

Ljiljana Vasić<sup>1</sup>

# PODSEĆANJE NA BORBU ZA UVOĐENJE KONTROLISANIH KLINIČKIH STUDIJA U CILJU OPTIMALNOG IZBORA HIRURŠKOG LEČENJA KARCINOMA DOJKE

Primljen/Received: 07. 02. 2012. god.

Prihvaćen/Accepted: 08. 03. 2012. god.

**Sažetak:** Cilj ovog rada je prikaz rasprave unutar stručne, medicinske javnosti u cilju uvođenja sofisticiranijih statističkih proračuna za procenu najbolje hirurške tehnike u lečenju karcinoma dojke. Sa druge strane, zagovornici Halstedove radikalne mastektomije, naviknuti da odluke o načinu lečenja donose na osnovu ličnog iskustva, pozivali su se na argument da bi uvođenje randomizovanih kliničkih, kontrolisanih studija žrtvovalo ljudske živote, a dokazale bi ono što se već zna. Prikazom rasprave suprotstavljenih strana u cilju dokazivanja superiornosti njihovih metodologija, ovaj rad demonstrira korišćenje veštine ubeđivanja u formiranju naučnog saznanja. Radikalna mastektomija postala je simbol načina nekadašnjeg sticanja znanja hirurgu u savladavanju veština. Rasprava o randomizovanim kontrolisanim studijama za radikalnu mastektomiju, izbacila je na površinu iskrene razloge neslaganja suprotstavljenih metodologija. Protivljenje randomizovanim kontrolisanim studijama neraskidivo je bilo vezano sa pitanjima prestiža i profesionalizma. Dilemu je konačno rešio hirurg Bernard Fišer — razvio je biološki zasnovanu drugu hipotezu, da se ćelije karcinoma dojke šire sistemski kroz telo vrlo rano u toku razvoja bolesti. Fišerova teorija je objasnila zašto lokalno agresivna hirurška operacija ima malog uticaja na ukupno preživljavanje. Kombinovanjem randomizovanih kliničkih studija prikaza slučaja i laboratorijskih saznanja ubedila je Fišera da radikalna mastektomija više nije potrebna. Konačno, Fišer je uspešno promovisao tip statističke informacije — podatak iz ran-

domizovanih kontrolisanih studija — koja je bila neophodna u cilju prikaza vrednosti određene terapijske procedure. Eksponencijalni rast kontrolisanih kliničkih studija zahtevao je uvođenje koncepta medicine zasnovane na dokazima, kao vodećeg principa u razvoju preporuka za izbor u lečenju.

**Ključne reči:** dojka, lečenje, radikalna mastektomija, randomizovane kontrolisane studije, medicina zasnovana na dokazima.

## UVOD

Od kraja XIX veka, pa sve do sedamdesetih godina XX veka, širom sveta, hirurška metoda, kao izbor lečenja obolelih od karcinoma dojke, bila je radikalna mastektomija (1). Nju je prvi uveo u onkološku hirurgiju Vilijem Halsted (William Halsted). Radikalna resekcija podrazumevala je široko uklanjanje kože oko dojke sa kompletnim uklanjanjem velikog i malog grudnog mišića sa svih pripoja, te je mutilacija bila veoma velika, a defekt kože toliki, da je zahtevao plastiku kože graftom prema Tirš-u (Tiersch). Disekcija pazušne jame je podrazumevala disekciju sva tri sprata zajedno sa uklonjenom dojkom i miškulaturom. Halstedov radikalni pristup je bio zasnovan na mehaničkoj teoriji širenja raka dojke, a cilj lečenja je bio da se široko odstrani tumor zajedno sa mlečnom žlezdom i limfnim nodusima koji dreniraju limfu iz dojke. Uklanjanjem velike zapremine tkiva, Halsted je verovao da se može ukloniti i najmanja ćelija karcinoma koja je zahvatila okolinu takvim načinom širenja. Ovako opsežna operacija, verovao je da nudi najbolju šansu za izlečenje.

<sup>1</sup> Klinički centar Kragujevac, Centar za onkologiju i radiologiju, Odeljenje radioterapije

Međutim, postavljeno je pitanje da li je ograničena, manje mutilantna, operacija (poštedna) jednako efikasna u terapiji kao i Halstedova radikalna mastektomija (2).

Poštedna hirurgija raka dojke podrazumevala je uklanjanje primarnog tumora do u zdravo, uz očuvanje volumena i simetričnog izgleda dojke i najčešće, funkcionalnu disekciju pazušne jame. Cilj poštedne hirurgije raka dojke je da rezultat lečenja bude ravan onom koji se postiže mutilantnom hirurgijom, a da bolesniku pri tome omogući bolji kvalitet života jer je dojka očuvana. U slučaju da se dojka ne može poštedeti, zagovarali su jednostavnu mastektomiju bez disekcije mišića.

Paralelno sa postavljenim pitanjem izbora optimalne hirurške procedure u lečenju karcinoma dojke, nametnula se potreba za novom metodologijom naučnog istraživanja u medicini. Protivnici Halstedove radikalne mastektomije, zalagali su se za kontrolisane kliničke studije (KKS) koje bi dale odgovor da li u praksi treba primenjivati poštednu operaciju dojke. Do tada su se publikovale samo opservacione studije, u kojima su se evidentirale operisane bolesnice i, kontrolnim pregledima, beležila dužina njihovog preživljavanja.

Halsted i njegovi učenici osporavali su primenu KKS u kliničkoj praksi, jer su svoje odluke zasnivali na profesionalnom, ličnom, iskustvu, a KKS su smatrali eksperimentom *in vivo* koje su etički neprihvatljive obzirom da se „žrtvovanjem“ života pojedinaca, dokazuju već poznate činjenice dobijene kliničkom praksom. Protivnici Halstedove metode rada smatrali su, da bi se uveo novi način rada, rezultati KKS treba da budu matematički obrađeni preciznim statističkim proračunima, kako bi validnost dobijenih rezultata jedne grupe pacijenata bile primenjive ne samo na širu populaciju, već omogućile osnovu za dalja proširivanja znanja onkologije (3, 4). Precizni statistički proračuni utvrđuju stepen verovatnoće sa kojom se može prihvatiti postavljena hipoteza da izbor hirurške tehnike ne utiče na dužinu preživljavanja. Prihvatanje ili odbacivanje navedene hipoteze, zavisi od toga da li opaženu razliku prihvatiti kao slučajnu (zbog prirodne varijabilnosti operisanih) ili kao značajnu uzrokovanu bitnim faktorima. Smanjenje uticaja prirodnih varijabli na razliku u dužini preživljavanja postiže se postupkom randomizacije — operisane su slučajno raspoređene po grupama, a razlikuju se u odnosu na primenjenu hiruršku tehniku ili modalitete lečenja ako ih je bilo više.

Cilj ovog rada je sistematizovani, hronološki, prikaz: (1) sporenja među hirurzima različitih institucija u pristupu lečenja karcinoma dojke, (2) rezultata različitih hirurških tehnika dobijenih različito dizajniranim kliničkim studijama u cilju duže lokoregionalne kontrole bolesti i dužeg preživljavanja, (3) značaja uvođe-

nja kontrolisanih kliničkih studija u proceni rezultata, (4) uticaj statističkih proračuna u obradi dobijenih podataka iz studija sa limitiranim brojem bolesnika, čime se utiče na validnost dobijenih rezultata, a time se određuje primena načina lečenja u široj populaciji obolelih koji nisu obuhvaćeni studijom.

## RADIKALNA MASTEKTOMIJA KAO NAČIN HIRURŠKOG LEČENJA

Vilijem Halsted radio je kao hirurg univerzitetske bolnice Džon Hopkins (Johns Hopkins University) i prvi uveo radikalnu resekciju u lečenju karcinoma dojke (5). Halsted i kolege, u cilju opravdanja ovakvog stava, prikupljali su podatke svoje kliničke prakse. Na pr., Halsted je objavio da je 53% operisanih žena radikalnom mastektomijom živelo 3 godine nakon operacije u odnosu na 10–20% operisanih poštednom tehnikom (6). Kao rezultat ovih podataka, bila je promocija stava da se radikalna mastektomija izvodi čak i kod žena sa tumorom manje veličine. Agresivno je promovisano i prihvaćeno decenijama u kliničkoj praksi. Međutim, i pored svega, uvek je postojala dilema da li u lečenju tumora manje veličine, zaista treba primeniti radikalno hirurško lečenje.

Od ranih tridesetih godina prošlog veka, hirurzi u Engleskoj i Francuskoj, počeli su da objavljuju radove prikaza slučajeva poštednih operacija u lečenju tumora koji nisu lokalno uznapredovali (7). Obično, ali ne uvek, postoperativno je lečenje nastavljano zračnom terapijom kako bi se poboljšala lokoregionalna kontrola bolesti, u slučaju rasta tumorskih ćelija (u dojci i drenajnim limfnim nodusima) na mikroskopskom nivou (8). Kao logičan sled ovih publikacija, usledilo je poređenje preživljavanja ovih žena sa dužinom preživljavanja bolesnica lečenih samo radikalnom mastektomijom. Objavljeni radovi isticali su i niz nedostataka, koji su mogli da navedu na pogrešne zaključke: (1) dobijeni su podaci hirurga iz različitih zdravstvenih centara koji su radili nezavisno jedan od drugog, ne čineći kompaktnu grupu, čime je postojala široka autonomija pri odlučivanju izbora primenjene terapijske tehnike; (2) nisu beležene patohistološke karakteristike tumora, koje imaju uticaja na dužinu preživljavanja, obzirom da inicijalno određuju agresivnost bolesti i primenu postoperativnih modaliteta lečenja (9, 10, 11). Odsustvo prave selekcije bolesnica i kontrole izvođenja istraživanja iz jednog centra, mogla su biti uzrok nevalidnosti prikazanih rezultata i tako navele kliničare na pogrešne odluke u lečenju.

Međutim, ove studije, i pored nedostataka, na iznenađenje profesionalne javnosti, upadljivo su pokazale da je slična dužina preživljavanja bez obzira na primenjenu hiruršku tehniku u lečenju. Na pr., 1948.

godine škotski lekar Robert MekVrter (Robert McWhirter) objavio je petogodišnje preživljavanje žena operisanih tehnikom jednostavne mastektomije uz postoperativnu zračnu terapiju 43% u odnosu na 32%, žena radikalno operisanih. Godine 1959, dva američka hirurga Smit (Smith) i Rokford (Rockford) prikazali su slično 52% petogodišnje preživljavanje među bolesnicama, bez obzira na operativnu tehniku (jednostavna mastektomija u odnosu na radikalnu) (12, 13). Mnoge druge studije prikazale su slične rezultate. Ovi rezultati doveli su u pitanje opravdanost Halstedove radikalne mastektomije kod bolesnica sa malim tumorom, obzirom da ovako mutilatna operacija ne daje šanse za duže preživljavanje. Nametnula su se pitanja: (1) da li su žene koje su podvrgnute poštrednim operacijama, u tom trenutku, već imale diseminovanu bolest koja je bila uzrok kraćem preživljavanju; (2) da li je u tim situacijama radikalna mastektomija rešenje za duže preživljavanje ili ne.

Prethodno objavljene nekontrolisane studije, uticale su na kanadske i pojedine evropske hirurge, čime je procenat izvršenih radikalnih mastektomija počeo da pada. U SAD, međutim, hirurzi su uporno odbijali da razmotre validnost dobijenih rezultata i nastavili sa primenom Halstedove radikalne mastektomije u 70–80% slučajeva. Mali broj američkih lekara, primećujući rezultate iz Evrope, počinje da se zalaže za uvođenje KKS u cilju poređenja rezultata u preživljavanju žena operisanih radikalnom mastektomijom u odnosu na poštredne hirurške tehnike (14).

Tokom šezdesetih godina XX veka, pristalice KKS, kao argument njihovih izvođenja, navode da, zapravo, ne postoji prihvaćena preporuka u lečenju karcinoma dojke i da je sve prepušteno individualnom načinu razmišljanja hirurga, vodeći anarhiji i samovolji u lekarskoj praksi (15). Godine 1961, američki lekar i biostatističar, Majkl B. Šmicin (Michael B. Shmicin) argumentovano je pokazao da KKS nisu ništa manje etične u odnosu na nepoznavanje prirode bolesti hirurga koji su obavljali radikalnu mastektomiju verujući da je to najbolje za pacijenta. Na pisanje ovakvog uvodnika, navelo ga je protivljenje američkih hirurga KKS sa istim izgovorom kao i Halsted — da je uvođenje bolesnica u KKS kršenje kodeksa medicinske etike (16).

### **UPORNA ODBRANA HALSTEDOVE RADIKALNE MASTEKTOMIJE**

Odbrana radikalne mastektomije simbolično je prikazala kako hirurzi stižu znanja pri izboru terapijskog lečenja. Znanje se zasnivalo na kliničkom iskustvu dobijeno na sledeći način: kod žena sa karcinomom dojke, usledile bi dijagnostičke procedure u cilju utvrđivanja stadijuma bolesti, a nakon toga i radi-

kalna mastektomija. Kontrolnim pregledima, prikupljali su se podaci dužine preživljavanja operisanih. Hirurzi su, na taj način, sticali ogromno kliničko i lično iskustvo u svim aspektima lečenja. Međutim, hirurzi su odbijali provere njihovih operativnih veština i tehnika, čime su podsticali sumnju struke, da je radikalna mastektomija superiorna u izlečenju u odnosu na druge tehnike (17, 18).

Osporavanje uvođenja KKS, u cilju procena različitih modaliteta lečenja, bio je uzrok i stalnih debata oko izbora statističkih procedura u obradi dobijenih podataka. Isti podaci, obrađeni različitim statističkim procedurama, navode na različite zaključke, što vodi zabudama pri pripremi vodiča dobre kliničke prakse (19, 20). Pojedini američki hirurzi, pozivajući se na plemenitost njihove struke, navodili su da bi „surovi“ matematički proračuni vodili gubitku ljudskih života (21, 22). U svojim protestima, KKS su nazivali „gnušnim eksperimentima“, navodeći paralelu sa nacističkim mučenjima žrtava tokom II svetskog rata. U osnovi protesta protiv KKS, koji bi precizno pokazali validnost radikalne mastektomije, bila je i profesionalna sujeta i, moguća ugroženost, prestiža pojedinih interesnih grupa. Na opravdanost takve sumnje je i njihov stav da se medicinsko znanje može steći samo dugogodišnjim radom i kontrolama operisanih, a ne rezultatima tzv. eksperimenata, koji bi promovisali drugu grupu hirurga u lečenju karcinoma dojke.

### **KONAČNO UVOĐENJE KONTROLISANIH KLINIČKIH STUDIJA**

I dok su se vodile stručne rasprave među suprotstavljenim grupama hirurga u SAD, u Evropi se uveliko organizovalo istraživanje kroz sprovođenje nekontrolisanih kliničkih studija. Prve studije su započete u Danskoj i Engleskoj, sa ciljem da se prospektivno upoređi preživljavanje bolesnica poštredno operisanih u odnosu na radikalnu mastektomiju (23, 24). Kao i prethodno objavljeni radovi, i ove studije su pokazale zapanjujuću malu razliku u dužini preživljavanja, bez obzira na primenjenu tehniku. U SAD, otpor je i dalje opstajao, kao i radikalna mastektomija kao tehnika hirurškog lečenja.

Sedamdesetih godina XX veka u SAD, sve je bilo teže ignorisati rezultate kliničkih studija iz Evrope i Severne Amerike. Poseban uticaj na stručnu javnost imala je studija američkog hirurga Džordža Krajla mlađeg (George Crile Jr.) i kanadskog radijacionog onkologa Vere Peters (Vera Peters), koja je pokazala da radikalna mastektomija nije bolja u lečenju ranog karcinoma dojke u odnosu na poštrednu sa postoperativnom zračnom terapijom (25, 26).

Stručna javnost SAD se našla na raskrsnici. Pravo usmerenje dao je hirurg Univerziteta u Pittsburgu, Bernard Fišer (Bernard Fisher). Kasnih pedesetih godina XX veka, Fišer je započeo seriju laboratorijskih eksperimenata sa ciljem otkrivanja načina diseminacije ćelija karcinoma dojke. Sumirajući dobijene podatke zasnovane na biološkom ispitivanju, sedamdesetih godina, osporio je Halstedovu hipotezu širenja karcinoma dojke. Fišer je tvrdio da karcinom dojke ne raste sporo i da se metastaske ćelije u drenažnim limfnim čvorovima I linije, ne zadržavaju dugo. Naprotiv, rasejanje u telu je brzo i to je uzrok kratkog preživljavanja obolelih, čime se osporava potreba za ekstenzivnim operacijama, već je lečenje potrebno nastaviti postoperativnom hemioterapijom. Fišer je naglasio da ovakva priroda bolesti je razlog dobijenih podataka slične dužine preživljavanja operisanih različitim tehnikama. Dakle, od primenjene operativne tehnike ne zavisi isključivo dužina preživljavanja, već je potrebno dodatno (adjuvantno) lečenje nakon operacije (27). Fišer je bio vatrezni zagovornik uvođenja KKS u kliničkom radu jer su one jedini naučni metod procene validnosti starih protokola lečenja u odnosu na nove, zasnovane na laboratorijskim ispitivanjima. KKS, prema Fišeru, su spona eksperimentalne medicine sa kliničkom praksom (28, 29, 30).

Upoređujući rezultate nekontrolisanih studija sa njegovim saznanjima laboratorijskih istraživanja, Fišer je izrazio sumnju da radikalna mastektomija i nije uvek „najsrećniji“ način lečenja. Da bi to i dokazao, Fišer je smatrao da su KKS jedini naučni metod, čiji bi rezultati procenili validnost ispitivanih terapijskih pristupa ili dali odgovor da li je predloženi, novi, pristup bolji u lečenju u odnosu na primenjivani.

Godine 1971, Fišer objedinjuje hirurge i radijacione onkologe u grupi pod nazivom the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) i započinje KKS označenu kao NSABP B-04. U randomizovanu studiju su bile uključene obolele žene sa lokalno ograničenim karcinomom dojke podeljene u grupe prema načinu hirurške tehnike (radikalna mastektomija u odnosu na jednostavnu) i primeni/odsustvu postoperativnog lečenja zračnom terapijom. Na osnovu dobijenih rezultata identičnog preživljavanja, Fišer pokreće novu KKS označenu kao B-06, sa ciljem poređenja jednostavne mastektomije sa kvadrantektomijom, sa ili bez postoperativne zračne terapije. Na osnovu rezultata dužine preživljavanja studija B-04 i B-06, Fišer je 1985. g. izneo zaključak da izbor lokalne terapije za karcinom dojke nije jedini terapijski faktor koji određuje dužinu preživljavanja (31).

Bernard Fišer je zaslužan za novi pravac razvoja onkologije, načinom planiranja i izvođenja studija B-04 i B-06. Fišer u statističkoj obradi podataka koristi

s sofisticiranije matematičke metode kako bi se izbegli potencijalni pristrasni zaključci. Skoro svi tumači rezultata ovih studija, jednoglasno su se složili da su pružile „naučnije“ podatke u odnosu na nekontrolisane studije ili zaključke iz prikaza slučajeva novim statističkim metodama rada. Fišerovi rezultati su, konačno, nakon decenijama dugog neslaganja, dali odgovor o značaju radikalne mastektomije u lečenju karcinoma dojke. Bez studija B-04 i B-06, mnogi hirurzi bi nastavili bespotrebno izvođenje radikalnih, mutilatnih operacija, izlažući nepotrebnom riziku pacijenta, uz nepotrebni psihički stres obolele.

Iako su Fišerove studije dokazale već postojeće činjenice dobijene brojnim, prethodnim, nekontrolisanim studijama, on je prvi, matematički preciznim, statističkim metodama, dokazao njihovu istinitost, a ujedno je postavio temelje planiranja i vođenja KKS kako bi se svi potencijalni neželjeni faktori eliminisali.

### **MEDICINA ZASNOVANA NA DOKAZIMA U CILJU OPTIMALNOG IZBORA POŠTEDNIH OPERACIJA U LEČENJU KARCINOMA DOJKE**

Pre šezdeset godina, pojedini istraživači, nezavisno jedan od drugog, shvatili su da se pri posmatranju istog skupa rezultata kliničkog rada mogu doneti potpuno različiti zaključci od prethodnog. Svako od njih nudio je različita rešenja istog problema — fundamentalne promene u načinu izvođenja KKS u medicini. U to vreme, Mil (Meehl) je tvrdio da tačno određeni statistički pristup u kliničkom zaključivanju može da dovede do boljeg donošenja odluka. Iste godine, Edvard (Edwards) je predstavio teoriju donošenja zaključaka — Bajerova teorema, kao rešenje prevazilaženja subjektivnosti medicinskog zaključivanja. Dekadu kasnije, Lasterd (Lusted) je prezentovao Bejetijan (Bayesian) pristup u medicinskoj dijagnostici, čime se analiza odlučivanja prvi put pojavljuje u kliničkoj literaturi 1973. godine (32). U tom trenutku, međutim, još uvek stručna javnost nije bila zrela za ovakav pristup naučnoj misli i zaključivanju u kliničkoj praksi. Tok događaja počinje da se menja tokom osamdesetih godina XX veka sa promocijom značaja Medicine zasnovane na dokazima (MZD). U osnovi koncepta MZD su brojne KKS čiji su se rezultati publikovali na različite načine — časopisi, knjige, reference... proširujući biomedicinsku bazu znanja.

Kako bi se izbegla opasnost kompromitacije eksperimentalne metode, potrebno je jasno definisati metodologiju istraživačkog rada u kliničkim uslovima. U prošlosti je bilo više radova koji su, može se reći, zadovoljavali osnovne propozicije kliničkog eksperimenta. Francuz Pjer Šarl Aleksandi Lui (Pierre Charles Ale-



xander Louis) je početkom prošlog veka izveo kontrolisani klinički eksperiment određenog, visokog, stepena. Koristeći metod tipa kontrolne grupe i statističke analize, on je dokazao da je, za to vreme, terapijska procedura puštanja krvi obolelima od pneumonije bezvredna.

Dok se u drugim granama razvijala eksperimentalna metodologija (patologija, toksikologija, fiziologija), usavršavajući metode eksperimentalnog rada i izgrađujući sve objektivne kriterijume za procenu njenih rezultata, KKS u kliničkoj praksi su kasnile u izgrađivanju metodologije. Osnove metodologije KKS postavili su: (1) Ostin Bredford Hil (Ostin Bradford Hill) — profesor medicinske statistike na Visokoj školi za higijenu u Londonu; (2) Ronald Fišer (Ronalf Fisher), profesor matematičke statistike i genetike Univerziteta u Kembridžu i (3) Džordž Pikerin (George Pickering), profesor kliničke medicine Univerziteta u Oksfordu (33). Metodologija izvođenja KKS formulisana je Načelima dobre kliničke prakse (DKP) (34). Prva načela publikovana su još u XVIII veku, a danas DKP definiše jedinstvene standarde za EU, Japan i SAD radi olakšavanja međusobnog prihvatanja kliničkih podataka. Ti standardi se odnose na: (1) ispitivanja u skladu sa etičkim načelima Helsinške deklaracije, (2) kvalifikacija ispitivača obrazovanjem i iskustvom, (3) protokol kliničkog ispitivanja koji sadrži: detaljan opis, svrhu, cilj i plan ispitivanja, izbor i isključivanje ispitanika, tretman bolesnika, procene delotvornosti i bezbednosti i (4) opis statističkih metoda koje će se primeniti (35). Razvoj personalnih računara krajem XX veka, omogućio je primenu obimnih statističkih analiza, ubrzavanjem i pojednostavljanjem računskih operacija. Usavršeni statistički paketi (Statpack, PSTAT, MANOVA, SPSS i drugi) pored statističke analize omogućavaju izradu tabela i grafičkih prikaza rezultata dajući vizuelnu komponentu pri publikaciji. I pored svih navedenih unapređenja, ostali su nedostaci KKS, koji se odnose na: (1) publikacionu pristrasnost — negativni rezultati se retko objavljuju, pa se stiče utisak o delotvornosti mere koju mnogi eksperimentatori nisu uspjeli da pokažu, (2) uopštavanje rezultata ogleđa nije uvek opravdano, (3) neželjena dejstva mogu da se otkriju tek naknadno, (4) redukovanje kompleksnog pitanja na jednostavan brojčani odgovor nekada se pokaže preteranim (36).

Definiciju Medicine zasnovana na dokazima, prvi je, 1992. g., postavio Dejvid Saket (David Sackett) — savesno, eksplicitno i razumno korišćenje najboljih dokaza u donošenju odluka o terapiji i lečenju pacijenata i podrazumeva integraciju kliničke ekspertize sa najboljim dostupnim dokazima dobijenim sistematskim pregledom istraživanja. Na formiranje navedene filozofije uticalo je više faktora, među kojima je i činjenica, da je veština u donošenju nezavisnih procena

na nivou dokaza, odnosno potvrđenih rezultata istraživanja, a ne na pridavanju značaja medicinskim autoritetima. Zahvaljujući konceptu MZD, u protokolima za lečenje obolelih, navode se rezultati publikovanih studija i ekspertskih konsenzusa, na osnovu kojih su donete preporuke. „Nivoi dokaza“ tih korišćenih rezultata gradirani su skalom od A do E, s tim što A predstavlja najviši stepen dokaza, a E najniži. Takvom gradacijom, postignuto je prevazilaženje jaza između brojnosti dostupnih informacija i njihove vrednosti. Na „dnu piramide“ dokaza nalaze se *in vitro* istraživanja i istraživanja sa životinjama, na samom vrhu su randomizovane kontrolisane dvostruko slepe studije i sistematski pregledi sa meta analizama. Koncept MZD je dao smernice u optimalnom izboru tretmana obolelih, a ujedno i potvrdio da razvoj medicine može da se zasniva samo na dokazima.

Punu potvrdu značaja MZD pri formiranju preporuka izbora poštredne operacije u lečenju karcinoma dojke, dostigla je kada su skrining kliničke studije sugerisale da je karcinom dojke u početku lokalna bolest i da lokoregionalna terapija ima uticaja na preživljavanje (37). Time je Fišerova hipoteza, da je resektabilni karcinom dojke sistemska bolest osporena, što je navelo na izvođenje brojnih KKS u cilju utvrđivanja kriterijuma pri odlučivanju izbora poštredne hirurške tehnike u lečenju karcinoma dojke u početnom stadijumu (38, 39). Obzirom na njihovu brojnost i različite metodologije izvođenja, donošenje odluke zasnovane na naučnim činjenicama, u svakodnevnoj praksi može biti „noćna mōra“. Korišćenjem standarda MZD formirani su nacionalni vodiči, čime je olakšano donošenje odluka, ali i obezbeđeno, uniformno lečenje svih obolelih, na osnovu validnih rezultata referentnih KKS (40).

## ZAKLJUČAK

Ovaj rad, iz oblasti istorije medicine, pokazuje kako bolest može da dobije „socijalne okvire“ tj. bolest se ne posmatra objektivno kao biološki entitet, već joj se nameću različiti okviri tokom vremena zavisno od društveno-kulturoloških odrednica jedne zajednice. Slični argumenti se mogu primeniti i za istoriju primene statističkih procedura primenjenih u medicini. Čak i kada tačnost prikupljanja i obrade podataka napreduje u skladu sa razvojem matematičko-informacionih sistema, i dalje se primećuje uticaj društveno-kulturoloških obrazaca, na procenu, da li su pojedine procedure objektivne i validne. U skladu sa navedenim sociološkim zapažanjima, Fišer je tvrdio da su samo „naučnjačke“ prospektivne randomizovane kontrolisane studije, zapravo, „dokazale“ da je radikalna mastektomija nepotrebna i da mora biti stavljena u istorijske okvire razvoja onkološke hirurgije karcinoma dojke.

Istraživači pre Fišera su, takođe, tvrdili da manje agresivne operacije karcinoma koji nije lokalno uznapredovao ne utiču na dužinu preživljavanja, ali su se njihove studije zasnivale na slučajno prikupljenim podacima i grubom matematičkom obradom rezultata. Međutim, od sedamdesetih godina XX veka, biostatističari i lekari poput Fišera, sticali su sve više profesionalnog kredibiliteta u proceni primene novih statističkih metodologija u medicini, za čije uvođenje su se principijelno borili. Veštom retorikom, Fišer je preuveličao značaj njegovih randomizovanih kontrolisanih studija govoreći da su baš one uspele u diskreditaciji ubeđenja da se tradicionalnoj obradi podataka može verovati pri prikupljanju naučnih „istina“. Naposletku, Fišer je uspešno promovisao model medicinsko-statističke informacije. To je podatak dobijen iz randomizovanih kliničkih kontrolisanih studija, koje su postale neophodne u proceni vrednosti ispitivanog načina lečenja.

Dok je trajalo priznavanje pouzdanosti randomizovanih kliničkih studija, kritičari su naglašavali njihovu statističku ograničenost. Potcenjen je, međutim, uticaj retorike na stručnu javnost i sudova časti, koji su zaduženi da sagledaju i način na koji se do tih informacija dolazi tokom kliničkih studija. Ranih šezdesetih godina XX veka, zbog naglašenog centralizma u planiranju, organizaciji, vođenju i kontroli randomizovanih kliničkih studija, oponenti njihovog izvođenja, dobijene podatke smatrali su stručno manje vrednim. Deceniju kasnije, došlo je do preokreta, jer se statističko-matematička metodologija korišćena u obradi podataka dobijenih randomizovanim kliničkim studijama, pokazala superiornom. Karakterišući randomizovane kliničke studije kao jedino moguće za prikupljanje „istinitih naučnih“ informacija, zagovarači uvođenja su preterali u stavu da je to jedini put sticanja znanja iz onkologije. Imajući u vidu da sposobnost retorike ubeđivanja, može da navede na pogrešan način razmišljanja i rada, kontrolisane kliničke studije treba prihvatiti kao pomoć u proceni vrednosti primenjene opcije lečenja, ali znanje iz onkologije stiže se i kroz druge modalitete nauke. Ovog se pravila treba držati, ne samo kada je u pitanju lečenje karcinoma dojke, već i drugih bolesti.

Zakonitosti koje egzistiraju u onkologiji mogu se otkriti samo kroz naučna istraživanja. Teorijske osnove služe za formulisanje hipoteza, a na osnovu podataka većeg broja kontrolisanih kliničkih studija mogu da prerastu u teoriju zasnovanu na zakonima pojave i razvoja

procesa kancerogeneze. Fundamentalna istraživanja su strogo kontrolisani eksperimenti u laboratorijskim uslovima, a primenjena istraživanja su kontrolisane kliničke studije kao spona laboratorijskih istraživanja i njihove primene u praksi. Obe vrste istraživanja vode istom cilju — unapređenju lečenja, s tim što prva vodi indirektno, a druga direktno. Obzirom da su prisno isprepletene, čine razvojna istraživanja u onkologiji.

Sofisticirana, statistička obrada podataka kontrolisanih kliničkih studija pružila je: (1) najezaktniji način mišljenja, (2) sažeto izražavanje rezultata u racionalnom obliku, (3) odgovor, da li dobijene rezultate u ograničenoj grupi ispitanika, treba usvojiti kao novi protokol lečenja celokupne populacije obolelih, (4) sposobnost određenih predviđanja, (5) mogućnost da se analizom izdvoje neke od uzročnih činilaca. Njihovom primenom, Fišer je dokazao da se primenjeni način lečenja određuje prirodom karcinoma dojke, bez bespotrebnog izlaganja riziku opsežne hirurške intervencije. Metodologija njegovih studija poslužila je za dalja istraživanja u onkologiji.

Ponašanje prema etičkim normama dolazi do izražaja u kontrolisanim kliničkim studijama. Traganje za činjenicama obavlja se timski. Timski rad podrazumeva jednoobraznost i preciznost u radu, vodeći ka ispravnim rezultatima. Etički odnos u istraživanju odnosi se i na lica na kojima se vrši ispitivanje što se postiže poštovanjem etičkih principa Helsinške deklaracije dajući humanu dimenziju studijama. Time je i najvažniji argument protivnika ovih studija pobijen i širom su otvorena vrata napredovanja medicine.

Sledeći korak u sigurnom i boljem lečenju obolelih, biće usavršavanje ekspertskih sistema i njihovo opšte prihvatanje u kliničkoj praksi. Ekspertski sistemi predstavljaju simbiozu informacione tehnologije i medicine zasnovane na dokazima, definisanu kroz programske pakete koji oponašaju rad eksperata, a razvijeni su primenom nekih od tehnika veštačke inteligencije. Ekspertski sistemi nastoje da znanja i pravila odlučivanja eksperata opišu računarskim programima. Ekspertski sistem omogućava dijagnostikovanje problema, preporučuje alternative i rešenja, obrazlaže i racionalizuje dijagnoze i preporuke lečenja. Mehanizmi zaključivanja ekspertskih sistema zasnivaju se na principima medicine zasnovane na dokazima tj. da je baza znanja sistematizovana na piramidalnoj vrednosti naučnih informacija.

Summary

REMIND ON STRUGGLE FOR INTRODUCING THE CONTROLLED CLINICAL TRIALS TO THE OPTIMAL CHOICE OF SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

Ljiljana Vasic<sup>1</sup>

1 — Clinical Center Kragujevac, Center for Oncology and Radiology, Department of Radiotherapy, Kragujevac

This paper examines the debates within medical practice as more sophisticated statistical techniques became available for evaluating the best surgical technique for the treatment of breast cancer. On the other hand, Halsted radical mastectomy advocates, accustomed to making treatment decisions based on personal experience, argued that randomized controlled trials would sacrifice lives to prove that they already knew. By reviewing how the critics and supporters of the randomized controlled trials attempted to prove the superiority of their methodologies, this paper demonstrates the uses of rhetoric in the construction of scientific knowledge. Radical mastectomy had also come to symbolize how surgeons acquired knowledge about therapeutic interventions. On the surface, the debates over randomized controlled trials for radical mastectomy appeared to be a sincere disagreement over competing methodologies. But the assertions of randomized controlled trials foes were inextricably linked to is-

ues of prestige and professionalism. The impasse was finally resolved by surgeon Bernard Fisher — he had developed a biologically-based alternative that the most breast cancers spread throughout the body early in their course. Fisher's theories explained why more aggressive local surgery appeared to have little effect on an overall survival. The combination of the multiple retrospective case studies plus his laboratory findings might have convinced Fisher that radical mastectomy was no longer necessary. Ultimately, Fisher successfully produced the type of statistical information — data from randomized controlled trials — that had become increasingly necessary to demonstrate whether or not a given therapeutic intervention had value. Exponential growth of randomized controlled trials required formulating evidence-based medicine, as a leading principle in guideline development for treatment.

**Key words:** breast, treatment, radical mastectomy, randomized controlled trials, evidence-based medicine.

LITERATURA

1. Freund H, Durst AL, Grover NB, Komissar, Peterburg I, Saltz NJ. Radical mastectomy for operable breast cancer. *J Surg Oncol* 1977; 9(5): 487–92.  
 2. Kirk Martin J, Van Heerden A, Taylor W, Gaffey T. Is modified radical mastectomy really equivalent to radical mastectomy in treatment of carcinoma of the breast? *Cancer* 1986; 57(3): 510–8.  
 3. Harley D. Rhetoric and the Social Construction of Sickness and Healing. In: Harley D, editor. *Social History of Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1990. p. 407–35.  
 4. Morimoto T, Monden Y, Takashima S, Itoh S, Kimura T, Yamamoto H, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing modified radical mastectomy and extended radical mastectomy for stage II breast cancer. *Surg Today* 1994; 24(3): 210–4.  
 5. Nuland SB. *Doctors in New York*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1988.  
 6. Halsted WS. A Clinical and Histological Study of Certain Adenocarcinomata of the Breast. In: Heyll U, Weiss B, editors. *Transaction of the American Surgical Association*. New York: 2008. p.144–81.  
 7. Urban MD. Primary surgical treatment of breast cancer. *Sem in Surg Oncol* 1988; 4(4): 234–43.  
 8. Schain WS, D'Angelo TM, Dunn ME, Lichter AS, Pierce LJ. Mastectomy versus conservative surgery and radiation therapy. Psychosocial consequences. 1994; 73(4): 1221–8.

9. Kinne DW. Surgical management of primary breast cancer. *Cancer* 1983; 51(12): 2540–6.  
 10. Margolese RG. Breast cancer surgery: who chooses and how? *CMAJ* 1994; 150(3): 331–333.  
 11. Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Jacques Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer* 1998; 83(10): 2130–8.  
 12. McWhirter R. The value of Simple Mastectomy and Radiation in the Treatment of Cancer of the Breast. *Br J Radiol* 1948; 21(252): 599–610.  
 13. Smith SS, Meyer AC. Cancer of the Breast in Rockford, Illinois. *Am J Surg* 1959; 98: 653–6.  
 14. Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. A controlled trial of extended radical vs. radical mastectomy: ten-year results. *Cancer* 1989; 63(1): 188–95.  
 15. Caceres E, Gamboa M. Treatment of breast cancer by radical surgery: A personal experience of 653 patients with minimal follow-up of 10 years. *Sem in Surg Oncol* 1990; 6(4): 207–17.  
 16. Shimkin MB, Koppel MB, Koppel M, Connelly RR, Cutler SJ. Simple and radical mastectomy for breast cancer: a reanalysis of Smith and Meyer's report from Rockford, Illinois. *J Natl Cancer Inst* 1961; 27: 1197–215.  
 17. Lerner BH. *Inventing a Curable Disease: Historical Perspectives on Breast Cancer*. In: Kasper AS, Ferguson SJ, editors. *Breast Cancer: Society Shapes an Epidemic*. New York: Thieme; 2000. p. 298–301.

18. Haagensen CD. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1986. p. 903–11.
19. Urban JA. Current cancer concepts. What is the rationale for an extended radical procedure in early cases? *JAMA* 1967; 199(10): 742–3.
20. Copeland MM, Cline JW. Commission on cancer of the American College of Surgeons. Objectives and program. *Cancer* 1967; 20(4): 596–600.
21. Eckart WU. *100 Years of Organized Cancer Research*. 1st ed. New York: Thieme; 2000. p. 107–13.
22. Livingston SF, Arlen M. The extended extrapleural radical mastectomy: its role in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1974; 179(3): 260–265.
23. Kaae S, Johansen H. Breast Cancer. Five Year Results: Two Random Series of Simple Mastectomy with Postoperative Irradiation Versus Extended Radical Mastectomy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962; 87: 82–8.
24. Brinkley D, Haybittle JL. Treatment of stage-II carcinoma of the female breast. *Lancet* 1971; 2(7733): 1086–7.
25. Rubin Ph. Comment: Controlled Clinical Trials. *JAMA* 1967; 199(10): 745–6.
26. Peters MV. Wedge Resection and Irradiation. *JAMA* 1967; 200(2): 144–5.
27. Urban J. Changing patterns of breast cancer. *Bull N Y Acad Med* 1977; 53(8): 749–53.
28. Fisher B. Clinical trials: values and limitations. *CA Cancer J Clin* 1978; 28(4): 241–6.
29. Fisher B. Primary Breast Cancer: Some Considerations Regarding Its Management. *Surg Ann* 1971; 3(0): 227–48.
30. Fisher B. Role of Science in the Treatment of Breast Cancer When Tumor Multicentricity is Present. *JNCI Natl Cancer Inst* [serial on the Internet]. 2011 July [cited 2012 Jan 12];92(6):[about 3 p.]. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2011/07/14/jnci.djr240.full>.
31. Fisher B. The Evolution of Paradigms for Management of Breast cancer. A Personal Perspective. *Cancer Res* 1992; 52(9): 2371–83.
32. Elstein AS. On the origins and development of evidence-based medicine and medical decision making. *Inflamm Res* 2004; 53(2): 184–9.
33. Majkić-Singh N. Uloga laboratorijske medicine zasnovane na dokazima u zdravstvenoj službi. *Jugoslav Med Biochem* 2002; 21(3): 245–54.
34. Ignjatović S, Majkić-Singh N. Biomarkers of disease: An evidence-based Approach. *Jugoslav Med Biochem* 2006; 25(3): 227–33.
35. NCI Guidelines for Investigators. [cited 2012 Jan 9] Available from: [www.ctep.cancer.gov/guidelines/index.html](http://www.ctep.cancer.gov/guidelines/index.html).
36. Eldridge S, Ashby D, Bennett C, et al. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematis review of recent trials. *BMJ* 2008; 336(7649): 876–80.
37. Džodić R. Prirodni tok raka dojke (biološke osobitosti). U: Džodić R, urednik. *Hirurgija raka dojke*. Beograd: Dosiće; 2005. p. 37–41.
38. Son BK, Bong JG, Park SH, Jeong YJ. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node biopsy. *J Breast Cancer* 2011; 14(4): 296–300.
39. Bando H. Breast cancer — local treatment. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38(13): 2563–8.
40. NCCN Guidelines for Breast Cancer. [homepage on the Internet]. Washington: National Comprehensive Cancer Network. [updated 2012 Jan 6; cited 2012 Jan 9]. Available from: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.Asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.Asp).

Correspondence to/Adresa za korespondenciju  
Vasić Ljiljana, KC Kragujevac,  
Zmaj Jovina 30,  
Tel: 064 159 33 29,  
Email: [ljiljana76@eunet.rs](mailto:ljiljana76@eunet.rs)