

DOI: 10.5937/halo28-40727

UDC: 618.19-006-06

618.19-005.1-083

Čolaković N. & Petričević S.,  
Krvarenje iz tumora dojke kao hitno  
stanje u medicini  
Halo 194. 2022; 28(3):76-81.

Rad primljen: 18.10.2022.

Prihvaćen: 23.12.2022.

**Korespondencija:**

Simona Petričević  
Dr Žorža Matea bb, 11080 Zemun  
011/3010777  
0637118411  
simona.petricevic.@gmail.com

## PREGLEDNI RAD

**KRVARENJE IZ TUMORA DOJKE KAO  
HITNO STANJE U MEDICINI***Nataša ČOLAKOVIĆ<sup>1,2</sup>, Simona PETRIČEVIĆ<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Odeljenje onkološke hirurgije, KBC „Bežanijska kosa“, Beograd,<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu**SAŽETAK**

**Uvod:** Karcinom dojke je najčešće maligno oboljenje kod žena. Godišnje oboli oko milion žena u svetu, sa kontinuiranim porastom incidence. Zahvaljujući napretku dijagnostike, uvođenju skrininga, hirurškom i onkološkom lečenju, karcinom dojke predstavlja dobro kontrolisanu bolest, a neretko i potpuno izlečivu. Međutim, još uvek se u kliničkoj praksi srećemo sa lokalno uznapredovalim oblicima ovog maligniteta. Česta komplikacija takvih ulcerisanih tumora je krvarenje koje predstavlja životno ugrožavajuće hitno stanje i koje se u najvećem broju slučajeva mora rešavati palijativnom hirurškom intervencijom.

**Cilj rada:** Upoznati specijaliste urgentne medicine i lekare drugih specijalnosti sa opisanom komplikacijom, kako bi takve pacijente pravovremeno i na odgovarajući način zbrinuli.

**Metod rada:** Pretražena je PubMed baza podataka i GoogleScholar i pronađeni su relevantni članci prema određenim ključnim rečima.

**Zaključak:** Prepoznavanje krvarenja kao komplikacije i adekvatan hirurški tretman dovode do produžavanja preživljavanja i popravljavanja kvaliteta života, čak i kada se radi i o bolesniku u terminalnom stadijumu maligne bolesti.

**Ključne reči:** urgentna stanja; karcinom dojke; krvarenje; terapija;

**UVOD**

Karcinom dojke se može javiti kod oba pola, ali je mnogo češći kod žena. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma dojke su se povećale, a broj smrtnih slučajeva povezanih sa ovom bolešću je u stalnom opadanju zahvaljujući ranijem otkrivanju, novom individualnom pristupu lečenju i boljem razumevanju prirode bolesti [1].

U svetu je u 2020. godini bilo 2,3 miliona žena sa dijagnozom karcinoma dojke i 685.000 smrtnih slučajeva povezanih sa ovom bolešću [2]. Do kraja 2020. godine bilo je 7,8 miliona žena kojima je dijagnostikovao karcinom dojke u prethodnih 5 godina, što ga čini najrasprostranjenijim karcinomom na svetu [2]. U istoj godini u Evropi je registrovano više od pola miliona novoobolelih slučajeva i skoro 142.000 umrlih žena od karcinoma dojke [3]. Karcinom dojke se javlja širom sveta kod žena u bilo kom uzrastu nakon puberteta, ali sa sve većom stopom oboljevanja u kasnijem životnom dobu [2].

U Srbiji je karcinom dojke kod žena vodeći maligni tumor u oboljevanju i umiranju i jedan od vodećih uzroka prevremene smrti. Meren godinama izgubljenog života, karcinom dojke je na trećem mestu kao uzrok smrti kod žena starosti između 45. i 64. godine života, posle cerebrovaskularnih bolesti i ishemijske

bolesti srca [3]. Nažalost, kod velikog broja žena u našoj zemlji karcinom dojke se otkrije kasno. U Srbiji istraživanja su pokazala da je kod manje od trećine žena [28,4%] dijagnostikovao maligni tumor koji je manji od 2 cm i lokalizovan samo u tkivu dojke, a da je kod skoro 50% žena njegova veličina bila preko 2 cm, sa već postojećim regionalnim ili udaljenim metastazama [3]. Ovo predstavlja jedan od razloga visoke smrtnosti žena obolelih od ove bolesti u Srbiji. Stoga, jedina efikasna mera za smanjenje stope umiranja od karcinoma dojke je njegovo rano otkrivanje, odnosno sekundarna prevencija [3,4].

Karcinom dojke se najčešće manifestuje palpabilnom tumefakcijom u dojci. Međutim, simptomi mogu varirati u zavisnosti od specifičnog tipa raka dojke. Prvi simptom karcinoma može biti i pojava iscedka iz bradavice, otok, bol i crvenilo dojke, kao i retrakcija bradavice. [5]. Krvarenje iz tumora dojke je retko i karakteristika je lokalno uznapredovale bolesti [6].

Uvođenje skrininga i usavršavanje dijagnostičkih procedura doprinelo je otkrivanju bolesti u ranijoj fazi kada je mogućnost izlečenja veća. Uz razvoj novih citotoksičnih lekova kontrola bolesti pa i izlečenje su mogući i kod lokoregionalno proširene bolesti [7]. U nerazvijenim i zemljama u razvoju, neretko se sreću lokalno

uznapredovali oblici karcinoma dojke.

Kako se radi o odmaklom stadijumu bolesti postoje dve grupe pacijenta kod kojih se ova komplikacija javlja. Prvu grupu čine pacijenti koje dugi niz godina znaju za postojanje neoplazme, ali se iz nekog razloga nisu javili lekaru. Faktori koji dovode do ovog stanja su različiti: stepen obrazovanja, kulturološki, verski ili lični afiniteti obolelih. U drugoj grupi se nalaze pacijenti kod kojih nije postignuta lokalna kontrola bolesti iako su na specifičnom onkološkom tretmanu. Povremeno se vidja progresija tumora i pored primenjene specifične onkološke terapije, pa može doći do pojave ulceracija na tumoru i posledičnog obilnog krvarenja.

## KRVARENJE

Krvarenje predstavlja zaživotno isticanje krvi iz krvnog suda. Krvarenje je česta komplikacija kod onkoloških pacijenata. Prema literaturi oko 10% onkoloških pacijenata će doživeti bar jednu epizodu krvarenja [8].

Razlozi koji dovode do krvarenja su podeljeni u nekoliko grupa:

1. Lokalna tumorska invazija
2. Tumorska angiogeneza- neoangiogeneza
3. Posledica onkološkog tretmana
4. Lekovi

Krvarenje kod tumora dojke je retko i vidja se skoro izolovano kod zapuštenih ulcerisanih slučajeva. Prema VIII ediciji pTNM klasifikacije karcinoma dojke ulcerisani karcinomi dojke pripadaju T4b i T4c stadijumu kod kojih postoji infiltracija kože (tabela 1).

Tabela 1. TNM klasifikacija karcinoma dojke

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget disease not associated with invasive carcinoma or DCIS
T1	Tumor size ≤ 20 mm
T1mi	Tumor size ≤ 1 mm
T1a	Tumor size > 1 mm but ≤ 5 mm
T1b	Tumor size > 5 mm but ≤ 10 mm
T1c	Tumor size > 10 mm but ≤ 20 mm
T2	Tumor size > 20 mm but ≤ 50 mm
T3	Tumor size > 50 mm
T4	Tumor with direct extension to the chest wall and/or the skin with macroscopic changes
T4a	Tumor with chest wall invasion
T4b	Tumor with macroscopic skin changes including ulceration and/or satellite skin nodules and/or edema
T4c	Tumor with criteria of both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

Krvarenje iz karcinoma dojke je spoljašnje krvarenje i uslovljeno je lokalnom tumorskom invazijom i neoangiogenezom (slika 1).



Slika 1. Ulcerisani karcinom dojke

Karakteristika malignih tumora je infiltrativni rast i lokalna tumorska invazija i destrukcija okolnog tkiva. Invazija krvnih sudova dojke direktno vodi do krvarenja, a obim krvarenja direktno zavisi od kalibra krvnog suda koji je zahvaćen.

Neoangiogeneza predstavlja formiranje novih krvnih sudova u tumorskom tkivu. Na taj način se doprema kiseonik i druge nutritivne supstance koje obezbeđuju metaboličke potrebe neophodne za rast novostvorenog tkiva. Ovaj proces se normalno odvija i kod zdravih osoba i neophodan je za rast i razvoj organizma, za zarastanje rana i stvaranje granulacionog tkiva kada se naziva angiogenezom. Angiogeneza je u fiziološkom smislu, strogo kontrolisan proces koji uključuje proliferaciju endotelnih ćelija kapilara i naknadno uobličavanje u tubularne formacije, tj u krvne sudove. Neoangiogeneza omogućava razvoj, rast i metastaziranje karcinoma [9].

Do sada je više različitih proteina identifikovano kao angiogeni aktivatori, uključujući faktor rasta vaskularnog endotela [VEGF], osnovni faktor rasta fibroblasta [bFGF], angiogenin, transformišući faktor rasta [TGF]-a, TGF-b, faktor nekroze tumora [TNF]. -a, faktor rasta endotela koji potiče od trombocita, faktor stimulacije kolonije granulocita, faktor rasta placente, interleukin-8, faktor rasta hepatocita i epidermalni faktor rasta. VEGF je moćan angiogen u normalnim tkivima, a kao takav je identifikovan i u tkivu malignih tumora. Pod uticajem određenih citokina i drugih faktora rasta, dolazi do ekspresije VEGF u kanceroznom tkivu, kao i u okolnoj stromi. Snažan angiogeni potencijal predstavlja i hipoksija, koja je rezultat povećanja udaljenosti između rastućih tumorskih ćelija i kapilara ili zbog neefikasnosti novostvorenih krvnih sudova.

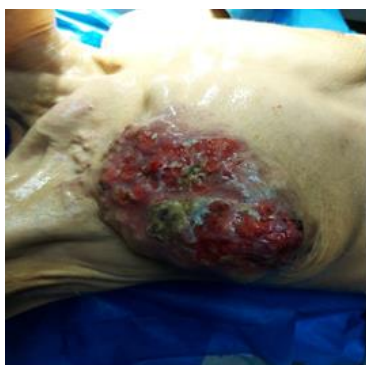
Hipoksija indukuje ekspresiju VEGF-a i njegovog receptora preko faktora-1a koji izaziva hipoksiju [HIF-1a]. Tumorske ćelije proizvode VEGF, a zatim ga izlučuju u okolno tkivo. Kontakt između tumorske i endotelne ćelije dovodi do vezivanja za receptore na spoljnoj površini endotelne ćelije. Vezivanje VEGF-a za njegov receptor aktivira relejne proteine koji prenose signal u jedro endotelne ćelije.

Nuklearni signal podstiče grupu gena da naprave proizvode potrebne za rast novih endotelnih ćelija. Endotelne ćelije aktivirane VEGF-om proizvode matriks metaloproteinaze [MMP]. MMP razlažu ekstracelularni matriks koji ispunjava prostore između ćelija i napravljen je od proteina i polisaharida. Ovaj matriks dozvoljava migraciju endotelnih ćelija. Endotelne ćelije počinju da se dele dok migriraju u okolna tkiva. Ubrzo se organizuju u šuplje cevi koje postepeno evoluiraju u zrelu mrežu krvnih sudova uz pomoć faktora adhezije, kao što je integrin a ili b. Novoformirani krvni sudovi treba da se stabilizuju ili sazrevaju. Angiotenzin-1, -2 i njihov receptor Tie-2 mogu stabilizovati i upravljati vaskularnim rastom [10].

Na taj način novostvorena meža krvnih sudova omogućava ishranu tumorskog tkiva što omogućava dalje napredovanje malignog procesa. Međutim, efikasna cirkulacija zavisi od uređene podele vaskularnog stabla na arterije, arteriole, kapilare, venule i vene. Obzirom da je kod neoangiogeneze stalno prisutna proangiogena signalizacija u tumoru, novoformirana vaskularna mreža ne može da isprati proces sazrevanja i grananja na arteriole, kapilare i venule. Kalibar ovakvih krvnih sudova može biti izrazito heterogen, a protok krvi kroz tako loše organizovane i deformisane sudove je neravnomeran. Ovo može dovesti do neujednačenog protoka krvi unutar tumorskog parenhima, što dovodi do pojave područja sa upornom ili intermitentnom hipoksijom, što dalje vodi u začarani krug hipoksije i stimulacije angiogeneze. Pored defekata strukture vaskularne mreže dolazi do poremećaja i integriteta novonastalih krvnih sudova. Periciti se generalno delimično odvajaju od endotelnih ćelija u tumorskim sudovima, a bazalna membrana je neravnomerno raspoređena, što dovodi do povećane krhkosti sudova i rizika od krvarenja [11].

Antikoagulantni lekovi koji se često koriste kod onkoloških pacijenata ne mogu direktno dovesti do krvarenja iz ulcerisanog karcinoma dojke, ali mogu povećati obim krvarenja ukoliko do njega dodje i otežati uspostavljanje hemostaze. [12,13]

Radioterapija i hemioterapija deluju na ćelije sa brzom deobom i dovode se u vezu sa digestivnim, respiratornim i urogenitalnim traktom. Međutim, neuspeh sprovedene terapije, dovodi do progresije nalaza i vodi ka ulceraciji i krvarenju [14,15] (slika 2).



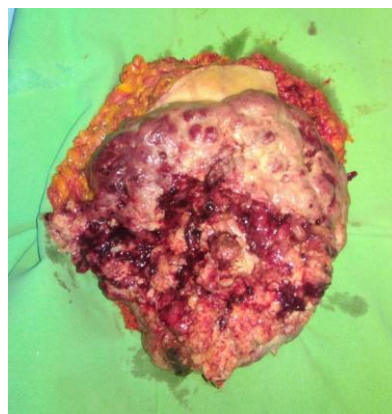
Slika 2. Krvareći tumor dojke

## Lečenje

Ekipe službe hitne pomoći se često prve sreću sa hitnim stanjima u onkologiji, tako i sa krvarenjem iz ulcerisanog tumora dojke [16]. Pored prepoznavanja ove komplikacije, stabilizacije vitalnih parametara, pružanje prve pomoći podrazumeva i zaustavljanje krvarenja nekom od metoda privremene hemostaze (kompresivni zavoj) i transport pacijenta u ustanovu specijalizovanu za lečenje karcinoma dojke [17].

Po hospitalizaciji pacijenta i pristizanja osnovnih laboratorijskim pretraga (kompletne krvne slike, biohemijskih analiza, koagulacionog statusa i krvne grupe) pristupa se palijativnom operativnom lečenju. Nadoknada krvi i krvnih derivata se može sprovesti preoperativno, intraoperativno i postoperativno, u zavisnosti od stepena iskrvarenja. Krvareći karcinom dojke zahteva operativno lečenje, a obim operacije zavisi od veličine tumora i zahvaćenosti okolnih struktura, a hitnost operativnog lečenja od obima krvarenja i opšteg stanja pacijenta.

U KBC „Bežanijska kosa“ je u periodu od 2010.-2020.god. operisano 16 žena zbog krvarenja iz ulcerisanih tumora dojke. Četiri pacijentkinje su inicijalno zbrinute od strane lekarske ekipe SHP i transportovane u našu ustanovu. Pet pacijentkinja je upućeno od strane interniste zbog nekog oblika anemije, a dve su se bolesnice samoinicijativno javile onkohirurgu. Četiri pacijentkinje su upućene od strane medikalnog onkologa, jer su krvarenje prijavile u toku sprovedena specifične onkološke terapije, a jedna je hitno primljena nakon biopsije tumora i nemogućnosti uspostavljanja hemostaze. Sve pacijentkinje su podvrgnute hitnom operativnom lečenju. Kod njih 11 je uradjena mastektomija iz komfora, kod 3 tumorektomija, a kod 2 široka ekscizija tumora sa resekcijom velikog grudnog mišića (slika 3).



Slika 3. Ekscidirani ulcerisani tumor dojke

Nakon perioda oporavka nastavile su sa specifičnim onkološkim lečenjem. Registrovan je povećan broj pacijentkinja sa krvarenjem iz ulcerisanog karcinoma dojke nakon epidemije izazvane Covid 19 virusom. U toku godinu dana u našoj ustanovi su operisane tri pacijentkinje. Ovaj podatak se može objasniti činjenicom da je veliki broj zdravstvenih ustanova bio angažovan u lečenju pacijenata sa Covid 19 infekcijom, kao i strahom pacijentkinja da bi boravkom u bolnici bile u većem riziku od infekcije [18].

## ZAKLJUČAK

Krvareći karcinom dojke je težak oblik lokalno uznapredovale bolesti, koji se retko sreće u kliničkoj praksi. Neoangiogeneza je ključni proces za proliferaciju tumorskog tkiva. Pored toga što dovodi do ekspanzije tumora, predstavlja ciljno mesto za delovanje citoskičnih lekova, kojima se unapređuje lečenje karcinoma dojke. Savremena onkološka terapija podrazumeva supstance koje deluju antagonistički na sam proces neoangiogeneze. Na taj način, ne samo da smanjuju patološku vaskularizaciju, nego i volumen samog tumora, koji ostaje bez nutritivnih elemenata i kiseonika. Međutim, pojedine tumorske ćelije pronalaze načine da izbegnu delovanje ovih lekova. Kako se onkološki tretman sprovodi prema usvojenim protokolima, a ne prema individualnoj tipizaciji tumora, neretko se vidja progresija tumora i pored primenjene terapije. Rast koji vodi ka egzulceraciji i krvarenju predstavlja urgentno stanje u medicini, koje mora biti odmah prepoznato i adekvatno zbrinuto, do transporta u hiruršku ustanovu. Operacija predstavlja metodu trajne hemostaze, kojom se ova komplikacija definitivno rešava. Hitno operativno lečenje direktno smanjuje mortalitet, a pored toga i poboljšava kvalitet života pacijenta, čak i kod terminalno obolelih.

**Sukob interesa:** autori izjavljuju da nema sukoba interesa.

## LITERATURA:

1. Mayo Foundation for Medical Education and Research [MFMER]. Breast Cancer. 2022. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>
2. World Health Organization. Breast Cancer. 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/breast-cancer#:~:text=a%20breast%20lump%20or%20thickening,abnormal%20nipple%20discharge>
3. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Oktobar - međunarodni mesec borbe protiv raka dojke. 2021.

Dostupno na:

<https://www.batut.org.rs/index.php?content=2279>

4. Anđelković M, Djordjević AB, Miljković EA, Javorac D, Čolaković N, Oprić S, et al. Cadmium tissue level in women diagnosed with breast cancer - A case control study. *Environ Res.* 2021Aug;199:111300. doi:10.1016/j.envres.2021.111300. Epub 2021 May 18. PMID: 34015299.
5. Cancer Treatment Centers of America [CTCA]. What are the signs and symptoms of breast cancer? 2022. Dostupno na: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/symptoms>
6. Stephens F, Harker GS, Crea P, Roberts B, Hambly C. Intra-arterial chemotherapy as basal treatment in advanced and fungating primary breast cancer. *The Lancet* 1980; Aug 30;316[8192]:435-8.
7. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010 Apr 7;102(7):456-63. doi:10.1093/jnci/djq029. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20220104; PMCID: PMC3298957.
8. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Annals of palliative medicine* 2017; Dec 18;7[2]:265-73.
9. Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23[8]:1782-90.
10. Naoyo N, Hirohisa Y, Takashi N, Toshiharu K, Masamichi K. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2[3]:213-9.
11. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2020; May;77[9]:1745-70.
12. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood* 2019; Jan 31;133(5):425-435. doi: 10.1182/blood-2018-06-820746. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559261.
13. McMahan P, Reichman M, Dodelzon K. Bleeding risk after percutaneous breast needle biopsy in patients on anticoagulation therapy. *Clin Imaging* 2021;Feb;70:114-117. doi:10.1016/j.clinimag.2020.09.014. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33157367.
14. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD000563. doi:10.1002/14651858.CD000563.pub4. Update in: *CochraneDatabaseSyst Rev.*2009;(3):CD000563.PMID: 19160183.

15. Zdravkovic D, Petricevic S, Toskovic B. Influence of different response after neoadjuvant chemotherapy on time of surgery in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2021;May;187(1):299. doi: 10.1007/s10549-021-06161-3. Epub 2021 Mar. PMID: 33661438.
16. Čolaković N, Čolaković G. Dijagnostika i terapija urgentnih stanja kod onkoloških bolesnika. *Halo* 194. 2018;24(2):126-36. doi: 10.5937/Halo1802126C
17. Firmino F, Villela-Castro DL, Santos JD, Conceição de Gouveia Santos VL. Topical Management of Bleeding From Malignant Wounds Caused by Breast Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2021 Jun;61(6):1278-1286. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.10.020. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33096218.
18. Milenkovic M, Hadzibegovic A, Kovac M, Jovanovic B, Stanisavljevic J, Djikic M, et al. D-dimer, CRP, PCT, and IL-6 Levels at Admission to ICU Can Predict In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Oxid Med Cell Longev* 2022; Feb 28;2022:8997709. doi: 10.1155/2022/8997709. PMID: 35237386; PMCID: PMC8884120.

## REVIEW ARTICLE

**BREAST CANCER HAEMORRHAGE AS A MEDICAL EMERGENCY***Nataša ČOLAKOVIĆ<sup>1,2</sup>, Simona PETRIČEVIĆ<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, UHMC Bezanijska kosa, Belgrade, Serbia<sup>2</sup>The University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia**Abstract**

**Introduction:** Breast cancer is the most common form of malignancy in women. It affects about one million women worldwide every year and the incidence continues to rise. As a result of the introduction of screening procedures into everyday practice, advanced diagnostic procedures, and modern surgical and oncological treatment, breast cancer is nowadays a well-controlled disease, often completely curable. However, in clinical practice, we do still encounter locally advanced forms of breast cancer with bleeding as a frequent complication of ulcerated tumours. This is a life-threatening emergency that in most cases must be corrected with palliative surgical procedures.

**The objective:** To present the complication of haemorrhage in breast cancer patients to emergency medicine specialists and other doctors, to help them recognise and treat such patients appropriately.

**Methodology:** The PubMed database and Google Scholar were searched for relevant articles based on specific keywords.

**Conclusion:** Recognising haemorrhage as a complication of breast cancer and providing adequate and timely surgical treatment significantly improves the rate of survival and quality of life even in patients with terminal cancer.

**Key words:** emergency; breast cancer; bleeding;