

## ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ КОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Димић С.<sup>1</sup>, Димић И.<sup>2</sup>, Петровић Д.<sup>1</sup>, Вучинић Б.<sup>1</sup>, Јанковић Р.<sup>1</sup>, Јакшић Д.<sup>1</sup>, Ковачевић Р.<sup>1</sup>,  
Радосављевић З.<sup>1</sup>, Данчетовић М.<sup>1</sup>, Турковић Б.<sup>1</sup>, Елек З.<sup>1</sup>, Милошевић Љ.<sup>1</sup>, Јанићијевић Д.<sup>1</sup>, Митровић Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Здравствени центар, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Дом здравља Штрпце

## PROGNOSTIC FACTORS IN THE BREAST CANCER

Димић С.<sup>1</sup>, Димић И.<sup>2</sup>, Петровић Д.<sup>1</sup>, Вучинић Б.<sup>1</sup>, Јанковић Р.<sup>1</sup>, Јакшић Д.<sup>1</sup>, Ковачевић Р.<sup>1</sup>,  
Радосављевић З.<sup>1</sup>, Данчетовић М.<sup>1</sup>, Турковић Б.<sup>1</sup>, Елек З.<sup>1</sup>, Милошевић Љ.<sup>1</sup>, Јанићијевић Д.<sup>1</sup>, Митровић Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Health Centre Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>Health home Strpce

### SUMMARY

Breast cancer is most frequency malignant tumor in womans, cardinal causer of death in malignant tumots with continous ascendig of incidence and mortality. Actual therapy of breast cancer is multidisclipinary to consist in surgical, irradiant, cytostatic, hormonal and imunological therapy with specific directive based in disease stage. Surgical therapy is now more effectiveness metod of therapy and base of multidisclipinary therapy. In aim of prognosis desease conclusion and risk ratio of local relapse in currency is prognostic factors. With combination a few factors derive prognostic indexes with whose can acquire more information aggainst biologic behaviour of each neoplasm.

**Key words:** Breast cancer, Prognostic factors, Prognostic indexes.

### САЖЕТАК

Карцином дојке је најчешћи малигни тумор код жена, водећи узрок смрти међу малигним туморима, са непрекидним порастом инциденце и морталитета. Савремена терапија карцинома дојке је мултидисциплинарна и састоји се у хируршкој, зрачној, цитостатској, хормоналној и имунолошкој терапији са специфичном препоруком базираном на стадијуму болести. Хируршко лечење је још увек најефикаснији вид лечења и основа мултидисциплинарне терапије. У циљу предвиђања исхода болести, као и степена ризика од појаве локалног рецидива у употреби су прогностички фактори. Комбинацијом појединачних фактора добијају се прогностички индекси на основу којих се може добити више информација о биолошком понашању сваке неоплазме.

**Кључне речи:** Карцином дојке, Прогностички фактори, Прогностички индекси.

### УВОД

Карцином дојке је водеће малигно обољење код жена, са тенденцијом пораста. Овај карцином је уједно и први на ранг листи узрока смрти међу малигним неоплазмама у жена. Највећи број оболелих и умрлих је у најразвијенијим земљама света. И у нашој земљи је најчешћи малигни тумор код жена, водећи узрок смрти међу малигним туморима, са непрекидним порастом инциденце и морталитета, са откривањем најчешће у одмаклим фазама болести, уз одсуство програма за скрининг или рано откривање. Учесталост карцинома дојке у женској популацији је 32%, док стопа смртности износи 19% у односу на укупни морталитет узрокован малигним обољењима. У Америци се открије сваке године око 100 000 новооболелих, а за исто време умире око 30 000 жена од ове болести. Од карцинома дојке у Европи и Северној Америци оболева 50 до 60 на 100 000 жена. Енглеска и Велс имају највећи годишњи морталитет због карцинома дојке у односу на остале малигноме (29,3% жена на 100 000 умре од карцинома дојке) (1, 3, 12). У Кини и Јапану ова болест је релативно

ретка, пет пута ређа него што је случај са западном Европом и Северном Америком. Стопа инциденце и морталитета у Србији сличне су стопама које се бележе у околним земљама - некадашњим југословенским републикама и осталим земљама Југоисточне Европе. Стандардизована стопа инциденце у Србији је 58 новооболелих на 100000 жена. Број новооболелих жена од рака дојке на подручју Србије је између 3900 и 4500. Сваке године од рака дојке у Србији умре око 1300 жена, што чини око 18% смртности од канцера (19).

Значај прогностичких фактора огледа се у предвиђању степена ризика од појаве локалног рецидива код пацијенткиња са карциномом дојке, као и давању валидних података о исходу болести. Постоје крајње високи и ниски ризици на основу којих се може предложити адјувантна системска терапија. Сви прогностички фактори могу се поделити на:

- клинички прогностички фактори
- биолошки прогностички фактори

Клиничке прогностичке факторе чине: ста-тус лимфних нодуса и величина тумора.

#### Статус лимфних нодуса

Степен захваћености регионалних лимфних нодуса је најснажнији прогностички фактор који указује на вероватноћу рецидива карцинома дојке. Постоји директна повезаност између броја аксиларних лимфних нодуса и вероватноће рецидива. На укупно преживљавање не утиче само број лимфних нодуса који су захваћени метастазама, већ и величина секундарног депозита, као и екстензија ван капсуле нодуса. Зато је неопходно микроскопски одредити број лимфних нодуса захваћених метастазама, стање капсуле сваког нодуса и пречник највеће метастазе. Број лимфних чворова и њихова захваћеност метастазама су значајни прогностички фактори у селекцији болесница код којих би требало применити адјувантну терапију, а и одстрањивањем лимфних нодуса постиже се регионална контрола болести (2, 16). Корелација између броја захваћених лимфних нодуса и преживљавања приказана је на табели 1.

Табела 1. - Преживљавање и број захваћених нодуса.

Петогодишње преживљавање (%)	Број захваћених лимфних нодуса
82,1	0
80,1	1
70,0	3
54,1	4-6
50,0	7-12
28,4	13 и више

#### Величина тумора

Величина тумора се користи за одређивање стадијума болести у оквиру TNM класификације. У случају негативног аксиларног статуса, величина тумора је најбољи прогностички показатељ. Мерење примарног тумора се може вршити клинички (палпацијом, мамографски) и патолошко-анатомски (директно мерење екстирпираниог тумора и микроскопски). Карциноми већи од десет милиметара могу се мерити макроскопски, а они мањи од десет милиметара мере се микроскопски.

Петогодишња стопа рецидива је приближно 10% за пацијенткиње са тумором мањим од 10 мм у пречнику, а приближно 30 - 50% за оне са тумором од 50 и више мм (11). То није случај код споро растућих, врло великих тумора одређених подтипова (муцинозни, папиларни, тубуларни, медуларни али аденоцистични који немају високо пролиферативни капацитет).

**Биолошке прогностичке факторе чине:** естроген и прогестерон рецепторски статус, нуклеарни градус, хистолошки градус и други.

#### Естроген и прогестерон рецепторни статус

Према хормонској зависности тумори се класификују као позитивни или негативни с обзиром на ес-

трогени рецептор (ER) или прогестеронски рецептор (PR). На основу одређивање ER и PR код карцинома дојке формирају се групе болесника који ће вероватно одговорити на позитивну терапију. Као позитиван налаз сматра се позитивност већа од 10% туморских ћелија за рецепторе. Пацијенти са рецептор позитивним туморима имају бољу прогнозу у односу на оне са рецептор негативним туморима (6). Рецепторски статус код карцинома дојке приказан је на табели 2.

Табела 2. - Рецепторски статус код карцинома дојке.

Група	Статус	%
I	ER + PR +	50
II	ER + PR -	20
III	ER PR +	5
IV	ER PR -	25

Статус ER/PR је сурогатни маркер за степен диференцијације карцинома дојке, те као такав може послужити као предиктор одговора на хормонску терапију, односно укупно и пострелапсно преживљавање. Постоји неравномерна дистрибуција ER и PR у зависности од хистолошког типа тумора. Инфилтративни лобуларни карцином (ILC) има статистички значајно већи проценат позитивних у односу на дуктални карцином. Међу подтипovima лобуларног карцинома највећу позитивност показује алвеоларни (94%), а и прогностички је најбоља варијанта. Позитиван налаз ER је повезан са нижим туморским градусом и бољом прогнозом код свих хистолошких типова карцинома дојке. Експресија стероидних рецептора смањује се са порастом туморског градуса без обзира на хистолошки тип тумора. Присуство некрозе и лимфоваскуларне инвазије високо корелира са ER/PR негативношћу. ER негативни карцином дојке представља РН хетерогену групу тумора агресивног понашања.

#### Градус малигнитета

Користи се паралелно са TNM класификацијом за предвиђање тока болести. Постоје различити системи градирања карцинома дојке, али су најчешће коришћени хистолошки систем градирања према Scarff-Bloom-Richardson-у (SBR) и нуклеарни градус према Fisher-у. Градус малигнитета је означен као I, II, III, с тим да су са градусом I најмање агресивни карциноми, а са градусом III, најагресивнији. За процену дужине преживљавања често се користи двостепени систем градирања, где су болесници сврстани у оне са ниским и оне са високим градусом. Градирање узима у обзир проценат присуства тубула или секундарних лумена, варијације једара, једарца, број митоза и присуство или одсуство некроза. У оваквом систему градирања Fisher је, за болеснике са стадијумом I, негативног лимфним нодусима и ниским нуклеарним градусом, нашао осмогодишње преживљавање 86%, а за болеснике са високим градусом 64% (11). Диферентованост тумора је од значаја у погледу одлуке о примени терапијских модалитета и прогнозе болести, јер и хистолошки и нуклеарни

градус одражавају малигни потенцијал карцинома дојке, његову способност ширења, како у околно ткиво, тако и продирање у лимфоток и крвоток и брзину вероватне прогресије. Све ово наводи да би третман могао бити вођен агресивношћу појединих тумора, ређе него годинама пацијенткиња.

### Нуклеарни градус

Висок нуклеарни градус је повезан са високом стопом рецидива. Нуклеарни градус није обавезни део рутинског прегледа узорка карцинома дојке.

### Хистолошки градус

Неколико добро диферентованих хистолошких субтипова имају повољну прогнозу иако се најалост јављају у мањем проценту случајева карцинома дојке. Овде спадају тубуларни, колоидни (муцинозни) и папиларни типови (9).

На табели 3. приказан је однос градуса и ER и PR.

Табела 3. - Повезаност туморског градуса и експресије естрогенских и прогестеронских рецепторних протеина.

Група	% тумора	ER+	PR +
I	5,5	65,0	62,5
II	38,0	44,8	57,8
III	56,5	22,1	38,1

### Други фактори

Од других биолошких фактора треба спомнути регулаторни развојни фактор рецептора (тј. c-erbB-1, c-erbB-2, назван HER2/neu), соматостатин рецептор, тумор супресорни ген (p53), катепсин D, ламинин рецептор, α развојни фактор тумора (13).

Канцери се карактеришу одсуством нормалне регулације раста и развоја ћелије. Група регулаторних гена који контролишу пролаз кроз ћелијски циклус, трансдукцију сигнала, ангиогенезу и друге активности потребне за стварање тумора и чији губитак дозвољава абнормалну функцију и развој тумора називају се **тумор супресорни гени**. Један од њих је p53. Ретко се налази у бенигним стањима дојке. Ген p53 је лоциран на кратком краку хромозома 17. Мутације p53 гена стимулишу раст ћелије и учествују у развоју и прогресији тумора. p53 протеин има кратак полуживот и због тога се не нагомилава у ћелијама и не може се дијагностиковати имунохистохемијским техникама. Мутације p53 резултирају у протеину који је стабилан и са продуженим полуживотом. Имунохистохемијске студије су показале да је 16 до 52% тумора позитивно на p53 протеин. Хиперекспресија p53 се види у ин ситу карциномима. Лобуларни карцином је слабо, а медуларни јако реактиван на p53. Дуктална група је позитивнија од лобуларног карцинома. p53 реактивност је удружена са негативним налазом естрогенских рецептора и ниским вредностима рецептора за прогестерон. Мутације у p53 гену су рани догађаји у карциногенези јер се мутирани p53 открива у премалигним променама.

Гени чија је функција у вези са убрзавањем раста ћелија и који мутирањем омогућају трансформацију у малигне ћелије називају се онкогени. Мутација у гену доводи до стварања измењеног протеинског продукта са абнормалном функцијом која промовише малигни процес. c-erbB-2 (HER-2/neu) је онкопротеин, трансмембрански рецептор. Хиперекспресија овог протеина је удружена са повећаним растом и метастазирањем туморских ћелија и са скраћеним интервалом без знакова болести, као и релативном резистенцијом на адјувантну хемио и хормонотерапију. Код хиперекспресије c-erbB-2 (HER-2/neu, ако пацијенткиње имају позитивне ER, јавља се резистенција на тамохифен, док се код пацијенткиња са нормалном експресијом иста не развија (15).

Регулатори развојног фактора или рецептори (c-erbB-1, c-erbB-2, назван HER2/neu), соматостатин рецептор, тумор супресорни ген (p53), катепсин D, ламинин рецептор, α развојни фактор тумора не користе се рутински у клиничкој пракси (13).

### Нови прогностички фактори

Разматра се улога мамоглобина (MGB1) као специфичног маркера за туморске ћелије у циркулацији (5). Виђена је позитивна веза између позитивности MGB1 и стадијума карцинома дојке -0/3 (0%) у стадијуму 0,3/13 (23%) у стадијуму I, 6/17 (35%) у стадијуму II, 5/10 (50%) у стадијуму III, 8/11 (73%) у стадијуму IV.

Процењује се и присуство цитокератина -19 (CK-19) и густине туморских микросудова (MVD). Симултана појава високе MVD и CK-19 карактеристика је изражене ангиогенезе и дисеминиране болести (HAD). Пацијенткиње са HAD имају очекивану стопу рецидива близу 70%. Симултано присуство високе MVD и CK-19 позитивне ћелије у крви пацијенткиња са раним карциномом дојке повезана је са лошом прогнозом која не може бити побољшана стандардним хемотерапијским режимом.

### Прогностички индекси

Одређивање већег броја прогностичких фактора код пацијенткиња са карциномом дојке не ради се рутински. Комбинацијом појединачних параметара добијају се индекси на основу којих се може добити више информација о биолошком понашању сваке неоплазме.

**Nottingham Prognostic Index (NPI)** који се углавном користио у В. Британији био је употребљен први пут 1982.год (6). Заснива се на три прогностичка фактора: пречник тумора, лимфо - нодални статус и хистолошки градус. NPI се одређује формулом:

$$NPI = 0,2 \times T (cm) + N (1-3) + G (1-3)$$

T је максимални пречник у cm,

N је број и ниво метастатских нодуса:

1 = нема позитивних аксиларних лимфних нодуса,

2 = 1- 3 позитивна аксиларна лимфна нодуса или садржај нодуса интерног мамарног ланца,

3 = више од 3 позитивна аксиларна лимфна нодуса или захваћеност аксиларних и интерних мамарних лимфних нодуса и

Табела 4. - Сврставање болесница с операбилним карциномом дојке у ризичне категорије.

Прогностички фактор	Минимални/мали ризик-обавезни сви прогностички фактори	Средњи ризик -обавезни сви прогностички фактори	Велики ризик -довољан један прогностички фактор
Аксиларни лимфни чворови	Незахваћени	Незахваћени	Захваћени
Величина тумора	<= 1 cm	> = 1-2 cm	> = 2 cm
Хормонски рецептори (ER и/ или PR)	Позитивни	Позитивни	Негативни
Градус (HG и NG)	1	1 - 2	3
Старост болеснице	> = 35 година	Било која	< 35 година

Табела 5. - Процена ризика за болеснице с незахваћеним лимфним чворовима.

Прогностички фактор	Минимални/мали ризик-обавезни сви прогностички фактори	Средњи ризик -обавезни сви прогностички фактори	Велики ризик -довољан један прогностички фактор
Величина тумора	<= 1 cm	> = 1-2 cm	> = 2 cm
Хормонски рецептори (ER и/ или PR)	Позитивни	Позитивни	Негативни
Градус (HG и NG)	1	1 - 2	3
Старост болеснице	>=35 година	Било која	< 35 година

G - Elston i Ellis градус.

На основу индекса добијају се три прогностичке категорије:

- категорија 1 = низак ризик, са NPI једнаким или мањим 3, 4  
- категорија 2 = средњи ризик, са NPI између 3, 4 и 5, 4

- категорија 3 = високи ризик, са NPI преко 5, 4

**Adelaide Prognostic Index (API)** - проверава присуство једног или више неповољних прогностичких фактора: 1) пречник тумора већи од 20 мм; 2) позитивност ER код мање од 30% туморских ћелија; 3) кинетика ћелија, коришћењем Ki 67/ MIB - 1 антитела, више од 10% (7). Када се резултујући фактори ризика сумирају добијају се прогностичке категорије:

- категорија 0 = низак ризик, без фактора ризика  
- категорија 1 = низак / средњи ризик, са само једним фактором ризика  
- категорија 2 = средњи / висок ризик са два фактора ризика  
- категорија 3 = висок ризик, са три фактора ризика.

**Van Nuysov prognostički indeks (VNPI)** - одређује се код поштено оперисаних болесница с дукталним карциномом ин ситу (DCIS). Тај индекс помаже при доношењу одлуке о начину лечења DCIS које се темељи на степену диференцијације (хистолошком градусу), величини тумора и његовим ивицама.

Постоје три хистолошка градуса.

Ивице су класификоване од 1 до 3.

1 - ивица је чиста - ширине 10 или више мм

2 - ивица је чиста - ширине 1 до 9 мм

3 - ивица је захваћена, а до ивице је мање од 1 мм или је DCIS на самој ивици.

Трећа компонента индекса је величина тумора.

- пречник тумора до 1, 5 cm

- пречник тумора од 1, 6 до 4 cm

- пречник тумора од 4, 1 cm или више

**VPNI = хистолошки градус + ивице + величина тумора**

Овај индекс садржи 7 подкатегија, а резултат се креће од 3 до 9. Користе се само три :

- резултат је 3 или 4 (мала вероватноћа локалног рецидива и без зрачења)

- резултат је 5, 6 или 7 (мала вероватноћа локалног рецидива уз зрачење)

- резултат је 8 или 9 (релативно велика вероватноћа локалног рецидива и код зрачених болесника)

Сврставање болесница у прогностичке категорије на основу прогностичких фактора помаже у одбирању оптималног поступка лечења. Табеле 4 и 5.

- Минимални/мали ризик - > 90% вероватноће за 10-огодишњи период без знакова болести;

- Средњи ризик - 80-90% вероватноће за 10-огодишњи период без знакова болести;

- Велики ризик - < 70% вероватноће за 10-огодишњи период без знакова болести.

Аксиларни лимфни чворови и величина тумора одређују се патохистолошки.

## ЗАКЉУЧАК

Значај прогностичких фактора огледа се у предвиђању степена ризика од појаве локалног рецидива код пацијенткиња са карциномом дојке, као и давању валидних података о исходу болести. Постоје крајње високи и ниски ризици на основу којих се може предложити адјувантна системска терапија.

Величина тумора, статус лимфних чворова и хистолошки градус су најважнији прогностички фактори код карцинома дојке. Мамоглобин (MGB1) ген је потенцијално специфични маркер циркулишућих туморских ћелија.

Комбинацијом појединачних фактора добијају се прогностички индекси на основу којих се може добити више информација о биолошком понашању сваке неоплазме.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alberg AJ, Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drugs Aging* 2001; 18: 761-72.
2. Bass SS. et al, The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer *J Am Coll Surg.* 1999, 189:183-94.
3. Botha JL. et al, Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries, *Eur. J. Cancer* 2003; 39 : 1718 - 29.
4. Bouchardy C. et al, Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women, *J. Clin. Oncol.* 2003; 21:3580-7.
5. Cerveira N., Torres L., Rocha P. et al.: Highly sensitive detection of the MGB 1 transcript (mammaglobin) in the peripheral blood of breast cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 108: 592-5.
6. Collett K., Skjaerven R., Maehle BO.: The prognostic contribution of oestrogen and progesterone receptor status to a modified version of the Nottingham Prognostic Index. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48:19.
7. D'Eredit a G., Giardina C., Martellotta M., Natale T., Ferraresa 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; 37: 591-6.
8. Džodić R., Granić M. Dojka u: Stevović D. i sar., *Savremena administracija*, Beograd, 2000; 272-80.
9. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long - term follow up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
10. Filipović S. Karcinom dojke, U: Filipović S. *Osnovi kliničke onkologije*. prvo izdanje, Prosveta Niš, Niš, 1996; 119-123.
11. Fisher ER, Costantino J., Fisher B., Redmond C. : Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. *Cancer* 1993; 71: 41-50.
12. Jemal A. et all., *Cancer statistics, 2004.* *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
13. Karanikolić A. I sar.: Značaj prognostičkih faktora u lečenju carcinoma dojke, *Acta fac. Med. Naiss.*, 2005, N°2, 85-89.
14. Lockwood CA., Ricciardelli C., Raymond WA. et all: A simple index using video image analysis to predict disease outcome in primary breast cancer. *Int. J Cancer (Pred Oncol)* 1999; 84: 203-8.