

## BILATERALNI KARCINOM DOJKE

*Slavica Veselinović, Stojan Radić, Branislava Raičević i Anica Stanić*

Analizirana je učestalost i kliničke karakteristike žena sa bilateralnim karcinomom dojke lečenih u periodu 1996-1997. god. na Klinici za onkologiju Niš. Od 741 bolesnica sa karcinomom dojke bilateralno javljanje ustanovljeno je kod 35 (4,7%). Sinhroni tip bilateralnog karcinoma dojke registrovan je kod 15 (42,9%), dok je metahroni karcinom opisan kod 20 (58,1%). Kliničke karakteristike, starosna struktura, patohistološki status, gradus tumora i vreme preživljavanja kod bolesnica sa bilateralnim karcinomom poređeni su sa istim nalazima 35 bolesnica sa unilateralnim tumorom koji su određeni metodom slučajnog uzorka.

Prosečna starosna struktura bolesnica sa bilateralnim karcinomom dojke bila je 51,92 god, dok je u grupi sa unilateralnim karcinomom bila nešto viša 58,71 god. Analiza menopausalnog statusa, stadijuma inicijalne bolesti, patohistoloških karakteristika i histološkog gradusa nije dala signifikantne razlike u učestalosti u odnosu na bilateralni i unilateralni karcinom dojke.

Nije registrovana veća učestalost lokalnih recidiva i distalnih metastaza, a vreme preživljavanja u toku od pet godina procenja nije bilo značajno različito poređenjem ove dve grupe.

Analiza naših rezultata pokazala je nešto veću učestalost metahronog bilateralnog karcinoma dojke u odnosu na bilateralni tip tumora.

Statistički značajna razlika dobijena je u postojanju familijarne anamneze kod žena sa bilateralnim karcinomom dojke. *Acta Medica Medianae 2003; 42(1):57-61.*

*Ključne reči: bilateralni karcinom dojke, sinhroni, metahroni, učestalost, kliničke karakteristike*

Klinika za onkologiju Kliničkog centra u Nišu

*Kontakt:* Slavica Veselinović,  
Klinika za onkologiju Klinički centar — Niš  
Brace Tasković, 18000 Niš, Srbija i Crna Gora  
E-mail: [vesa@bankerinter.net](mailto:vesa@bankerinter.net)

### Uvod

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor kod žena, sa incidencijom javljanja od 1.350.000 novih slučajeva godišnje, što predstavlja 24% svih neoplazmi. On je drugi na listi uzročnika smrti prouzrokovanih kancerom i zbog toga predstavlja izuzetno važan dijagnostički i terapijski problem u onkologiji.

Bilateralni karcinom dojke predstavlja poseban klinički entitet i definiše se kao primarni karcinom obe dojke. Bilateralni tumor koji se javlja i otkriva istovremeno opisuje se kao sinhroni karcinom dojke, a u slučajevima kada se na drugoj dojci primaran tumor javlja posle izvesnog vremena, naziva se metahronim tumorom. U drugom slučaju radi se o sekundarnom primarnom tumoru, sa različitim vremenom javljanja.

Kliničke studije posvećene bilateralnom karcinomu dojke ukazuju na njegovu različitu učestalost, koja se kreće od 1% do 20% u populaciji žena sa neoplazmom dojke (1,2). Jedan od otežavajućih faktora za utvrđivanje precizne incidence bilateralnog karcinoma je i činjenica da se on može javiti i u periodu od 20 godina od pojave oboljenja jedne dojke (3,4). Autori koji su se bavili ovim problemom ukazali su na mnoge kontroverze u odnosu na incidenciju, starosnu strukturu, pa-

tohistološki nalaz, učestalost sinhronih i metahronih tumora, kao i procenu rizika za nastanak bilateralne neoplazme dojke.

Analizom bolesnica lečenih na Klinici za onkologiju Niš zbog bilateralnog karcinoma dojke namjera je da ukažemo na njihovu učestalost u našoj populaciji i na neke kliničke karakteristike koje mogu imati značaja u boljem poznavanju ovog oboljenja.

### Materijal i metode

Izvršena je retrospektivna analiza 741 bolesnica sa karcinomom dojke lečenih na Klinici za onkologiju Niš u toku 1996. i 1997. godine. Posebno je analizirano 35 slučajeva bilateralnog karcinoma, pri čemu su podeljeni u grupu sinhronih i metahronih tumora.

Analizirana je starosna struktura bolesnica sa bilateralnim karcinomom dojke, patohistološki i klinički gradus tumora, vreme javljanja metahronog tumora, vreme preživljavanja, učestalost metastaza i komparirana sa nalazima dobijenim kod 35 bolesnica sa unilateralnim karcinomom dojke koji su izdvojeni metodom slučajnog izbora.

Takođe su analizirane i komparirane i grupe sa sinhronim i metahronim bilateralnim karcinomom dojke sa ciljem da se ukaže na neke eventualne razlike i specifičnosti kod pojedinih formi oboljenja. Posebno je ukazano i na značaj mamografije u ranoj dijagnostici tumora druge dojke kog sinhronih i metahronih tumora.

U statističkoj analizi neparametrijskih vrednosti korišćen je HI-kvadrat test.

### Rezultati rada

Nakon analize istorija bolesti 741 žena sa karcinomom dojke lečenih u toku dve godine na Klinici za onkologiju u Nišu ustanovljena su 35 (4,7%) slučajeva sa bilateralnim javljanjem bolesti. Prosečna starosna struktura 35 žena sa bilateralnim karcinomom dojke bilaje 51,92 godine, u odnosu na grupu od 25 pacijentkinja sa jednostranim javljanjem, izdvojenih za analizu metodom slučajnog uzorka, 58,71 godina. Najmlađa pacijentkinja u grupi sa bilateralnim karcinomom imala je 38 godina, a najstarija 73. Evidentno je da je prosečna starosna struktura u grupi sa bilateralnim karcinomom signifikantno niža u odnosu na grupu sa jednostranim karcinomom dojke (tabela 1 i 2).

Tabela 1. Učestalost unilateralnog i bilateralnog karcinoma dojke

Vrsta karcinoma	1996. god.		1997. god.		ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Bilateralni	17	4,6	18	4,8	35	4,7
Unilateralni	351	95,4	355	95,2	706	95,3
Ukupno	368		373		741	

Grupa od 35 bolesnica sa unilateralnim karcinomom dojke, koja je izdvojena metodom slučajnog uzorka poredena je u nekim kliničkim karakteristikama sa 35 žena sa bilateralnim karcinomom. Evidentno je iz tabele 2 da je broj premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena u obe grupe približno jednak i ne ukazuje na neku statističku značajnost. Takođe i analiza stadijuma inicijalne bolesti u ove dve grupe bolesnica nije dala signifikantne razlike i pokazala je približno jednaku učestalost. Jedini parametar koji je u analizi dao statističku značajnu razliku, predstavlja učestalost familijarne dijagnoze tumora, koja je znatno češća kod osoba sa bilateralnim karcinomom dojke ( $p < 0,01$ ).

Tabela 2. Kliničke karakteristike bilateralnog i unilateralnog karcinoma dojke

	Unilateralni CA	Bilateralni CA	P
Prosečna starost	58,71	51,9	0,75
Menopauzalni status:			
Premenopauzalne	10	12	0,65
Postmenopauzalne	25	23	
Stadijum inicijalne bolesti:			
0	1	2	0,72
I	11	12	
IIA	10	8	
IIB	8	7	
IIIA	1	2	
IIIB	2	3	
IV	3	1	
Pozitivna porodična anamneza	4	10	0,01

Registrovano je 15 (42,9%) bolesnica sa sinhronim javljanjem i 25 (57,1%) sa metahronim tumorom dojke. I pored veće učestalosti metahronog karcinoma dojke u odnosu na sinhroni tumor ova razlika nije dobila i statističku potvrdu ( $p < 0,24$ ).

Tabela 3. Učestalost bilateralnog karcinoma dojke

Vrsta karcinoma	n	%	P
Sinhroni	15	42,9	$p < 0,24$
Metahroni	20	57,1	
Ukupno	35	100,0	

U toku daljih ispitivanja analiziran je način registrovanja primarnog i sekundarnog tumora, u odnosu na primenu mamografije, pri čemu su ovi rezultati prikazani na narednoj tabeli.

Tabela 4. Način otkrivanja tumora dojke

	Simultani TU		Metahroni TU	
	Prva lezija	Druga lezija	Prva lezija	Druga lezija
TU otkriven od strane bolesnice	9	5	14	12
TU otkriven pregledom	6	10	6	8

Analiza dobijenih rezultata ukazuje da je i kod sinhronog i metahronog tumora dojke nešto češće prva lezija otkrivena od strane pacijenata, ali je takođe značajan i broj prvih, a posebno drugih lezija koje su registrovane pregledom lekara, uz primenu mamografije (tabela 4).

Na narednoj tabeli prikazane su patohistološke karakteristike bilateralnog i unilateralnog karcinoma dojke (tabela 5).

Tabela 5. Patohistološke karakteristike unilateralnog i bilateralnog karcinoma dojke

Karakteristike	Unilateralni (N=35)	Bilateralni (N=35)	P
Patohistologija prvog tumora			0,75
- primarni invazivni duktalni Ca	28	27	
- primarni invazivni lobularni Ca	4	3	
- primarni mešoviti Ca	0	1	
- duktalni Ca in situ	3	4	
Histološki gradus tumora			0,65
I - dobro diferenciran	4	2	
II - umereno diferenciran	17	16	
III - loše diferenciran	14	17	
Limfovaskularno zahvatanje	11	13	0,75

Iz prethodne tabele je evidentno da je u obe grupe bolesnica najveća učestalost primarnog invazivnog duktalnog i lobularnog karcinoma, dok je umereno diferencirani i loše diferencirani histološki gradus tumora bio najčešće zastupljen. Poređenjem patohistoloških karakteristika kod pacijenata sa bilateralnim i unilateralnim karcinomom dojke nisu dobijene značajne statističke razlike.

Posebno interesovanje u okviru našeg ispitivanja obratili smo na sličnost, odnosno razliku u patohistološkim nalazima kod pacijenata sa bilateralnim karcinomom dojke (tabela 6).

Tabela 6. Patohistološke karakteristike sinhronih i metahronih karcinoma dojke

Karakteristike	Sinhroni Ca n=15	Metahroni Ca n=20
Različita	7/15	11/20
Ista	8/15	14/20
Invazivni duktalni Ca	7/8	11/14
Invazivni lobularni Ca	1/8	3/14

Iz prethodne tabele uočljivo je da je u grupi od petnaest bolesnica sa sinhronim karcinomom dojke različiti patohistološki nalaz registrovan kod 7, a isti nalaz kod osam bolesnica. U grupi sa metahronim tumorom u četrnaest slučajeva je ustanovljena ista patohistološka dijagnoza, dok je u 11 bila različita.

Posebna analiza bolesnica sa istom patohistološkom slikom pokazala je da je invazivni duktalni karcinom registrovan kao najčešći u obe grupe bolesnica.

Predmet analize dobijenih rezultata obuhvatio je i učestalost lokalnih recidiva i distalnih metastaza, bolesnica sa unilateralnim i bilateralnim karcinomom dojke u periodu od pet godina praćenja. Ovi rezultati prikazani su na tabeli 7.

Tabela 7. Učestalost metastaza kod bolesnica sa bilateralnim i unilateralnim karcinomom dojke

	Unilateralni Ca n(%)	Bilateralni Ca n(%)	P
Lokalni recidiv	1(2,8)	3(8,5)	0,12
Udaljenje metastaze	5(14,2)	7(20)	0,42

I pored nešto veće učestalosti lokalnih recidiva i broja distalnih metastaza u grupi sa bilateralnim karcinomom dojke, ova razlika u odnosu na grupu sa jednostranim javljanjem oboljenja nije dala statistički značajnu razliku.

Vreme preživljavanja u periodu od pet godina praćenja ispitivanih bolesnica u poređenju sa stadijumom bolesti predstavljalo je vrlo važan parametar u analizi i prikazano je na tabeli 8.

Tabela 8. Preživljavanje pacijenata sa karcinomom dojke u periodu od pet godina

Stadijum bolesti	Unilateralni Ca n(%)	Bilateralni Ca n(%)
0	0(100)	0(100)
I,IIA	33(94,3)	32(91,4)
IIB, IIIA,IIIB,IV	31(88)	31(85,7)

Ispitivanje preživljavanja bolesnica u periodu od pet godina u odnosu na stadijum inicijalnog tumora, nije pokazalo značajno lošiju prognozu u preživljavanju kod bolesnica sa bilateralnim karcinomom dojke.

## Diskusija

Karcinom dojke predstavlja važan klinički entitet u onkologiji, jer je ova vrsta karcinoma jedan od najčešćih malignih karcinoma kod žena, sa najvećim procentom mortaliteta u populaciji. O bilateralnom karcinomom dojke nema veliki broj radova u našoj literaturi, zbog čega smo smatrali da će analiza naših bolesnica i njihovih najvažnijih kliničkih karakteristika, predstavljati doprinos u poznavanju ovog oboljenja.

Učestalost bilateralnog karcinoma je podatak koji se razlikuje u literaturi u zavisnosti od autora i kreće se od 1 do 20 % u odnosu na ukupan broj karcinoma dojke (5). U toku šestogodišnje analize bolesnica sa karcinomom dojke Senofsky (6) registruje 6,65% bilateralnog karcinoma dojke. U grupi od 976 bolesnica sa karcinomom dojke Howard (7) registruje 35 (3,6%) sa bilateralnim karcinomom dojke, a Robbins (3) registruje incidencu bilateralnog karcinoma dojke od 6,2%. Učestalost bilateralnog karcinoma dojke u našoj grupi u periodu 1996-1997. godine, od 4,7% ukazuje da broj bilateralnih karcinoma u našoj populaciji ne ukazuje neku tendenciju povećanja u odnosu na rezultate dobijene u drugim studijama.

Sto se tiče incidence sinhronih i metahronih bilateralnih karcinoma dojke, većina autora ukazuje na nešto veću učestalost metahronog tumora, objašnjavajući pri tome da se različiti podaci mogu dobiti i u zavisnosti od dužine praćenja bolesnika (6). U našoj grupi od 35 žena sa bilateralnim karcinomom dojke registrovan je takođe veći broj metahronih tumora 20 (51,7%), ali ova učestalost nije bila statistički značajna u odnosu na broj sinhronih tumora.

Kod sinhronih i metahronih karcinoma dojke u većini slučajeva je u obe dojke registrovan isti patohistološki tip tumora i to najčešće invazivni duktalni i lobularni karcinom. Posebno značajan podatak je da je primarni invazivni duktalni karcinom najčešći patohistološki tip tumora i u slučaju bilateralnog, ali i unilateralnog karcinoma dojke. Kada je u pitanju analiza histološkog gradusa tumora, najčešće je u obe grupe zastupljen umereno i loše diferencijovan tip tumora. Slične rezultate analizom svojih bolesnica dobijaju i Brenne (9).

Iskustva nekih autora (7) ukazuju da je u njihovoj seriji od 70 bilateralnih karcinoma dojke u 62% slučajeva bolesnica sama otkrila svoj prvi tumor, ali da je detaljan pregled lekara uz korišćenje mamografije u 65% registrovao tumor druge dojke i to mnogo češće u sinhronom tipu tumora. S obzirom na to da je tumor druge dojke, bez obzira na to da li je u pitanju sinhroni ili metahroni tip, uglavnom manji, njegovo rano otkrivanje ima veliki značaj. U našoj grupi značaj detaljnog pregleda druge dojke, uz primenu mamografije, pokazao se izuzetan u registrovanju druge lezije i u sinhronom i metahronom tipu bolesti.

Analiza nekih značajnih kliničkih karakteristika, kroz poređenje bolesnica sa bilateralnim i unilateralnim karcinomom, dala je rezultate koji se uglavnom i prikazuju u rezultatima nekih autora koji su se bavili ovim problemom (1,3,8). Nije registrovana značajna razlika u patohistološkoj slici i učestalosti određenog histološkog tipa tumora između ove dve grupe. Učestalost lokalnog recidiva i broj udaljenih metastaza bio je

nešto veći u grupi sa bilateralnim karcinomom, ali nije dobio statističku potvrdu.

Većina autora se slaže da je period preživljavanja pacijenata sa bilateralnim karcinomom dojke nešto kraći u odnosu na bolesnice sa unilateralnim karcinomom.

Nakon desetogodišnjeg praćenja Brenne (9) registruje procenat preživljavanja u grupi sa unilateralnim karcinomom od 83, dok je u grupi sa bilateralnom bolešću ovaj procenat bio 73.1 pored toga što ova razlika nije bila statistički signifikantna, ona je prisutna u većini studija. U našem istraživanju, period praćenja je bio pet godina, pri čemu je procenat preživljavanja primarno zavisio od gradusa tumora, a manje od bilateralnosti.

Značajno pitanje koje se vezuje za pojavu bilateralnog karcinoma dojke je postojanje nasledne komponente kod ovih bolesnica i mogućnost eventualnog predviđanja pojave oboljenja. Rizik za pojavu karcinoma dojke u narednoj generaciji je višestruko veći ukoliko postoji prethodna familijarna dijagnoza bilateralnog karcinoma dojke (5). I naši rezultati pokazuju da je u grupi sa bilateralnim karcinomom signifikantno veći broj bolesnica sa familijarnom dijagnozom karcinoma dojke. Najnovija istraživanja ukazuju na veliki značaj genetskih ispitivanja, posebno mutacija p53 antigena, kao markera zarano dijagnozu bilateralnog karcinoma dojke. Janschek et al. (2001) nakon analize kod 33 pacijenata sa bilateralnim karcinomom dojke registruje p53 mutaciju kod 15. Dalja genetska ispitivanja otvaraju

mogućnost dobijanja odgovora na mnoga pitanja, a praćenje ovih bolesnica i detaljno poznavanje njihovih kliničkih karakteristika omogućuje nam njihovu ranu dijagnostiku, a samim tim i uspješnije lečenje.

### Zaključak

Nakon analize kliničko epidemioloških karakteristika bolesnica sa bilateralnim karcinomom dojke možemo zaključiti da se oni nešto češće javljaju kod postmenopausalnih žena, ali nešto mlađe starosne dobi u odnosu na grupu sa jednostranim karcinomom dojke.

Nije registrovana statistički signifikantna razlika u odnosu na patohistološki tip i gradus tumora između bilateralnog i unilateralnog karcinoma dojke.

Dominantna klinička karakteristika bolesnica sa bilateralnim karcinomom dojke je pozitivna familijarna dijagnoza koja potvrđuje i rezultate drugih autora da genetski faktor ima važnu ulogu u pojavi ovog oboljenja.

Veliki značaj u ranoj dijagnozi bilateralnog karcinoma dojke ima detaljan pregled druge dojke, posebno metodom mamografije, jer u velikom broju slučajeva omogućuje ranu dijagnozu i sinhronih i metahronih tumora.

Učestalost lokalnih recidiva, udaljenih metastaza i vreme preživljavanja u toku petogodišnjeg praćenja bolesnica sa bilateralnim karcinomom dojke nije signifikantno različita u odnosu na bolesnice sa unilateralnim oboljenjem.

### Literatura

1. Adair F, Berg J, Joubert L, Robinson G. Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 1974; 33:1145-50.
2. Maculotti L, Gandini F, Pradella P. Bilateral breast carcinoma. 12 years experience. *Minerva Chir* 1996; 51:33-7.
3. Robbins GF, Berg JW. Bilateral primary breast cancer: A prospective clinico-pathologic study. *Cancer* 1964; 17:1501-27.
4. Gregory M. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer* 1986; 57:597-603.
5. Janschek E. Contralateral breast cancer: molecular differentiation between metastasis and second primary cancer. *Breast cancer research and treatment* 1989; 67:1-8.
6. Senofsky GM. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients for primary breast cancer? *Cancer* 1986; 57:597-603
7. Howard J, Robson G, Irving S, McIlveen S. Bilateral primary breast cancer. *JAMA* 1976; 236:278-83.
8. Lisa A. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer* 2000; 91: 1845-54.
9. Brenne H. Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. *Cancer* 1986; 72, 3629-35.

## BILATERAL BREAST CANCER

Slavica Veselinović, Stojan Radić, Branislava Raičević and Anica Stanić

Incidence and clinical characteristics of women with bilateral breast cancer treated in the period 1996-1997 at the Clinic of Oncology in Nish were analyzed. Out of 741 patients with breast cancer, bilateral disease was observed in 35 (4.7%) cases. Synchronous bilateral breast cancer type was registered in 15 (42.9%), while metachronous cancer occurred in 20 (58.1%) cases. Clinical characteristics, age distribution, histopathologic status, tumour grade and survival in patients with bilateral cancer were compared with the appropriate findings in 35 randomly chosen patients with unilateral tumour.

Average age structure of bilateral breast cancer patients was 51.92 years, while the appropriate value in unilateral cancer group was somewhat higher, 58.71 years of age. Analyses of the menopausal status, stage of initial disease, histopathologic features and histologic grade have not indicated significant differences in frequency regarding unilaterality and bilaterality of breast cancer.

Local relapses and distant metastases were not different either. Five-year survival was not significantly different in these two groups too.

The analysis of our results demonstrated slightly higher frequency of metachronous bilateral breast cancer compared to bilateral tumour type.

Statistically significant difference was observed for the factor of familial patient history in women with bilateral breast cancer. *Acta Medica Medianae*, 2003; 42(1):57-61.

**Key words:** *bilateral. breast cancer, synchronous, metachronous, frequency, clinical characteristics*