

## Vodič za rano otkrivanje karcinoma dojke

### 1. RAK DOJKE

Rak dojke nastaje iz žljezdanog parenhima dojke, izvodnih kanalića (duktalni rak) ili žljezdanih lobula (lobularni rak). U odnosu na bazalnu membranu dijelimo ga na *in situ* karcinom (nije probio bazalnu membranu) i invazivni rak (tumor probio bazalnu membranu). Pored najčešćih histoloških tipova raka dojke, invazivnog duktalnog (70-80% svih tumora) i invazivnog lobularnog (10-15% tumora), rjeđe se dijagnosticiraju neki specifični histološki podtipovi raka dojke: tubularni, mucinozni, papilarni, medularni.

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena, a broj bolesnica s rakom dojke se udvostručio u posljednja tri desetljeća. I u Bosni i Hercegovini je ova maligna bolest u žena vodeći uzrok smrti zbog raka, te je usprkos dijagnostike i terapije najčešći pojedinačni uzrok smrti u žena u dobi 35 – 69 godina života. I incidencija i mortalitet od raka dojke u Bosni i Hercegovini u neprestanom su porastu, dok je uočen trend pada smrtnosti u zapadnim dijelovima Europe, SAD-u, Kanadi i Australiji. To su uglavnom zemlje koje su započele s programima prevencije i ranog otkrivanja raka dojke.

Broj oboljelih i umrlih žena od raka dojke raste s dobi, značajnije nakon 45. godine života, a najčešće obolijevaju žene u dobi iznad 50. godine života. Spriječiti nastanak raka dojke nije moguće, ali moguće je otkriti bolest u ranoj fazi. Više od 90% bolesnica s karcinomom dojke može se izliječiti ako se dijagnoza postavi u ranom stadiju i ispravno liječi. Mamografijom, koja se preporučuje kao metoda za probir, može se otkriti rak dojke do dvije godine ranije nego što tumor postane dovoljno velik da se može napipati.

Prema Rosenu i suradnicima ukoliko je rak dojke promjera manjeg od 1 cm dvadesetogodišnje preživljenje bez znakova povrata bolesti iznosi 88%, a ukoliko je promjera većeg od 3 cm dvadesetogodišnje preživljenje bez znakova povrata bolesti iznosi 59%.

Rak dojke se najčešće manifestira kao bezbolan čvor u dojci. Bol se pojavljuje kod 30% bolesnica. Osim navedenog zna se pojaviti smeđasto-krvavi iscjedak iz dojke, povlačenje bradavice, te otekline, navlačenje kože i upala u području tumora. U slučaju zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova mogu se isti vidjeti ili palpirati (ovisno o lokalizaciji i stupnju zahvaćenosti) u aksili i supraklavikularnog regiji. Ukoliko je tumor uznapredovao klinička slika je više nego jasna: ulcerirani tumor koji zahvaća dio ili cijelu dojku sa širenjem u regionalne limfne čvorove. Često je prisutan edem ruke kao izraz stupnja zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova tumorom. U slučaju postojanja udaljenih presadnica, klinička prezentacija istih ovisi o tkivu ili organu u kojemu se nalazi presanica. Detekcija primarnog tumora dojke većeg od 2 cm smatra se dijagnostičko-prevenicijskim neuspjehom.

## **2. ČIMBENICI RIZIKA**

Dob: starija životna dob ponajveći je čimbenik rizika za nastanak raka dojke, 80% se javlja nakon menopauze. Izuzetno je rijedak u žena mlađih od 20 godina. Učestalost raka dojke počinje zamjetnije rasti s dobi od 35 do 40 godina. Nakon toga incidencija kontinuirano raste.

Spol: odnos raka dojke ženski spol : muški spol je približno 100 : 1.

Ranija povijest raka dojke: žene koje su ranije liječene od karcinoma dojke imaju 2 puta veći rizik za karcinom na drugoj dojci.

Nasljedni čimbenici: pozitivna obiteljska anamneza u prvom koljenu (majke, sestre, kćeri) povećava rizik za nastanak karcinoma dojke. Oko 5% žena s rakom dojke nose mutaciju jednog od 2 poznata gena za rak dojke, BRCA1 ili BRCA2.

Dijagnoza benignih parenhimatoznih bolesti dojke: atipična duktalna ili lobularna hiperplazija povećava opasnost od invazivnog raka dojke 4 do 5 puta. Druge bolesti parenhima dojke (sklerozirajuća adenoza, papilomi) povećavaju rizik nastanka raka za 1,5 do 2 puta.

Hiperdenzne dojke: žene s radiografski gušćim tkivom  $\geq 60\%$  tkiva dojke imaju 4 puta veći rizik za nastanak raka dojke u usporedbi sa skupinom žena s mamografski involutivnim tipom dojki.

Hormonalni čimbenici: dulja izloženost djelovanju estrogena znači također veći rizik za nastanak raka dojke, pa žene s ranom menarhe (prije 11. godine) i kasnom menopauzom (poslije 55. godine), kao i one koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju imaju neznatno povišen rizik za nastanak raka dojke. Nerotkinje imaju veći rizik od žena koje su rodile prije 30. godine i onih koje su dojile svoju djecu.

Gojaznost u postmenopauzi: patofiziološka podloga je u većoj izloženosti estrogenima kod pretilih žena. Naime, estrogeni kod postmenopauzalnih žena nastaju perifernom konverzijom najvećim dijelom u masnom tkivu.

Oralni kontraceptivi: žene koje su uzimale oralne kontraceptive prije dobi od 25 godina i u vremenu duljem od 4 godine imaju povećanu vjerojatnost nastanka raka dojke.

### **3. PREVENCIJA KARCINOMA DOJKE**

Obzirom da nije poznat jedinstveni uzrok nastanka karcinoma dojke, to se ne može preporučiti neka metoda koju bi žena koristila da spriječi njegov nastanak. Zdravim načinom života, bez alkohola i duhana, uz tjelesnu aktivnost, kontrolu tjelesne težine nakon menopauze, žena može samo djelimično smanjiti rizik za ovu bolest. Stoga je važno da svaka žena nauči voditi brigu o svojim dojčkama.

### **4. RANA DETEKCIJA – PROBIR ZA KARCINOM DOJKE**

Karcinom dojke je progredirajuća bolest, pa se mali tumori mogu smatrati ranom bolešću, imaju bolju prognozu i uspješnije se liječe. Probir je testiranje (pregled) žena koje nemaju simptoma bolesti u svrhu ranog otkrivanja karcinoma. Za rano otkrivanje koriste se metode koje mogu otkriti tumor koji nije palpabilan.

## **Dijagnostičke metode:**

Prema revidiranim smjernicama za probir raka dojke Američkog društva za rak (American Cancer Society) samopregled i klinički pregled dojki kao metode probira u žena s prosječnim rizikom za razvoj bolesti više se ne preporučuju. (*JAMA*, 2015.)

**Mamografija:** zlatni standard za probir karcinoma dojke je mamografija. Mamografija je radiološka metoda snimanja dojki koja koristi minimalne doze zračenja i omogućuje da vidimo unutarnju strukturu dojke. Ova metoda s visokom točnošću (80-90%) otkriva karcinom dojke kod žena koje nemaju simptoma, a točnost je veća kod postmenopauzalnih nego premenopauzalnih žena. Iako se u probiru otkrije samo 5-10% karcinoma, a ostale žene se podvrgavaju mamografiji, a neke i dodatnim dijagnostičkim metodama, da bi se na kraju ipak isključilo prisustvo karcinoma, činjenica da su karcinomi otkriveni probirom manji i da imaju smanjenu stopu mortaliteta, čini ovu metodu najvažnijim oružjem u sekundarnoj prevenciji karcinoma dojke.

Veoma malo karcinoma može biti nedijagnosticirano mamografijom, i to u slučajevima kade se radi o dojkama sa dobro razvijenim žljezdanim tkivom, tzv. denznim dojkama, brzo rastućem tumoru ili se ne prepoznaju mali, rani znaci abnormalnosti. Također, u oko 5-10% slučajeva ne može se sa sigurnošću utvrditi da je nalaz normalan pa se zahtijevaju dodatne pretrage: mamografija sa uvećanjem, ultrazvuk, magnetna rezonanca te aspiracijska biopsija tankom iglom.

Mamografija kao dijagnostička metoda ima znatno manju pouzdanost kod premenopauzalnih žena radi razvijenog žljezdanog tkiva koje dojkama čine denznom, tj. slabo vidljivom za interpretaciju. U tim slučajevima nužne su dopunske metode: ultrazvuk, a po potrebi i magnetna rezonanca.

**Ultrazvuk:** ovo je komplementarna metoda dijagnostike koja koristi ultrazvučne valove, bez ionizirajućeg zračenja, bezopasna je pa se može koristiti i kod trudnica. Manje je specifičan i senzitivn od mamografije u postavljanju rane dijagnoze raka dojke, osobito u slučaju postmenopauzalnih žena. Ultrazvuk ima prednost u traženju tumora u denznim dojkama, tj. kod mlađih premenopauzalnih žena, žena sa fibrocističnom mastopatijom i žena

koje uzimaju hormonalnu nadomjesnu terapiju. Pomoću ultrazvuka lako se razlikuju solidne promjene od cističnih, a ultrazvuk se koristi i za precizno usmjeravanje igle za uzimanje uzorka za citološku analizu.

**Magnetna rezonanca** (Magnetic Resonance Imaging – MRI): MRI je komplementarna metoda, temeljena na magnetnim valovima, bez ionizirajućeg zračenja. Nije metoda masovnog probira, nego se može koristiti za dijagnostiku tumora kod genetski predisponiranih žena, kod dojki jačeg denziteta te ukoliko se mamografijom ne može točno utvrditi je li nalaz normalan.

**Citološki pregled sumnjivih promjena:** kada radiolog na snimcima mamografije nađe promjenu koja je sumnjiva na karcinom ili je ne može sa sigurnošću proglasiti dobroćudnom, vrši se citološka punkcija i citološka analiza dobivenog sadržaja.

### **Kada započeti probir:**

Bosna i Hercegovina nema nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke.

Nacionalni programi prevencije raka dojke većine europskih zemalja, a među njima je i Hrvatska, obuhvaćaju probirnu mamografiju žena u dobi od 50 do 69 godina dvake 2 godine.

Američko društvo za rak (American Cancer Society) objavilo je u listopadu 2015. godine u časopisu *JAMA* revidirane smjernice za probir raka dojke:

- Žene s prosječnim rizikom za rak dojke trebale bi obaviti mamografiju jednom godišnje između 45. do 54. godine života.
- Žene u dobi od 40. do 44. godine života trebale bi imati priliku početi sa probirnom mamografijom jednom godišnje, ukoliko to žele.
- Žene u dobi od 55 godina i starije trebale bi obavljati mamografiju probira jednom u dvije godine ili imati mogućnost nastaviti s pretragom jednom godišnje.
- Kontinuirani probir mamografijom preporuča se ženama dokle god je opće zdravlje dobro i dok je očekivani životni vijek još 10 godina i više.

Žene s prosječnim rizikom razvoja raka dojke su žene koje nisu imale rak dojke, koje nemaju potvrđenu ili suspektu genetsku mutaciju koja povećava rizik za rak dojke i žene koje nisu imale radioterapiju prsišta ranije u mladosti.

Žene s povećanim rizikom (pozitivnom obiteljskom anamnezom, genetskom predispozicijom, ranijim karcinomom u drugoj dojci) trebaju razgovarati sa svojim liječnikom o koristi i ograničenjima započinjanja probirne mamografije ranije, prije svoje 40. godine, i o mogućnosti za druge, dodatne pretrage (UZ, MRI).

### **Zašto se probir karcinoma dojke ne provodi kod mladih žena prosječnog rizika?**

Dva su razloga:

1. Incidenca karcinoma dojke daleko je niža u toj dobi.
2. Probir je dokazao smanjenje smrtnosti od karcinoma dojke kod žena starosti od 40 do 69 godina i to s intervalima probira od jedne do dvije godine.

Rezultati velikih studija pokazuju da je jendogodišnji probir osobito koristan za premenopauzalne žene jer je i brzina razvoja karcinoma kod njih veća. Smanjenje intervala probira rezultira u detekciji tumora manje dimenzije i smanjenju stope mortaliteta.

## **5. POSTUPAK KOD OTKRIVENOG RAKA DOJKE – NAČIN LIJEČENJA**

Inicijalni plan liječenja bolesnice s rakom dojke treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: kirurga, radiologa, patologa, onkologa. Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz materijala uzetog širokom iglom (*engl.* core biopsy), resećiranog tkiva ili iznimno temeljem citološke punkcije.

### **Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti:**

1. anamneza i klinički pregled s naglaskom na pregled dojki i regionalne limfne čvorove
2. kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, alkalna fosfataza

3. bilateralna mamografija
4. UZV dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova
5. magnetska rezonanca (MRI) (po odluci multidisciplinarnog tima)
6. biopsija širokom iglom pod kontrolom UZV-a, mamografa ili MRI
7. citološka punkcija ako nije moguće izvesti biopsiju
8. pri klinički uznapredovalijim stadijima (stadij III i IV) uz navedeno treba razmotriti i druge kliničke testove (scintigrafija kostiju i rendgenogram patološki promjenjenih i/ili bolnih kostiju, UZV/CT trbuha, rendgenogram/CT pluća) u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili abnormalnih vrijednosti standardnih testova da se definira postoji li rasap bolesti
9. pri pojavi presadnica potrebno ih je biopsirati, ukoliko su dostupne i ukoliko multidisciplinirani tim procjeni potrebu za istom i odrediti status hormonskih i HER2 receptora osobito ako su nepoznati

### **Plan liječenja:**

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljive kliničke procjene rizika na temelju dobi, veličine tumora, histološkog gradusa, peritumorske vaskularne invazije, zahvaćenosti limfnih čvorova, statusa hormonskih i HER 2 receptora.

### **Preporuke za kontrolu i praćenje:**

Nakon adjuvantnog liječenja sa glavnom svrhom detekcije lokalnog recidiva, kontralateralnog tumora i nuspojava liječenja:

- klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage krvi napraviti svakih 4-6 mjeseci prvih 5 god. zatim 1x god.,
- mamografija 1x god., UZV dojki 1-2 x god. u skladu sa životnom dobi
- bolesnice koje dobivaju tamoksifen ginekološki pregled uz TVCD 1x god.
- Bolesnice koje dobivaju AI i LHRH agoniste: denzitometrija svake 2 godine.
- RTG/CT pluća, UZV/CT abdomena, scintigrafija skeleta isključivo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza
- Bolesnice koje primaju trastuzumab svaka 3 mjeseca trebaju UZV srca sa EFLV

### Diseminirana bolest:

- evaluacija subjektivnih simptoma
- procjena učinkovitosti terapije po RECIST kriterijima: radiološke pretrage s komparativnim mjerenjem ciljnih lezija svaka 3 mjeseca u bolesnica na HT i svaka 2-3 ciklusa kod bolesnica na KT; određivanje tumorskog markera CA 15-3 samo kod teško mjerljivih lezija, nikako kao jedini parametar za odluku o liječenju
- PET/PET CT napraviti samo u slučajevima kada ostale dijagnostičke pretrage ne pokažu jasne rezultate



## Literatura:

1. AKAZ - Agencija za kvalitet i akreditaciju u zdravstvu u FBiH. Vodič za rano otkrivanje karcinoma dojke. 2006. (pristupljeno 14.02.2017.) Dostupno na:  
[http://www.akaz.ba/Vodilje/Dokumenti/AKAZ\\_Preventivne/Vodilja\\_karcinom\\_dojke.pdf](http://www.akaz.ba/Vodilje/Dokumenti/AKAZ_Preventivne/Vodilja_karcinom_dojke.pdf)
2. American Cancer Society.
3. Šamija M, Vrdoljak E, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2006.
4. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 (pristupljeno: 14.02.2017.) Dostupno na:  
[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
5. Zalihić A. Zdravstvena zaštita žena i trudnica. U: E. Černy Obrdalj, Zalihić A. ur. Osnove obiteljske medicine. Mostar: Medicinski fakultet, 2015.
6. Belac-Lovasić I. Rak dojke - najčešći zloćudni tumor u žena. 2013. (pristupljeno 15.02.2017.) Dostupno na:  
<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/7793/Rak-dojke-najcesci-zlocudni-tumor-u-zena.html>
7. Čičić K. Revidirane smjernice za probir raka dojke. 2015. (pristupljeno 15.02.2017.) Dostupno na:  
<http://www.plivamed.net/vijesti/clanak/10817/Revidirane-smjernice-za-probir-raka-dojke.html>
8. Oeffinger C, Fontham E, Etzioni R. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society (pristupljeno 12.02.2017.) Dostupno na:  
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2463262>
9. Rak dojke. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo; 2014. (pristupljeno 27.02.2017.) Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/bolesti-dojke/rak-dojke>
10. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena zaštita u Federaciji Bosne i Hercegovine 2014. Zavod za javno zdravstvo FBiH. (pristupljeno 12.02.2017.) Dostupno na:

[http://www.parlamentfbih.gov.ba/dom\\_naroda/bos/parlament/propisi/El\\_mat\\_erijali\\_2015/Izvjestaj%20B%20zdravstveno%20stanje.pdf](http://www.parlamentfbih.gov.ba/dom_naroda/bos/parlament/propisi/El_mat_erijali_2015/Izvjestaj%20B%20zdravstveno%20stanje.pdf)

11. Vrdoljak E. Gašparić M. Liječenje raka dojke. 2013. U: Plivamed.net. (pristupljeno 27.02.2017.) Dostupno na:  
<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/7825/Lijecenje-raka-dojke.html>
12. Tomek R i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od invazivnog raka dojke. Liječ Vjesn 2012; 1-5