitora aromataze u inicijalnoj adjuvantnoj terapiji.

IES 031 je višenacionalna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa studija faza II. Cilj studije bio je dobivanje odgovora na pitanje je li uključivanje (prevođenje, engl. *switching*) eksemestana u adjuvantno liječenje nakon 2 do 3 godine terapije tamoksifenom (do ukupno 5 godina) bolje od do tada važećeg standarda od 5 godina terapije tamoksifenom. Studija se odvijala u 367 centara u više desetaka zemalja svijeta, a ukupno je uključeno 4742 bolesnica. Bolesnice s ranim rakom dojke uključene u studiju bile su u postmenopauzi i imale su ER+ tumore (85% bolesnica u eksemestan grupi), a 48% imalo je pozitivne limfne čvorove. Jednaki broj ER+ tumora bilo je u tamoksifenskoj grupi. 12,2%, odnosno 12,3% bilo je receptor nepoznato, a kasnije je utvrđeno da je 122 bolesnica u toj grupi bilo ER – (negativno). Pacijentice su adjuvantno primale 2 do 3 godine tamoksifen, a potom su, ako nisu imale znakove progresije bolesti, prebačene (engl. *switching*) ili na terapiju eksemestanom 25 mg dnevno ili su nastavile tamoksifen do ukupno 5 godina adjuvantne terapije. Primarni cilj studije bilo je određivanje preživljenja bez bolesti (definiranog kao vremena od randomizacije do pojave recidiva tumora na bilo kojem mjestu), dijagnoza drugog primarnog raka dojke ili smrt zbog bilo kojeg uzroka. Sekundarni ciljevi bili su ukupno pre-

življenje, vrijeme do pojave kontralateralnog raka dojke i podnošljivost lijeka. S praćenjem od 30,6 mjeseci studija je objavljena 2004. godine u *New England Journal of Medicine*, a posljednji rezultati nakon praćenja od 58 mjeseci na ASCO-u 2006. godine.

Prema prikazanim i objavljenim rezultatima, pacijentice koje su nakon 2 do 3 godine tamoksifena nastavile liječenje eksemestanom do konačno ukupno 5 godina imale su značajnu razliku u preživljenju bez pojave bolesti (DFS) (HR 0.76;p=0.0001), preživljenje bez raka dojke (*breast cancer survival*) (HR 0.70;p=0.0005), smanjenje rizika nastanka kontralateralnog raka dojke za 50%, te ukupnog preživljenja za 17% (HR 0.83;p=0.05). U analizi podgrupa vidljivo je da su sve bolesnice osim ER negativnih tumora imale korist od nastavka terapije eksemestanom. To se odnosi i na bolesnice s negativnim i pozitivnim limfnim čvorovima, sa i bez prethodne adjuvantne kemoterapije, te sa pozitivnim i negativnim progesteronskim receptorima. Za 40% je reducirana pojavnost tromboembolija u usporedbi s pacijenticama koje su nastavile terapiju tamoksifenom (p=0.001), te ginekoloških simptoma i karcinoma endometrija. Uzimanje eksemestana bilo je povezano s više artralgijske, mialgijske, artritisa i diareje.

Dvije manje studije faze III, tzv. ITA (*Italian Tamoxifen Anastrozole*) studija I ARNO 95/ABCSG 8 (*Arimidex Nolvadex 95/Austrian Breast Cancer Study Group 8*) pokazale su da prebacivanje (engl. *switching*) na anastrozol, kao sekvencijska terapija nakon 2-3 godine tamoksifena značajno smanjuje rizik recidiva u usporedbi s 5 godina uzimanja samo tamoksifena. Tako su, ne tako davno, objavljeni rezultati ARNO 95 studije nakon praćenja od 30,1 mjesec, u kojima se navodi da je prijelaz s adjuvantnog tamoksifena na anastrozol doveo do redukcije od 34% rizika recidiva ili smrti i statistički značajnog poboljšanja od 47% u ukupnome preživljenju.

Učinkovitost letrozola u produljenoj adjuvantnoj terapiji utvrđena je u MA-17 studiji, placebo kontroliranoj studiji u 5170 postmenopausalnih žena s ranim rakom dojke bez znakova bolesti nakon liječenja adjuvantnim tamoksifenom kroz 4,5 do 6 godina nakon kirurškoga zahvata. Primarni cilj studije bilo je preživljenje bez bolesti, ukupno preživljenje i kvaliteta života. Prva analiza nakon 2,4 godine praćenja pokazala je da je srednje četverogodišnje preživljenje bez bolesti sa letrozolom značajno povišeno za 6% u odnosu na placebo. Letrozol je bio povezan s 4,6% apsolutne redukcije u riziku recidiva bolesti u usporedbi s placebom (četverogodišnje preživljenje bez bolesti u grupi letrozola iznosilo je 94%, prema 89,8 %;p<0.001), što odgovara 42% smanjenju relativnog rizika za bolesnice koje primaju letrozol (HR 0.58;p<0.001). Odgovorajuće četverogodišnje preživljenje i s letrozolom i s placebom iznosilo je 95%. U analizi podgrupa pokazano je da je letrozol bio superiorniji prema placebo u ukupnome preživljenju u bolesnicama s pozitivnim limfnim čvorovima (p=0.04). Naknadna analiza

bolesnica koje su s placeba prešle na letrozol pokazala je znatno bolji terapijski odgovor. Tako je ta grupa bolesnica u odnosu na placebo imala za 69% snižen rizik recidiva bolesti ($p < 0.00001$), za 72% manju pojavu udaljenih metastaza ($p = 0.002$), za 77% snižen rizik pojave kontralateralnog raka dojke ($p = 0.017$) ili 47% smanjenje smrtnosti ($p = 0.05$)

Nedavno su objavljeni i prvi rezultati produljene adjuvantne terapije eksemestanom (NSABO B-33 studija) nakon 5 godina terapije tamoksifenom (studija je bila prekinuta nakon objavljenih pozitivnih rezultata MA-17 studija s letrozolom u produljenoj adjuvantnoj terapiji). Pacijentice su dobivale ili eksemestan 25 mg dnevno ili placebo, a razdoblje praćenja iznosilo je 30 mjeseci. I u toj studiji je pokazana prednost produljene adjuvantne terapije jer je eksemestan znatno produljio razdoblje bez bolesti (96% prema 94%; $p = 0.004$), dok učinak na ukupno preživljenje nije bio statistički značajan (98% prema 95%; $p = 0.63$).

Studija ABCSG-6a nastala je kao nastavak ABCSG-6 studije. Studija ABCSG-6 je trebala usporediti 5 godina terapije tamoksifenom prema 5 godina tamoksifena uz aminoglutetamid. Kako nije nađena razlika između tretiranih grupa, studija je produljena tako da su pacijentice ili prekinule terapiju ili su primale još 3 godine anastrozol (nakon 5 godina tamoksifena). Nakon praćenja od 60 mjeseci utvrđeno je značajno dulje razdoblje bez bolesti u bolesnica koje su još 3 godine nakon tamoksifena uzimale anastrozol. Nije nađena razlika u ukupnom preživljenju.

Studija	Med FU, mj	AI	Dizajn studije	DFS benefit	OS benefit
ATAC	100	Anastrozol	Upfront	DaHR0.90 $p = 0.025$	Ne
BIG 1-98	51	Letrozol	Upfront	DaHR0.82 $p = 0.007$	Ne
IES	55.7	Exemestan	Sekvencijska	DaHR0.76 $p = 0.0001$	Er+/nep HR0.83 $P = 0.05$
ARNO 95	30	Anastrozol	Sekvencijska	DaHR0.66 $p = 0.049$	Da HR0.53 $p = 0.045$
ITA	64	Anastrozol	Sekvencijska	DaHR0.57 $p = 0.005$	Ne
ABCSG8/ ARNO95	28	Anastrozol	Sekvencijska	DaHR0.60 $p = 0.0009$	Ne
MA-17	30	Letrozol	Produžena	DaHR0.58 $P < 0.001$	LČ+ HR0.61 $p = 0.04$
ABCSG 6a	62	Anastrozol	Produžena	DaHR0.62 $p = 0.031$	Ne
NSABP B-33	30	Exemestan	Produžena	Ne	Ne

Izbor hormonskoga liječenja u terapiji raka dojke ovisi o menopauzalnom statusu bolesnice, stadiju bolesti, prognostičkim čimbenicima, očekivanoj toksičnosti lijeka te želji bolesnice.

Hormonska terapija, za razliku od drugih onkoloških modaliteta liječenja, poglavito kemoterapije, predstavlja učinkovit, usmjeren, pristupačan i, što je najvažnije, lako podnošljiv oblik liječenja. Hormonsku terapiju možemo zapravo definirati kao prvu "pametnu" onkološku terapiju.

Temeljeno na rezultatima dobro planiranih, multicentričnih, međunarodnih studija faze III, može se zaključiti da je hormonska terapija danas terapija izbora u liječenju hormonski ovisnog karcinoma dojke, kako u adjuvantnoj terapiji tako i u liječenju metastatskog hormonski ovisnog raka dojke.

U svim studijama u kojima su istraživani AI, žene koje su adjuvantno liječene AI imale su znatno duže preživljenje bez znakova bolesti u odnosu na tamoksifen. Također, dvije studije, BIG 1-98 i IES, MA 17 su pokazale postojanje statistički signifikantnog povećanja preživljenja kod bolesnica liječenih letrozolom i egzemestanom

Medicina koja počiva na dokazima (evidence based medicine), determinira liječničke odluke na temelju rezultata studija.

Literatura

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. 2008 Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96
2. American Cancer Society Breast cancer facts and figures 2005-2006. World Wide Web URL: www.cancer.org
3. Ferlay J., Autier P, Boniol M, i sur. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581
4. Registar malignih neoplazmi Kliničkog centra Univerziteta 1998-2002. Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Sarajevo, Bosna i Hercegovina, septembar 2003
5. Obralić N., Gavrenkapetanović F., Dizdarević Z., Durić O., Šišić F., Selak I., Balta S. Nakaš B.; Regional comparison of cancer incidence. *Radiol Oncol* 2004; 38:145-51
6. Rier L, Eiser M, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2001. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2004
7. Trichopoulos D., MacMahon B., Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J. Natl Cancer Inst* 1972; 48:605

8. Bernstein L., Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15:48
9. Rosner B., Colditz GA., Willett WC. Reproductive risk factor in a prospective study of breast cancer :the Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:819- 35
10. Beral V. Breast cancer and hormone- replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419- 27
11. DeVita VT, Hellman S., Rosenberg SA. Principles and practice of Oncology. 8 izd, Lippincot- Raven, Philadelphia, 2008
12. Šamija M., Vrdoljak E., Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada – Zagreb, 2006
13. Bolesti dojke. Zbornik radova XIX znanstvenog sastanka “Bolesti dojke”, Zagreb, 2009
14. Bolesti dojke. Zbornik radova XV znanstvenog sastanka “Bolesti dojke”, Zagreb, 2005
15. Early Breast Cancer Trialists Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687- 717
16. Early Breast Cancer Trialist s Group.Tamoxifen for early breast cancer :an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:351:1451-67
17. ATAC Trialist Group:Results of the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer.*Obstet Gynecol Surv.*2005; 60:307-309
18. Fisher B, Dignam J, Brayant J, Wolmark N, Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer:updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:684- 90
19. Mustacchi G. [The Oxford meta-analysis of 2000: reflections and comments] *Tumori.* 2005; 91:1-9
20. Bonnetterre J. Adjuvant hormonotherapy in cancer of the breast in Oxford meta-analysis. A ten-year experience on more than 30,000 women] *Pathol Biol (Paris).* 1993; 41:135-6
21. Coombes R.C., Hall E, Gibson L.J. i sur. A Randomised Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast cancer.*N Engl J Med,* 2004;350:1081- 92
22. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S, i sur.:A Randomised Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early –Stage Breast Cancer.*N Engl J Med,* 2003;349:19-28

23. Vakaet L. Re: 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.* 2006; 98:1162.
24. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;10:45- 53
25. Delea TE, Karnon J, Smith RE, Johnston SR, Brandman J, Sung JC, Gross PE. Cost-effectiveness of extended adjuvant letrozole therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Am J Manag Care.* 2006;12:374-86.
26. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1845-53
27. Fisher B, Constantino J, Redmond C, i sur. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479– 84.
28. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, i sur. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131– 39.
29. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, i sur. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98:1802–1810.
30. Goss PE, Ingle JN, Martino S, i sur. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1793– 802.
31. Goss PE. Updated results of MA-17 trial. Special presentation at: 2004 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; New Orleans, LA.
32. Dowsett M. Analysis of time to recurrence in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: S7.
33. The Breast International Group(BIG)1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer, *N Engl J Med.*2005;353:2747-2757
34. Howell A, Cuzick J, Baum M, i sur. Results, of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years of adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62

35. Kieback DG i sur. Endometrial effects of exemestane compared to tamoxifen within the TEAM trial: Results of a prospective randomized study. Abstract 527 ASCO 2007
36. Mamounas E i sur, Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen(TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. Presentation, San Antonio Breast Cancer Symposium 2006
37. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138- 47
38. Jakesz R, Samonigg H, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, et al. on behalf of the ABCSG. Extended adjuvant treatment with anastrozole: results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23.
39. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ®): Treatment. <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessional>
40. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101(E5188).*J Clin Oncol*.2005;23:5973-5982
41. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising –hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone- receptor-positive breast cancer:meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials.LHRH- agonists in Early Breast Cancer Overview Group. *Lancet*.2007; 369: 1711-1723
42. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M.Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer:100 month analysis of the ATAC trial.Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists Group. *Lancet Oncol*. 2008;9:45-53
43. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer:update of study BIG 1-98.*J Clin Oncol*.2007;25:486-492
44. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study):a randomized controlled trial. Intergroup Exemestane study. *Lancet*.2007;369:559-570
45. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2664-2670

46. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Update results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol.* 2006;7:vii10-vii14
47. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen:combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet.*2005;366:455-462
48. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer:update findings from NCIC CTG MA 17.*J Natl Cancer Inst.*2005;97:1262-1271
49. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomised Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a :Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1845-1853
50. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen:intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33.*J Clin Oncol.*2008;26:1965-1971

CILJANA TERAPIJA – MJESTO MONOKLONALNIH ANTITIJELA U TERAPIJI RAKA DOJKE

*Z. Gojković**, *I. Rakita**, *Ž. Vranješ**, *P. Nikolić**, *G. Marić**,
*R. Gajanin***, *P. Dašić**, *M. Vještica**, *B. Topić****,
*S. Guzijan****, *S. Maksimović*****

Apstrakt

Individualno ordinirano, ciljano liječenje predstavlja najvažniju perspektivu u sistemskom liječenju raka dojke. Imunohistohemijske pretrage pojedinačnih gena i razvoj individualiziranog, ciljanog biološkog liječenja u kliničkoj praksi donose poboljšanje u ishodu liječenja bolesnica sa ranim i uznapredovalim rakom dojke.

Bolesnice s prisutnim receptorom za faktor rasta HER2, primjenom trastuzumab-a mogu postići remisiju metastatske bolesti. Uvođenje trastuzumab-a u adjuvantno liječenje bolesnica sa HER2 pozitivnim rakom dojke, postignut je značajan napredak. Uloga tog lijeka u adjuvantnom liječenju još se proučava, dosadašnji rezultati pokazuju redukciju rizika od rekurencije, produžavanje slobodnog intervala bez znakova bolesti i preživljavanje. Još se očekuju rezultati velikih kliničkih studija (HERA, BCIRG 006 i dr.) o optimalnoj dužini primjene lijeka: jedna godina, dvije ili kraće.

Ciljana biološka terapija pruža nove mogućnosti u liječenju metastatskog raka dojke. Bevacizumab je monoklonalno antitijelo koje cilja VEGF sprečavajući vezanje za specifični receptor i stvaranje novih krvnih sudova u tumoru, a time i njegov rast.

Velika skupina lijekova inhibitora tirozin kinaze specifično djeluju na intracelularnu domenu receptora sprečavajući na taj način signaliziranje prema specifičnim genima a time proliferaciju tumorske ćelije.

* Klinika za onkologiju, UKC Banja Luka

** Zavod za patologiju, UKC Banja Luka

*** Centar za dojku, UKC Banja Luka

**** Opšta bolnica "Sv. Vračevi" Bijeljina

U ciljanu biološku terapiju raka dojke spadaju i PARP inhibitori. PARP inhibitori su od posebnog značaja kod bolesnica sa BRCA1 mutacijama (mnogi od njih su tripl negativni), te BRCA 2 mutacijom.

Kombinovanjem ciljane biološke terapije sa citostaticima ili hormonskom terapijom povećava se efikasnost liječenja u adjuvantnom i neoadjuvantnom liječenju, kao i u više linija liječenja metastatskog HER2 pozitivnog/negativnog raka dojke.

Odluku o odabiru terapijskih opcija donosimo na osnovu rezultata kliničkih studija, opštem statusu bolesnice te, ne manje važno, njenim željama.

Ključne riječi: *rak dojke, receptori za faktore rasta, ciljana biološka terapija, tirozin kinazni inhibitori*

Uvod

U svakodnevnoj kliničkoj praksi odluka o vrsti adjuvantnog liječenja svake bolesnice pojedinačno donosi se na osnovu procjene individualnog rizika za povrat bolesti. Liječenje raka dojke je multidisciplinarno. Kombinacija hirurškog liječenja, zračenja i sistemskog liječenja osigurava najveći efekat. Vrsta i redosljed pojedinih načina liječenja moraju biti planirani u multidisciplinarnoj grupi hirurga-onkologa, radioterapeuta i interniste-onkologa¹. Povećanje broja izliječenih može se postići ranim otkrivanjem bolesti. Kliničke osobine tumora, kao što su veličina (T), postojanje ili ne tumorskih ćelija u limfnim čvorovima pazuha (N), te udaljenih metastaza (M), stepen diferencijacije, ER, PR, i HER 2 status smatraju se osnovnim pri procjeni rizika, određivanju prognoze i izbora liječenja. Odnosi između epidemioloških faktora rizika i rekurencije raka dojke, teme su mnogobrojnih studija².

U literaturi je opisano preko 30 različitih faktora koji utiču na dužinu preživljavanja bolesnica operisanih od raka dojke³. Preživljavanje je u direktnoj vezi sa stepenom proširenosti bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze⁴.

Uprkos sve boljim mogućnostima liječenja, mogućnosti izlječenja svake pojedine bolesnice uveliko zavisi od obima i stadija bolesti. Kod velikog broja žena rak dojke se dijagnostikuje u ranom stadiju, kada je potpuno izlječenje moguće. Ipak će se u 24-30% žena sa nodus-negativnom bolešću i u 50-60% sa nodus pozitivnom bolešću, razviti relaps bolesti. Dodatno će, u 6-10% metastatska bolest biti dijagnostikovana inicijalno, u vrijeme postavljanja dijagnoze⁵.

Nakon sprovedenog primarnog liječenja relaps nastaje kod 10-30% pacijenata u stadijumu I, a tokom 10 godina praćenja i u 40-50% u stadijumu II. Do 85%, relaps nastaje unutar pet godina od postavljanja dijagnoze.

Osnovni pristupi liječenju karcinoma dojke

Randomizirani trajali evaluišu efikasnost novih intervencija koristeći indikatore prognoze – preživljavanje, i kontrole bolesti – respons⁶.

Smrtnost od raka dojke je još uvijek velika i u razvijenim zemljama iznosi oko 40/100000 žena. U razvijenim zemljama smrtnost se počela smanjivati zbog boljeg ranog otkrivanja bolesti probirom (screening) i efikasnijeg liječenja bolesti. Nedavne studije su ukazale da bi analiza ekspresije gena raka dojke mogla kategorizovati rizik, prognozu i predvidjeti odgovor na hemoterapiju. Genetska analiza pruža mogućnost otkrivanja pacijentkinja sa najvećim rizikom za recidiv, koje bi imale i najveću korist od hemoterapije.

Ali, bolesnice ne ugrožava samo tumor u dojci, nego i udaljene metastaze. Zato je važno sistemsko liječenje raka dojke, za koje se pokazalo da, za približno trećinu, smanjuje rizik od razvoja udaljenih metastaza^{7,8}. Poznato je da se kod 10% bolesnica sa tumorom manjim od 1 cm s godinama javljaju udaljene metastaze te i one imaju dobit od adjuvantne terapije. Teško je pitanje koje bolesnice imaju koristi od adjuvantnog liječenja i da njegova primjena opravdava tegobe nastale zbog neželjenih efekata liječenja. Prema posljednjim preporukama redovne evropske konferencije u St. Gallenu, dopunsko sistemsko liječenje, s obzirom na širenje bolesti, preporučljivo je kod svih bolesnica s rakom dojki, osim kod bolesnica sa prognostički vrlo povoljnim tumorima, a to su tumori manji od 1 cm, malog stepena malignosti i hormonski zavisni, i to samo ako bolesnice nisu mlađe od 35 godina⁹. Bolesnice s prisutnim receptorom za faktor rasta HER2, primjenom trastuzumab-a mogu postići remisiju metastatske bolesti¹⁰.

Uloga tog lijeka u adjuvantnom liječenju još se proučava, dosadašnji trajali pokazuju redukciju rizika od rekurencije, produžava slobodni interval bez znakova bolesti i preživljavanje, što je i dovelo do ubrzane registracije lijeka u adjuvantnom liječenju. Još se očekuju rezultati velikih kliničkih studija (HER, BCIRG 006, i dr) o optimalnoj dužini primjene lijeka: jedna godina, dvije ili kraće (Fin-Her studija).¹¹

Nada se polaže u novije molekularne klasifikacije raka dojke i na osnovu razvijenih, višegenskih prognostičkih i prediktivnih testova koji su zasnovani na primjeni transkripcijskih tehnologija (tzv qPCR i DNA microarray). Samo dva testa su dostupni u komercijalnoj primjeni i ispituju se us tudijama faze III: MammaPrint (cDNAmicroarray) koji sadrži 70 gena i Oncotype-DX (qRT-PCR) koji sadrži 21 gen. Proučavaju se u MINDACT studiji i u TAILORx studiji. Za sada se ne može reći da li je bolji kliničko-patološki ili genski model procjene prognoze/ishoda bolesti. Predviđanje ishoda se u ova dva pristupa razlikuje u oko 30% slučajeva, a to je upravo ona skupina bolesnica za koju se pretpostavlja da nepotrebno primaju hemioterapiju¹².

Takođe se istražuje urokinazni aktivator plazminogena (uPA) i njegov inhibitor (uPAi) kao markeri invazije u procjeni rizika i indiciranju liječenja adjuvantnom hemioterapijom u bolesnika sa visokom rizikom a sa negativnim limfnim čvorovima. UPA i uPAi su komponente sistema aktivacije plazminogena koje imaju ulogu u invaziji tumorskih ćelija i angiogenezi velikog broja solidnih tumora i u korelaciji su sa lošijim kliničkim ishodom.¹³

Potencijalni budući prediktivni markeri djelotvornosti ordinirane je genski polimorfizam u sistemu peroksidaze P450 (tzv CYP sistem). Bolesnice koje imaju aktivnost ovog enzima slabije metaboliziraju tamoxifen te se tako smanjuje njegova efikasnost.¹⁴

Ciljana terapija ranog raka dojke

Prvi pokušaju liječenja ciljanom terapijom potiču još od Beatsona koji je krajem 19.og lijeka bolesnici sa rakom dojke odstranio jajnike, a potom od Schinzingera koji kao adjuvantnu terapiju predlaže zračenje ajnika. Pedeset godina kasnije Jensen i Jacobson su otkrili estrogenske receptore, potom započinje ciljana terapija za hormonski ovisan karcinom dojke.

Unazad nekoliko godina postignut je značajan napredak u proučavanju molekularnih procesa, i došlo je do otkrivanja niza molekula koje predstavljaju ciljano biološko liječenje raka dojke. Primjer za to je lijek koji djeluje na HER2 receptor-trastuzumab i lapatinib i lijek koji djeluje na endotelijalni vaskularni faktor rasta (VEGF)-bevacizumab. Osim lijekova koji djeluju na ekstracelularnu domenu receptora, istražuju se i lijekovi koji djeluju na intracelularno domenu. To su inhibitori tirozin kinaze (PI3K/akt/mTOR) i lijekovi koji potiču apoptozu (PARP inhibitori), kao i druge male molekule koje djeluju na različite komponente signalnih puteva u ćeliji.

Za razliku od hemioterapije ovi lijekovi djeluju samo na tumorske ćelije koje posjeduju metu-ciljnu molekulu na koju lijek ciljano djeluje. Većina danas poznatih lijekova djeluje na porodicu receptora epidermalnog faktora rasta. Ova familija receptora obuhvata četiti homologa receptora: sam EGFR (Erb-B1/EGF receptor/HER-1), Erb-B2 (HER-2/*neu*), Erb-B3 (HER-3) i Erb-B4 (HER-4). Pošto je EGFR prva identifikovana molekula ova familija se kolektivno opisuje kao familija EGF receptora. Receptori ove familije se aktiviraju dimerizacijom između dva identična receptora (homodimerizacija) ili između dva različita receptora iz iste familije (heterodimerizacija). Postoji mnoštvo liganda familije EGF receptora koji dovode do formiranja homodimernih ili heterodimernih kompleksa između četiri ErbB receptora, što obezbjeđuje signalnu amplifikaciju i raznolikost.

Erb-B3 (HER-3) se razlikuje od ostalih zbog nedostatka aktivnosti unutrašnje tirozin kinaze. Prateći dimerizaciju receptora, dolazi do aktivacije unutrašnjeg proteina tirozin kinaze receptora i autofosforilacije tirozina. Ova dešavanja rezultiraju obnavljanjem i fosforilacijom nekoliko intracelularnih supstrata, što dovodi do mitogenskog signala i drugih ćelijskih aktivnosti¹⁵.

Glavni signalni put Erb-B familije je put Ras-Raf-MAP kinaze. Ras aktivacija inicira višestepenu kaskadu fosforilacije, što dovodi do aktivacije MAPKs. Drugi značajan signalni put EGF receptora čine fosfatidilinositol 3-kinaza (PI3K) i protein serin/treonin kinaza (Akt). Nakon njegove aktivacije, Akt provodi signale, koji se svrstavaju u dvije glavne klase: regulacija apoptoze i ćelijski rast, uključujući sintezu proteina i regulaciju ćelijskog ciklusa.

Trastuzumab je prvo monoklonalno antitijelo koje djeluje na HER2 receptore u HER2 pozitivnih bolesnica u kombinaciji sa hemioterapijom. Negdje oko 15-25% svih tumora dojki pokazuju prekomjernu izražajnost ovog receptora. Upravo te bolesnice su kandidati za terapiju trastuzumabom. Salamon i saradnici su pokazali da trastuzumab u kombinaciji sa hemioterapijom u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke dovodi do signifikantnog produženja preživljavanja (25.1 prema 20.3 mjeseci, $p=0,046$) i do značajno veće stope odgovora (50%:32%, $p=0,001$)¹⁶ Trastuzumab je danas temelj liječenja HER2 pozitivnog raka dojke i njegova efikasnost je dokazna u brojnim kliničkim studijama (tabela 1)

Tabela 1. Kliničke studije sa Trastuzumabom

Rani rak dojke		Metastatski rak dojke	
adj. liječenje	neoadj. liječenje	prva linija	druga i dalje
NSABP B-31	NOAH	HO64Bg	GBG-26
BCIRG 006	GepardQuattro	M77001	BO17929
NCCTG N9831		US Oncology	EGF104900
HERA		BCIRG 007	
Fin Her		CHAT	
PACS04		TAnDEM	
		RHEA	

Vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) je jedan od brojnih faktora povezanih s angienezom, procesom esencijalnim za rast tumora.¹⁷ Solidni tumori za svoj rast i metastaziranje trebaju neovaskularizaciju. VEGF je dobro poznat induktor angiogeneze. Interakcija VEGF i odgovarajućih receptora dovodi do proliferacije endotelnih ćelija i formiranja novih krvnih sudova. U kliničkim stu-

dijama je potvrđeno nedvosmislena povezanost VEGF i stepena napredovanja bolesti (sa ili bez metastaze)¹⁸. VEGF je glavni regulator angiogeneze, kako u normalnim tako i u patološkim procesima uključujući i rast tumora.

Familija VEGF uključuje; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i nedavno vreifikovani VEGF-E; trombocitni faktor rasta je takođe iz ove familije.

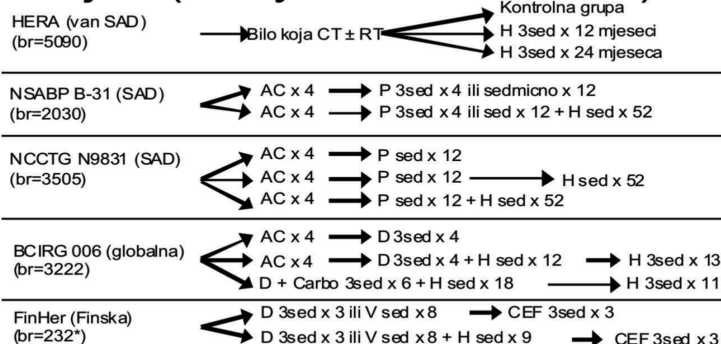
Funkcije različitih članova familije VEGF su detrimisani njihovim specifičnim receptorima. VEGF je hemodimer heparin vezujući glikoprotein koji egzistira u najmanje 4 izoforme. Dva receptora za VEGF su membranske, iz tirozin kinaze familije koji su smješteni u endotelijalnim ćelijama. Ovi VEGF receptori (VEGFR) su VEGFR-1 i VEGFR-2. VEGFR-2 je primarno uključen u angiogenezu i vaskulogenezu. Drugi receptor, VEGFR-3, je primarno izražen u limfnim čvorovima.

Ciljana biološka terapija u adjuvantnom liječenju ranog karcinoma dojke

Navedene studije trastuzumaba u adjuvantnom liječenju obuhvatile su preko 13 000 bolesnica i sve osim dvije (PACS04 i Fin Her) pokazale značajno duže vrijeme bez pojave bolesti i smanjenje rizika od smrti za minimum jednu trećinu.

Tabela 2. Trastuzumab u adjuvantnom liječenju ranoga raka dojke

Herceptin u ranom karcinomu dojke (Early Breast Cancer)



*HER2-pozitivna podgrupa

H, Herceptin; A, doxorubicin; C, ciklofosamid; D, docetaxel;

P, paclitaxel; Carbo, karboplatin; E, epirubicin; F, 5-fluorouracil; V, vinorelbin

U BCIRG 006 studiji, nakon antraciklija, trastuzumab je dodavan kombinaciji docetaksel/carboplatin. Nakon 65 mjeseci praćenja dokazana je klinička korist dodavanja trastuzumaba. Petogodišnje vrijeme bez bolesti je 75% za AC-T 84%

za AC-TH i 81% za TCH. Korist je ostvarena i kod bolesnica sa pozitivnim i sa negativnim limfnim čvorovima. Samo je AC-TH bio superiorniji kod bolesnica sa negativnim limfnim čvorovima. Kada su u pitanju neželjeni efekti, bolesnice sa TCH su imale manju ukupnu stopu nus pojava i incidenciju nuspojava gradusa 3. Stopa značajnog oštećenja srca je bila najjače izražena u bolesnica koje su primale AC-TH, iako iznosi manje od 1%. Zaključak je da trastuzumab i pri dužem praćenju ima sličan i značajno povoljan učinak na ukupno preživljavanje i vrijeme bez bolesti, bilo u kombinaciji sa hemiterapijom sa antraciklinima (AC-TH) kao i neantraciklinskim lijekovima (TCH) i u visoko i niskorizičnih bolesnica. Koamplifikacija topoizomerase 2 (TOP2A) se nalazi u oko 35% svih bolesnica sa HER2 pozitivnim tumorima i ova skupina vjerovatno ima najveću korist od kombinacije sa antraciklinima. TCH predstavlja dobru opciju za bolesnice sa pozitivnim limfnim čvorovima a koje imaju kardijalni komorbiditet.¹⁹

Drugo značajno pitanje je da li trastuzumab davati skupa sa hemioterapijom ili sekvencijski po završenom davanju hemioterapije antraciklina i ciklofosfamida. Na to pitanje daje odgovor evaluacija Intergroup studije N9831, gdje je medijana praćenja bila 5,5 godina. Čini se da je konkomitantna primjena atrastuzumaba sa paklitakselom bolje riješenje kada je u pitanju petogodišnje vrijeme bolesti.

U studiji HERA trastuzumab se primjenjuje nakon završetka hemioterapije, odnosno prosječno osam mjeseci nakon hirurškog zahvata. U svjevernoameričkim studijama (NSABP B-31 i NCCTGN9831) početak liječenja trastuzumabom je prosječno četiri mjeseca nakon hirurškog zahvata. U Fin Her studiji i u BCIRG 006 (skupina liječenja karboplatinom, docetakselom i trastuzumabom) trastuzumab se najranije uvodi, tj mjesec dana nakon hirurškog zahvata. Na osnovu iznesenog za sada se ne može odgovoriti kada je optimalno vrijeme započeti liječenje trastuzumabom.

U većini studija trastuzumab se primjenjuje godinu dana. Izuzetak je FinHer studija gdje se daje devet sedmica, te HERA studija gdje se upoređuje efikasnost jednogodišnje primjene u odnosu na dvogodišnju primjenu trastuzumaba.

Takođe postoje razlike u primjeni taksana i trastuzumaba u ovim studijama: u nekima se daje trosedmično a u nekim sedmično.

Dalja razlika među studijama je broj uključenih bolesnica sa negativnim limfnim čvorovima. Studije NSABPB-31 i NCCTGN9831 i Fin Her imale su mali broj bolesnica sa negativnom axilom za razliku od studija HERA i BCIRG 006 koje su imale znatno veći broj.

Postoje i neke zajedničke tačke za sve studije: uglavnom su uključivale mlađe bolesnice, kod više od polovice uključenih tumori su bili slabo diferencirani Gr III, a kod oko 50% bolesnica hormonski receptori su bili pozitivni. Sve bolesnice su imale dobru srčanu funkciju jer je to glavni uslov za uključivanje u studije. Sažetak prikaza svih pet studija vidi se u tabeli 3.

Tabela 3. Prikaz rezultata studija sa adjuvantnim trastuzumabom

	prosječno praćenje (mjeseci)	vr. bez relapsa HR	p-vrijednost	vrijeme do udalj. Metasta HR	p-vrijednost	ukupno preživljavanje HR	p-vrijednost
NSABP B-31 i NCCTG n 9831 skupna analiza	24	0,48	<0,0001	0,47	<0,0001	0,67	,015
HERA	12	0,54	<0.0001	0,51	<0,0001	0,76	,26
BCIRG 006	23	0,49 0,61	0.00000048* 0.00015**	-	-	-	-
Fin Her	38	0,42	0,01	0,29	,002	0,41	

* AC-TH (A-doxorubicin; C-ciclophosphamid; T-docetaxel; H-trastuzumab)

** TCH (T-docetaxel; C-karboplatina; H-trastuzumab)

Prikaz rezultata pokazuje da bolesnice liječene trastuzumabom u ranom stadiju bolesti imaju u poređenju sa kontrolnom skupinom:

1. značajno smanjenje rizika ponovnog povrata bolesti (HERA-46%, NSABP B31 i NCCTGN9831-52%, BCIRG 006-30 do 39%, Fin Her-58%) i
2. značajno smanjenje rizika od smrti (HERA-34%, NSABP B31 i NCCTG N9831-33%, BCIRG 006-34 do 41% a Fin Her za 59%).

Najozbiljnija toksična pojava koja nastaje kao posljedica liječenja trastuzumabom je kardiotoksičnost, a može se ispoljavati kao smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore za 10 ili više posto ili kao kardijalna dekompenzacija (NYHA II i IV). Ove promjene su reverzibilne nakon prestanka primjene trastuzumaba.

Od drugih neželjenih efekata može se navesti groznica, tresavica, povišena temperatura, bol u mišićima. Oni su rijetki i najčešće se javе samo nakon prve primjene lijeka.

Uvođenje trastuzumaba u adjuvantno liječenje bolesnica sa HER2 pozitivnim tumorima dojke neosporno predstavlja veliki napredak. Prema dosada dostupnim podacima čini se da je efikasnije ranije uvođenje trastuzumaba. Drugo pitanje je koliko ga drugo primjenjivati. Odgovori se očekuju iz HERA studije koja upore-

đu je jednogodišnje sa dvogodišnjom primjenom trastuzumaba u adjuvantnom liječenju. Sledeće pitanje je da li ga primjenjivati konkomitantno ili sekvencijski? Sudeći prema rezultatima studija bolja opcija je konkomitantno ali u kombinaciji sa neantraciklinskim preparatima. Takođe se pokazalo da je bolji efekat liječenja trastuzumabom kod bolesnica koje su istovremeno imale i koamplifikaciju cMyc. Misli se da trastuzumab može podstaknuti proapoptotičku funkciju koamplificiranog cMyc gena.²⁰

Dalje pitanje je da li sve bolesnice sa HER2 pozitivnim rakom dojke trebaju biti liječene trastuzumabom? Bolesnice sa četiri i više pozitivnih limfnih čvorova bez obzira na status receptora, a koje nisu primale trastuzumab imaju najveći rizik. Kod bolesnica sa negativnim hormonskim receptorima i sa 1-3 pozitivna limfna čvora taj rizik iznosi 25%, a 18% u skupini bolesnica sa negativnom axilom i negativnim hormonskim receptorima. Kod bolesnica sa pozitivnim hormonskim receptorima i negativnom axilom rizik relapsa bolesti je najniži i iznosi oko 10%. Ovdje je potreban oprez pri donošenju odluke o uvođenju trastuzumaba posebno ako je uz sve navedeno i tumor manji od 1 cm.

U prekliničkim istraživanjima prepoznata je i rezistencija na trastuzumab. Jedan se odnosi na mucin MUC4 (the membrane-associated mucin) koji maskira HER2 i inhibira vezivanje trastuzumaba za receptor. Drugi razlog rezistencije je moguć nedostatak ekstracelularne domene HER2 receptora, tako da se trastuzumab nema za šta vezati. Treći mehanizam rezistencije je manjak PTEN proteina koji je važan dio kaskadnog signalnog puta unutar ćelije.²¹ Nagata i saradnici ukazuju na važnu ulogu smanjivanja ekspresije PTEN proteina, kod odgovora na liječenje Herceptinom. Autori demonstriraju da u senzitivnim ćelijama trastuzumab uzrokuje poremećaj u vezivanju Src sa HER2 dozvoljavajući PTEN-u da inhibiše AKT i indukuje zaustavljanje rasta. Kada je nivo PTEN-a nizak, AKT ostaje aktivan, smanjena je efikasnost trastuzumaba.

Lapatinib u adjuvantnom liječenju

Trastuzumab je monoklonalno antitijelo koje se veže za ekstracelularnu domenu HER2 receptora, Jedan od mehanizama rezistencije je nedostatak (delecija) extracelularne domene HER2 receptora dok intracelularna domena i dalje ostaje efikasna. Lapatinib je snažan inhibitor HER1 i HER2 tirozinkinaze koji dovodi do prestanka rasta i/ili apoptoze tumorskih ćelija. Skraćeni tip HER2 receptora, p95ErbB2 kojem nedostaje vanćelijska domena javlja se kod 37% HER2 pozitivnih (metastatskih) tumora dojke. Ovaj tip karcinoma je rezistentan na terapiju trastuzumabom. Djelujući intracelularno, Lapatinib zadržava aktivnost uprkos nedostatku vanćelijskog dijela receptora. Smanjene količine PTEN nađeno je kod $\leq 40\%$ pacijenata oboljelih od karcinoma dojke i ovo može rezultirati nesenzitivnošću na terapiju trastuzumabom.

Lapatinib pokazuje aktivnost koja je neovisna od nedostatka PTEN ili aktivnost PI3K ćelijskog signalnog puta.

Njegova antitumorska aktivnost je već istraživana u studijama faze I, I i III i to u monoterapiji ili u kombinaciji sa hemioterapijom, trastuzumabom i letrozolom.^{22,23} U prvoj polovici 2007.godine aktivirana je studija ALTTO koja treba da uključi oko 8000 bolesnica. Nakon hirurškog zahvata, te adjuvantne hemioterapije koja uključuje antracikline, bolesnice se randomizuju u četiri grane. U prvoj grani dalje liječenje se nastavlja trastuzumabom kroz jednu godinu. U drugoj primjenjuje se lapatinib jednu godinu. U trećoj grani se primjenjuje trastuzumab i lapatinib sekvencijalno (trastuzumab prva 3 mjeseca pa lapatinib 7,5 mjeseci. Četvrta grana prima trastuzumab i lapatinib jednu godinu.

U toku je i studija GEPARQUINTO u kojoj se proučava liječenje adjuvantnom hemioterapijom u kombinaciji s različitim anti ErbB2 lijekovima (lapatinib i trastuzumab), mTOR inhibitorom (everolimus) i antiangiogenim lijekom (bevacizumab).²⁴

U adjuvantnom liječenju ispituje se i bevacizumab, monoklonalno tijelo koje veže endotelijalni faktor rasta u cirkulaciji i tako sprečava njegovo vezivanje za specifičan receptor na površini endotelijalnih ćelija i pokretanje signalnog puta koji je odgovoran za proliferaciju, migraciju endotelijalnih ćelija i formiranje novih krvnih sudova u tumoru, što je esencijalni zahtjev tumora za rast. U studiji faze III, BEATRICE, bolesnice sa tripl negativnim tumorom dojke randomizovane su da primaju bevacizumab kroz 12 mjeseci ili placebo nakon završene standardne hemioterapije.

Druga studija je BETH, faze III za bolesnice sa HER2 pozitivnim ranim rakom dojke i sa pozitivnim limfnim čvorovima ili visoko rizične s negativnom aksilom. Upoređivat će se kombinacija hemioterapije i trastuzumaba s kombinacijom hemioterapije/trastuzumaba i bevacizumaba.

U studiji E5103 faze III bolesnice su randomizovane da primaju hemioterapiju AC-T uz dodatak bevacizumaba ili placebo.

Neoadjuvantna terapija HER2 pozitivnog raka dojke

Trastuzumab je pokazao i efikasnost u neoadjuvantnom tretmanu HER2 pozitivnog raka dojke. NOAH studija je uspoređivala neoadjuvantnu primjenu trastuzumaba u kombinaciji sa hemioterapijom u poređenju sa samom hemioterapijom. Trastuzumab je značajno produžio preživljavanje bez neželjenih događaja (3-godišnje preživljavanje bez neželjenih događaja je 71% sa trastuzumabom u odnosu na 56% bez trastuzumaba).²⁵

U drugoj velikoj studiji faze III, Gepar Quattro (n=1500), upoređivana je neoadjuvantna primjena trastuzumaba u kombinaciji sa nekoliko vrsta hemioterapije u HER2 pozitivnih i negativnih bolesnica. Pokazalo se da je dodatak trastuzumaba HER2 pozitivnim tumorima dovelo do značajno veće stope potpunog patološkog odgovora (31,7% prema 15,5% u kontrolnoj skupini koja nije dobijala trastuzumab.²⁶

Studija TYPHAENA proučava efikasnost primjene trastuzumaba sa pertuzumabom (monoklonalno antitijelo koje sprečava dimerizaciju HER receptora) u kombinaciji sa hemioterapijom. Studija je u toku.

U studiji neo-ALTTO proučava se primjena trastuzumaba+/- lapatinib uz hemioterapiju u neoadjuvantnom liječenju.

Ciljana terapija u liječenju metastatskog karcinoma dojke

Ciljana biološka terapija pruža nove mogućnosti u liječenju metastatskog raka dojke. Ispituju se mnogobrojne molekule koje djeluju na specifične proteine (receptore) koji su odgovorni za rast tumora i proliferaciju. HER2 je sigurno jedan od ciljnih molekula jer je njegova overoekspresija povezana sa klinički agresivnijom bolešću i kraćim vremenom preživljavanja. U kombinaciji sa taksanima je standardna prva linija liječenja HER2 pozitivnog metastatskog raka dojke. Upotreba trastuzumaba je poboljšala ishod metastatske bolesti, sa stopom odgovora od 12 do 26%.²⁷

U tablici 1 pokazan je veliki broj kliničkih studija s trastuzumabom u kombinaciji sa raznim hemioterapijskim protokolima u liječenju metastatskog, HER2 pozitivnog raka dojke.

Studija HO648g i M77001, koje su pivotalne randomizovane, pokazale su da trastuzumab u kombinaciji sa taxanima povećava kliničku korist prve linije hemioterapije metastatskog, HER2 pozitivnog raka dojke. Studija je dizajnirana tako da bolesnice primaju kombinaciju doxorubicina i ciklofosfamida ili samo paklitaxela, i istu terapiju sa trastuzumabom. Kombinacija hemioterapije sa trastuzumabom je imala bolje ukupno preživljavanje: 25,1 prema 20,3 mjeseci kao i veću stopu odgovora 50% nasuprot 32%, p<0,001. Klinička korist je u kombinaciji trastuzumaba sa paklitakselom a kombinacija sa antraciklinima pokazala je značajnu kardiotsičnost. Ispituje se kardijska sigurnost trastuzumaba u kombinaciji sa manje kardiotsičnim antraciklinima kao što je epirubicin ili liposomalni doxorubicin)

U studiji M77001, koja je faze II, trastuzumab je kombinovan sa docetaxelom: ukupno preživljavanje kombinacije je 31,2 mjeseci a 22,7 mjeseci bez

trastuzumaba.²⁸ US Oncology studija dodaje karboplatinu paklitakselu plus trastuzumab u prvoj liniji liječenja metastatskog, HER2 pozitivnog raka dojke. Stopa odgovora je bila 57% sa trastuzumabom prema 36% bez trastuzumaba, $p=0,03$, te duže vrijeme do progresije bolesti 13,8 mjeseci prema 7,6 mjeseci, $p=0,005$.²⁹ Velika studija BCIRG 007 faze III nije pokazala korist dodavanjem karboplatina docetakselu plus trastuzumab. Obje grane su imale sličnu stopu odgovora i vrijeme do progresije.³⁰ Trastuzumab je kombinovan, kroz različite kliničke studije, od prve do pete linije liječenja metastatskog, HER2 pozitivnog raka dojke, sa različitim citostaticima: paklitakselo, docetakselo, cisplatinom, karboplatinom, vinorelbinom, kapecitabinom i gemcitabinom, i kombinacije su pokazale objektivne stope odgovora od 24% do 81%.^{31,32,33} Isto tako kombinacija trastuzumaba sa hormonskom terapijom-anastrozolom u studiji faze III (TAnDEM) u prvoj liniji liječenja ($n=209$, metastatski, hormonski ovisan i HER2 pozitivan rak dojke), pokazala je značajno duže preživljavanje bez progresije u skupini koja je primala kombinaciju trastuzumab/anastrozol; 4,8 prema 2,4 mjeseca. I ukupna stopa odgovora je bila bolja (20,3% prema 6,8%). Dok ukupno preživljavanje nije značajno bolje (28,5 prema 23,9 mjeseci). Bolje rezultate su dale i skupine koje su nakon progresije prešle na trastuzumab.

Trenutno su u toku studije faze III (CLEOPATRA, MARIANNE) u kojima se ispituje kombinacija docetaksela/trastuzumaba/peruzumaba a u prvoj liniji metastatskog HER2 pozitivnog raka dojke

Trastuzumab nakon progresije bolesti je ispitan u studiji faze III a nakon progresije u prvoj liniji liječenja sa trastuzumabom. To su studije MO17038, GBG-26. Nakon progresije u prvoj liniji primjene trastuzumaba za metastatski HER2 pozitivni rak dojke, bolesnice su nastavile primati trasuzumab u kombinaciji sa capecitabinom ili su primale samo capecitabin. Pokazalo se da ima razloga za nastavak primjene trastuzumaba jer je stopa odgovora bila 48% u poređenju sa 27% sa samim capecitabinom a vrijeme do progresije u kombinovanoj skupini je bilo 8,2 prema 5,6 mjeseci u skupini bez trastuzumaba a ukupno preživljavanje 25,5 mjeseci prema 20,4 mjeseca, bez povećanja toksičnosti.³⁴

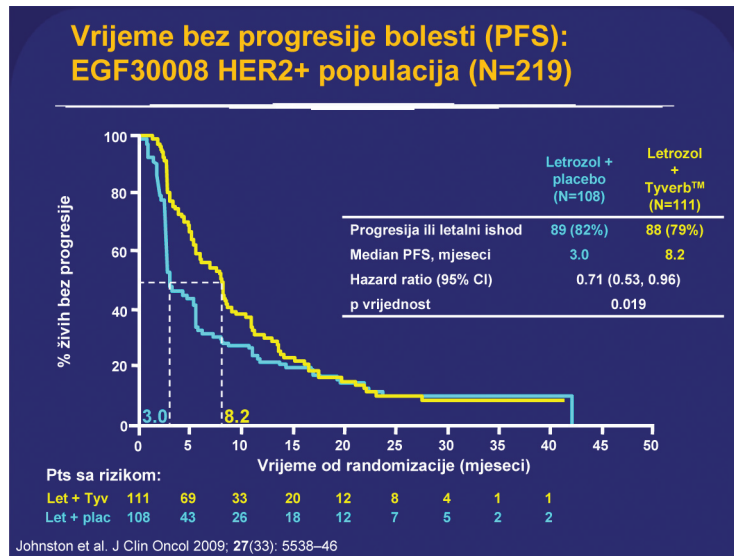
Iako su napravljeni veliki iskoraci u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke, ipak signifikantan broj bolesnica sa HER2 pozitivnim rakom dojke ne odgovara na terapiju trastuzumabom, dok druge nakon početnog odgovora razviju rezistenciju tokom daljeg liječenja. U cilju poboljšanja liječenja navedene skupine bolesnica dizajnirani su novi lijekovi koji ciljaju druge tačke u odnosu na trastuzumab, kao što je pertuzumab. U drugom slučaju biološkom lijeku je dodat citostatik-trastuzumab-DM1, emtansim). Ova molekula ima dualni mehanizam djelovanja: anti-HER aktivnost (antitijelo) intraćelijsku jaku antitubularnu aktivnost (citostatik). Lijek se pokazao kao efikasan u mono terapiji na-

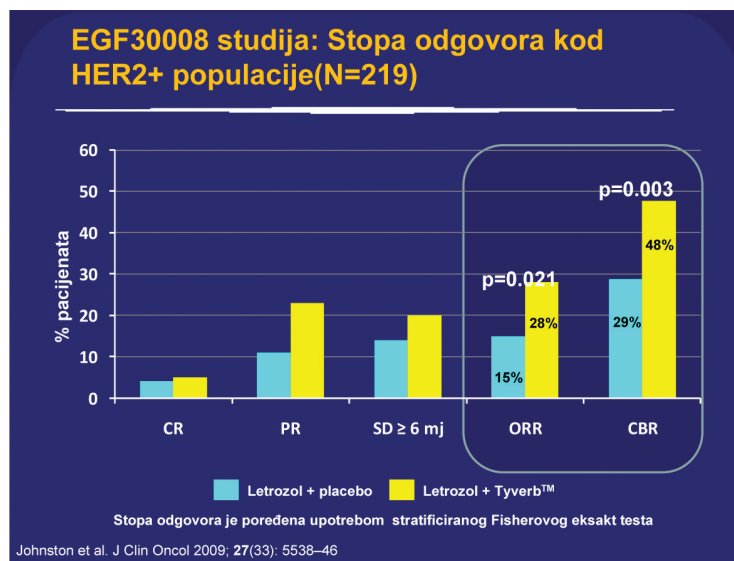
kon progresije na trastuzumab u prvoj liniji liječenja.³⁵ Pokazao je i efikasnost u studiji faze II nakon više linija liječenja. T-DM1 je postigao stopu odgovora od 32,7% što je bio primarni cilj studije, zatim medijan PFS-a 7,3 mjeseca i dobru podnošljivost lijeka.

Baselga i saradnici u maloj studiji faze II ispitivali kombinaciju trastuzumaba sa peruzumabom koje su progredirale nakon prethodnog liječenja sa trastuzumabom. Postignuti su dobri rezultati: stopa objektivnog odgovora je bila 24,2% a stopa kliničke koristi 50%, medijana vremena do progresije 5,5 mjeseci. Trenutno su u toku studije Faze III kao što je EMILIJA gdje se T-DM1 upoređuje sa kombinacijom Lapatinib/Capecitabin.³⁶

Jedna od malih molekula koja djeluje na HER2 receptor je Lapatinib, koja posjeduje dualnu inhibiciju i EGFR i HER2 receptora. Značajna osobina je što prolazi krvno-moždanu barijeru i tako potencijalno može imati važnu ulogu u liječenju moždanih metastaza. Najvažnije studije sa lapatinibom su EGF 100151, EGF104900, EGF30008. Studija EGF 100151 je kombinovala lapatinib sa capecitabinom u poređenju sa do tada zlatnim standardom liječenja mono capecitabinom. Druga studija EGF104900 kombinuje lapatinib sa trastuzumabom. Studija je pokazala sinergističko djelovanje lapatiniba i trasuzumaba te važnost kontinuirane HER2 blokade čak i u jako uznapredovaloj bolesti (blokada i ekstra i intracelularne domene receptora).³⁷

EGF30008: randomizirana, duplo-slijepa kontrolisana studija faze III





Sažetak studije pokazuje da kod žena u postmenopauzi HR+, HER2+ MBC terapija lapatinib + letrozol ima:

- Značajno smanjenje rizika od progresije bolesti (29%)
- Poboljšanje mediane PFS sa 3.0 na 8.2 mjeseci
- Značajno poboljšanje CBR-a (clinical benefit rate)
- Sigurnosni profil terapije Lapatinib i letrozol je predvidiv i jednostavan za tretman.³⁸

Za pacijente sa HR+/HER2+ MBC, dualna, ciljana anti-tumorska terapija je superiornija u odnosu na endokrinu monoterapiju

Kod odgovarajućih pacijenata, lapatinib/letrozol može odgoditi potrebu za hemoterapijom i sa njom povezane neželjene efekte

U januaru 2010. FDA je ubrzanom procedurom odobrila upotrebu lapatiniba u kombinaciji sa letrozolom u prvoj liniji, kao potpuno oralni tretman MBC

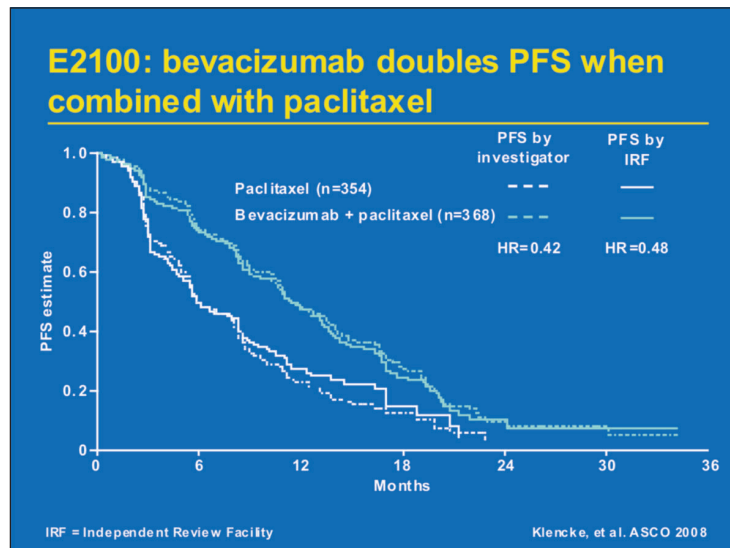
U februaru 2010., CHMP (EU) daje pozitivno mišljenje za lapatinib u kombinaciji sa AI za tretman žena u postmenopauzi sa HR+/HER2+ MBC, koji trenutno nisu pogodni za hemoterapiju.

Pacijenti u registracionoj studiji nisu prethodno tretirani sa trastuzumabom i aromataza inhibitorima (AI)

U septembru 2010. Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH dala je odobrenje za upotrebu lapatiniba u prvoj liniji terapije u kombinaciji sa AI za tretman žena u postmenopauzi sa HR+/HER2+ MBC.³⁸

Receptor za endotelijalni faktor rasta kao meta u liječenju metastatskog raka dojke

Vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) je jedan od brojnih faktora povezanih s angienezom, procesom esencijalnim za rast tumora.³⁹ Monoklonalno antitijelo bevacizumab se veže na VEGF u cirkulaciji i tako sprečava vezanje VEGF za receptor na membrani endotelinih ćelija i aktivaciju signalnih puteva. Nuspojave koje su vezane za ovaj lijek su proteinurija i hipertenzija, što se ne preklapa sa toksičnošću hemioterapije.



U studiji E2100 bevacizumab je pokazao benefit sa Paklitakselom u poređenju sa samim Paklitakselom, u prvoj liniji metastatskog karcinoma dojke sa poboljšanim procentom odgovora 37% vs 21%, i vrijeme do progresije: 11,8 mjeseci vs 5,9 mjeseci ($p < 0,01$), ali bez signifikantnog poboljšanja preživljavanja. Dužina i optimalno trajanje terapije bevacizumabom još nije utvrđena.⁴⁰

U AVADO studiji bevacizumab je kombinovan sa docetakselom u prvoj liniji liječenja HER2 negativnog metastatskog raka dojke. Stopa odgovora je povećana sa 44% (mono docetaksel) na 55% u kombinaciji sa bevacizumabom a produžava i vrijeme do progresije bolesti sa 8 na 8,7 mjeseci (ref 38, 2010).

U RIBBON-1 studiji bevacizumab je kombinovan sa kapecitabinom ili sa taksanima ili antraciklinima, kod HER2 negativnog, metastatskog raka dojke. U svim kombinacijama sa bevacizumabom pokazane su bolje stope odgovora (sa 23 na 35% u kombinaciji sa kapecitabinom a sa 37 na 51% u skupini sa taksanima i antraciklinima), kao i vrijeme do progresije: sa 5,7 na 8,6 mjeseci u kombinaciji sa kapecitabinom a sa 8 na 9,2 mjeseca u kombinaciji sa taksanima ili antraciklinima.

RIBBON-2 je randomizovana studija faze III je dodavan hemioterapiji sa kapecitabinom ili taksanima, ili gemcitabinu ili vinorelbinu, a kod HER2 negativnog

raka dojke u drugoj liniji metastatskog liječenja. I ovdje je povećana stopa odgovora sa 29% na 39% u odnosu na samo hemioterapiju a srednje vrijeme do progresije sa 5,1 na 7,2 mjeseci, $p=0,007$.

Rezultati studije AVAREL se očekuju u decembru na simpozijumu u San Antoniju. U studiji je ispitivana kombinacija bevacizumaba sa docetakselom i trastuzumabom u odnosu na trastuzumab/docetaksel, u prvoj liniji liječenja HER2 pozitivnog metastatskog raka dojke. U toku je i studija faze III: kombinacija letrozola i bevacizumaba u odnosu na letrozol.

Rezultati prve faze trajala u kombinaciji anti HER2 i anti VEGF monoklonalna antitijela (trastuzumab i bevacizumab) ukazuje na potencijalni antikancerski efekat sa kombinacijom, bez uticaja na farmakokinetiku drugih agenasa. Sveukupni odgovor postignut je kod 54% pacijenata. Rezultati treće faze studije capecitabin versus capecitabin i bevacizumab je pokazao značajno duže vrijeme do progresije – 4,2 vr 4,9 mjeseci. A sveukupni odgovor je značajno viši sa kombinacijom u odnosu na mono capecitabin – 19,8%:9,1%, $p=0,001$.⁴¹

Drugi mehanizmi ciljane biološke terapije

Osim bevacizumaba, u liječenju raka dojke ispituju se i drugi lijekovi koji inhibiraju VEGF puteve. Sunitinib i pazopanib su jedini VEGF inhibitori koji se proučavaju u studijama faze III.

Sunitinib je višestruki tirozin kinazni inhibitor koji blokira i VEGF i PDGF receptore te djeluje i antiangiogenetski, na proliferaciju ćelija i metastaziranje. U toku je više studija za HER2 negativni rak dojke. Studija SUN 1064 faze III je kombinovala docetaksel sa sunitinibom ali nije pokazala signifikantno produženje preživljavanja bez progresije bolesti u odnosu na sam docetaksel u prvoj liniji liječenja uznapređovalog HER2 negativnog raka dojke (ref 41, 2010).

Druga studija SUN 1099 takođe faze III kombinuje sunitinib sa capecitabinom u prethodno liječenom uznapređovalom raku dojke. Takođe nije postigla primarni cilj (PFS).

Pazopanib je mala molekula i takođe višestruki tirozin kinazni inhibitor. U toku je studija VEG 108838 faze III koja ispituje njegovu efikasnost i sigurnost u kombinaciji sa lapatinibom u poređenju sa samim lapatinibom, kod HER2 pozitivnog inflamatornog raka dojke nakon neuspjeha prethodne hemioterapije sa trastuzumabom.

U toku su i studije faze II sa sorafenibom i motesanibom, male molekule tirozin kinazni inhibitori koji djeluju na VEGF.

U ciljanu biološku terapiju raka dojke spadaju i PARP inhibitori, koji inhibiraju enzim poli-(ADP riboza) polimeraza 1 (PARP 1), koji je odgovoran za popravke oštećenja DNA, te na taj način za održavanje genske stabilnosti stanice. (42). Tripl negativni tumori dojke imaju izraženu ekspresiju PARP-a. PARP inhibitori su od posebnog značaja kod bolesnica sa BRCA1 mutacijama (mnogi od njih su tripl negativni), te BRCA 2 mutacijom. BRCA1 i BRCA2 geni učestvuju u popravci oštećene DNA, tj. u homolognoj rekombinaciji. Pokazano je da BRCA1 i BRCA2 mutacija ćeliju čini osjetljivijom na inhibiciju aktivnosti PARP-a, uzrokujući hromosomsku nestabilnost, prestanak ćelijskog ciklusa i apoptozu ćelije.

U studiji BSI-201 faze II PARP inhibitori su dodavani karboplatin+gemcitabinu, kod tripl negativnog metastatskog raka dojke pacijentica koje ranije nisu primale hemioterapiju ili su primale 1-2 linije hemioterapije. Dodatak PARP inhibitora povećalo je ukupnu stopu odgovora sa 16% na 48%, $p=0,002$, a srednje vrijeme do progresije sa 3,3 na 6,9 mjeseci ($p<0,0001$), te ukupno preživljavanje sa 5,7 na 9,2 mjeseca ($p=0,0005$), a istovremeno nije doveo do povećanja toksičnosti.

Zaključak

1. HER2 receptor je prvi target za koji je dizajnirana biološka terapija – monoklonalno antitijelo trastuzumab-Herceptim.
2. Lijek je pokazao izuzetne efekte u adjuvatnom ali i neoadjuvantnom liječenju raka dojke ali i u više linija liječenja HER2 pozitivnog metastatskog raka dojke.
3. Drugi važan receptor je receptor za VEGF, monoklonalno tijelo koje veže VEGF i sprečava aktivaciju specifičnog receptora je bevacizumab.
4. Njegova efikasnost je dokazana u više linija liječenja metastatskog raka dojke i HER2 pozitivnog i negativnog.
5. U toku je njegovo ispitivanje u adjuvantnom liječenju.
6. Oba navedena biološka lijeka ciljaju extracelularnu domenu receptora.
7. Tirozin kinazni inhibitori ciljaju intracelularnu domenu.
8. Lapatinib je dualni tirozin kinazni inhibitor i EGFR i HER2 receptora
9. Dizajnirano je još mnogo molekula sa sličnom aktivnošću: sunitinib, pazopanib, sorafenib, motesanib.
10. PARP inhibitori-sprečavaju popravku oštećene DNA-a, indikovani kod tripl negativnih i BRCA1/2 mutacija.

11. Svi se kombinuju sa citostaticima i hormonskom terapijom
12. U budućnosti će liječenje raka dojke zavisiti o našoj sposobnosti definisanja grupa bolesnica koje imaju najveću kliničku korist od pojedinih načina liječenja, koristeći već spomenute prediktivne i prognostičke faktore.
13. Najveći izazov je dobra koordinacija bazičnih znanja i kliničke medicine, tj. translacijska istraživanja.
14. Takođe je važno prosvjeđivanje društvene zajednice i nadležnih institucija o potrebi za liječenjem oboljelih od raka uopšte, a u cilju dobijanja finansijske i tehnološke podrške.

Literatura

1. Čufer T.; Breast Cancer, in Medicus 2001, Vol.10, No.2, 173-178
2. Brewster AM, Do KA, Thompson PA, Hahn KM, Sahin AA, Cao Y, Stewart MM, Murray JI, Hortobagyi GN, Bondy M. Relationship between epidemiologic risk factors and breast cancer recurrence in J Clin Oncol 2007; 25(28): 4438-43.
3. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence, Semin Oncol 2001; 28: 53-67.
4. Hamid R, Abraham M and J. Breast cancer in Abraham J. Allegra CJ. Gulley J; Handbook of clinical oncology, second edition, Lippicott Williams & Wilkins, 2005, 155-9.
5. Cardoso F, Di LA, Lohrisch C, et al. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: wath did we learn in the last two decades? Ann Oncol 2002; 13:197-207.
6. Mosconi P, Coloza M, De Laurentiis M, De Placido S, Maltoni M.; Survival, quality of life and breast cancer, Ann Oncol 12, Suppl 3; 2001, 15-19.
7. Early breast cancer Trialist, Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer; an overview of the randomised trials, Lancet 1998; 352: 930-42.
8. Early breast cancer Trialist, Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: ann overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-67.
9. Goldhirsch A, Gelber R.D, Coates A, Thürlimann B, Senn H.-J.&Panel Members, Ann of Onco 2007; 18(7): 1133-41.
10. Jackisch C. HER-2-Positive Metastatic Breast Vancer: Optimizing Trastuzumab-Based Therapi in The Oncol 2006;11(1): 34-9.
11. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant Trastuzumab: A Milestone in the Tretment of HER-2-Positive Early Breast Cancer in The Oncol 2006; 11(1): 4-11.

12. Bonnefoi H, Underhill C, Iggo R, Cameron D. Predictive signature for chemotherapy sensitivity in breast cancer: Are they ready for use in clinic? *Eur J Cancer* 2009; 45:1733-43.
13. Thomssen C. Perspectives on Breast Cancer Management: Tailoring Treatment to the Individual Patient. *Breast care* 2008;3:21-3.
14. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcome of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23: 9312-18.
15. Gonzalez S, Baselga J. Epidermal Growth factor receptor: Biology and new therapeutics in breast cancer management in Nabholz J-M, Tonkin K, Reese DM, Aapro MS, Buzdar AU. *Breast cancer management*, 2th, 2003, Lippincott Williams Wilkins: 273-4.
16. Salamon DJ, Leyland-Jones B, Shark S, et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92
17. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*, 1995; 1(1): 27-31; Folkman, J. Endothelial cells and angiogenic growth factors in cancer growth and metastasis. *Introduction. Cancer Metastasis Rev*, 1990; 9(3): 171-4.
18. Burstein H.J. Angiogenesis inhibitors in breast cancer, *EJC* 2008; 6(7): 41-2.
19. Salamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III Trial Comparing AC→T with AC→TH and with TCH in the Adjuvant Treatment of HER2-Amplified Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. Third Planned Efficacy Analysis, Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer symposium; December 9-13, 2009; San Antonio, Texas, Abstract 62.
20. Kim C, Bryant J, Horne Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMyc suggests proapoptotic function of dysregulated cMyc in vivo. *Breast Cancer Rec Treat* 2005;94 (suppl 1):S46.
21. Nagata Y, Lan K-H, Zhou X et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition and loss of PTEN predict trastuzumab resistance in patients, *Cancer Cell*. 2004;6:117-27.
22. Jones SE, Burris HA, Yardley DA, et al. Lapatinib (an oral dual kinase inhibitor) plus weekly or every 3 week paclitaxel, *Breast cancer Res Treat* 2004, abstr 1069.
23. Bence AK, Anderson EB, Halepota MA et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New drugs* 2005;23(1):39-49.
24. Thomssen C. Perspectives on Breast cancer Management: Tailoring Treatment to the Individual Patient. *Breast care* 2008;3:21-21.

25. Perez E, Suman V, Davidson N et al. Results of chemotherapy alone with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2 positive Adjuvant Breast Cancer Trial. Program and abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13; San Antonio, Texas. Abstract 80.
26. Untch M, Rezai M, Loibl S et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2 positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(12):2024-31.
27. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
28. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
29. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-92.
30. Forbes JF, Kennedy J, Pienkowski T, et al. BCIRG 007; randomised phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2 positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Meeting Proc Part I 2006;24:LBA516.
31. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al. Trastuzumab and vinorelbine as first line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21:2889-95.
32. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:142-7.
33. Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor enhanced chemosensitivity. *Semin Oncol* 1999;26:89-95.)
34. von Minckwitz G, du Bois A, Schimdt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. 2009; *J Clin Oncol* 27; 199-2006.
35. Blackwell KL et al. Updated Survival Analysis of a Randomised Study of Lapatinib alone or in Combination with Trastuzumab in women with HER2 Positive

ve Metastatic Breast cancer Progressing on Trastuzumab Therapy. Program and abstracta of the 32nd Annual San Antonio Breast cancer Symposium; december 2009, San Anthonio, Texas. Abstract 61.

36. Krop I, LoRusso P, Miller K et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1) a novel HER2 antibody drug conjugate inpatients previusly treated eith lapatinib, trastuzumab and chemotherapy. Program and abstracts of the 32nd Annual san Antonio Breast cancer symposium; december 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 5090.
37. Krop I, LoRusso P, Miller K et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1) a novel HER2 antibody drug conjugate inpatients previusly treated eith lapatinib, trastuzumab and chemotherapy. Program and abstracts of the 32nd Annual san Antonio Breast cancer symposium; december 9-13, 2009; San Antonio, Texas. Abstract 5090.
38. Johnston et al. *J Clin Oncol* 2009; **27**(33): 5538–46.
39. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vaskular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*, 1995; 1(1): 27-31; Folkman, J. Endothelial cells and angiogenic growth faktors in cancer growth and metastasis. *Introduction. Cancer Metastasis Rev*, 1990; 9(3): 171-4.
40. Smith I.E. Which tools can I use in daily clinical practice to improve tailoring of treatment for breast cancer? *Treatment decision-making in advanced disease, Ann Oncol* 2008; 19 (7): vii51-vii57.
41. Barni S, Petrelli F, Cabiddu M, Cazzinga M.E, Cremonesi M. From the trastuzumab era to new target therapies: beyond revolution, *Ann Oncol* 2007; 18(6): vi1-vi4.

DA LI INDIVIDUALNO SKROJENA TERAPIJA POSTAJE STVARNOST?

*Timur Cerić**, *Semir Bešlija**, *Berisa Hasanbegović**,
*Hiba Bašić-Čabaravdić***

Apstrakt

Pitanje individualizacije terapije postaje jedno od ključnih pitanja budućnosti onkologije danas. Suvremena podjela karcinom dojke dijeli na 5 odvojenih tipova prema profilu genske ekspresije: Her 2, Luminal A i B, bazalni kao i normalni tip. Različiti tipovi izražavaju različite vrste ekspresije gena što vodi do različitih kliničkih entiteta te, shodno tome, i različitoj prognozi bolesti.

Danas postoje dokazi o potvrđenim genima čija prekomjerena ekspresija ne ukazuje samo na nasljedne značajke već oni koji mogu imati i klinički značaj kao što je topoisomeraza 2, te BRCA 1 i 2.

Molekularna biologija je danas u stanju da ocijeni rizik progresije bolesti odnosom prisutnih aktiviranih gena u tumoru putem multiparametarskih genskih eseja kao što su Oncotype DX i MammaPrint, te na taj način da doprinos u individualizaciji tretmana.

Molekularna era donosi i nove grupe lijekova koji za cilj imaju gadjanje određene genomske mete, kao što su novi antianagiogeni lijekovi, zatim dupla blokada HER 2, inhibitori inzulinskog faktora rasta 1 receptora, zatim mTOR inhibitori, heat shock protein 90 inhibitori, PARP inhibitori te inhibitori farnesiltransferaze (FTI) i Src kinaze inhibitori.

Jedan od glavnih ciljeva danas jeste kako optimizirati ove ciljane terapije sa kemoterapijskim protokolima radi bolje efikasnosti, a sa težnjom za smanjenjem toksiciteta

* Klinika za onkologiju, KCU Sarajevo

** Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu

kao i da se smanji pretretiranje, tj. da se pronadju biomarkeri kojima bi dokazali da određeni pacijenti imaju korist od tretmana nasuprot onima kod kojih bi tretman bio beskoristan.

Ključne riječi: *molekularna klasifikacija karcinoma dojke, ciljana terapija, biomarkeri*

Uvod

Pitanje individualizacije onkološke terapije postaje jedno od ključnih pitanja budućnosti onkologije danas. U zadnjih 5 godina se uspostavlja koncept “one does not fit all” što znači da princip tretiranja grupa pacijenata po istom principu kao da imaju istu bolest koji je do tada bio teoretski koncept i pristup u liječenju maligne bolesti generalno se više sa uspjehom ne može primjenjivati. Alternativa je personalizovani tretman u liječenju onkoloških bolesnika sa karcinomom dojke.

Šta zapravo predstavlja *cilj personalizovanog pristupa* karcinomu dojke?

Cilj je da se tretira malignitet individualanih pacijenta sa najvećom mogućom vjerovatnoćom antitumorske efikasnosti i najmanjom mogućom vjerovatnoćom neželjenih efekata i toksiciteta a, prema molekularnim karakteristikama tumora, i genetskom strukturom domaćina.

Kemoterapija je naročito primjenjiva za farmakogenetički individualizirani pristup iz većeg broja razloga. Granica sigurnosti je niska s kemoterapeuticima. Neki lijekovi zahtijevaju biotransformaciju za aktivaciju. Aktivacija lijeka korelira s toksicitetom. Putevi klirensa lijeka ili inaktivacije lijeka pokazuju polimorfne razlike. Interindividualni, rasno specifični i starošću povezani odgovori na kemoterapiju su česti. Na kraju, rezistencija na lijek može biti nasljedna tumoru kao rezultat supresije, apoptoze. Određivanjem polimorfnih genetskih meta domaćina i, u nekim slučajevima, promijenjenom genetskom ekspresijom tumora, kemoterapija se može dizajnirati za interindividualni odgovor, te izbjegavanje toksiciteta.

Efektivno i vremenski optimalno uvođenje i aplikacija bazičnih istraživanja u medicinsku praksu je esencijalno u provođenju visokokvalitetnog medicinskog tretmana. Uprkos uspostavi značajne baze podataka kliničke prakse zasnovanih na dokazima i rastućem broju raznoraznih inovacija u kliničkoj praksi, problemi uspješne intergracije istraživanja u zdravstvenu njegu ostaju, te široko usvajanje i primjena održivih modela ne održavaju korak s njihovim razvojem.

Translacijska medicina je grana medicinskog istraživanja koja pokušava da što je više moguće direktnije poveže bazična istraživanja s njegom i tretmanom pa-

cijenta. Translacijska medicina ima trend porasta važnosti u zdravstvu i izraz je čija precizna definicija jeste protok informacija i tehnologija. U slučaju otkrivanja lijekova, kao i njihovog razvoja, translacijska medicina tipično se odnosi na “translaciju” bazičnog istraživanja u realne, stvarne testove i terapije za stvarne pacijente. Naglasak je na vezi između laboratorije i pacijentove postelje bez stvarnog prekida te veze ni u jednom trenutku. Ovaj pristup se često zove i “bench to bedside” (sa stola do pacijentove postelje) definicija.

Karcinom dojke je heterogena bolest. Molekularnim profiliranjem identifikovali su se određeni podtipovi karcinoma dojke.¹ Imunohistohemijski profil baziran na estrogen i progesteron receptorima, HER2 i Ki- 67 slično identificiraju podtipove karcinoma dojke.² Ovi podtipovi imaju različitu biologiju bolesti, ponašanje, rizik realpsa i senzitivnost na terapiju naglašavajući zašto je pristup “jedan odgovara svim” nezadovoljavajući za procjenu prognoze i predikciju odgovora.

Molekularno profiliranje, bazirano na varijacijama genske ekspresije, je identificiralo sljedeće podtipove karcinoma dojke:

Luminal A i B su najčešći podtipovi i čine većinu estrogen receptor (ER)-pozitivnih karcinoma dojke. Luminal A tumori imaju najbolju prognozu svih subtipova, imaju visoku ekspresiju ER i PR gena te nisku ekspresiju HER 2. Luminal B tumori imaju nisku ekspresiju ER-povezanih gena, varijabilnu ekspresiju human epidermal growth factor receptora-2 (HER2) i visoku ekspresiju proliferativnog klustera. Shodno tome, luminal B tumori imaju lošiju prognozu.

HER2- pozitivni (HER2+/ER-) subtip tumora su tipično negativni za ER i PR receptor i pozitivni za HER2. Loša prognoza ovih tumora se nedvojebeno promijenila sa HER usmjerenom terapijom.

Basal-like tumori su tipično ER-negativni, PR-negativni i HER2-negativni koji nose nadimak “triple negativni” radi njihovog opisa. Oni imaju jaku vezu sa tumorima koji nastaju iz breast cancer gene 1 (BRCA1). Oni imaju najgoru prognozu od svih podtipova.

Normal like podtip se još zapravo nije definisao kao takav. Mnogi patolozi smatraju da je zapravo njegova pojava greška biopsije te je potrebno ponoviti biopsiju sa nalazom normal like subtipa. Buduće vrijeme će dati odgovor. Prema tome, adjuvantni tretman bi se trebao “skrojiti” prema biologiji tumora, karakteristikama pacijenta, podacima zasnovanim na dokazima i dostupnim terapijama.

Sadašnji sistemski tretman zasnovan na dokazima uključuje endokrinu terapiju, kemoterapiju i anti HER-2 ciljanu terapiju.

Danas postoje dokazi o potvrđenim genima čija prekomjerena ekspresija ne ukazuje samo na nasljedne značajke, već oni koji mogu imati i klinički značaj kao što je topoizomeraza 2, te BRCA 1 i 2.

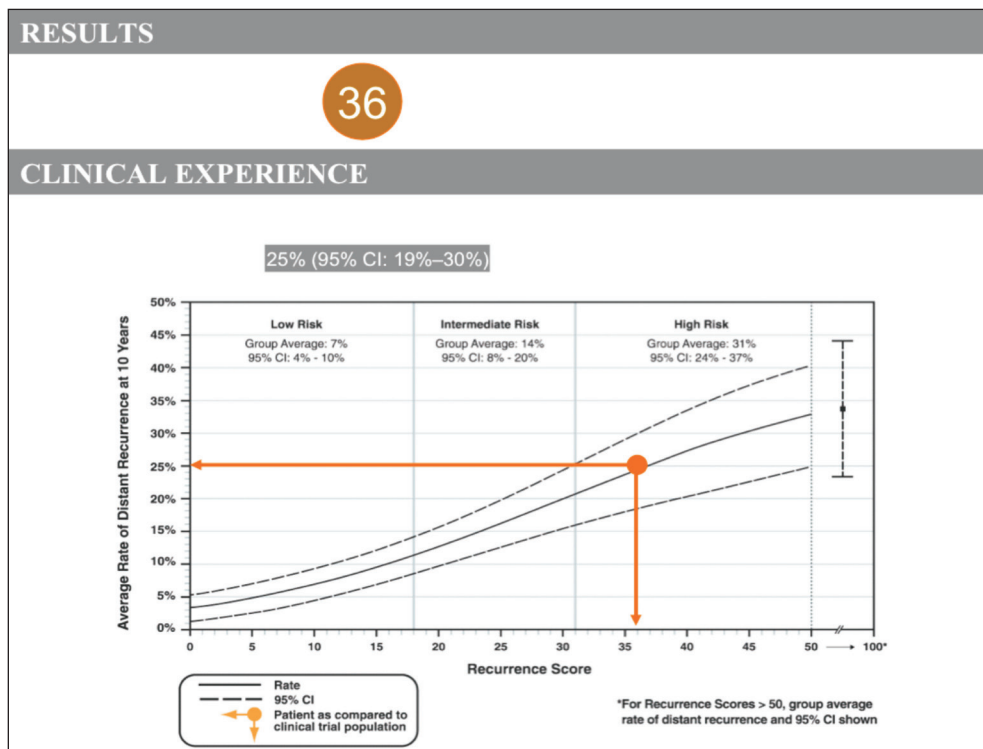
Testovi za procjenu rizika progresije bolesti

Molekularna biologija je danas u stanju da ocijeni rizik progresije bolesti odnosom prisutnih aktiviranih gena u tumoru putem multiparametarskih genskih eseja kao što su Oncotype DX i Mammaprint, te na taj način da doprinosi u individualizaciji tretmana.

Od ovih testova jedini koji je odobrio FDA (Food and Drug Association) je Oncotype Dx, te ćemo njega prikazati u kratkim crtama.

Od preko 25000 gena u humanom genomu identificirano je oko 250 gena kandidata moguće povezanim sa ponašanjem karcinoma dojke. Ovi geni su analizirani kod preko 400 pacijenata u tri nezavisne kliničke studije sa namjerom da se indentificira panel od 21 gena snažno povezanih sa preživljenjem bez udaljene rekurencije.

Ovaj panel se sastoji od 16 gena karcinoma dojke i 5 gena koji učerstavuju u procesu rekurencije kojih je uloga u normalizaciji ekspresije tumorskih gena. Tri kliničke studije su formirale bazu sa izračunavanje Skora rekurencije koja kombinira ekspresiju gena sa ovog panela sa jednim rezultatom i pokriva 3 od 7 metastaskih puteva. Slika 1.^{3, 4}



Slika 1. Izgled rezultata Oncotype Dx

Molekularna era donosi i nove grupe lijekova koji za cilj imaju gađanje određene genomske mete kao što su novi antianagiogeni lijekovi, zatim dupla blokada HER 2, mTOR inhibitori, heat shock protein 90 inhibitori, PARP inhibitori, te druge klase kao što inhibitori farnesiltransferaze (FTI) i Src kinaze inhibitori koje zbog preliminarnosti rezultata nećemo ovaj put obrađivati.

Dupla HER 2 blokada

Rezultati CLEOPATRA studije indiciraju da kombinacija pertuzumaba sa trastuzumabom i docetakselom kao kemoterapijom reducira rizik od progresije za 38% kod pacijentica sa metastaskim HER 2 pozitivnim karcinomom dojke. Internacionalna, dvostruko slijepa, studija faze III uključila je 808 žena koje su randomizirane da dobiju protkol sa pertuzumabom koji je dodan trastuzumabu i docetakselu, versus placebo plus trastuzumab i docetaksel. One koje su primile pertuzumab, što uključuje 402 pacijenta, imali su median progression-free survival (PFS) od 18.5 mjeseci, komparirano sa medianom PFSa od 12.4 mjeseca kod 406 pacijentica u placebo grupi (hazard ratio = 0.62; $P = <0.0001$). U dodatku, objektivna stopa odgovora (smanjenje tumora $\geq 30\%$) je bila 80.2% u pertuzumab grupi nasuprot 69.3% u placebo grupi.⁵

Ovaj protokol uvodi strategiju takozvane duple blokade HER 2: Trastuzumab cilja HER2, dok pertuzumab je prvi lijek u novoj klasi HER2 inhibitora dimerizacije HER2 koji preveniraju proteine HER2 receptora od vezanja tj dimerizacije sa drugim HER receptorima iz te porodice. To je samo jedan od koncepta duple blokade. Postoje i drugi koji prevenira ekstracelularnu sa trastuzumabom i intracelularnu komponentu sa lapatnibom. Rezultate konačane analize čekamo.

Novi antiangiogenični lijekovi

Početno oduševljenje sa Bevacizumabom kao paradigmom ove grupe lijekova je naglo spaslo kada je u novembru 2011 FDA povukao odobrenje za upotrebu lijeka u karcinomu dojke. Ali drugi lijekovi iz ove grupe kao sunitinib koji kao male maolekule imaju fiziološke prednosti u odnosu na antitijela iz razloga oralne administracije, kraćeg polu života i multitargeted (višeciljnih) efekata daju obećavajuće rezultate.

Studija faze II koja je ispitivala kao monoterapiju Sunitinib prethodno u pretretiranih pacijenta sa antraciklinima i taksanima, dovela je do sljedećih zaključaka:

Ukupno srednje preživljenje od 38 nedjelja, Vrijeme do progresije koje iznosi 10 nedjelja i te najbolji preliminarni podaci su u basal like i HER 2 +. Također u drugoj studiji je kombinacija sa docetakselom dovela do stope odgovora od 72%.⁶

PARP inhibitori

PARP inhibitor su grupa of farmakoloških inhibitora enzima poly ADP riboza polimeraze (PARP).

Također ovi lijekovi prvi put pokazuje specificitet za tumore koji su BRCA 1 i 2 pozitivni te na ovaj način ovi geni osim prognostičke imaju i kliničku značajnost.

BRCA 1 i BRCA 2 stanice su defektne u homolognoj rekombinaciji, oslanjajući se na PARP 1 za popravak DNK. Inhibicijom PARPa dolazi do povećanja u DNK fragmentaciji i staničnoj smrti.

Studija BSI 201 u kombinaciji sa konvencionalnom kemoterapijom je pokazala da pacijentice sa triple negativnim karcinom dojke imaju značajno povećanje u OS i PHS u poredjenju sa samom kemoterapijom.⁷

mTOR inhibitori

Ovi lijekovi blokiraju mTOR (mammalian target of rapamycin) kinazu koja je ključni enzim u procesu diobe stanica. Glavni predstavnik je everolimus.

Studija koja je ispitivala rezistenciju na endokrinu terapiju kod HR pozitivnih pacijentica sa karcinomom dojke je imala za cilj identifikaciju novih terapijskih strategija koje bi poboljšale efikasnost endokrine terapije. Mehanizam endokrine rezistencije je kroz fosfoatidilinositol 3-kinazu (PI3K)–Akt–mammalian target of rapamycin (mTOR) aberntni signalni put.

Rezultati studije Bolero 2⁸ predstavljeni u septembru 2011. su uzburkali onkološku zajednicu jer njihova značajnost je najveća još od objavljivanja podataka za trastuzumab.

BOLERO-2 studija je pokazala da dodatak everolimusa egzemestanu značajno popravlja preživljenje bez progresije bolesti, sa uočenim medijanama od 6,9 i 2,8 mjeseci, što odgovara 57% redukciji rizika i predstavlja praktično revoluciju kod hormonalno refraktarnog karcinoma dojke.

HSP 90

Tumorske stanice imaju pojačanu ekspresiju brojnih proteina, uključujući i receptore faktora rasta kao što su EGFR ili proteini provođenja signala, kao PI3K i AKT (inhibicija ovih proteina može započeti apoptozu). HSP 90 stabilizira razne faktore rasta, kao što su PI3K i AKT proteini. Dakle inhibicija HSP 90 može indicirati apoptozu kroz inhibiciju PI3K/AKT signalnog puta kao i signalnih puteva faktora rasta općenito.

Druga važna uloga HSP 90 kod tumora je stabilizacija mutiranih proteina kao v-Src, oncogene Bcr/Abl i mutirane forme p53 koje se pojavljuju tokom transformacije. Izgleda da HSP 90 može djelovati kao protektor manje stabilnih proteina koji nastaju sa DNK mutacijama. Dakle, inhibicija HSP 90 čuvara vodi do degradacije HER 2 receptora. Studija “A Phase II Trial of Tanespimycin (17-AAG) Plus Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Progressing on Trastuzumab” je pokazala obećavajuće rezultate sa ORR od 22%, (CR + PR + SD) je bio 59%, median progression-free survival je bio 6 mjeseci (95% CI: 4-9), a median overall survival je bilo 17 mjeseci. Dalja istraživanje su u toku.⁹

Jedan od glavnih ciljeva danas jeste kako optimizirati ove ciljne terapije sa kemoterapijskim protokolima radi bolje efikasnosti, a sa težnjom za smanjenjem toksiciteta kao i da se smanji pretretiranje, tj. da se pronađu biomarkeri kojima bi dokazali da određeni pacijenti imaju korist od tretmana nasuprot onima kod kojih bi tretman bio beskoristan.

Jedan od interesantnih koncepata sada koji se pojavljuju na obzoru su i cirkulirajuće tumorske stanice.

Cirkulirajuće tumorske stanice (CTS)

Cirkulirajuće tumorske stanice su stanice koje su se odvojile od primarnog tumora i cirkuliraju u krvotoku. CTS mogu praviti sijela za daljnji rast dodatnih tumora (metastaza) u različitim tkivima.

Godine 1869. Thomas Ashworth je primijetio cirkulirajuće tumorske stanice u krvi čovjeka sa metastatskim tumorom. Pretpostavio je da “stanice identične sa onima samog tumora koje se nađu u krvi mogu baciti dodatno svjetlo na način razvoja multiplih tumora u istoj osobi.” Poređenjem morfologije cirkulirajućih tumorskih stanica i tumorskih stanica iz primarnog tumora iz različitih uzoraka dovelo je Ashwortha do zaključka da je jedna stvar sigurna, a to je da ako CTS dolazi iz već postojeće tumorske strukture u organizmu, da su morale proći kroz veći dio cirkulacije da bi došle do unutrašnje vene saphene gdje ih je on našao.

Metastatska bolest karcinoma dojke je i dalje osnovni uzrok smrti uzrokovanih malignom bolesti dojke, ali rani rasap tumorskih ćelija obično ostaje nedetektovan čak i sa visoko rezolucijskim “imaging” tehnikama. Metastatski karcinom dojke ostaje i danas jedan od najvećih izazova u modernoj onkologiji. I pored velikog broja istraživanja, još uvijek nam pravi uzroci metastaziranja primarne bolesti izmiču. Tradicionalni prognostički faktori ne mogu tačno predvidjeti koji će pacijenti na kraju razviti relaps bolesti nakon primarnog tretmana i obezbjeđuju samo reaktivno ograničenu informaciju efektivnosti adjuvantnog tretmana. Moderna istraživanja tumorskog rasta su demonstrirala ključnu ulogu cirkulirajućih tumorskih stanica u metastatskom rasapu karcinoma. Tehnologija sa potrebnom senzitivnošću i reproduktabilnošću za detektiranje CTS-a se razvija tek u posljednje vrijeme.^{10, 11} Njihova prediktivna i prognostička vrijednost ima sve više dokaza da se razmatra kao nezavisan biomarker u karcinomu dojke.¹²

Prethodne studije sugeriraju da je prisustvo cirkulirajućih tumorskih stanica kod pacijenata sa metastatskim karcinomom povezano sa kraćim preživljenjem.^{13, 14} Tehnički napredak je olakšao detekciju rijetkih tumorskih stanica.

Detekcija CTS-a može imati važan prognostički i terapijski značaj ali zbog toga što njihov broj može biti izrazito mali, ove stanice nisu lako detektabilne.¹⁵

Cirkulirajuće tumorske stanice se nalaze u frekvenciji od 1 do 10 CTS po ml pune krvi kod pacijenta sa metastatskom bolešću.

Za poređenje, mililitar krvi sadrži nekoliko miliona bijelih krvnih stanica kao i milijarde eritrocita. Ova niska frekvencija znači da je ključna uloga metode za detekciju CTS.

Dodatni razlozi za istraživanje CTS, kao i surogat metastatske tumorske biopsije, je taj da biopsija određenog metastatskog mjesta ne mora nužno značiti i da je to biologija svih metastatskih mjesta kod određenog pacijenta.

CTS izolacija i biokarakterizacija za pacijenta je minimalna invazivna procedura u poređenju sa biopsijom metastatskog tumora, odnosno predstavlja mogućnost takozvane “tečne biopsije” kojom bi se dobio uvid u stanje bolesti u sadašnjem trenutku, te njene osnove molekularne karakteristike na koje se može terapijski djelovati.¹⁶

Individulizacija terapije i dalje ostaje jedan od glavnih izazova i ciljeva u tretmanu kako karcinoma dojke tako i u onkologiji općenito. Dalja istraživanja, prije svega translacijska, mogu da daju dalji uvid kako u molekularnu biologiju bolesti tako i prediktivne i prognostičke biomarkere koji se sutra mogu koristiti u redovnoj kliničkoj praksi. Nalazimo se na jasnoj stazi ali sa puno prepreka. Nema sumnje da ćemo doći do cilja (individulizacije) ali pitanje vremena kada će se to desiti je i dalje prisutno.

Literatura

1. Perou, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747–752 (2000)
2. Cuzick, J. et al. Prognostic value of a combined, ER, PgR, Ki67, HER2 immunohistochemical (IHC4) score and comparison with the GHI recurrence score – results from TransATAC [abstract]. *Cancer Res.* 69 (24 Suppl.), a74 (2009).
3. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol.* 2008 Oct;4(5):603-10.
4. Partin JF, Mamounas EP. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinicopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov;18(12):3399-406. Epub 2011 May 3.
5. Baselga J., Cortés J., Kim SE, et al: Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer December 7, 2011, at NEJM. org.
6. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, Lehman M, Adams BJ, Bello CL, DePrimo SE, Baum CM, Miller KD. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1810-6. Epub 2008 Mar 17
7. Zaremba T, Curtin NJ. PARP inhibitor development for systemic cancer targeting. *Anticancer Agents Med Chem.* 2007 Sep;7(5):515-23. Review.
8. Baselga J., Campone M, Piccart M., A. Burris H, III, Hortobagyi GN et al: Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer December 7, 2011 (10.1056/NEJMoa1109653)
9. Modi S, Stopeck A, Linden H, Solit D, Chandarlapaty S, et al. HSP90 inhibition is effective in breast cancer: a phase II trial of tanespimycin (17-AAG) plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab. *Clin Cancer Res.* 2011 Aug 1;17(15):5132-9. Epub 2011 May 10.
10. Pantel K, Riethdorf S. (2009). “Pathology: are circulating tumor cells predictive of overall survival?”. *Nat Rev Clin Oncol.* 6 (4): 190–1.
11. Panteleakou Z, Lembessis P, Sourla A, et al. (2009). “Detection of circulating tumor cells in prostate cancer patients: methodological pitfalls and clinical relevance”. *Mol Med* 15 (3-4): 101–14.
12. Gradilone A, Naso G, Raimondi C, Cortesi E, Gandini O, et al. Circulating tumor cells (CTCs) in metastatic breast cancer (MBC): prognosis, drug resistance and phenotypic characterization. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):86-92. Epub 2010 Jul 5.

13. Cristofanilli M, Broglio KR, Guarneri V, Jackson S, Fritsche HA, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: biologic staging beyond tumor burden. *Clin Breast Cancer*. 2007 Feb;7(6):471-9.
14. Giuliano M, Giordano A, Jackson S, Hess KR, De Giorgi U, et al. Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in metastatic breast cancer patients receiving first-line systemic treatment. *Breast Cancer Res*. 2011 Jun 15;13(3):R67.
15. Ghossein RA, Bhattacharya S, Rosai J (1999). "Molecular detection of micro-metastases and circulating tumor cells in solid tumors". *Clin. Cancer Res*. 5 (8): 1950–60.
16. American Association for Cancer Research (2010, September 29). Circulating tumor cells can provide 'real-time' information on patient's current disease state. *ScienceDaily*. Retrieved April 13, 20

LIJEČENJE METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE

*Ivanka Rakita**, *Zdenka Gojković**, *Gordana Kecman-Malčić**, *Rada Rašeta**,
*Saša Jungić**, *Branislava Jakovljević**, *Stanka Mijatović**, *Brano Topić**,
*Radoslav Gajanin**, *Jelena Rožić**

Apstrakt

Karcinom dojke je najčešća maligna bolest u žena u zapadom svijetu a, nakon karcinoma pluća, drugi najčešći uzrok smrti među malignim bolestima (1).

Ciljevi u liječenju metastatskog karcinoma dojke su: poboljšanje kvalitete života, prevencija i palijacija simptoma tumora i produženje preživljenja.

Odluka o optimalnom trenutku započinjanja terapije i dužini trajanja iste mora se donijeti individualno za svaku bolesnicu posebno.

Odluka o vrsti terapije donosi se na temelju sljedećih činjenica:

1. statusa hormonskih receptora (estrogenskih i progesteronskih),
2. statusa HER 2 receptora,
3. duljine trajanja vremena od primarne dijagnostike i od završene adjuvantne terapije do pojave relapsa,
4. mjesta i proširenosti metastaza (visceralne/nevisceralne),
5. prethodne terapije (učinak i podnošljivost),
6. simptoma bolesti,
7. želja bolesnice,
8. neželjenih efekata prethodno primjenjivane terapije,
9. dostupnosti liječenja i
10. farmakoeconomike.

* Klinika za onkologiju, UKC Banja Luka

Terapijske opcije uključuju hormonsku terapiju, kemoterapiju, nehormonsku ciljanu terapiju (imunoterapiju i male molekule), lokalnu terapiju (paliјativna hirurgija i radioterapija) bisfosfonati i suportivna terapija (2,3,4).

Ključne riječi: *metastatski karcinom dojke, specifično i suportivno liječenje*

Uvod

Polazeći od činjenice da je karcinom dojke sistemska bolest neovisno o prethodno utvrđenom stadiju bolesti, logično je pretpostaviti da ćemo u nekom razdoblju praćenja utvrditi diseminaciju bolesti čak i bez prethodno nastalog lokoregionalnog recidiva, iako je u drugom slučaju diseminacija sigurna. Klinički tok karcinoma dojke značajno se razlikuje od bolesnice do bolesnice. Udaljene metastaze pojaviće se kod oko 40-60% bolesnica. Oko 15-20% bolesnica ima vrlo agresivnu bolest i udaljene metastaze će se pojaviti unutar tri godine nakon dijagnoze. Nakon toga, mogućnost pojave metastaza ostaje konstantna gotovo čitav život (5). U nastanku metastaza ulogu imaju i ćelije tumorske strome, prije svega fibroblasti koji potpomažu metastaziranje karcinomskih matičnih ćelija. Unutar tumora s visokom sklonošću metastaziranja daljim mutacijama nastaju subpopulacije ćelija sa selektivnom sposobnošću metastaziranja u pojedine organe (6).

Na taj način karcinom dojke može metastazirati u sve organe u tijelu. U oko 50-70% metastaza nađe se u jednom organu, a u oko 30-50% bolesnica u više organa istodobno. Najčešće se relaps bolesti zapaža kao lokoreginalni recidiv – 40%, dok se 30-60% metastaza nađe u kostima a oko 15% u kostima i ostalim organima. Rijetka mjesta metastaza su samo pluća, jetra ili centralni nervni sistem, i to oko 5%. Pojava metastaza koban je događaj za svaku bolesnicu. Tim trenutkom bolest postaje neizlječiva, a srednje preživljavanje bolesnica sa metastatskom bolesti iznosi oko 3 godine. Samo 5-10% bolesnica preživi duže od pet godina.

Zahvaljujući tehničkim dostignućima danas je moguće rano otkrivanje metastaza. Neophodno je utvrditi lokalizaciju i brojnost metastatskih lezija, uključujući pluća, jetru i kosti. Kod bolesnica sa HER 2 pozitivnim karcinomom dojke potrebno je uraditi MRI – endokranijuma. Citološka ili histološka verifikacija metastaza nije standard u rutinskoj praksi, ali je treba uraditi kad god je to moguće, osobito kod izoliranih metastatskih lezija. Biopsija metastaza korisna je za potvrdu diseminacije bolesti i mogućnost provjere statusa ER, PgR i HER2 statusa. Prema podacima Karolinskog instituta ER i PgR mijenjaju status u 30% slučajeva nakon primijenjenih terapija, dok se HER2 status mijenja u oko 15% slučajeva.

Biopsiju metastaza ne treba raditi u sljedećim situacijama:

- a) ako je procedura suviše rizična,

- b) kada je vrijeme od verifikacije primarnog tumora do pojave metastaza relativno kratko (< 1-2 godine) i
- c) kada rezultati biopsije neće utjecati na izmjenu terapijskog stava (npr. od ranije prisutne kontraindikacije za primjenu hemioterapije ili anti HER 2 terapije) (3).

Hormonska terapija

Zbog visoke incidence tumora dojke u svijetu, hormonska terapija spada u jedno od najuspješnijih područja liječenja. Hormonsko liječenje treba smatrati prvom opcijom liječenja za većinu bolesnica sa hormonski ovisnim metastatskim karcinomom dojke te kod onih s nepoznatim statusom hormonskih receptora (2,3). Kod ove podskupine bolesnica tipičan je dugi vremenski period bez povrata bolesti (>2 godine), bez visceralnih metastaza (ili sa ograničenim visceralnim metastazama), s manjim brojem uglavnom koštanih metastaza, bez ili sa malo simptoma bolesti, te sporom progresijom bolesti (2).

Hormonsko liječenje, kao prva opcija, nije indicirano kod bolesnica kod kojih je potrebno ostvariti brzi i značajniji odgovor bolesti na liječenje, tj. kod bolesnica sa pulmonalnim limfangitisom, jetrenim metastazama (opsežnim) i/ili metastazama u CNS-u (općenito očekivano kraće trajanje života) (7). Kod svih drugih bolesnica, indikovano je ordinirati najmanje toksičnu, efikasnu i farmakoeonomski opravdanu hormonsku terapiju.

Bolesnice kod kojih je došlo do povrata bolesti tokom ili neposredno nakon (unutar 6 mjeseci) adjuvantnog liječenja hormonskom terapijom čine posebnu skupinu bolesnica. U liječenju takve skupine bolesnica, usprkos relativne rezistencije na ordiniranu hormonsku terapiju, vrijedi pokušati ordinirati drugu i treću liniju hormonske terapije, ukoliko to karakteristike bolesti dozvoljavaju (7).

Hormonska terapija u postmenopauzalnih bolesnica

Duže od 20 godina, tamoksifen – selektivni modulator estrogenih receptora- smatrao se prvom linijom terapije za postmenopauzalne bolesnice s hormonski ovisnim karcinomom dojke. Nespecifični aromataza inhibitori (aminoglutetimid) i progestini (medroksiprogesteron-acetat i megestrol acetat) korišteni su za drugu liniju terapije. Kombinirano liječenje nije pokazalo prednost u odnosu na monoterapiju tamoksifenom. Odnedavno se u terapiji koriste selektivni steroidni regulator estrogenih receptora (fulvestrant) i aromataza inhibitori treće generacije (2).

Treća generacija aromataza inhibitora obuhvata dvije skupine lijekova: nestroidni AI (letrozol i anastrozol) i steroidni AI (egzemestan). Fulvestrant je lijek

koji se veže na estrogene receptore sa sličnim afinitetom kao estradiol i na kraju dovodi do smanjenja njihovog broja. Tamoksifen, AI i fulvestrant imaju različite neželjene efekte i profil toksičnosti što se mora uzeti u obzir pri izboru hormonske terapije za svaku bolesnicu.

Prva linija hormonske terapije u postmenopauzalnih bolesnica

Aromataza inhibitori u komparaciji sa tamoksifenom

S obzirom na bolji toksični profil aromatoznih inhibitora treće generacije (letrozol, anastrozol i egzemestan) te bolju efikasnost u komparaciji s tamoksifenom, aromataza inhibitori se preporučuju kao prva linija hormonske terapije za postmenopauzalne bolesnice s hormonski ovisnim tumorima, ali tamoksifen ostaje korisna terapijska opcija.

Primjenu aromataza inhibitora u prvoj liniji postmenopauzalnih bolesnica opravdavaju rezultati mnogobrojnih studija.

Anastrozol u komparaciji sa tamoksifenom

Provedene su dvije randomizirane studije faze III koje su uspoređivale efikasnost tamoksifena i anastrozola u prvoj liniji metastatskog karcinoma dojke: studija 030 u Sjevernoj Americi i studija 027 u Evropi, Australiji, Novom Zelandu, Južnoj Americi i Južnoj Africi. Obje studije su bile dvostruko slijepe, uključivale su postmenopauzalne bolesnice (Bonnetterre J et al. n=1021 i Nabholtz JM et al. n=353). Jedna skupina (Nabholtz JM et al.) primala je anastrozol 1 mg/dan (n=171) a druga grupa tamoksifen 20 mg/dan (n=182). Primarni ciljevi studija bili su vrijeme do progresije, objektivni odgovor i podnošljivost terapije, a sekundarni cilj sveukupno preživljenje.

U studiji 030, u skupini koja je primala anastrozol 21% bolesnica prethodno je primalo adjuvantnu hormonsku terapiju, a u studiji 027 adjuvantnu hormonsku terapiju primalo je 12% bolesnica. Hormonska ovisnost tumora je bila prisutna u 88% bolesnica u studiji 030, dok je u studiji 027 bilo takvih 45% bolesnica. U studijama je bila različita distribucija metastatske bolesti: u studiji 030 dominantno mjesto metastatske bolesti su bile kosti u 40%, meka tkiva u 11% te visceralne metastaze u 49% bolesnica, dok u studiji 027 dominantno mjesto metastatske bolesti bile su kosti u 31%, meta-tkiva u 38% te visceralne metastaze u 30% pacijentica. U studiji 030 vrijeme do progresije bolesti bilo je signifikantno duže u korist anastrozola (11,1 nasuprot 5,6 mjeseci, p=0.005) dok u ostalim ciljevima nije bilo razlike. U studiji 027 nije bilo razlike u svim ciljevima između anastrozola i tamoksifena. U obje studije i anastrozol i tamoksifen su imali dobru podnošljivost (8-11).

Letrozol u komparaciji sa tamoxifenom

Studija P025-prospektivna randomizirana faze III uključivala je 907 postmenopauzalnih bolesnica koje su primale letrozol 2,5 mg/dan ili tamoxifen 20 mg/dan u prvoj liniji liječenja. Dvije trećine bolesnica imalo je dokazan hormonski ovisan tumor i 20% je primalo prethodnu adjuvatnu hormonsku terapiju. Bolesnice koje su primale letrozol imale su duže vrijeme do pogresije bolesti (9,4 nasuprot 6 mjeseci, $p=0,0001$), veći ukupni odgovor (32% nasuprot 21%, $p=0,0002$) te veći klinički benefit u usporedbi sa tamoksifenom. Nije bilo statistički značajne razlike u sveukupnom preživljenju između letrozola i tamoksifena (34 nasuprot 30 mjeseci, $p=0.5303$) (12).

Egzemestan u komparaciji sa tamoxifenom

EROTC studija faze III, randomizirana studija je uključivala 371 bolesnicu koje su primale egzemestan ili tamoksifen. Egzemestan je imao veću ukupnu stopu odgovora u komparaciji sa tamoxifenom (46% nasuprot 31%, $p=0,005$), nije bilo statistički signifikantne razlike u vremenu do progresije (9,9 nasuprot 5,8 mjeseci, $p=0,121$) ni u sveukupnom preživljenju (13). Meta analiza studija koje su uspoređivale efikasnost tamoksifena s aromataznim inhibitorima treće generacije pokazala je produljenje ukupnog preživljenja u korist aromataznih inhibitora treće generacije (HR: 0.87, $p<0.001$) (14).

Fulvestrant u komparaciji sa tamoksifenom

Randomizirana studija faze III (Mourdisen 2003) nije pokazala razliku između fulvestranta i tamoksifena u ukupnoj stopi odgovora i vremenu do progresije bolesti (8,2 nasuprot 8,3 mjeseca, $p=0.388$) (15).

Druga linija hormonske terapije u postmenopauzalnih bolesnica

Treća generacija AI u komparaciji s progestima ili aminoglutetimidom

Studije faze III su pokazale prednost treće generacije AI (letrozol, anastrozol i exemestan) nasuprot progestina ili aminoglutetimida (16,17).

Anastrozol u komparaciji sa letrozolom

Studija faze III nije pokazala razliku u vremenu do progresije bolesti i sveukupnom preživljenju u “intent to treat” analizi, dok je ukupna stopa odgovora veća kod letrozola u odnosu na anastrozol (19% nasuprot 12%, $p=0.013$) (18).

Anastrozol u komparaciji sa fulvestrantom

Studija 0021 i studija 0020 nisu pokazale signifikantnu razliku u ukupnoj stopi odgovora kao ni u vremenu do progresije bolesti između ova dva lijeka (HR=0,95, p=0,48) (19).

Treća linja hormonske terapije (nakon progresije na nesteroidne AI treće generacije)

Fulvestrant u komparaciji sa egzemestanom

EFFECT studija je pokazala slične rezultate između fulvestranta i egzemestana u kliničkoj dobiti (32,2% nasuprot 31,5%, p=0.853) te u ukupnoj stopi odgovora (7,4% nasuprot 6,7%, p=0,736) (20).

Na osnovu rezultata izloženih studija, zaključak je sljedeći: nakon progresije metastatske bolesti na tamoksifen u drugoj liniji hormonskog liječenja preporučuju se AI treće generacije. Nakon progresije bolesti na nesteroidne AI treće generacije (letrozol, anastrozol) i tamoksifen, u obzir dolaze steroidni AI, odnosno egzemesatan, progestini ili fulvestrant. U svakom slučaju, ukoliko to status dozvoljava, odnosno ukoliko bolest ne ugražava bolesnicu vrijedilo bi prije prelaska na toksičnije oblike specifične onkološke terapije ordinirati sve linije hormonske terapije (2).

Hormonska terapija premenopausalnih bolesnica

Četiri male randomizirane studije uspoređivale su kombinaciju tamoksifena i LHRH agonista nasuprot samo LHRH agonista. Meta analiza ovih studija pokazala je da je kombinacija tamoksifena i LHRH agonista statistički signifikantno efikasnija u odnosu na samo LHRH agoniste u svim analiziranim parametrima – sveukupno preživljenje (HR 0,70, p=0,02), vrijeme do progresije bolesti (HR 0,70, p=0.0003) i stopa odgovora (OR 0,67, p=0.03) (21). Prema ovim rezultatima, kombinacija tamoksifena i LHRH agonista danas se smatra standardnom terapijom za premenopausalne bolesnice s hormonski ovisnim tumorima dojke (21).

Uloga AI u premenopausalnih bolesnica je još u fazi istraživanja, a trebali bi biti davani samo sa adekvatnom ovarijalnom supresijom (22).

Zaključak: tamoksifen, ovarijalna ablacija (hirurška, radioterapijska ili hemijska) ili njihova kombinacija pogodne su opcije za liječenje premenopausalnih bolesnica.

Kemoterapija

Značajan napredak u liječenju metastatske bolesti postignut je pedesetih godina 20. stoljeća, kada su citostatici prvi put primijenjeni u liječenju. Od tada pa sve do danas otkriveno je sve više efikasnih lijekova i njihovih kombinacija te različitih načina liječenja, ali se nije uspjelo postići izlječenje.

Hemioterapija kao prvi izbor liječenja indicirana je u bolesnica sa negativnim hormonskim receptorima, kao i u bolesnica sa opsežnim metastazama u visceralnim organima, s limfangiozom pluća, te u onih u kod kojih bolest brzo napreduje. Tada se hemioterapija primjenjuje kao prvi način liječenja bez obzira na status hormonskih receptora (24). Cilj liječenja citostaticima jeste postići što bolje i potpunije povlačenje bolesti. S obzirom da se radi o metastatskom karcinomu dojke treba postići ravnotežu izađu dobrobiti hemioterapije (nestanak simptoma, poboljšanje opšteg stanja, povlačenje bolesti) i njezinih nedostataka (toksične popratne pojave, psihološki i socijalni poremećaji). Kada se sve navedeno uzme u obzir, izleda da je najbolja mjera uspješnosti hemioterapije trajanje remisije bolesti, odnosno razdoblje do pogoršanja bolesti. Pritom je vrlo važna ocjena kvalitete života bolesnice.

Najveću efikasnost su pokazali antraciklini i taksani. Isto tako efikasni su i kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, ciklofosamid, mitomicin, 5-fluorouracil (23). U novije vrijeme posebno mjesto zauzima kapecitabin, bilo nakon liječenja antraciklinima ili taksanima, ali i u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke (25,26).

Prethodno liječenje citostaticima jedan je od najvažnijih prognostičkih faktora rezultata primjene hemioterapije kod metastatskog karcinoma dojke. Pri izboru mono ili polihemioterapije treba individualno pristupiti pojedinoj bolesnici uvažavajući status bolesti, dosadašnje liječenje, neželjene posljedice prethodne terapije i opšti status bolesnice. Kod bolesnica koje su u adjuvantnom liječenju dobile hemioterapiju baziranu na antraciklinima, izbjegava se liječenje metastatske bolesti istim lijekovima, osobito u slučaju povrata bolesti nakon kraćeg vremenskog intervala bez bolesti i u slučaju ordiniranja veće ukupne doze doksorubicina (ukupna kumulativna doza koja se ne smije preći iznosi 500 mg/m²). Kod tih bolesnica savjetuje se ordinirati taksane u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim citostaticima. Ako se bolest ponovo pojavila nakon nekoliko godina od adjuvantne terapije, može se reinicirati isti protokol s relativno velikim izgledima za efikasnost terapija. Ako je vrijeme do progresije kraće od 12 mjeseci, treba primijeniti hemioterapiju različitu od adjuvantne. Polikemoterapija ima veći postotak odgovora i duže vrijeme do progresije bolesti od monokemoterapije, ali je toksičnost izraženija. Veći ukupan postotak odgovora s polikemoterapijom ne znači istovremeno i bolji učinak na preživljavanje (27). S obzirom da su i jedna i druga opcija dobre, njihova primjena treba da bude individualna, odnosno ovisi o bolesnici i bolesti.

Taksani u liječenju metastatskog karcinoma dojke

Taksani (paklitaksel i docetaksel) su skupina citostatika uvedena u kliničku upotrebu devedestih godina 20. stoljeća. Pospješuju spajanje mikrotubula, stabiliziraju ih i sprečavaju njihovu depolimerizaciju. To dovodi do inhibicije maligne angiogeneze i indukcije apoptoze. Efikasni su u liječenju metastatskog karcinoma dojke u bolesnica koje su primale antracikline, uključujući i one kod kojih se razvila rezistencija na iste (28). Docetaksel je jedan od najuspješnijih novih citostatika u monokemoterapiji metastatskog karcinoma dojke. U bolesnica koje su već bile liječene kemoterapijom koja je uključivala antracikline, docetakselom se može postići 30-44% objektivnih remisija (29). Istraživan je učinak docetaksela te je uspoređivan s učinkom doksorubicina i to u bolesnica koje su prethodno liječene kemoterapijom koja je uključivala alkilirajuće citostatike. Docetakselom je postignut veći postotak objektivnih povlačenja bolesti nego doksorubicinom (47%vs.32%) (30). Randomizirana studija (faza III) Nabholtza i suradnika (31) uspoređivana efikasnost docetaksela sa efikasnošću kombinacije mitomicin i velbe, i to u kemoterapiji II linije. Docetakselom je postignut znatno veći postotak objektivnih remisija, te dulje preživljavanje.

U jednoj studiji faze III uspoređivana je kombinacija docetaksela (T) (75 mg/m²) i kapecitabina (X) (2 500 mg/m²) sa monoterapijom docetaxelom (100 mg/m²) u 511 bolesnica koje su razvile progresiju nakon terapije bazirane na antraciklinima. Kombinacija XT je pokazala signifikantno veću stopu odgovora (42% vs 30%, p=0.006); duže vrijeme do progresije (medijan je bio 6,1 nasuprot 4,2 mjeseca, p=0.0001) i duže ukupno preživljenje (medijan 14,5 nasuprot 11,5 mjeseci, p=0,0126) u usporedbi sa docetakselom. Učestalost nuspojava gradusa III i IV bila je slična u obje skupine, tretman je bio relativno podnošljiv. Gastrointestinalne smetnje hand and foot sindrom su bili češće u skupini s kombiniranom terapijom, dok su febrilna neutropenija, sepsa, artralgija i mialgija bile češće u grupi koja je dobivala monoterapiju docetakselom (32).

Paklitakselom se u monokemoterapiji metastatskog karcinoma dojke može postići 25-44% objektivnih remisija (33).

Odgovor na pitanje koji je od taksana bolji, paklitaksel ili docetaksel, pokušala je dati studija Jonesa i suradnika (34). Uspoređivan je docetaksel (100 mg/m²) / 6 ciklusa (n=225) s paklitakselom (175 mg/m²) / 4 ciklusa (n=224) ordiniranih u trosedmičnim intervalima u 449 bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke koje su u prvoj liniji liječenja primale antracikline. Ukupna stopa odgovora je s docetakselom iznosila 32% nasuprot 25% s paklitakselom, ali ta razlika nije statistički značajna (34).

Optimalan način aplikacije paklitaksela definiran je kroz studiju Seidmana i suradnika gdje su istraživali efikasnost sedmične naspram trosedmične aplikacije

paklitaksela. Bolesnice su randomizirane u dvije grupe: jedna je primala paklitaksel u dozi od 175 mg/m² dok je druga grupa primala sedmični u dozi od 80 mg/m². Nakon uključene 171 bolesnice, sve HER 2 pozitivne bolesnice dobile su trastuzumab, dok su bolesnice sa HER 2 negativnim tumorima randomizirane primati trastuzumab ili placebo uz aplikaciju paklitaksela.

Ukupno gledajući, sedmična aplikacija paklitaksela pokazala se signifikantno boljom od one trosedmične; stopa odgovora (42% nasuprot 29%), vrijeme do progresije bolesti (medijan 9 nasuprot 5 mjeseci) i ukupno preživljenje (medijan 24 nasuprot 12 mjeseci). Za bolesnice koje nisu imale prekomjernu izražajnost HER -2, trastuzumab nije pridonio povećanju efikasnosti liječenja. Sedmični paklitaksel je imao jače naglašenu pojavu periferne neuropatije (24% nasuprot 12%, p=0.0003) (35).

Zaključak autora, a i cijele onkološke javnosti, jeste da je sedmična aplikacija paklitaksela optimalan terapijski protokol sa signifikantno boljom efikasnošću i prihvatljivom toksičnošću. Jedna od mana paklitaksela je njegova netopivost u vodi. Prema tome, potrebno je primijeniti derivat ricinusovog ulja – kremofor u cilju optimalnog otapanja lijeka u vodenoj otopini. To dovodi do značajnih poteškoća u primjeni; dužine aplikacije (spora infuzija relativno guste otopine), te učestalih reakcija preosjetljivosti (veliki udio preosjetljivosti je na kremofor). Isto je riješeno razvitkom na albumin vezanog paklitaksela. Gradishar i saradnici su istraživali efikasnost i toksičnost klasičnog paklitaksela u odnosu na albumin vezani paklitaksel (Abraxan) u bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke koje prethodno nisu primale taksane. Abraxan je pokazao signifikantno veću stopu odgovora (33% nasuprot 19%, p=0.001) i vrijeme do progresije bolesti (23 nasuprot 16,9 sedmica, p=0.006) u odnosu na paklitaksel, ali medijan preživljavanja je bio sličan u obje grupe (65 nasuprot 55,7 sedmica) (36).

Efikasnost paklitaksela u kombinaciji sa gemcitabinom ispitivana je u studiji faze III primjenom paklitaksela (175 mg/m²) i gemcitabina (1125 mg/m²) (GT) s monoterapijom trosedmičnim paklitakselom (175 mg/m²) (T) u 529 bolesnica u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke koje su ranije dobivale antracikline u adjuvantnom liječenju. Medijan ukupnog preživljenja s GT bio je 18,5 mjeseci, 2,7 mjeseci duže nego sa T. Vrijeme do progresije bilo je duže u GT (6,14 nasuprot 3,98 mjeseci). Postotak odgovora je također bio bolji u GT kombinaciji (41,4% nasuprot 26,2%). Jednogodišnje preživljavanje je za kombinaciju bilo je 70,7 % u usporedbi s paklitakselom 60,9%. Neutropenija gradus IV bila je češća pri primjeni GT-a. Analize kvalitete života pokazuje da je ista bolja u bolesnica koje su primale GT u odnosu na T (37).

Taksani i antraciklini u liječenju bolesnica koje nisu prethodno primale antracikline

Efikasnost monoterapije s doksorubicinom i docetakselom je istraživana u studiji faze III u koju je uključeno 326 bolesnica koje prethodno nisu bile liječene antraciklinima. Docetaksel je apliciran u trosedmičnim intervalima u dozi od 100 mg/m², dok je doksorubicin apliciran u trosedmičnim intervalima u dozi od 75 mg/m² (38). Ukupan procenat odgovora na docetaksel je bio signifikantno viši u odnosu na doksorubicin (42% nasuprot 30%) dok je medijan vremena do progresije (6 nasuprot 4,8 mjeseci) i ukupnog preživljenja (15 nasuprot 14 mjeseci) bio sličan. Učestalost neutropenija je bila slična u obje grupe. U sličnoj terapijskoj skupini uspoređen je paklitaksel (200 mg/m²) s doksorubicinom (75 mg/m²) kao prva linija kemoterapije metastatske bolesti (39). U vrijeme progresije bolesti, rađen je cross over na alternativni tretman. Ukupna stopa odgovora na doksorubicin bila je signifikantno veća na doksorubicin u odnosu na paklitaksel (41% nasuprot 25%, p= 0.003) kao i vrijeme do progresije (7,5 nasuprot 3,9 mjeseci, p<0.001), ali nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju (18,3 nasuprot 15,6 mjeseci). Neutropenija, febrilna neutropenija i infekcije su bile učestalije u grupi sa doksorubicinom.

Sedam studija faze III ocjenjivalo je efikasnost taksana u kombinaciji s antraciklinima nasuprot standardnim antraciklinskim protokolima u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke. Kombinacija taksana sa antraciklinima je bila statistički superiornija u ukupnoj stopi odgovora i vremenu do progresije bolesti u odnosu na standardne antraciklinske protokole, dok se medijan ukupnog preživljavanja nije razlikovao između navednih kombinacija (40,41,42).

Kapecitabin u liječenju metastatskog karcinoma dojke

U Blumovoj studiji (43) u kojoj je primjenjivana doza do 2500 g/m² podijeljena u dvije doze tokom 14 dana, zapaženo je 20% objektivnih remisija u bolesnica koje su prethodno liječene paklitakselom. To je bio povod za uključivanje kapecitabina u polikemoterapijske protokole. U pacijentica koje su u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti primale taksane i antracikline, u drugoj liniji liječenja metastatske bolesti preporučuje se kapecitabin. Četiri multicentrične studije su istraživale efikasnost i toksičnost monokemoterapije kapecitabinom u bolesnica s metastatskim karcinomom dojke prethodno liječenih taksanima i antraciklinima. Objektivni odgovor ja bio 15-26 %, medijan preživljavanja 1 godinu, dobar sigurnosni profil sa pretežno gastrointestinalnim i kožnim nuspojavama i vrlo rijetko mijelosupresijom i alopecijom (Tabela 1) (25,26,44,45). U pivotalnu studiju su uključene 162 bolesnice s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke koje su progredirale na ordiniranu terapiju s paklitakselom u prvoj liniji.

Da su bolesnice bile pretretirane govori podatak da ih je 96% liječenih antraciklinima, a 82% s 5-FU. Objektivni odgovor u toj studiji bio je 20%, a dužina trajanja odgovora je bila 241 dan. Medijan vremena do progresije bolesti bio je 93 dana, a medijan preživljenja 384 dana. Na osnovu rezultata navedene studije, zahvaljujući povoljnom profilu toksičnosti i prikazanoj efikasnosti u drugoj/trećoj liniji liječenja metastatske bolesti, kapecitabin se etablirao kao terapija izbora u liječenju takve skupine bolesnica (46).

Tabela 1: Rezultati studija liječenja kapecitabinom kod bolesnica s metastatskim karcinomom dojke koje su u prethodnim linijama liječenja primale taksane (46)

Autor	Prethodna kemoterapija	n	CR+PR (%)	CR+PR+SD (%)	TTP mjeseci	OS mjeseci
Blum	antraciklin, paklitaksel + 5-FU	162	20	63	3,0	11,6
Blum	antraciklin, paklitaksel, docetaksel	75	26	57	3,2	12,2
Reichard	antraciklin, P+D	136	15	62	3,3	10,4
Fumoleau	antraciklin, P+D, + 5-FU	126	25	54	4,6	15,2

Studija u koju su bile uključene bolesnice starije od 55 godina s metastatskim karcinomom dojke i koje su u prvoj liniji liječenja randomizirane primati ili kapecitabin ili CMF potvrdila je kliničku efikasnost kapecitabina. Kapecitabin je pokazao veću razinu odgovora (30% nasuprot 16%, $p < 0.01$, vrijeme do progresije bolesti 4,1 nasuprot 3 mjeseca, $p = 0.0001$), te ukupno preživljnje (19,6 nasuprot 17,2 mjeseca, $p < 0.05$). Zaključak je da u navedenoj skupini bolesnica kapecitabin može biti zamjena CMF protokolu (47).

Važna je uloga kapecitabina u prvoj liniji liječenja bolesnica s metastatskim, HER 2 negativnim karcinomom dojke u kombinaciji s docetaxelom ili paklitakselom.

Gemcitabin u liječenju metastatskog karcinoma dojke

Gemcitabin je antimetabolit kojim je u prethodno liječenih bolesnica postignuto 29% objektivnih remisija. Pokazao se efikasnim u liječenju metastatskog karcinoma dojke, kao monoterapija i u kombinaciji sa drugim lijekovima. Svoju efikasnost je pokazao i u bolesnica liječenih antraciklinima i/ili taksanima.

Studije faze II su pokazale visoku ukupnu razinu odgovora na kombinaciju gemcitabina i docetaksela (36%-65,5%) i kombinaciju gemcitabina i paklitaksela (40%-68%). Kombinacija gemcitabin-paklitaksel-epirubicin ima dobar omjer efikasnosti i toksičnosti, sa ukupnom razinom odgovora od 80,4%. Prisutna je visoka povezanost između ove rekspresije HER 2 i odgovora na terapiju. HER 2

pozitivne bolesnice imaju manju razinu odgovora na kombinaciju gemcitabina i paklitaksela od HER 2 negativnih bolesnica (48).

Platinski preparati u liječenju metastatskog karcinoma dojke

Odavno je poznato da platinski spojevi (cis-platin i karboplatin) imaju antitumorski efekat i kod karcinoma dojke, ali su se zbog toksičnosti do sada rjeđe primjenjivali. Prve tri, ali i jedine studije koje su istraživale efekat platine u monokemoterapiji kod prethodno neliječenog metastatskog raka dojke su studije Kolarića (49), Sledgea (50) i Mechla (51). Doza je u sve tri studije iznosila 30 mg/m² i.v. /4 dana svake 3 sedmice. Prosječni odgovor je u sve tri studije iznosio oko 50%. Međutim, kod prethodno liječenih bolesnica taj procenat je iznosio oko 9 %.

Tabela 2. Rezultati studija koje su istraživale efikasnost monokemoterapije cisplatinine kod neliječenog metastatskog karcinoma dojke

Studija (neliječene bolesnice)	Doza i shema	Ukupna doza po ciklusu (mg)	Broj odgovora	Postotak odgovora
Kolarić i Roth	30 mg/m ² /4 dana svaka 3 tjedna	120	19/35	54
Sledge i suradnici	30 mg/m ² /4 dana svaka 3 tjedna	120	9/19	47
Mechl i Sopkova	30 mg/m ² /4 dana svaka 3 tjedna	120	5/12	42
Ukupno			33/66	50

Drugi platinski spoj koji je pokazao antitumorski učinak kod raka dojke je karboplatin. U prve četiri studije koje su istraživale efikasnost karbolatine u neliječenih bolesnica prosječni odgovor je iznosio 32%, dok u već liječenih bolesnica taj postotak značajno pada i iznosi 6%.

Tabela 3. Rezultati studija koje su istraživale efikasnost monokemoterapije karboplatinom kod neliječenog metastatskog karcinoma dojke

Studija (prethodno neliječene bolesnice)	Doza i shema	Broj odgovora	Postotak odgovora
Carmo – Pereira i suradnici	400 mg/m ² , svaka 4 tjedna	2/4	50
Martin i suradnici	400 mg/m ² , svaka 4 tjedna	12/34	35
O'Brien i suradnici	AUC 7, svaka 4 tjedna	9/27	33
Kolarić i Vukas	400 mg/m ² , svaka 3 tjedna	4/20	20
Ukupno		27/85	32

Izrazita antitumorska efikasnost platinskih preparata bila je temelj za njihovo uključivanje u polikemoterapiju raka dojke (52). Posebu pažnju zaslužuju studije koje su istraživale efikasnost platinskih preparata i taksana. Razlozi su slijedeći: oba citostatika imaju izrazitu efikasnost kod karcinoma dojke, te između njih ne postoji unakrsna rezistencija. Jedina zajednička nuspojava im je neurotoksičnost.

Vinorelbin u liječenju metastatskog karcinoma dojke

Vinorelbin spada u skupinu vinka-alkaloida. Pokazao je vrlo izraženu efikasnost uz dobru podnošljivost u bolesnica s rakom dojke, i u prethodno neliječenih i u prethodno liječenih bolesnica (53). Vinorelbin se danas smatra važnom opcijom u liječenju metastatskog karcinoma dojke nakon neuspjeha u liječenju antraciklinima i taksanima. Postoje različiti podaci o djelovanju vinorelbina u bolesnica liječenih taksanima u smislu povećane učestalosti neuropatije.

Vinorelbin je povoljan za stariju populaciju ili za bolesnice koje žele izbjeći alopeciju i apsolutni prioritet im je kvaliteta života (54).

Proučavana je momokemoterapija vinorelbinom u dozi od 30 mg/m² sedmično. Doza se prilagođavala prema podnošljivosti terapije za svaku bolesnicu. Studija je obuhvatila 100 bolesnica s metastatskim karcinomom dojke koje su ranije primale barem jedan kemoterapijski protokolu, uključujući antracikline. Objektivni odgovor iznosio je 16%, medijan trajanja odgovora na lijek bio je 5 mjeseci (3-18 mjeseci). Terapijska efikasnost bila je vidljiva u limfnim čvorovima (13/27), dojci (11/34), koži i mekom tkivu (13/36), plućima (3/14) i jetri (2/25) ali odgovora nije bilo u koštanim metastazama. Toksičnost je bila prisutna u smislu razvoja neutropenije gradusa III u 51% bolesnica i anemije gradusa III u 9% bolesnica. Srednja vrijednost primijenjene doze bila je 19,7 mg /m² te se zbog toga za bolesnice pretiretirane kemoterapijom preporučuje vinorelbin u dozi 20 mg/m² sedmično (54).

GIECAM studija je uključila 252 bolesnice s metastatskim rakom dojke koje su prethodno primale antracikline i taksane i uspoređivala monoterapiju vinorelbinom (30 mg/m² dan 1. i 8.) s kombinacijom vinorelbina i gemcitabina (30/1200 mg/m² dan 1. i 8.) svake tri sedmice. Grupa bolesnica koja je primala kombinaciju imala je 1,9 mjeseci duže vrijeme bez progresije bolesti ali nije bilo razlike u ukupnom preživljenju (55).

Epotilon u liječenju metastatskog karcinoma dojke

Epotilon pripada grupi lijekova koji djeluju na mikrotubule. Ima sličan mehanizam djelovanja kao taksali ali ima izražajnije antiproliferativno djelovanje u različitim linijama tumorskih ćelija, osobito u taksan-rezistentnim ćelijama karcinoma dojke.

Dvije velike studije faze III uspoređivale su kombinacije iksabepilona i kapecitabina sa monoterapijom kapecitabinom. Studije su obuhvatile oko 2000 bolesnica. Rezultati obje studije su pokazali da je vrijeme bez progresije bolesti duže u grupi bolesnica koje su primale kombinaciju lijekova (5,8 nasuprot 4,2 mjeseca i 6,2 nasuprot 4,4 mjeseca). Također, rezultati obje studije su pokazali da kombinacija kapecitabina i iksabepilona donosi statistički značajno poboljšanje vremena bez progresije bolesti u analiziranoj podgrupi bolesnica sa trostruko negativnim tumorima (4,1 mjesec nasuprot 2,1 mjesec i 4,2 nasuprot 1,8 mjeseci) (56).

Ciljano biološko liječenje

Biološki lijekovi pripadaju novoj skupini lijekova, koja je proizvedena rekombinantnom tehnologijom. Djeluju na temelju spoznaja nastanka bolesti. Otkrivanje uloge pojedinih bioloških tvari u nastanku bolesti ili simptoma bolesti rezultiralo je primjenom njihovih blokatora (antagonista). U posljednjih 20 godina istražuju se novi agensi koji djeluju na specifične proteine odgovorne za povećani tumorski rast i proliferaciju. HER- 2 receptor je jedan od proteina koji spada u epidermalne faktore rasta (EGFR). Pojačana ekspresija HER-2 receptora na tumorskim ćelijama povezana je s klinički agresivnijom bolešću i kraćim vremenom preživljenja. Između 15-20 % bolesnica s rakom dojke ima tumor sa prekomjerno izraženim HER 2/neu (IHC 3+ ili FISH/CISH pozitivnih) (57). Za sada su dostupna dva lijeka koja ciljano djeluju na HER 2: trastuzumab i lapatinib. Trastuzumab je humanizirano monoklonalno antitijelo koje djeluje na ekstracelularnu domenu HER-2 receptora. Lapatinib je mala molekula, peroralni tirozin-kinazni inhibitor HER-2 i receptora epidermalnog faktora rasta 1 (erbB1 i erbB2/HER-2 receptora).

Lijekovi koji djeluju na proteine uključene u tumorsku angiogenezu kao kao što su vaskularni epitelni faktor rasta (VEGF), VEGFR i drugi receptori na tumorskim i endotelnim ćelijama pokazuju se kao važni agensi u liječenju metastatskog raka dojke. Brojni drugi agensi – druge male molekule, tirozin kinazni ihibitori (oralni VEGF TKI – sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib; EGFR TKI- genfitinib, erlotinib); m TOR (mammalian target of rapamycin) inhibitori (temsirolimus, everolimus); drugi polinhibitori erbB porodica receptora (monoklonalno protutijelo pertuzumab); anti EGFR monoklonalna protutijela (cetuksimab, panitumumab), istražuju se u kliničkim studijama faze II i III (58).

Rezultati pivotal studije faza III poznate kao BOLERO 2 koja je prevremeno zaustavljena zbog izrazite nadmoći kombinacije everolimus i exemestan nasuprot exemestan objavljeni su na 2011 Multidisciplinary Cancer Congress. Everolimus je ocijenjen kao najvažniji događaj u terapiji karcinoma dojke nakon trastuzumaba.

BOLERO 2 studija obuhvatila je 724 bolesnice sa estrogen (ER) pozitivnim ali HER 2 negativnim karcinomom dojke koje su prethodno tretirane i postale rezistentne na nesteroidne aromataza inhibitore (letrozol i anastrozol). Prethodna terapija uključivala je tamoxifen (u 48% bolesnica), fulvestrant (u 16% bolesnica) i kemoterapiju (u 68% bolesnica). U ovoj studiji uspoređivana je kombinacija exemestana i everolimus sa exemestan i placebo. U prevremenoj interim analizi ocijenjenoj od lokalnog istraživača da je medijan vremena bez progresije bolesti duži u skupini everolimus+exemestan nasuprot exemestan sam (6,9 nasuprot 2 mjeseca; hazard ratio (HR) 0,42; $p \leq 0.0001$). Nakon generalne ocjene rezultata, nastupile su blage korekcije (10,6 nasuprot 4,1 mjesec HR 0,36; $p < 0.0001$). U kombinaciji je bio veći ukupni odgovor u odnosu na exemestan sam (9,5% nasuprot 0,4%) i klinički benefit (33,4% nasuprot 18%). Neželjeni efekti u grupi kombinacije su bili nešto izraženiji u odnosu na grupu koja je primala exemestan sam: stomatitis (8% nasuprot 1%), anemija (5% nasuprot 1%), dispnea (4% nasuprot 1%) hipoglikemija (4% nasuprot <1%), slabost (3% nasuprot 1%) i pneumonitis (3% nasuprot 0%). Everolimus je ocijenjen kao prvi lijek koji pokazuje značajnu efikasnost u kombinaciji sa hormonskom terapijom u ER pozitivnih i HER 2 negativnih karcinoma dojke (59).

Trastuzumab

Trastuzumab se danas primjenjuje u svih bolesnica sa rakom dojke koje imaju prekomjernu izražajnost HER 2 receptora. U kombinaciji sa taksanima, trastuzumab je standardna prva linija liječenja HER 2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke. Mnogi su dokazi u prilog upotrebe trastuzumaba i nakon progresije bolesti kao i za ponovno liječenje nakon (neo)adjuvantnog relapsa (60). Trastuzumab se pokazao efikasan kao monoterapijski lijek u liječenju metastatskog raka dojke s prekomjernom izražajnošću HER 2/neu (IHC 3 + ili FISH/CISH pozitivnih) sa ukupnim odgovorom od 12 do 26% (61).

Trastuzumab u kombinaciji sa taxanima

Pivotalne randomizirane studije (HO648g i M777001) pokazale su da trastuzumab u kombinaciji sa taxanima ima veću efikasnost od monoterapije taksanima. U pivotalnoj prospektivnoj studiji faze III (HO648g) pokazano je da trastuzumab povećava kliničku korist prve linije kemoterapije metastatskog karcinoma dojke sa prekomjernom izražajnošću HER 2/neu 2469 bolesnica s metastatskim rakom dojke je randomizirano primati samo kemoterapiju (kombinacija doksorubicin i ciklofosfamid ili samo paklitaksel) ili istu terapiju u kombinaciji s trastuzumabom. Bolesnice liječene kemoterapijom u kombinaciji s trastuzumabom imale su bolje ukupno preživljenje u usporedbi sa bolesnicama koje su primale samo kemoterapiju (25,1 nasuprot 20,3 mjeseca, $p=0.046$) i značajno veću stopu od-

govora (50% nasuprot 32%, $p < 0.001$). Klinička korist kombiniranog liječenja u odnosu na monoterapiju paklitakselom postignuta je minimalnim porastom u toksičnom profilu. Kombinacija antraciklina (doksorubicin) s trastuzumabom u pivotalnoj studiji se pokazala efikasnom ali i značajno kardiotoksičnom (62). U drugoj randomiziranoj studiji (M77001, faza II), docetaksel s ili bez trastuzumaba, također je pokazano duže ukupno preživljenje pri kombiniranom liječenju medijan preživljenja, 31,2 nasuprot 22,7 mjeseci, $p=0.0325$) (63).

Trastuzumab u kombinaciji sa taksanima i karboplatinom

Studija faze III (US Oncology) pokazala je značajno veći procenat odgovora dodavanjem karboplatina paklitakselu plus trastuzumab u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke (57% nasuprot 36%, $p=0.03$) kao i dulje vrijeme do progresije bolesti (13,8 nasuprot 7,6 mjeseci, $p=0.005$) (64). Druga velika studija faze III (BCIRG 007) nije pokazala korist dodavanja karboplatina docetaxelu plus trastuzumabu (stopa odgovora 73% u obje grupe; vrijeme do progresije bolesti 11,1 nasuprot 10,4 mjeseci, $p=0,57$).

Trastuzumab u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lijekovima

U studijama faze II, kombinacija trastuzumaba s paklitakselom, decetakselom, cisplatinom, karboplatinom, vinorelbinom, kapecitabinom i gemcitabinom, aplicirana od prve do pete linije liječenja metastatskog karcinoma dojke s HER 2/neu overekspresijom, pokazala je objektivnu stopu odgovora između 24% i 81%. Izbor kombinacije lijekova ovisi o prethodnom liječenju i profilu nuspojava. U bolesnica koje postigu optimalan klinički odgovor na trastuzumabu temeljenom liječenju, liječenje se može nastaviti primjenom trastuzumaba bez usporedne kemoterapije (65-67).

Trastuzumab u kombinaciji sa antraciklinima

U pivotalnoj studiji (HO648g) dodavanje trastuzumaba antraciklinima (uglavnom doksorubicinu) i ciklofosfamidu pokazalo se vrlo efikasnim uz visok procenat kardiotoksičnosti (62). Zbog toga se ispituje kardijalna sigurnost trastuzumaba u kombinaciji s manje kardiotoksičnim antraciklinima (epirubicin ili liposomalni doksorubicin) (68).

Trastuzumab u kombinaciji s hormonskom terapijom

TAnDEM studija faze III, otvorena, multicentrična, uspoređivala je aromataza inhibitor sam ili u kombinaciji s trastuzumabom u prvoj liniji liječenja bolesnica s metastatskim karcinomom dojke koje su bile pozitivnih hormonskih i HER 2

receptora. Obuhvatila je 209 bolesnica. Primarni cilj studije bio je preživljenje bez progresije bolesti i bilo je značajno dulje u skupini bolesnica koje su primale kombinaciju trastuzumaba i anastrozola (4,8 nasuprot 2,4 mjeseca, $p=0,0016$). Ukupan odgovor je bio značajno veći u kombinaciji (20,3% nasuprot 6,8%, $p=0,018$). Ukupno preživljenje je bilo slično u obje grupe (28,5 nasuprot 23,9 mjeseci, $p=0,325$) (69,70). Dodatna analiza pokazala je značajno produženje ukupnog preživljenja u skupini bolesnica koje su primale trastuzumab i anastrozol u usporedbi s onima koje su primale samo anastrozol i nisu prešle na trastuzumab nakon progresije bolesti (28,5 nasuprot 17,2 mjeseci, $p=0,0479$). Značajno produženje ukupnog preživljenja uočeno je i u grupi bolesnica koje su primale samo anastrozol, a nakon progresije bolesti i trastuzumab, u usporedbi sa skupinom bolesnica koje su primale samo anastrozol (25,1 nasuprot 17,2 mjeseci, $p=0,04$) (71).

Trastuzumab nakon progresije bolesti

Randomizirana studija (MO17038, GBG-26) faze III istraživala je nastavak liječenja trastuzumabom nakon progresije u prvoj liniji, uključila je 156 bolesnica s HER 2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke, koje su randomizirane primati ili samo kapecitabin ili u kombinaciji s trastuzumabom, pokazala je da nastavak liječenja trastuzumabom nakon progresije poboljšava efikasnost kapecitabina u drugoj liniji liječenja. Postotak odgovora (48,0% nasuprot 27,0%, $p=0,01$), postotak kliničke koristi (75,3% nasuprot 54%, $p=0,007$), vrijeme do progresije (8,2 nasuprot 5,6 mjeseci; HR: 0,69, $p=0,034$), preživljenje bez progresije (8,2 nasuprot 5,6 mjeseci, $p=0,026$), ukupno preživljenje (25,5 nasuprot 20,4 mjeseci; HR: 0,76, $p=0,26$), bez povećanja toksičnosti (72).

Doziranje i terapijski protokoli

Trastuzumab se primjenjuje u sedmičnim i trosedmičnim intervalima. Početne kliničke studije su primjenjivale početnu dozu 4mg/kg praćenu sa 2mg/kg sedmično do progresije bolesti. Studije faze II su pokazale sigurnost i efikasnost trosedmičnog režima (8 mg/kg početno, praćeno s 6 mg/kg svakih 21 dan) ili u monoterapiji ili u kombinaciji sa kemoterapijom (73).

Praćenje srčane funkcije

S obzirom da trastuzumab sam i u kombinaciji s kemoterapijom može potencijalno povećati rizik kongestivnog zatajenja srca, neophodno je praćenje srčane funkcije prije i tokom terapije. Rizik se povećava s dobi bolesnice i s usporednim liječenjem trastuzumabom i antraciklinima. Trastuzumab ne treba davati istovremeno sa antraciklinima izuzimajući studijske protokole. Preporuke su: redovno pratiti eventualnu pojavu simptoma i znakova kardiotoksičnosti, te uraditi po-

četno mjerenje srčane funkcije (ejekcione frakcije lijeve komore – LVEF) prije početka liječenja trastuzumabom i nastaviti kardiološko praćenje za vrijeme liječenja u tromjesečnim intervalima. Bolesnicama s početnom LVEF ispod donje granice normale se ne preporučuje liječenje trastuzumabom. Isto tako potrebno je prekinuti liječenje trastuzumabom ukoliko za vrijeme liječenja LVEF padne ispod donje granice normale, ali se može ponovo uvesti ako se vrijednosti vrate u granice normalnih vrijednosti u asimptomatskih bolesnica (74).

Lapatinib

Lapatinib je prva oralna, mala molekula odobrena za tretman HER 2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke koja ciljano djeluje vezujući se intracelularno na oba ErbB1 (EGFR) i ErbB2 (HER 2) receptora. Pozato je da bolesnice sa HER 2 pozitivnim rakom dojke imaju značajno veći rizik nastanka moždanih metastaza. Mozak je često prvo mjesto povrata bolesti u žena koje su adjuvantno liječene trastuzumabom (75). Lapatinib je pokazao efikasnost u kombinaciji s kapecitabinom u bolesnica s HER 2- pozitivnim metastatskim karcinom dojke koji je progredirao nakon liječenja trastuzumabom.

Randomizirana studija (EGF100151) je uspoređivala kombinaciju kapecitabina i lapatiniba u 324 bolesnice s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolesti koja je progredirala nakon liječenja antraciklinima, taksanima i trastuzumabom. Bolesnice su primale ili kombiniranu terapiju (lapatinib 1250 mg dnevno kontrainuirano plus kapecitabin 2000mg/m² od 1. do 14. dana u trosedmičnim intervalima) ili monokemoterapiju (kapecitabin 2500 mg/m² od 1. do 14. dana u trosedmičnom ciklusu). Na prvoj interim analizi, pokazala se značajna razika u korist kombinacijske grane u pogledu na primarni cilj studije – vrijeme do progresije bolesti (8,4 nasuprot 4,4 mjeseca) što je dovelo do ranijeg zaustavljanja studije i daljnjeg uključivanja bolesnica. Nije bilo razlike u ukupnom preživljenju. Bolesnice na kombiniranoj terapiji imale su učestalije proljev, osip i dispepsiju (76).

Lapatinib sam ili u kombinaciji sa kapecitabinom treba biti razmatran u HER 2 pozitivnih bolesnica sa CNS metastazama i kod bolesnica koje su imale progresiju bolesti poslije terapije koja je uključivala trastuzumab (2).

Lapatinib u kombinaciji sa trastuzumabom pokazao je sinergistično djelovanje (77).

U toku su studije koje ispituju efikasnost lapatiniba u kombinaciji sa epirubicinom, ciklofosfamidom, taxanima i vinorelbinom.

Bevacizumab

Bevacizumab je humanizirano monoklonalno antitijelo usmjereno protiv vaskularnog endotelnog faktora rasta sprečavajući razvoj krvnih žila.

U randomiziranoj E2100 studiji faze III s paklitakselom sa ili bez dodatka bevacizumaba u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke, bevacizumab je doveo do značajnog povećanja stope odgovora i vremena do progresije. Uključene su 722 bolesnice podijeljene u skupinu koja je primala samo paklitaksel u dozi od 90 mg/m² 1., 8., i 15. dan, svake 4 sedmice, ili u monoterapiji ili u kombinaciji s 10mg/kg bevacizumaba – 1. i 15. dan. Paklitaksel i bevacizumab značajno su produžili vrijeme do progresije bolesti (medijan, 11,8 nasuprot 5,9 mjeseci; HR: 0,60, p<0.001), i povećali objektivnu stopu odgovora (36,9% nasuprot 21,2%, p<0,001). Ukupno preživljenje bilo je slično u obje skupine (medijan, 26,7 nasuprot 25,2 mjeseca; HR: 0,88; p=0,16). Hipertenzija gradusa III i IV (14,8% nasuprot 0,0%,p=0,001), proteinurija (3,6% nasuprot 0,0%,p<0,001), glavobolja 2,2 nasuprot 0,0%,p=0,008), cerebrovaskularna ishemija (1,9% nasuprot 0,0%, p=0,02) (78). Većina bolesnica uključenih u navedeno kliničko istraživanje nije imala povišenu razinu HER 2 receptora, što je posebno značajno budući da se u tih bolesnica trastuzumab i lapatinib ne primjenjuju.

Kroz studije AVADO i RIBON 1 kombinacije bevacizumab + decetaxelom i bevacizumab + kapecitabinom u prvoj liniji tretmana su nadmoćnije u odnosu na monodacetaxel ili monokapecitabin (79,80). Nema podataka o benefitu upotrebe bevacizumaba u drugoj liniji kemoterapije.

Bisfosfonati u liječenju metastatskog karcinoma dojke

Bisfosfonati su analozi pirofosfata koji izazivaju apoptozu osteoklasta. Oni su karakterizirani P-C-P vezom u svojoj strukturi koja potiče njihovo vezanje za mineralizirani koštani matriks s posljedičnim inhibitornim učinkom na resorpciju kosti.

Prije uvođenja bisfosfonata i tokom njihove primjene potrebno je potvrditi metastatsku bolest u kostima pomoću RTG-a ili CT-a/MR-a i odrediti vrijednosti serumskog kalcija, uree, kreatinina, fosfata i magnezija. Kao potencijalni marker koštane resorpcije istražuje se i NTX, fragment kolagena tip 1 koji se izlučuje urinom.

Današnje smjernice su da bolesnice oboljele od raka dojke s koštanim metastazama trebaju dobivati bisfosfonate (npr. pamironat, zelodronat, ibandronat, klorodronat) u kombinaciji sa 1200-1500 mg kalcija i 400-800IU vitamina D dnevno. Ukoliko su metastaze prisutne u visceralnim organima, pritom životno ugrožavajuće a bolest u kostima asimptomatska, primjena bisfosfonata nije nužna. Liječenje je indicirano ako je očekivano preživljenje dulje od tri mjeseca i razina serumskog kreatinina unutar referentnih vrijednosti (2,81). Bisfosfonate ne treba prekidati ukoliko se pojavi neželjeni događaj povezan sa koštanim metastazama niti progresija bolesti u kostima. Bisfosfonati reduciraju neželjeni događaj povezan s koštanim promjenama za 25-40%.

Pamidronat

Studija faze III randomizirala je 295 bolesnica koje su primale samo kemoterapiju (FAC; FEC ili CMF) ili kemoterapiju sa 45 mg pamidronata i.v. svake tri sedmice (Conte i suradnici). Smanjenje koštane boli bilo je značajno manje u grupi koja je primala i pamidronat (44% nasuprot 30 %, $p=0,025$) kao i manje fraktura dugih kostiju. Pamidronat nije imao utjecaja na ukupno preživljavanje (82).

Skandinavska studija je obuhvatila 401 bolesnicu s metastatskim karcinomom dojke randomizirane primati pamidronat 60 mg i.v. svake 4 sedmice ili placebo. Vrijeme do pojave komplikacija vezanih za koštane metastaze je bilo dulje i broj istih je bio značajno manji u grupi koja je primala pamidronat. Nije bilo razlike u pojavi patoloških fraktura ili potrebe za radioterapijom (83).

Dvije dvostruko slijepe studije, placebom kontrolisane, obuhvatile su 756 bolesnica, u kojima su bolesnice, uz kemoterapiju ili hormonsku terapiju, dobivale 90 mg pamidronata intravenski svake 3 ili 4 sedmice utemeljile su upotrebu bisfosfonata kao standard u liječenju karcinoma dojke. Cilj navedenih studija bio je ustanoviti utjecaj pamidronata na patološke frakture dugih kostiju i pršljenova, učestalost korištenja radioterapije za smanjenje boli, učestalost hirurgije zbog koštanih metastaza i efekat na malignu hiperkalcemiju. Učinak tretmana mjerio se vremenom do pojave prvog neželjenog događaja vezanog za koštane metastaze.

Prva studija s kemoterapijom obuhvatila je 382 bolesnice koje su primale kemoterapiju i mjesečno pamidronat ili placebo. Događaji vezani za koštane metastaze počeli su se javljati nakon 7 mjeseci u grupi koja je dobivala samo kemoterapiju, a u grupi koja je primala i pamidronat nakon 14 mjeseci ($p<0.001$). Stepjen boli, količina korištenih analgetika, ECOG status i kvaliteta života su signifikantno povoljniji u grupi koja je primala pamidronat (84).

Druga studija obuhvatila je 374 bolesnice koje zbog metastatskog karcinoma dojke primaju hormonsku terapiju u kombinaciji sa pamidronatom ili placebom. U grupi sa pamidronatom bio je reduciran broj skeletnog morbiditeta. Vrijeme do pojave neželjenih događaja vezanih za koštane metastaze iznosilo je 10 mjeseci u grupi koja je primala pamidronat nasuprot 6 mjeseci za placebo grupu. Povoljan efekat pamidronata se održao 24 mjeseca. Tada je broj neželjenih događaja vezanih za kost bio 2,4 u grupi koja je primala pamidronat u usporedbi sa 3,8 u grupi koja je primala placebo (85). Sličnu efikasnost je postigao pamidronat i u prvoj studiji u kombinaciji s kemoterapijom.

Zelondronična kiselina

Zelondronična kiselina najpotentniji je bisfosfonat (2). U velikoj internacionalnoj multicentričnoj studiji faze III, uspoređivana je efikasnost pamidronata i zelondronične kiseline u bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke. Studija je

obuhvatila 1130 bolesnica s uznapredovalim rakom dojke i dokazanom barem jednom koštanom metastazom randomizirano je u grupu koja prima 4 mg ili 8 mg zelondronične kiseline ili 90 mg pamidronata i.v. svake 3-4 sedmice. Zelondronična kiselina u dozi od 4 mg bila je efikasnija u redukciji rizika pojave neželjenih događaja vezanih za koštane metastaze (20%, HR:0,799, p=0,025) Nije bilo signifikantne razlike među bisfosfonatima u smislu skale boli, upotrebe analgetika niti ECOG statusa. Tokom trajanja cijele studije, NTX marker za resorpciju kosti koji se luči urinom bio je značajno nižih vrijednosti u grupi koja je primala zelondronat u odnosu na grupu koja je dobivala pamidronat (64% nasuprot 57%). Najčešći neželjeni efekti bili su bol u kostima, mučnina, febrilnost i umor koji su se pojavljivali sličnom učestalošću unutar svih grupa (86).

Ibandronat

U placebo kontrolisanoj studiji faze III intravenska primjena ibandronata u uznapredovalom stadijumu karcinoma dojke u dozi 6 mg i.v. svake 4 sedmice pokazala je nižu stopu neželjenih događaja u vezi s koštanim metastazama. Značajan je i uticaj na kontrolu boli i kvalitetu života (87). Sadašnje preporuke podržavaju primjenu bisfosfonata do dvije godine. Duža upotreba može obezbijediti dodatni benefit ali to još nije provjeravano u kliničkim studijama.

Ibandronat je efikasan i u peroralnoj primjeni.

Clodronate

U oralnoj primjeni daje se u dozi 1600 mg na dan u jednoj ili dvije doze. U nekoliko malih placebo kontrolisanih studija, klodronat u oralnoj primjeni pokazuje efikasnost u bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke. Općenito, pacijentice koje su primale oralni klodronat imaju značajnu redukciju neželjenih događaja vezanih za koštane metastaze u komparaciji sa bolesnicama koje su primale placebo (2).

Lokalna terapija

Kod bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke koje imaju simptome bolesti povezane sa jednom ili više metastatskih mjesta bolesti indicirana je lokalna terapija: hirurško liječenje i/ili radioterapija. U trenutku smrti više od 80% bolesnica imaju koštane metastaze. Najčešće su zahvaćeni kičmeni stub, zdjelica i proksimalni dijelovi femura. Mogu dovesti do bolova, prijeloma, hiperkalcemije i kompresije kičmene moždine. Lokalne terapijske opcije uključuju hirurško liječenje i radioterapiju. Kroz kliničke studije je potvrđeno da radioterapija smanjuje bol u 50-80% bolesnica (88).

Najčešće CNS metastaze su intrakranijalne. U trećini slučajeva radi se o solitarnim metastazama. U palijativnom liječenju intrakranijalnih metastaza koje nisu jedino mjesto bolesti, prednost ima radioterapija u odnosu na hirurģiju. Hirurģsko lijećenje ima važnu ulogu kod solitarnih moždanih metastaza, kao jedinog mjesta bolesti, a nakon hirurģskog lijećenja provodi se radioterapija. Mikrohirurģska resekcija metastaze plus radioterapija imaju bolju efikasnost u lokalnoj kontroli bolesti u odnosu na radioterapiju kao jedinu metodu lijećenja (89).

Kompresija kičmene moždine predstavlja jedno od hitnih stanja u onkologiji i zahtijeva hitno lijećenje dekompresivnom laminektomijom sa ili bez radioterapije (88).

Sve opstrukcije (bronhalna, žučnih kanala, crijeva i uretera) zahtijevaju lokalnu terapiju koja se sastoji od različitih endoskopskih i hirurģskih metoda kojima se promptno rješava opstrukcija.

Maligni izljevi: pleuralni se liječi torakocentezom, evakuacijom izljeva i sistemskom terapijom, a u rezistentnim slučajevima trakotomijom i sklerozacijom. Perikardni izljev koji uzrokuje tamponadu srca zahtijeva hitnu drenažu i eventualno postavljanje perikardijalnog prozora. U svrhu olakšanja tegoba koje stvara ascites koristi se abdominalna punkcija i drenaža.

Suportivna terapija

Simptomatska anemija sa hemoglobinom $<10-11$ g/dl treba biti korigovana primjenom eritropoetina ili deplazmatisanih eritrocita zbog poboljšanja kvalitete života bolesnice (90).

Kada je kemoterapija povezana sa vjerovatnoćom $> 20\%$ za razvoj febrilne leukopenije ili prisutnim podacima o prethodno prisutnoj febrilnoj neutropeniji nakon kemoterapije te prisutni individualni rizični faktori zahtijevaju razmatranje primjene G-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) (91).

Bolesnice sa metastatskim karcinomom dojke često razvijaju psihološke poremećaje (depresija, strah i socijalna izolacija) (2). Zbog toga, psihološka podrška mora biti dostupna svim bolesnicama sa metastatskim karcinomom dojke.

Simptomi menopauze značajno narušavaju kvalitetu života bolesnice, a često su povezani sa endokrinom terapijom i kemoterapijom u bolesnica sa karcinomom dojke. Ako je neophodna lokalna primjena estrogena za poboljšanje kvalitete života, primjenjuju se uz poseban oprez kod metastatskog karcinoma dojke, treba koristiti preparate sa malom mogućnosti sistemske apsorpcije (92). Za tretman menopausalnih simptoma (tzv. valunga) korisni su nehormonalni preparati kao što

su: klonidin, metil-dopa i beta blokatori. Na emocionalnu nestabilnost može se utjecati selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina kao što su fluoksetin ili sertralin (93).

Zaključak

Pojava metastaza kod bolesnice sa karcinomom dojke koban je događaj. Tada bolest postaje neizlječiva. Zahvaljujući savremenim dijagnostičkim i terapijskim procedurama poprima karakteristike hronične bolesti. Osnovni ciljevi u liječenju metastatskog karcinoma dojke su poboljšanje kvalitete života, produženje preživljenja te prevencija i palijacija simptoma. Odluka o optimalnom trenutku započinjanja terapije i dužini trajanja, te vrsti terapije treba se donositi individualno za svaku bolesnicu.

Literatura

1. 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. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed: July 29, 2011.
2. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* (2009) 20(11) 1771-1785. doi: 10. 1093/annonco / mdp 261 First published online: July 16, 2009.
3. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2011) 22 (6): vi25-vi30. doi: 10. 1093/annonc/mdr 372
4. Vrdoljak E, Gordana B, Lidija B, Marija B. Suvremeno sustavno i lokalno liječenje metastatskog raka dojke. Zbornik radova XIX. znanstveni sastanak Bolesti dojke, Zagreb, 2009., str.65-91
5. Saphner T et al. *J clin Oncol* 1996; 14: 2738-2746.
6. Engel J, Eckel R, Kerr J, et al. The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003, 39; 1794-1806
7. www.nccn.com: Practice guidelines in Oncology-v.2.2011. Breast cancer
8. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer

in postmenopausal women: result of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758-3767.

9. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JFR et al. Anastrozol versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group. Efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-57.
10. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM et al. Anastrozol ("Arimidex") is superior to tamoxifen as first line therapy in hormone receptor- positive advanced breast cancer: result of two randomised trials designed for combined analysis. *Cancer* 2001; 92: 2248-2258.
11. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JF; Thurlimann B. Anastrozol (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and update safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1684-9.
12. Mouridsen H, Gershnanovich M, Sun J, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of phase III study of the international Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-2606.
13. Paridaens R, Dirix LY, Beex LV et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European organization for Research and Treatment of Cancer Breast cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4883-90.
14. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP et al. Survival With Aromatase Inhibitor and Inactivators Versus Standard hormonal Therapy in advanced Breast cancer: Meta analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1285-91.
15. Howel A, Robertson JF, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously treated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605-1613.
16. Kufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-1411.
17. Buzdar A, Jonat W, Howel A et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998; 83: 1142-1152.
18. Rose S, Vitoraya O, Pluzanska A et al. An open randomized trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2318-2327.

19. Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestan after priori nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1664-70.
20. Howell A, Robertson JFR, Quaresma AJ et al. Fulvestrant formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozol in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3396-3403.
21. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in postmenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 34.
22. Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2008; 26: 745-752.
23. Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89 (1): 9-15.
24. Vukas D, Šeparović R. Kemoterapija raka dojke. U: Šamija M i sur. Tumori dojke. Zagreb: Medicinska naklada, 2007; 374-404
25. Blum JL, Jones SE, Buzdar A, Capecitabin (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel-pretreated MBC: update results and analysis of dose modification. *Eur J Cancer* 2001; 37: 190.
26. Reichardt P Von Minckwitz G, Luck HJ et al. Capecitabine: the new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline and taxane containing chemotherapy? Mature results of a large multicentric phase II trial. *Eur J Cancer* 2001; 37 (6): S 191a.
27. Miles D, von Minckwitz G, Seidman AD. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *The oncologist* 2002; 7 (6): 13-16.
28. Alba E, Martin M, Ramos M et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2578-2593.
29. Adachi I, Watanabe T, Takashima S, Norabayashi M, Horikoshi N, Aoyama H, Taguchi T. A late phase II study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:210-6.
30. Chan S et al. Phase III study of taxotere vs doxorubicin in patients with metastatic breast cancer who have failed an alkylating containing regimen *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46:23.

31. Nabholz JM et al. Prospective randomised trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline- containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-24.
32. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus decetaxel alone: analysis of therapy in a randomised phase III trial. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 273-278.
33. Nabholz JM et al. Multicenter randomized comparative study of two doses paclitaxel in patients with metastatis breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 1858-67.
34. Jones S, Erban J Overmoyer V et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5542-5551.
35. Seidman AD, Berry D, Cirrincone C et al. CALBG 9840: Phase III of weekly paclitaxel via hour infusion versus standard 3h infusion every third week in th teratment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER 2 positive MBCand randomised fot T in HER 2 normal MBC. *J clin Oncol* 2004; 22:512.
36. Gradishar WJ Tjulandin S, Davidson N et al. Superior efficacy of albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with metastatic breast cancer: results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:937.
37. AlbainKS, Nag S, Calderillo-Ruiz G et al. Global phase III study ofgemcitabine plus paklitaxel (t) as fronzline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. *J Clin Oncol* 2004; 22:5.
38. Chan S, Friedrich K, Noel D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 8: 2341-2354.
39. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first line single agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10961 randomised study with cross over. *J clin Oncol* 2000; 18: 724-733.
40. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and paklitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomised phase III multicentric trial *J Cim Oncol* 2001, 19: 1707.1715.
41. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P et al. Doxorubicin an paklitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3114-3121.

42. Mackey JR, Paterson A, Dirix LY et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T) doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35a.
43. Blum JL, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, Burger HU. A multicenter phase II trial of xeloda (capecitabine) in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 125.
44. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 17: 485-493.
45. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al. Multicenter phase II of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92: 1759- 1768.
46. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel- Refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1999; Vol 17, 2: 485.
47. O' Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. A reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, Methotrexate and fluorouracil) as first – line therapy for advanced/ metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2011; 12: 1247-1254.
48. Moinpour C, Wu J, Donaldson G et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC): quality of life (QoL) and pain palliation results from the global phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 621.
49. Kolaric K, Roth A. Phase II clinical trial of cis-dichlorodiammine platinum (cis – DDP) for antitumor activity in previously untreated patients in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; 11: 108-112.
50. Sledge Jr GW, Lochner PJ, Sr BJ, Roth LH. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1811-1814.
51. Mechl Z, Sopkova B. CAP (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin) in the treatment of advanced breast cancer. *Neoplasma* 1984; 31: 431-435.
52. Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ. Platinum – based chemotherapy in metastatic breast cancer; current status. *Cancer treatment Reviews* 2004; 30: 53-81.
53. Marry JM, Extra D, Dieras S. A review of the antitumor activity of Vinorelbine in breast cancer. *Drugs* 1992; 44(suppl. 4) 29-35.
54. Degardin M, Bonnetterre J, Hcquet B et al. Vinorelbine (Navelbine) as a salvage treatment of advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5:423-426.
55. Martin M, Ruiz A, Munoz M et al. Gemcitabine + vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and

- taxanes, final results of Spanish breast Cancer Group (GEICAM). *Lancet Oncol* 2007; 8: 219-25.
56. McGettigan S. Ixabepilone: an Etoposide for the treatment of Metastatic Breast cancer the Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. *Science* 2000; 288: 640-648.
 57. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM: HER 2 amplification ratio by fluorescent in situ hybridisation and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissue. *Clin Breast Cancer* 5: 63-69, 2004
 58. Spector NL, Xia W, Burris H et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB2 tyrosin kinases, on tumor growth and survival pathways in patient with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2502-2512.
 59. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress (EMCC): Abstract 9LBA. Presented September 26, 2011.
 60. Bell R, Feng – Yi F, Barrios C et al. Trastuzumab retreatment in patients who relapsed following adjuvant trastuzumab therapy: Preliminary efficacy data from RHEA trial, ASCO Breast Cancer Symposium 2007, Abstract 245.
 61. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
 62. Salmon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
 63. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M7001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-4274.
 64. Robert N, Leyland-Jones B, Asamar L et al. Randomized phase III trial study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER 2-overexpressing metastatic breast cancer, *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786-92.
 65. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER 2 (+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7: 410-417.
 66. O'Shaughnessy J, Vukelja S, Marsland T et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:142-147.
 67. Wardley A et al. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (1):533.

68. Jackisch C. HER-2- Positive metastatic breast cancer: Optimizing trastuzumab-based therapy, *The Oncologist* 2006; 11 (1): 34-41.
69. Kaufman B, Mackey J, Clemens M et al. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER 2-positive, hormone dependent metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 9:17.
70. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M et al. Trastuzumab prolongs free-survival in hormone – dependent and HER 2 positive metastatic breast cancer, *Breast cancer Res Treat* 2006; 100: 5-6
71. Clemens M, Kaufman B, Mackey J et al. Trastuzumab (Herceptin) plus anastrozole may prolong overall survival in postmenopausal women with HER 2 – positive, hormone-dependent metastatic breast cancer: results of post analysis from the TAnDEM study (poster). *ASCO Breast Cancer Symposium*; 2007 Sept 7-8: San-Francisco (CA)
72. Von Minckwitz G et al. Poster presented at SABCS 2007, Abstract 4056.
73. Baselega J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3 weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2162-2171.
74. Awada A, Piccart-Gebhart MJ. Management of HER – 2 / neu positive metastatic breast cancer. *EJC* 2008; 6: 2-9.
75. Gabos Z, Sinha R, Hanson J et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5658-5663.
76. Gayer CE, Forster J, Lindquist D et al.: lapatinib plus capecitabine for HER 2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (26): 2733-2743.
77. O’Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER 2 + metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May suppl: abstr 1015).
78. Miller KD, Wang M, Gralow J et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel + bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Group (E2100), *Breast Cancer Res treat* 2005;94:6.
79. Miles DW, Chan A, Romieu G, et al. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the first-line treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC). *Cancer Res* 2009;69(December 15 Suppl.):495s (Abstract 41).
80. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab

mab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009;27(May 20 suppl.):42s (Abstract 1005).

81. www.nccn.com: Practice guidelines in Oncology – v.2.2011. Breast cancer
82. Conte PF, Mauriac L, Calabresi F et al. Delay in progression of bone metastases treated with intravenous pamidronate: Results from a multicentre randomised controlled trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2552- 2559.
83. Hultborn B, Ryden S, Gunderson S, Holmberg E, Wallgren UB. Efficacy of pamidronate on skeletal complications from breast cancer metastases. A randomised prospective double blind placebo controlled trial. *Acta Oncol* 1996; 35 (5): 73-74.
84. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al. Efficacy pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 35: 1785-1791.
85. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions. A randomised, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 19: 846-854.
86. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman LE, Morley W et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91: 1191-1200.
87. Body JJ, Lichinitser MR, Diel I et al. Double – blind placebo controlled trial of ibandronate in breast cancer metastatic to bone. In: *Proc ASCO* 1999; 18: 575.
88. Nielsen OS. Present status of palliative radiotherapy. *Eur J Cancer* 2001; 37: suppl 7): 279-288.
89. Tonn JC. Single brain metastasis- What is the role of microsurgery in times of radiosurgery? *EJC* 2007; 5:69-71.
90. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerly KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 26: 132-149.
91. Wade JC, Rubenstein EB. NCCN: fever and neutropenia. *Cancer Control* 2001; 8:16-21.
92. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution.: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584-587.
93. Mirko Š, Zrinka R. Pitanje spolnosti i reprodukcije. U: Mirko Š, Nemet D i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada, 2010; 5: 371-381.

Predavanje u organizaciji U.G. “Renesansa”,
Udruženje žena liječenih od karcinoma dojke

IMPLEMENTACIJA “JEDINICE ZA DOJKU” (Breast Unit)

*Hiba Bašić-Čabaravdić***, *Semir Bešlija***, *Mirela Kalamujić***

Apstrakt

Saznanja o molekularno biološkim karakteristikama i različitostima karcinoma dojke, posebno intenzivirana posljednje decenije, dovela su do potpuno drugačijeg pristupa u tretmanu ove bolesti. Danas za svaki karcinom specijalista patolog treba da dade sljedeće informacije: preciznu veličinu tumora, status limfonoda, patohistološku dijagnozu prema savremenoj klasifikaciji, gradus, prisustvo vaskularne invazije, indeks proliferacije, status hormonskih receptora i HER2 antigena. Ova kompleksnost karcinoma dojke čini multidisciplinarni pristup tretmanu obavezujućim. Stoga je u oktobru 1998. godine na Prvoj Evropskoj konferenciji o karcinomu dojke (EBCC) u organizaciji EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EUSOMA (Evropsko udruženje specijalista mastologa) i Europa Donna, doneseno zajedničko stajalište (The Florence Statement), zahtijevajući da sve žene imaju pristup multidisciplinarnom tretmanu jednake kvalitete za sve. Preporuka je bila da se diljem Evrope organiziraju specijalni servisi, zvani Breast Unit (BU) – Jedinica za tretman dojke, a prema publikaciji “Requirements of a Specialist Breast Unit” (EJC 2000;36:2288-2293), opisani su standardi koji moraju biti zadovoljeni za formiranje ovakvog servisa: najmanje 150 novih slučajeva karcinoma godišnje, specijalistički onkološki tim doktora i sestara potpuno treniran za tretman karcinoma dojke: radiolog specijalista za dojku koji godišnje interpretira najmanje 1000 mamografija, patolog, hirurg koji operira najmanje 50 slučajeva karcinoma dojke (kao prvi hirurg), specijalista plastične hirurgije, medicinski onkolog, radijacijski onkolog koji vlada vještinom i mogućnošću

* Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu

** Klinika za onkologiju, KCU Sarajevo

primjene savremenih metoda radioterapije, te posjedovanje tehnologija: visokokvalitetnih tehnika radiološke dijagnostike, sentinel node biopsije, hirurško odstranjenje nepalpabilnih lezija, tehnike core biopsije. Drugi uslov za kvalitetnu, tj. certificiranu BU je vođenje baze podataka sa korektnim informacijama kompletne djelatnosti BU koji se godišnje šalju u centralnu bazu podataka za evaluaciju. Na taj način je pacijent zaštićen od individualne i subjektivne odluke o tretmanu. Konačno neophodna je periodična, neovisna kontrola kvaliteta, tj. provjera svih navedenih segmenata Jedinice.

Evropski parlament je 2003. i 2006. preporučio usvajanje koncepta BU u svim članicama Unije do 2016. godine. Od tada broj ovih Jedinica u stalnom je porastu, a Evropska škola onkologije (ESO) pridružila se Eusomi 2007. u zajedničkom programu zvanom Seno Network s ciljem povećanja broja BU u Evropi i pomoći onima koji rade u centrima za dojku da budu priznati kao Jedinice za dojku prema pravilima Eusome.

Ključne riječi: *breast unit, implementation of breast unit, breast cancer, multidisciplinary treatment*

Uvod

Sve do pedesetih godina prošlog stoljeća karcinom dojke je posmatran kao lokoregionalna bolest i uglavnom tretiran ekstenzivnim hirurškim zahvatom – mastektomijom sa resekcijom velikog i malog pektoralnog mišića i radikalnom disekcijom aksilarnih limfonoda, tj. mastektomijom po Halsted-u. Ovakvi zahvati često su dovodili do invaliditeta, opsežnog edema ruke, ograničenja funkcije ramenog zgloba, pa su zamijenjeni manje mutilantnim zahvatima-modificiranom mastektomijom po Patey i Mdden-u (1).

Uvođenjem supervoltažnih zračenja u radioterapiju, najprije sa telekobaltom, a potom i linearnim akceleratorom, reducira se pojava lokoregionalnog recidiva nakon mastektomije. Spoznaja da radikalni hirurški zahvat unatoč uklanjanja cijele dojke i velikog broja limfonoda čak kad klinički nisu uvećani, ne osigurava izlječenje, dovela je do uvođenja poštedne hirurgije u odabranim slučajevima ranih stadija karcinoma dojke (2, 3, 4). Pokazalo se da je ova metoda, tek praćena zračenjem cijele dojke, ekvivalentna mastektomiji (5, 6).

Otkriće hormonskih receptora i razvoj hormonalnih preparata, u prvom redu tamoksifena, potom inhibitora aromataze i drugih, te razvoj kemoterapije, najprije sa jednim citostatikom, potom sa više, kao što je CMF shema (ciklofosamid, metotreksat i 5-fluorouracil), postignuto je odlaganje relapsa bolesti i produženje preživljenja u značajnom procentu, osobito kod žena dobi do 50 godina i karcinoma sa pozitivnim aksilarnim limfonodima (7).

Tek sa uvođenjem novih citostatika, antraciklina prije svega, a potom i drugih, te moderne hormonalne terapije sa tamoksifenom, dobrobit od ove terapije pokazala se u redukciji mortaliteta od karcinoma dojke za jednu trećinu (8, 9).

Saznanja o molekularno-biološkim karakteristikama i različitostima karcinoma dojke, posebno intenzivirana posljednje decenije, dovela su do potpuno drugačijeg pristupa u tretmanu ove bolesti. Danas za svaki karcinom specijalista patolog treba da daje sljedeće informacije: preciznu veličinu tumora, status limfonoda, patohistološu dijagnozu prema savremenoj klasifikaciji, gradus, prisustvo vaskularne invazije, indeks proliferacije, status hormonskih receptora i HER2 antigena. Ova kompleksnost karcinoma dojke čini multidisciplinarni pristup tretmanu obavezujućim.

Ideja Jedinice za dojkju (Breast Unit- BU)

Personalizirana medicina (individualizirana) je relativno nova pojava u pristupu tretmanu karcinoma, a temelji se na spoznaji o biološkim karakteristikama malignog tumora i istovremeno osobenim karakteristikama samog pacijenta. Integracija ovih karakteristika uključena je u dijagnostiku, određivanje prognoze, te individualiziranje terapije: individualy tailored therapy-individualno “skrojena” terapija.

Jasno je da ovakav kompleksan tretman može provoditi samo multidisciplinarni tim visoko specijaliziranih stručnjaka u potpunosti posvećenih problemu karcinoma dojke.

U oktobru 1998. u Firenci za vrijeme Prve Evropske konferencije o karcinomu dojke (European Breast Cancer Conference – **EBCC 1**), dodatno uz Evropsku organizaciju za istraživanje i tretman karcinoma – kooperativna grupa za karcinom dojke (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group – **EORTC-BCCG**), Evropskog udruženja specijalista za dojkju (European Society of Mastology-**EUSOMA**) i **Europa Donna** – koalicije pacijenata sa karcinomom dojke, delegati su donijeli konsenzus o istraživanju, genetskoj predispoziciji, psiho-socijalnom statusu, tretmanu i kvaliteti njege, tzv. Florentisko stajalište (“**The Florence Statement**”) koje zahtijeva da sve žene imaju pristup multidisciplinarnoj klinici za dojkju **Breast Unit (BU)** (10).

U cilju da se obezbijedi visoki kvalitet ovakvih servisa, radno tijelo (ekspertni tim Eusoma) je uspostavio kriterije koje BU treba zadovoljiti, što je objavljeno u publikaciji “Zahtjevi za specijalističku Jedinicu za dojkju” (The requirements of a specialist breast unit) koji predstavljaju stajalište EUSOMA i EORTC o standar-

dima koji se zatijevaju za formiranje BU visokog kvaliteta diljem Evrope (11). Evropski parlament je prihvatio ova pravila i donio “Briselsko stajalište” nakon EBCC 2, i preporučio da se u zemljama Evropske Unije tretman karcinoma dojke provede kroz formiranje ovih specijalističkih jedinica (12, 13).

Razlozi su bili da se svim ženama u Evropi omogući tretman kroz visokokvalitetni specijalistički servis, da definiše standarde za takav servis, da preporučí preko dobrovoljne certifikacije takvog servisa i provjere (audit) da on bude prepoznatljiv pacijentima, zdravstvenim djelatnicima i vlastima (health authorities) kao visokokvalitetan (11). Potporu ovome EUSOMA je našla i u prethodnim vodičima za tretman karcinoma u Velikoj Britaniji (14), zatim ideje o prednostima formiranja BU (15), te kongresima onkoloških hirurga u Britaniji.

Svi su ovi izvještaji preporučili da karcinom dojke treba da tretiraju specijalisti za ovu bolest u okviru timskog rada tj. u Jedinici za dojku – Breast Unit. Diljem Evrope raste broj dobro organiziranih multidisciplinarnih BU, ali njihov kvalitet je varijabilan. Stoga, sve one treba da usvoje i pridržavaju se temeljnih preporuka postavljenih Florentinskim stajalištem kako bi postigli najviši kvalitet. Zato svaka bolnica koja hoće da ima priznatu Jedinicu za dojku treba da dokaže da se pridržava standarda kvaliteta prema preporukama EUSOMA vodiča o dijagnostici, lokalnom tretmanu primarnog tumora, tretmanu sporednih efekata, rekonstrukcije, hormonalne terapije, radioterapije i drugih (16, 17, 18, 19, 20, 21).

Definicija Jedinice za dojku (BU)

Najbolji tretman pacijenata sa karcinomom dojke može se provesti u centrima koji su specijalno opremljeni i posjeduju eksperte sa iskustvom kroz tretman velikog broja pacijenata. Jedinica za dojku je virtualna jedinica **bazirana na suradnji različitih profesionalaca**. Specijalisti moraju biti certificirani u svojoj disciplini. Nije nužno da centar ima institucionalni okvir (zasebnu zgradu, kliniku npr.), ali odvojene zgrade gdje rade treba da budu razumno blizu kako bi se omogućila komunikacija – multidisciplinarni rad (22).

Prema temeljnim preporukama EUSOMA – The requirements of a specialist breast unit (11), dopunjene i revidirane verzije 2010., ovaj sveobuhvatni centar tretira najmanje 150 pacijenata godišnje i to sa najefikasnijim metodama. Ključni članovi tima su: **radiolozi** – specijalisti za mamografiju (i druge metode radiološke dijagnostike dojke), **patolozi** – specijalisti za dojku, **hirurzi** za dojku, **radijacijski onkolog** – specijalista koji raspolaže i vlada savremenim tehnikama radioterapije, **medicinski onkolog** – specijalista medicinske onkologije, **radio-loški tehničar** koji kvalitetno poznaje i izvodi tehnike mamografije, **onkološka**

medicinska sestra obrazovana da daje psihološku potporu pacijentima sa karcinomom dojke, posebno u vrijeme kada se postavi dijagnoza, da prati pacijenta i uspostavlja njegovu vezu sa Timom za dojkju, **administrator** odgovoran za vođenje baze podataka.

Također je nužno obezbijediti pristup servisu specijalista koji nisu stalni članovi tima – plastični hirurg, psiholog, klinički genetičar, fizioterapeut.

Opći zahtjevi za BU

Kritična masa

Jedinica za dojkju (BU) se organizira na 250000 stanovnika, odnosno formira se za najmanje 150 novodijagnosticiranih slučajeva primarnog karcinoma dojke (svih stadija) godišnje. Oni mogu biti dijagnosticirani bilo gdje, ali ako su već negdje primili neku terapiju (npr. hiruršku), pa upućeni na daljnji tretman (npr. radioterapiju), oni se ne računaju u ovaj broj kritične mase pacijenata. Svaki primarni tretman mora biti u nadležnosti BU – operacija mora biti izvedena u Jedinici, adjuvantna terapija planirana i preporučena od multidisciplinarnog tima u Jedinici, ali se može provesti i drugdje ako ima uslova. Ovaj broj pacijenata je minimum da se održava utreniranost članova tima i da se obezbijedi ekonomska opravdanost Jedinice.

Jedinica za dojkju mora imati kliničkog **direktora**, doktora bilo koje ključne (stalne) specijalnosti u timu, koji je odgovoran za koordinaciju Jedinice.

Protokoli

Jedinica za dojkju mora imati pisane protokole za dijagnostiku i tretman karcinoma svih stadija. Svi protokoli moraju biti usaglašeni među članovima tima. Novi protokoli i nadopune postojećih moraju se prodiskutovati i prihvatiti na sastancima tima.

Provjera (Audit)

Jedinica za dojkju mora imati bazu podataka radi provjere (kontrole) kvaliteta. Podaci koji trebaju biti pohranjeni su oni koji se odnose na: dijagnostiku, patologiju, primarni tretman i klinički ishod. Jedinica također učestvuje u vanjskim aktivnostima (izvan Jedinice). Multidisciplinarni tim Jedinice (MDT) mora barem jedanput godišnje održati sastanak provjere vršeci inspekciju separatih dijelova

(djelatnosti), donositi protokole, odnosno nadopune tretmana i osiguranja kvaliteta (quality assurance). Obavezno je voditi zabilješke ovih sastanaka. Jedinica mora postići barem minimum EUSOMA zahtjeva za kvalitet ili, ako ih nema, da se koriguje. Npr. ako je skrining dio servisa, u Jedinici se mora zabilježiti da li je neki slučaj otkriven skriningom, ili je intervalni karcinom, a ako nije, da kontaktira centre za skrining. Tu je važnost kvaliteta rada administratora odgovornog za bazu podataka.

Sastanak multidisciplinarnog tima za tretman mora se održavati barem jedanput sedmično i mora se voditi zapisnik. Također, mora se prodiskutovati najmanje 90% slučajeva. Svi članovi tima (radiolog, patolog, hirurg, rekonstruktivni hirurg, radijacijski onkolog, medicinski onkolog, onkološka sestra) trebaju prisustvovati sastanku, te u diskusiju uključiti pacijente koji trebaju iglenu biopsiju, kao i onih kojima se planira tretman.

Skrining

Idealno je da Centri za skrining budu dijelovi Jedinice i da isti radiolozi budu članovi Jedinice i da rade skrining i dijagnostiku simptomatske bolesti. Ako BU ne vodi programe za skrining, onda je potrebna bliska saradnja BU sa organizacijom programa skrininga.

Saopćavanje dijagnoze, tretmanski plan i vrijeme čekanja

Ne mora biti moguće dati dijagnozu kod prvog pregleda u BU, ali treba što je to moguće ranije. Pacijent treba da počne sa primarnim tretmanom unutar 4 sedmice od definitivne dijagnoze. Preliminarnu komunikaciju sa pacijentom može imati bilo koji specijalista iz tima, prema njegovim kompetencijama, definitivnu dijagnozu pacijentu saopćava jedan kliničar. Preporučljivo je da onkološka sestra (ili psiholog) bude prisutna kada se pacijentici saopćava dijagnoza i predlaže plan liječenja da joj daje emocionalnu podršku. Svaki pacijent treba da bude potpuno informiran o svakom koraku kako dijagnostike, tako i terapije, i da ima dovoljno vremena da donese odluku. Odgovarajuća prostorija za tu svrhu treba biti obezbijedena radi privatnosti pacijenta. Nalaze ne saopćavati telefonom niti pismom, izuzev na zahtjev pacijenta, tada samo pismeno.

Informiranje pacijenta

Pacijent mora biti jasno usmeno i pismeno informiran o dijagnozi i opcijama liječenja. Jedinica za dojkę također treba pismeno informirati odgovarajuće udruge i servise izvan bolnice kako bi uključili pacijenticu u tretman, ali svakako poštujući prava pacijentice prema Rezoluciji Evropskog parlamenta o karcinomu dojke.

Poučavanje

Jedinica treba da poučava mlađe osoblje, studente i druge koji su upućeni na obuku na domaćoj i međunarodnoj bazi. Jedanput godišnje treba organizirati kurs poučavanja (teaching course).

Istraživanja

Istraživanje je neophodan dio treninga specijalista. Jedinica treba bilježiti broj pacijenata uključenih u kliničke studije i detalje o tome.

Radiolog specijalista za dojku

BU mora posjedovati najmanje dva ovakva radiologa. Svaki od njih treba da učestvuju u skriningu. Radiolog – specijalista za dojku mora očitavati najmanje 1000 slučajeva mamografije godišnje, a u skriningu 5000. Najmanje 30% svoga radnog vremena mora posvetiti dijagnostici dojke (16).

BU mora biti opremljena svom neophodnom slikovnom (imaging) radiološkom opremom za potpunu dijagnostiku dojke: oprema za mamografiju (bolje digitalnu), mogućnost stereotaktičke biopsije, ultrazvuk. Oprema ne treba da je starija od 10 godina, kontrola kvaliteta (QC) mora se redovno provoditi prema protokolu.

Jedinica za dojku mora moći provesti sljedeće pretrage: klinički pregled, mamografiju, ultrazvuk dojke i aksile, core biopsiju (UZ ili Rtg vođenu), MRI (ako nema u bolnici, mora imati ugovor za lokalnom ustanovom koja ima), citološku punkciju finom iglom (fine needle aspiration cytology- FNAC), core biopsija se preferira, a FNAC samo kao alternativa kada core nije moguća i kao primarna tehnika za aksilarne limfonode, vakuum asistirana core biopsija, vakuum asistirana mamotomija (image guided- US/rtg/MRI). Jedinica mora imati dva radiološka tehničara odgovorna za mamografiju, svaki da učini najmanje 20 mamograma sedmično, da su obrazovani prema guidelineu EUSOMA (23) i da najmanje svake 3 godine pohađaju kurseve za osvježanje znanja. Oni trebaju obavljati provjeru aparata prema standardima, dnevne kontrole, za analogne mamografe dnevni, a za digitalne sedmiči test sa fantomom.

Patološka analiza dojke

Jedinica mora imati vodećeg patologa, i još jednog ili dva koji su odgovorni za sve citološke i histološke analize. Patolog mora najmanje 25% svoga radnog vremena

posvetiti pregledu dojke. Također svaki od njih treba vidjeti barem 50 novih slučajeva karcinoma dojke godišnje (24). Patolozi moraju prisustvovati sastancima provjere kvaliteta, a treba također da prisustvuju u multidisciplinarnom timu.

Patološki servis Jedinice mora biti opremljen procesorima, mikrotomima, mašinama za parainske blokove i imunohistohemiju, ne starijim od 10 godina. U izvještajima treba da koriste savremenu nomenklaturu, specijalne preglede -imunohistohemiju za dijagnozu i za određivanje hormonskih receptora, HER2 testiranje. Patološke izvještaje treba pokazati na sastancima tima. Laboratorija treba čuvati slajdove najmanje 10 godina. Patolozi trebaju biti familijarni sa nacionalnim ili evropskim standardima kvaliteta i vodiča. Duplo očitavanje nije obavezno.

Hirurgija dojke i rekonstruktivna hirurgija

Jedinica mora imati bar dva hirurga za dojku, od kojih svaki operiše najmanje 50 slučajeva karcinoma godišnje kao prvi hirurg. Da bi bio specijalista za dojku, hirurg mora najmanje 50% svog radnog vremena posvetiti toj oblasti, čime bi mogao, pored operacija, učestvovati u multidisciplinarnom timu kod dijagnostičkih i terapijskih odluka, diskusija, sastanaka provjere kvaliteta. Hirurg-plastičar treba znati izvesti osnovne metode rekonstrukcije i remodeliranja dojke. BU treba imati ugovor sa jednim ili dva hirurga plastičara specijalizirana za rekonstrukciju dojke. Training iz hirurgije treba da bude sukladan preporukama EUSOMA vodiča za specijalizacije zdravstvenih profesionalaca (23).

BU mora moći izvoditi sentinel node biopsiju, biopsiju nepalpabilnih lezija, također i tretman benignih promjena – ciste, fibroadenomi, upalni procesi, benigni filodni tumori.

Medicinski onkolog za dojku

Medicinski onkolog treba da provodi oko 40% radnog vremena posvećenog karcinomu dojke. Mora prisustvovati sastancima multidisciplinarnog tima, sastancima provjere. Supervizija sistemske terapije, adjuvantne i neoadjuvantne terapije treba da je prema lokalnim i institucionalnim protokolima. Jedinica treba da ima najmanje 10% pacijenata uključenih u kliničke studije. Ako Jedinica nema ležeci odjel, treba imati ugovor sa drugom ustanovom koja ima odjeljenje medicinske onkologije i njezini onkolozi treba da prisustvuju sastancima tima.

Ishod tretmana sistemskom terapijom treba za sve pacijente biti registriran bez obzira gdje su tretirani.

Radijacijski onkolozi za dojku

Nominirani radijacijski onkolog Jedinice posvećen tretmanu dojke mora prisustvovati sastancima provjere kvaliteta, obavezno sastancima MDT. Mora provoditi najmanje 30% kliničkog vremena posvećenog karcinomu dojke. Minimum opreme odjeljenja za radioterapiju mora imati najmanje dvije megavoltažne mašine, simulator – preferira se CT simulator i kompjuterizirani 3D sistem za planiranje (3D treatment planning system). Odjel mora imati program kontrole kvaliteta (QC) radioterapije dojke, obavljati verifikaciju autputa linernog akceleratora, mjere zaštite srca i pluća, preferira se 3D dose volume hystogram. Preporučljivo je iskustvo sa tehnikama IMRT, partial breast irradiation, brahiterapije. Ako se radioterapija ne može provesti u istoj bolnici, Jedinica mora imati ugovor sa ustanovom koja ima radioterapiju, a radijacijski onkolog te ustanove mora učestvovati u multidisciplinarnom timu Jedinice.

Onkološka sestra za karcinom dojke

Najmanje ovakve dvije sestre trebaju po jednoj Jedinici. Training za ove sestre treba biti u skladu sa EUSOMA guidelineom za specijalizacije zdravstvenih profesionalaca i EONS (Evropsko udruženje onkoloških sestara) core curricula for breast care nurses (23,25). Moraju posvetiti najmanje 30% radnog vremena bolestima dojke, treba da prisustvuju sastancima Tima. Onkološka sestra mora biti pristupačna za preporuke i praktične savjete i emocionalnu podršku novodijagnosticiranim pacijenticama u vrijeme saopćenja dijagnoze i da objasni daljnji plan liječenja. Također treba da bude dostupna na zahtjev pacijentima primarne klinike za praćenje karcinoma dojke i klinike za uznapređovalu bolest, te kod saopćenja pacijentici da je njezina bolest uznapređovala.

Drugi servisi

Klinike: Sve konsultacije o bolestima dojke moraju se obavljati na klinikama.

Klinika za genetiku: Jedinica mora imati kliničkog genetičara sa specijalnim interesovanjem za karcinom dojke ili treba imati ugovor sa bolnicom gdje ima ovaj servis. Genetsko testiranje BRCA mutacije mora biti pristupačno kada se zahtijeva, a molekularni genetičar pristupačan za konsultaciju specijalistima u klinici (26).

Dijagnostički nadzor: prema protokolu Jedinice za visokorizične žene uključujući i MRI skrining prema nivou rizika.

Druge intervencije: Jedinica treba imati pisani protokol za profilaktičke operacije i kemoprevenciju.

Psihološka potpora

Potrebno je pružiti pacijentima psihološku potporu kad je neophodna da ih prilagodi situaciji, da im pomogne da se nose sa stresom i da podrži njihovu individualnu odluku o tretmanu. Klinički psiholog (psiho-onkolog) sa posebnim iskustvom rada sa pacijenticama sa karcinomom dojke treba biti pristupačan u BU. Ako pacijentica ima psihološku bolest (probleme) da ne može efektivno surađivati sa članovima BU tima, treba je predstaviti psihijatru koji ima dogovor sa BU za takve pacijente. Redovnu potporu (savjet, konsultacije, psihološka pomoć) u nekim zemljama pružaju onkološke sestre koje su educirane za rad sa ovim pacijenticama i psiholozi koji imaju iskustva sa onkološkim bolesnicima.

Novi pacijenti

Najmanje jedanput sedmični sastanak, MDT je obavezan da se referišu žene sa simptomima. MDT tim mora obezbijediti da se sve standardne pretrage za trostruki pregled: klinički pregled, odgovarajuća radiološka tehnika i histološku analizu tkiva, obave u toku jednog dana (posjete).

Uznapredovali karcinom dojke

Pacijenti s uznapredovalim karcinomom dojke moraju se pregledati u okviru Jedinice za dojku. Hirurg treba biti pristupačan ako ureba. Pacijenti s udaljenim metastazama i lokalno uznapredovalom bolešću, lokalnim i/ili regionalnim recidivom, moraju se tretirati prema protokolu usaglašenom sa multidisciplinarnim timom.

Praćenje (follow-up) primarnog karcinoma dojke

Multidisciplinarni tim (hirurg, radiolog, radijacijski i medicinski onkolog) Jedinice treba provoditi periodične kontrole pacijentica. Sve neophodne radiodijagnostičke pretrage pacijentica treba obaviti u okviru iste posjete. BU mora imati jedinstven protokol kontrolnih pregleda (praćenja pacijenta). Ako se kontrole obavljaju u BU, podatke o njima treba godišnje prikupiti i unijeti u bazu podataka.

Proteze

U Jedinici treba postojati servis za opskrbu pacijentica odgovarajućim protezama.

Fizioterapija i Limfedem

Mora biti pristupačan fizioterapeut ili onkološka sestra za tretman limfedema i kasnih sekvela, a u postoperativnom toku za vježbanje mobilnosti ramena i sl.

Palijativna njega

Specijalista iz servisa palijativne njege mora biti pristupačan za pacijente sa uznapređovalom bolešću. Mora biti uska saradnja između članova BU i servisa palijativne njege kako se kontinuitet tretmana ne bi prekidao, kao i saradnja sa servisom kućne njege.

SenoNetwork – Međunarodna mreža Centara za karcinom dojke (Breast Units)

Evropski Parlament je 2003. i 2006. preporučio usvajanje koncepta BU u svim članicama Unije do 2016. godine. Od tada je broj ovih Jedinica u stalnom porastu, a Evropska škola onkologije (ESO) pridružila se Eusomi 2007. u zajedničkom programu zvanom SenoNetwork s ciljem povećanja broja BU u Evropi i pomoći onima koji rade u centrima za dojku da budu priznati kao Jedinice za dojku prema pravilima Eusome.

SenoNetwork je prva međunarodna mreža kliničkih centara isključivo posvećenih dijagnostici i tretmanu karcinoma dojke. To je pridodani projekt između EU-SOMA, Europa Donna i ESO (European School of Oncology) sa ciljem da poboljša i promovira tretman karcinoma dojke u Evropi i diljem svijeta. Ova mreža uključuje i povezuje Jedinice za dojku (Breast Units) koje ispunjavaju minimum uslova da budu referalni centri. Sve preporuke, vodiči, članstvo u organizacijama koje su formirale i podržavaju sistem BUs, certifikacija, te Direktorij postojećih BUs, mogu se naći na stranici: www.SenoNetwork.org

Direktorij BU za 2011. godinu prikazan je na Tabeli 1.

Tabela 1. Breast Unit Directory 2011: Evropa: Ukupno 123 EUSOMA certif. 21

• Austrija	4 (2)	• Italija	35 (1)
• Belgija	18 (1)	• Litvanija	1
• BiH	1	• Moldavija	1
• Bugarska	1	• Holandija	3
• Hrvatska	1	• Poljska	2
• Češka	2	• Portugal	5
• Estonija	1	• Rumunija	1
• Francuska	3	• Slovenija	1
• Njemačka	18 (15)	• Španija	7
• Grčka	5	• Švicarska	4 (2)
• Mađarska	1	• Turska	2
• Irska	1	• UK	3
• Latvija	2		

Iako je formiranje BU planirano za evropske zemlje, ova ideja se proširila i na mnoge zemlje drugih kontinenata: u Egiptu, Tunisu i Južnoj Africi, Indiji, Pakistanu, Iraku, Siriji, Australiji, Latinskoj Americi.

Zaključak

Multidisciplinarni specijalistički centri za karcinom dojke, Jedinice za dojku (Breast Units) organizirani prema preporukama EUSOMA, predstavljaju danas zlatni standard u sveobuhvatnom tretmanu karcinoma dojke, danas najčešćeg malignog tumora ženske populacije.

Implementacija preporučene strukture Jedinice za dojku zahtijeva reorganizaciju radnog vremena svake discipline. Specijalisti provode više vremena za karcinom dojke nego ostali specijalisti u bolnici ili klinikama. Reorganizacija kroz formiranje servisa BU za 250000 stanovnika može donijeti ne samo poboljšanje kvaliteta tretmana nego i finansijske uštede.

Literatura

1. Turner L, Swindell R, Bell WGT, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Col Surg Engl* 1981; 63:239-243.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio-M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305:6-11.
3. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European organization for research and treatment of cancer 10801 trial. *J. Natl Cancer Inst.* 92, 1143–1150 (2000).
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 347(16), 1233–1241 (2002).
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 347(16), 1227–1232 (2002).
6. Clarke M, Collins R, Darby S, et al; Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for

- early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 Dec 17; 366 (9503): 2087-106).
7. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998 Sep 19;352(9132):930-42).
 8. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. EBCTCG, *Lancet* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
 9. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2011 Dec 5. [Epub ahead of print].
 10. Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al. Florence Statement on breast cancer, 1998. Forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer. *Eur J Cancer*, 1999, 35,14.
 11. Eusoma The requirement of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000;36: 2288-2293.
 12. Piccart M, Blamey R, Buchanan M, Cataliotti L, Costa A, Cuzick J, Freilich G, Jassem J, van de Velde CJH, Wilson R. Brussels Statement on Breast Cancer. *Eur J Cancer* 2001,37,1335-1337.
 13. Jassem J, Buchanan M, Jänicke F, Baum M, Cataliotti L, Kyriakides SL, Piccart M, Rutgers EJT, Costa A. The Hamburg statement: the partnership driving the European agenda on breast cancer. *Eur J Cancer*,2004,40,1810-1811.
 14. A policy Framework for Commissioning Cancer Services: a report by expert advisory group on cancer to the chief Medical Officers of England and Wales. Department of Health Publication, 1995.
 15. Richards MA, Baum M, Dowsett M et al. Provision of breast services in UK; the advantages of specialist breast units. Report of a Working Party of the British Breast Groups. *The Breast Supplement*, 1994.
 16. Perry N Multidisciplinary aspects of quality assurance in the diagnosis of breast disease. Eusoma. in *European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth Edition, European Commission 2006.
 17. Rutgers EJT for the Eusoma Consensus Group Quality Control in the loco-regional treatment of breast cancer. in *European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth Edition, European Commission 2006.
 18. Petit JY, Greco M on behalf of Eusoma. Quality Control in prophylactic mastectomy for women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer*, 2002, 38, 23-26.

19. Blamey R. Endocrine Therapy of breast cancer. Eusoma. Eur J Cancer, 2002, 38 615-634.
20. Kurtz J for the Eusoma Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. Eur J Cancer 2002, 38, 1961-1974.
21. Sunil R Lakhani et al The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? Eur J Cancer, 2006, 42, 2205-2211.
22. Kahan_Z, Lazar G, Lazar M, Ormandi K, Palka I, Thurzo L. Breast Center- a virtual unit for the multidisciplinary care of breast patients. Orv Hetil 2006 Mar 5;147(9):401-6.
23. Cataliotti L. et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. Eur J Cancer 43, 2007, 660-675).
24. National Coordinating group for breast screening pathology. Guidelines for breast pathology services NHSBSP publications July 1999.
25. EONS Post-basic Curriculum for breast cancer Nursing. Published by the European Oncology Nursing Society, Brussels, 2009.
26. Eurogentest, Summary of the Guidelines for Genetic Counselling. www.eurogentest.org

SAVREMENI PRISTUP U TRETMANU KARCINOMA DOJKE

Naučni skup

Sarajevo, ANUBiH, 23. novembar/studeni 2011. godine

Na Naučnom skupu "Savremeni pristup u tretmanu karcinoma dojke", u organizaciji Odbora za maligna oboljenja Odjeljenja medicinskih nauka Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, na osnovu izlaganja eksperata iz oblasti, doneseni su sljedeći

ZAKLJUČCI

1. Maligna oboljenja pokazuju uzlazni trend, te su na II mjestu poslije kardiovaskularnih oboljenja. Maligni tumori dojke su prvi po učestalosti u ženskoj populaciji (26% svih malignoma ženske populacije). Godišnje se registrira oko 1200000 novih slučajeva raka dojke (GLOBOCAN 2008). Incidenca u EU 105 na 100000 žena godišnje, Mediteran i BiH 25-40 žena. Kod jedne od 8 žena u toku života razvije se karcinom dojke, a jedna od 33 će umrijeti od ove bolesti. Kod nas u BiH će najmanje 1/2 žena umrijeti od Ca dojke (dg postavljena u uznapređovalom stadiju bolesti kao i zbog neadekvatne terapije). U borbi za ranu detekciju Ca dojke inicijalni screening treba početi od 40 g. a kod žena sa pozitivnom anamnezom i ranije. Nastaviti sa kontinuiranom borbom protiv raka dojke i uvesti sveobuhvatni registar za maligna oboljenja.
2. Mamografija je zlatni standard u dijagnostici karcinoma dojke i najvažnija metoda u skreeningu. Tačnost mamografije je 80-90%, otkriva karcinome kod žena koje nemaju simptoma. Tačnost je veća kod postmenopausalnih žena. Mada se kod skreeninga dojke otkrije samo oko 5-10% karcinoma, radi se o manjim karcinomima i stopa preživljavanja je veća, što mamografiju čini metodom izbora u sekundarnoj prevenciji.

3. Prednost se daje ultrazvučnoj dijagnostici dojke jer nije škodljiva, brza je i jeftina metoda. Koristeći savremena tehnička dostignuća UZ aparata sa multifrekventnim i multifokalnim linearnim sondama postiže se penetracija od 2-6 cm. *Tissue harmonic imaging* i elastografija su povećale specifičnost ove metode. UZ je metoda izbora za pregled žena mlađih od 30 godina, trudnica i dojilja, kao i u screeningu kod žena starijih od 40 godina sa naglašenom glandularnom komponentom. Za dijagnostiku je potrebno pridržavati se jedinstvene terminologije ACR BI-RADS leksikona u dif. dg. benigne od maligne lezije na UZ. Za definitivnu dg potrebna je UZ vođena citološka ili core iglena biopsija.
4. MRI dojke je metoda najveće senzitivnosti u detekciji karcinoma. Indikacije za MRI: predoperativni staging, diferenciranje ožiljnog tkiva i recidiva tumora, skreening visokorizične populacije, nepoznati primarni Ca, evaluacija implantata, problemski slučajevi neriješeni konvencionalnim dijagnostičkim metodama (mamografija-UZ), procjena terapijskog odgovora neoadjuvantne kemoterapije u slučajevima gdje se planira hirurški zahvat. Senzitivnost MR veća je u odnosu na prethodne metode, a uz to ona omogućuje ne samo morfološku analizu nego i funkcionalnu karakterizaciju tkiva.
5. Za rak dojke danas, prihvatni prognostički i prediktivni faktori uključuju karakteristike koje su bolesti neovisne (kao dob) i koje su sa bolesti povezane (kao npr. veličina TU, status limfonoda, standardizirani histološki stupanj TU) i biološke značajke TU. Prognostički faktori, iako nespecifični prediktori odgovora na Th, mogu se koristiti kao izbor odgovarajućeg tretmana pacijenata koji imaju izuzetno dobru prognozu i, nakon ekscizije TU, ne mogu opravdati toksičnost adjuvantne kemoterapije, koja nosi značajan morbiditet, za razliku od onih slučajeva sa lošom prognozom koji mogu imati koristi od agresivne adjuvantne Th. Stoga je identificiranje prognostičkih parametara invazivnog karcinoma dojke osobito važno.
6. Najnovija dostignuća u istraživanju raka dojke definirala su najmanje 5 različitih molekularnih tipova, uključujući i relativno veliku grupu tumora dojke (30%), koji ne pokazuju ekspresiju estrogenog (ER) i progesteronskog (PR) receptora. Ovo je grupa trostruko negativnih TU: estrogen receptor, progesteron receptor i Her-2/neu proteina (“Her-2/neu pozitivni”). Ovi TU dobro reagiraju na kemoTh (“trostruko negativni”) i ciljanu Th (“Her-2/neu pozitivni”), ali uprkos tome nose rizik od recidiva, progresije i loše prognoze. Stoga se nameće potreba za novim, ciljanim, manje toksičnim terapijskim pristupom, na bazi adekvatnih prediktivnih markera, od ključne važnosti, posebno za grupu “trostruko negativnih” Ca dojke.

7. Nakon mastektomije, može se učiniti plastična hirurška rekonstrukcija dojke što je u razvijenim zemljama standard, dok se u našoj sredini provodi obično samo sporadično. Do sada fondovi zdravstvenog osiguranja priznaju samo troškove hirurškog zahvata, ali ne i proteze-nadomjestka, za razliku od zemalja našeg susjedstva. Da li nakon mastektomije učiniti odmah rekonstrukciju dojke ili istu odložiti nakon završetka adjuvantne terapije (sistemske i/ili radioterapije), te koju metodu predložiti, treba da se odluči u okviru razmatranja multidisciplinarnog tima koji će provesti kompletno liječenje svake individualne pacijentice. Druga zadaća rekonstruktivne hirurgije dojke je remodeliranje druge dojke kada se izvodi pošteđni zahvat na jednoj dojci radi karcinoma. Nažalost, ova procedura se još rjeđe provodi u našoj sredini, a ona kao rekonstrukcija dojke ne predstavlja samo estetsku proceduru nego je dio liječenja karcinoma dojke. Stoga se treba založiti da i troškovi ovog liječenja budu ravnopravno priznati od fondova zdravstvenog osiguranja.
8. Radioterapija dojke nakon pošteđnog hirurškog zahvata je obavezna jer reducira nastanak lokalnog recidiva bolesti i produžava preživljenje. Nakon radikalne mastektomije, radioterapija je često indicirana. Postoperativno zračenje u trajanju 5-6 sedmica je standard liječenja. Ubrzano zračenje (hipofrakcioniranje) se može provesti, ali samo uz strogo pridržavanje kriterija propisanih u vodičima. Druge, novije metode, kao ubrzana parcijalna iradijacija dojke sa nekoliko tehnika kojima se one provode treba koristiti samo u okviru kliničkih studija, prema preporučenim kriterijima. Još uvijek je kratko vrijeme za njihovu validnu evaluaciju. Tehnika moduliranog intenziteta zračenja (IMRT) kojom se postiže veća doza zračenja tumora, uz bolju zaštitu zdravih tkiva, veoma je zahtjevnja s obzirom na dužinu vremena potrebnog za planiranje i izvođenje, te kompleksnost opreme. Stoga se za sada u svijetu ne provodi rutinski za zračenje karcinoma dojke, jer je skupa za ovaj najčešći karcinom.
9. Hormonalnu adjuvantnu terapiju preporučiti svim pacijenticama sa ER pozitivnim tumorom. Kod premenopauzalnih žena tamoksifen sa ovarijalnom supresijom LHRH agonistima. Aromataza inhibitore (AI) dati samo ako postoje kontraindikacije za tamoksifen i to isključivo uz ovarijalnu ablaciju. Temeljeno na rezultatima dobro planiranih, multicentričnih, međunarodnih studija faze III može se zaključiti da su danas inhibitori aromataze terapija izbora u liječenju hormonski ovisnog raka dojke u postmenopauzalnih žena. U usporedbi sa tamoksifenom AI (letrozol, anastrozol i eksemestan) su se pokazali bolji u svim adjuvantnim studijama u odnosu na preživljenje bez znakova bolesti, pojavnost nasuprotnog raka dojke i pojavnost lokalnog recidiva. Ako se primjenjuju kao početna adjuvantna terapija, anastrozol i eksemestan značajno smanjuju rizik relapsa ako se terapija počne 2 do 3 godine nakon prethodne terapije tamoksifenom, a sličan učinak ima i produžena adjuvantna terapija letrozolom nakon prethodne terapije tamoksifenom od 5 godina.

10. Adjuvantna hemoterapija bazirana na antraciklinima aplicirana u 4 ciklusa i dalje predstavlja standard za sve tumore > 1 cm, N+, kao i za N- i ER slabo +. Za tumore T1b: ER-, HER2 -/+, G2 i 3, LVI+, za tumore \geq T1c, T2, T3 sa ER +. Oncotype DX je test koji daje prognostičke i prediktivne informacije za ER+, N0 tumore. To je provjereno i korisno pomagalo u donošenju odluke koje pacijentice treba tretirati adjuvantnom kemoterapijom, a koje kao niskorizične, mogu dobijati samo hormonalnu terapiju i tako izbjeći toksične efekte kemoterapije i konsekutivne troškove. Zato ga treba preporučiti i kod nas.

Taxane je neophodno dodati antraciklin baziranoj terapiji kod pacijentica sa pozitivnim limfnim žlijezdama i to u doze dense setingu.

Optimalno je adjuvantnu hemoterapiju raka dojke prilagoditi individualno svakoj pacijentici. Treba definisati realan cilj liječenja zajedno sa pacijentom i postići maksimalan benefit uz minimum terapijskih komplikacija.

11. Ciljana terapija – mjesto monoklonalnih antitijela u terapiji raka dojke. Individualno ordinirano, ciljano liječenje predstavlja najvažniju perspektivu u sistemskom liječenju raka dojke. Imunohistohemijske pretrage pojedinačnih gena i razvoj individualiziranog, ciljanog biološkog liječenja, u kliničkoj praksi donose poboljšanje u ishodu liječenja bolesnica sa ranim i uznapredovalim rakom dojke. Uvođenje trastuzumaba u adjuvantno liječenje bolesnica sa HER2 pozitivnim rakom dojke, postignut je značajan napredak: redukcija rizika od rekurencije, produžetak intervala bez znakova bolesti i preživljavanje. U novije vrijeme proizvedeni su lijekovi iz reda monoklonalnih antitijela i malih molekula kao inhibitori receptora vaskularnog rasta – VEGF (bevacuzimab), PARP inhibitori, EGFR1 i EGFR2 inhibitor (lapatinib), mTOR inhibitori, a mnogi drugi su u fazi ispitivanja. Svi ciljaju na određene ćelijske strukture i koče prenos signala ćelijskog rasta. Kao ciljana terapija manje su toksični od citostatika.

12. Da li individualno skrojena terapija postaje stvarnost? Pitanje individualizacije terapije postaje jedno od ključnih pitanja budućnosti onkologije danas. Zadnja podjela karcinom dojke dijeli na 5 odvojenih tipova prema profilu genske ekspresije na: Her 2, Luminal A i B, bazalni kao i normalni tip. Različiti tipovi izražavaju različite vrste ekspresije gena te to vodi do različitih kliničkih entiteta a, shodno tome, i različitoj prognozi bolesti. Za mnoge od danas poznatih i ispitanih tumorskih gena proizvedene su ciljane terapije. Jedan od glavnih ciljeva danas jeste kako optimizirati ove ciljane terapije sa kemoterapijskim protokolima radi bolje efikasnosti, a sa težnjom za smanjenjem toksiciteta kao i da se smanji pretretiranje, tj. da se pronađu biomarkeri kojima bi dokazali da određeni pacijenti imaju korist od tretmana nasuprot onima kod kojih bi tretman bio beskoristan.

- 13.** Tretman metastatskog raka dojke. Ciljevi u liječenju metastatskog karcinoma dojke su: poboljšanje kvalitete života, prevencija i palijacija simptoma tumora i produženje preživljenja. Terapijske opcije uključuju hormonsku terapiju, kemoterapiju, ne-hormonsku ciljanu terapiju (imunoterapiju i male molekule), lokalnu terapiju (palijativna hirurgija i radioterapija), bisfosfonate i suportivnu terapiju. Odluka o optimalnom trenutku započinjanja terapije i dužini trajanja iste mora se donijeti individualno za svaku bolesnicu, uzimajući u obzir mjesta i obim proširenosti metastaza, karakteristike tumora, prethodnu terapiju, osobine pacijenta (dob, opće stanje, komorbiditet), raspoloživost terapije, uvažavajući i želje pacijentice.
- 14.** Implementacija *Jedinice za dojku* (Breast Unit – BU). Kompleksnost karcinoma dojke čini multidisciplinarni pristup tretmanu obavezujućim. Ovakav tretman najbolje se može provesti u okviru specijalnog servisa *Jedinice za dojku*. Prema EUSOMA – Evropskog udruženja specijalista za dojku koje je pokrenulo organizaciju BU, preporuke su: racionalno je da se osnuje na 250000 stanovnika, da posjeduje specijaliste za dijagnostiku dojke (radiologe i patologe), hirurge specijaliste za hirurgiju dojke i plastičnu rekonstrukciju, specijaliste medicinske i radijacijske onkologije, druge specijalnosti – za fizikalnu terapiju i rehabilitaciju (psihološku i socijalnu), tehnologe i onkološke sestre. Ovakav servis može obezbijediti svakoj pacijentici individualni tretman koji najbolje odgovara za njezinu bolest, i omogućiti vrhunske tehnike dijagnostike i terapije. Precizna uputstva i informacije o kriterijima za osnivanje i certifikaciju BU kod EUSOMA-e mogu se naći na stranici mreže www.SenoNetwork.org.

LISTA PREDAVAČA

Lidija Lincender-Cvijetić, dopisni član
ANUBiH
Akademija nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine
Bistrik 7
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 206 034
Fax: +387 206 033
e-mail: lidija_lincender@hs-hkb.ba

Mr. sci. dr. Jasmina Karović
KCU Sarajevo
Klinika za radiologiju
Bolnička 25
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 297 533
Fax: +387 33 297 811
e-mail: jasminakarovic@gmail.com

Dr. Alen Humačkić
Regionalni Medicinski Centar "Dr Safet
Mujić" Mostar
Služba za radiologiju
Maršala Tita 294
88000 Mostar
Tel: +387 36 576 910
Fax: +387 36 576 915
e-mail: humackic@gmail.com

Prim. dr. mr. sci. Vanesa Bešlagić
KCU Sarajevo
Klinika za radiologiju
Bolnička 25
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 297 533
Fax: +387 33 297 811
e-mail: vanesab@bih.net.ba

Doc. dr. Nuriya Bilalović
KCU Sarajevo
OJ Klinička patologija i citologija
Bolnička 25
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 298 364
Fax: +387 33 297 826
e-mail: nurija62@gmail.com

Dr. Semir Vranić
KCU Sarajevo
OJ Klinička patologija i citologija
Bolnička 25
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 297 034
Fax: +387 33 297 826
e-mail: semir.vranic@gmail.com

Prim. dr. Alija Aginčić
KCU Sarajevo
Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu
hirurgiju
Bolnička 25
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 297 100
Fax: +387 33 297 819
e-mail: alijaagincic@yahoo.com

Prof. dr. Hiba Bašić-Čabaravdić
Univerzitet u Sarajevu
Fakultet zdravstvenih studija
Čekaluša 90
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 569 800
Fax: +387 33 569 825
e-mail: hibabasic@hotmail.com

Prim. dr. mr. sci. Jasmina Alidžanović
UKC Tuzla
Klinika za onkologiju, hepatologiju
i radioterapiju
Trnovac bb
75000 Tuzla
Tel: +387 35 303 389
Fax: +387 35 303 389
e-mail: alidzanovic_jasmina@hotmail.com

Dr. Inga Marjanović
Sveučilišna klinička bolnica Mostar
Klinika za onkologiju
Kralja Tvrtka bb
88000 Mostar
Tel: +387 36 343 429
Fax: +387 36 343 429
e-mail: inga.marijanovic71@gmail.com

Doc. dr. Zdenka Gojković
KC Banja Luka
Klinika za onkologiju
12 beba bb
78000 Banja Luka
Tel: +387 51 342 688
Fax: +387 51 342 688
e-mail: zdenka.gojkovic@hotmail.com

Mr. sci. dr. Timur Cerić
KCU Sarajevo
Klinika za onkologiju
Bolnička 25
71000 Sarajevo
Tel: +387 33 213 519
Fax: +387 33 213 519
e-mail: timur_ceric@yahoo.com

Mr. sci. dr. Ivanka Rakita
KC Banja Luka
Klinika za onkologiju
12 beba bb
78000 Banja Luka
Tel: +387 51 342 688
Fax: +387 51 342 688
e-mail: ivankarakita@gmail.com

Uz podršku



ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd. Sarajevo

Posebna izdanja CXLIII
Odjeljenje medicinskih nauka, knjiga 41

Izdavač	Tehnički sekretar
Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine	Minela Đelmo
Za izdavača	Lektura
Akademik Božidar Matić	Snježana Čerić
Naslovna strana	DTP
Akademik Dževad Hozo	Fatima Zimić
Urednice	Tiraž
Lidija Lincender-Cvijetić,	110
Hiba Bašić-Čabaravdić	Štampa
	Dobra knjiga

Sarajevo
2012.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

618.19-006.6-07-08(063)(082)

NAUČNI skup Savremeni pristup u tretmanu
karcinoma dojke (2012 ; Sarajevo)

Zbornik radova / Naučni skup Savremeni
pristup u tretmanu karcinoma dojke, Sarajevo,
23. novembar/studeni 2012. godine ; urednice Lidija
Lincender-Cvijetić, Hiba Bašić-Čabaravdić. -
Sarajevo : Akademija nauka i umjetnosti BiH =
Academy of Sciences and Arts of Bosnia and
Herzegovina, 2012. - 194 str. : ilustr. ; 24 cm. -
(Posebna izdanja / Akademija nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine ; knj. 143. Odjeljenje
medicinskih nauka ; knj. 41)

Na spor. nasl. str.: Proceedings. - Bibliografija uz svaki rad.
ISBN 978-9958-501-74-6

1. Lincender-Cvijetić, Lidija 2. Bašić-Čabaravdić,
Hiba. - I. Scientific Meeting Contemporary
Approach to the Treatment of Breast Cancer (2012 ;
Sarajevo) vidi Naučni skup Savremeni pristup u
tretmanu karcinoma dojke (2012 ; Sarajevo)

COBISS.BH-ID 19480070
