



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Рак дојке

**Клинички водич 13/12
Београд, 2013.**

Израдила Републичка стручна
комисија за израду и
имплементацију водича
добре клиничке праксе



| АЗУС

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
РАКА ДОЈКЕ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе
финансирао је Пројекат Министарства здравља Републике Србије
„Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и
лечење рака дојке

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича
добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Издавач: Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Уредник: Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке
стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке
праксе

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат Београд

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА:

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧИ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ дело су радних група и рецензената, састављених од еминентних домаћих стручњака, а именованих од Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, којој је стручну, техничку и организациону подршку у раду пружала Агенција за акредитацију здравствених установа Србије.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим другим земљама (нпр. NICE у Енглеској), а циљ им је рационална примена и додатна анализа резултата великих, мултицентричних научних студија – које су основ глобалних препорука за добру клиничку праксу – како би се иначе веома велики издаци за савремену медицину довели до нивоа корисног и исплативог.

Приликом избора приоритетних тема у првој години рада, Комисија се руководила истраживањем „Оптерећење болестима у Србији“ из 2000. године, које је користило методу „Глобална оптерећеност болестима“ (Murray & Lopez, 1996). Међутим, већ на првом састанку Комисија је заузела став да се рад на водичима настави и континуирано одвија у наредним годинама како би се обухватила сва поља медицине и здравствене заштите.

Основни задатак који су имале радне групе био је да током израде водича уједине сопствену стручност, податке добијене претрагом литературе и познавање домаћих посебности здравствене заштите како би обезбедили да се у водичима нађу врхунски домети светске медицине који су истовремено примењиви на нашу тренутну социо-економску стварност и здравствени систем.

Приликом рада, радне групе имале су на располагању „Упутства за израду, развој и имплементацију водича добре клиничке праксе“, да би се постигла истоветност у форми, као и обавезујућу препоруку Републичке комисије да појединачни водич обухвати не само све видове дијагностике и лечења, него и све нивое здравствене заштите, од примарне до терцијарне, како би нашао свеобухватну примену код свих актера и фактора укључених у систем домаћег здравства. Ради што бољег и ефикаснијег приступа тексту појединачног водича, Републичка комисија донела је одлуку да се најпотпунија и најшира верзија водича, која укључује све референце које је Радна група користила приликом рада, постави на интернет-странице Агенције за акредитацију здравствених установа Србије и Министарства здравља. Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући ни за једног лекара у Србији, али морална обавеза сваког јесте да у процесу дијагностике и лечења примењује сва расположива достигнућа и знања савремене медицине, а она се од средине XX века ослањају готово искључиво на чињеницама и доказима добијеним из великих научних студија, што је управо главна теоријска основица за израду ових националних водича. Због тога, Републичка комисија мисли да ће уважавање и пуна примена националних водича добре клиничке праксе водити уједначеном и усаглашеном приступу оболелој особи од стране свих актера у ланцу нашег здравственог система, чиме ће се обезбедити боља домаћа медицина и ефикасније лечење, те предлаже свима у здравству на које се појединачни водич односи да га уврсте у обавезну медицинску литературу, а његову примену сврстају у будући морални кодекс.

Онима који буду поступили другачије, преостаје да одговарају сопственој савести.

Београд, 7. септембар 2012.

Проф. др Горан Милашиновић

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Проф. др Радан Џодић

Институт за онкологију и радиологију Србије
Медицински факултет, Универзитет у Београду

Секретар:

Прим. др Јасмина Младеновић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Чланови Радне групе:

Доц. др Драгана Богдановић Стојановић

Институт за онкологију, Сремска Каменица
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

Проф. др Слађана Филиповић

Клиника за онкологију, КЦ Ниш
Медицински факултет, Универзитет у Нишу

Проф. др Зорица Милошевић

Институт за онкологију и радиологију Србије
Медицински факултет, Универзитет у Београду

ВНС др сц. мед. Мирјана Бранковић Магић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Прим.мр сц. мед. Сузана Васовић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Проф. др Татјана Пекмезовић

Институт за епидемиологију Медицинског факултета у Београду

Сарадници:

1. Ас. мр сц. мед. Иван Марковић
2. Др Марко Бута
3. Др Владан Пошарац
4. НС др сц. мед. Зорка Миловановић
5. Проф. др Маја Јовичић-Милентијевић
6. Прим. др Драгутин Донат
7. ВНС др Владимир Ковчин
8. Др Јасмина Недовић
9. НС др Зора Нешковић-Константиновић
10. НС др Зорица Николић-Томашевић
11. Прим. мр сц. мед. Љиљана Стаматовић
12. НС др Снежана Шушњар
13. Доц. др Дарија Кисић Тепавчевић

Захвалност свим сарадницима: Ивану Марковићу, Марку Бути, Владану Пошарцу, Зорки Миловановић, Маји Јовичић-Милентијевић, Јасмини Младеновић, Драгутину Донату, Владимиру Ковчину, Јасмини Недовић, Зори Нешковић-Константиновић, Зорици Николић-Томашевић, Љиљани Стаматовић, Снежани Шушњар, Дарији Кисић Тепавчевић.

Рецензенти:

Академик проф. емеритус Бранимир Гудурић
Медицински факултет у Новом Саду

НС др Зора Нешковић-Константиновић
Институт за онкологију и радиологију Србије у Београду

Прим. др Мирјана Велимировић

Дом здравља Савски венац, члан Републичке стручне комисије за израду и имплементацију
водича добре клиничке праксе

САДРЖАЈ

1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РАКА ДОЈКЕ	
Проф. др Т. Пекмезовић, доц. др Дарија Кисић Тепавчевић	9
2. НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ	
ВНС др сц. мед. Мирјана Бранковић-Магић	11
3. КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД ДОЈКИ	
Проф. др Радан Џодић, ас. мр сц. мед. Иван Марковић, др Марко Бута	15
4. ИМИЦИНГ ДОЈКЕ И ПЕРКУТАНЕ ИНТЕРВЕНТНЕ ПРОЦЕДУРЕ	
Проф. др З. Милошевић, доц. др Д. Богдановић	19
5. ПАТОХИСТОЛОШКИ ПРОТОКОЛ (ВОДИЧ) ЗА ТУМОРЕ ДОЈКЕ	
НС др Зорка Миловановић, проф. др Маја Јовичић-Милентијевић	35
6. ТУМОРИ ДОЈКЕ	
ТНМ Клиничка класификација, седма ревизија (ИЦД – О Ц50)	
Проф. др Радан Џодић, ас. мр сц. мед. Иван Марковић, др Марко Бута	49
7. ХИРУРШКЕ ПРЕПОРУКЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ	
Проф. др Радан Џодић, ас. мр сц. мед. Иван Марковић, др Марко Бута, др Владан Пошарац	57
8. РАДИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ	
Прим. др Јасмина Младеновић	77
9. ВОДИЧ МЕДИКАЛНОГ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ	
Координатор: НС др Зора Нешковић-Константиновић	
Сарадници: прим. др Драгутин Донат, проф. др Слађана Филиповић, ВНС др Владимир Ковчин, др Јасмина Недовић, НС Зора Нешковић-Константиновић, НС др Зорица Николић-Томашевић, прим. мр сц. мед. Љиљана Стаматовић, НС др Снежана Шушњар, прим. мр сц. мед. Сузана Васовић	85

Епидемиологија рака дојке

Карцином дојке је глобални јавно-здравствени проблем, не само због чињенице да болест има епидемијске размере, већ и зато што њене последице погађају практично све сегменте друшта. Године 2010. године у свету је регистровано око 1,4 милиона нових случајева болести и преко 450.000 смртних исхода са овом дијагнозом. Епидемијски талас ове болести погађа и развијене и земље у развоју. Та расподела, када је у питању број оболелих, је 2010. године била готово равномерна, док је број смртних исхода у земљама у развоју био за око 40% већи.

Студије оптерећења женске популације малигним болестима, које се користе за планирање здравствене службе и других ресурса у вези са здрављем, као и за процену ефективности и ефикасности превентивних стратегија, показале су да је карцином дојке најзначајнији узрок бремена болести када су у питању малигни тумори код жена, како на глобалном нивоу тако и у нашој земљи.

Целоживотни ризик, односно кумулативна вероватноћа оболевања од карцинома дојке, износи око 12,4%, односно једна од 8 жена може очекивати да ће током свог живота оболети од ове болести.

Карцином дојке у великом броју земаља чини око 25% свих малигних болести женске популације, у најразвијенијим земљама чак 28%, док у структури морталитета учествује са око 14-15%. У Србији, 26% свих оболелих и 17,5% свих умрлих жена због малигних тумора имају дијагнозу карцинома дојке.

Просечна стандардизована стопа инциденције карцинома дојке у централној Србији у периоду 1999-2009. године износила је 60,8/100.000, а морталитетна стопа 20,2/100.000. Сличне вредности инциденције и морталитета од карцинома дојке региструју се и у Војводини. У земљама Европске уније просечна годишња инциденција карцинома дојке се креће у распону од 57/100.000 (Грчка) до 145/100.000 (Белгија), а морталитетна стопа од 18,4/100.000 (Шпанија) до 31,1/100.000 (Ирска).

Географска дистрибуција карцинома дојке на глобалном нивоу није равномерна. Подручја у којима се региструје највиша учесталост болести су западна Европа, северна Америка, Аустралија, Нови Зеланд и неке земље јужне Америке (Аргентина), што се приписује вишој преваленцији познатих фактора ризика за ову болест у поменутим регионима. Европска популација је такође поларизована у погледу учесталости карцинома дојке. Највише стопе инциденције региструју се у западној и северној Европи, док су стопе у јужној и источној Европи значајно ниже.

Недавно објављена систематска анализа оболевања и умирања од карцинома дојке која је укључивала податке регистара за рак из 187 земаља (укључујући и Србију), показала је да учесталост болести на глобалном нивоу континуирано расте већ 30 година и да тај пораст износи 3,1% годишње, док морталитет варира. Анализа кретања инциденције карцинома дојке у западноевропским земљама показала је трендове драматичног пораста, посебно код жена старијих од 50 година, што се делом приписује чешћем и ранијем откривању болести, односно ефектима организованог скрининга, али и ефектима демографске транзиције, који воде повећању броја жена у ризику од болести. Када је у питању морталитет од карцинома дојке, евидентан је тренд опадања у САД и развијеним земљама. У Европи, кретање морталитета од карцинома дојке последњих деценија има различите тенденције, односно, креће се од смањења за 30% у Енглеској до повећања од 25% у Естонији. Осим контрибуције у повећању инциденције, нарочито у старијим узрасним групама, евидентан је и учинак скрининга у снижавању морталитета од карцинома дојке.

Кључне референце

- 1) Registar za rak centralne Srbije. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 1999-2009. Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 1999-2009. <http://www.batut.org.rs>
- 2) Registar za rak Vojvodine. Institut za onkologiju Vojvodine, Novi Sad, 2006.
- 3) <http://www.onk.ns.ac.rs/registar1.htm>
- 4) Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia, 2003.
- 5) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman, D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90.
- 6) Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, Naghavi M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. Lancet 2011;378:1461–1484.

Наследни карцином дојке

Преглед

Док се већина карцинома дојке јавља случајно код жена без позитивне породичне историје (спорадични канцер), између 5 и 10% од свих карцинома дојке се повезује са мутацијама герминативних ћелија у појединачним високо пенетрабилним BRCA1 и BRCA2 генима (наследни канцер). Потомство носилаца мутације у BRCA1/2 генима има 50% шансе да наследи мутирани генски алел од једног од родитеља. Осим спорадичног и наследног карцинома дојке, постоји и тзв фамилијарни канцер који се описује са најмање 2 случаја карцинома дојке у широј породици и захвата око 20% од свих случајева карцинома дојке. Мутације у BRCA1/2 гену, сем наследне предиспозиције за карцином дојке, одређују и наследну предиспозицију за настанак карцинома јајника. У оквиру BRCA1/2 везаног наследног канцерског синдрома дојке могућа је појава и других тумора као што су карцином простате код мушкараца, карцином панкреаса, меланом. Око 65% наследног карцинома дојке код жена је повезано са присуством мутација у BRCA1/BRCA2 генима, док је у породицама са накупљањем карцинома дојке и јајника преко 90% случајева повезано са овим мутацијама (1), што указује на то да се цео корпус наследне предиспозиције не обухвата BRCA1/2 тестирањем. Не постоји груписање мутација у одређеним регионима BRCA1/2 гена, већ се мутације распоређују целом дужином ових гена. До сада је откривено скоро 2000 мутација у сваком од ових гена. Немају све мутације подједнаки значај у односу на ризик за настанак карцинома дојке и/или јајника – осим штетних мутација, у овим генима је откривен и велики број бенигних полиморфизама (2).

ЖИВОТНИ РИЗИК ЗА НАСТАНАК КАНЦЕРА КОД НОСИЛАЦА BRCA1/2 МУТАЦИЈА (2,3)

- Ризик за обољевање од карцинома дојке повезан са појавом мутација у BRCA1/2 гену односи се само на малигне туморе дојке епителног порекла.
- Идентификација мутација у BRCA1/2 генима се може користити само за процену ризика за настанак болести, обзиром да не морају сви носиоци BRCA1/2 мутација обавезно и да оболе.
- Ризик за настанак BRCA1/2 везаног карцинома дојке код жена износи од 45 до 87% .
- BRCA1/2 зависан карцином дојке се јавља у млађем животном добу - жене носиоци мутација имају 33 до 50% шансе да добију карцином дојке пре 50-те године живота.
- Присуство BRCA1/2 мутација повећава ризик за настанак билатералног карцинома дојке – за BRCA1 износи 64%, а за BRCA2 50% .
- Повећава се и живорни ризик за настанак карцинома дојке код мушкараца – ризик везан за BRCA2 мутације износи 6.9%.

КАКО ПРЕПОЗНАТИ ОСОБЕ ПОД РИЗИКОМ ЗА НАСЛЕДНУ ФОРМУ БОЛЕСТИ (4,5)

- Присуство оштећујућих мутација у BRCA1/BRCA2 генима указује на могућност обољевања здравих особа

Табела 1. Критеријуми за препознавање особа под ризиком за BRCA зависни карцином дојке. У случају да је макар један од наведених критеријума испуњен, препоручује да се пацијент упути у Генетско саветовалиште за наследни канцер.

1.	Позитивна породична историја на карцином дојке, посебно у млађем животном добу (најмање два случаја карцинома дојке са исте стране породичног стабла до 50-те године живота)
2.	Појава карцинома јајника (са позитивном породичном историјом у односу на карцином дојке или карцином јајника)
3.	Појава мултиплих канцера код исте болеснице (карцином дојке и карцином јајника)
4.	Билатерални карцином дојке (први откривен пре 50-те године живота)
4.	Појава карцинома дојке код младих особа (до 35 године живота)*, чак и без позитивне породичне историје
6.	Појава карцинома дојке код мушкарца
7.	Сродство са носиоцем BRCA1/2 мутације
8.	Порекло од Ашкенази Јевреја**

* сматра се да 20-40% младих особа са карциномом дојке, а без позитивне породичне историје, носи BRCA1/2 мутације

** Ашкенази Јевреји представљају популацију под ризиком за наследни карцином дојке, јер имају већу учесталост BRCA1 и BRCA2 мутација него остале етничке групе

Потреба за генетским тестирањем наследне предиспозиције за карцином дојке и/или јајника препозната је у оквиру програма „Србија против рака“, 4. Превенција, под 4.6.2. Скрининг учесталости и спектра генских алтерација које доводе до наследне предиспозиције за канцер у Републици Србији (корак 26). Цео процес генетског тестирања, као и збрињавање испитаника са BRCA1/2 мутацијама није обухваћен законским или подзаконским актима Републике Србије.

- Генетско тестирање треба да се изводи у високо специјализованим установама терцијарне здравствене заштите од стране специјално обученог мултидисциплинарног тима.
- Особа која треба да се тестира се обавештава о ограничењима и бенефитима генетског тестирања. Она даје свој пристанак за тестирање.
- У првом кораку (пре-тест интервју) се процењује ризик за настанак наследног канцера уз употребу анализе родослова.
- Родослов, по правилу, треба да садржи податке за 3 генерације у породици и да обухвата сроднике првог, другог и трећег наследног реда особе која се тестира.
- Уз родослов се употребљава и неки од модела за процену ризика да бисмо одредили да ли породична историја указује на спорадични или на наследни канцер - граница за животни ризик који се може сматрати високим варира и најчешће се дефинише као ризик $\geq 30\%$ што и ми препоручујемо.
- Обзиром да се у овом кораку процењује и вероватноћа проналажења BRCA1/2 мутација код особе под ризиком за наследни канцер, препорука је да се ова два податка комбинују у доношењу одлуке за спровђење генетског тестирања.**
- BRCA1/2 тестирање се изводи из узорка периферне крви испитаника.
- Мутације у BRCA1/2 гену се детектују методом секвенцирања (цели кодирајући регион). Као пре-тест метода примењује се HRM (High Resolution Melting). Велики генски реаранжмани се детектују MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) методом.
- Резултат лабораторијског тестирања BRCA1/2 гена може бити *негативан* (одсуство мутација) и *позитиван* (присуство штетних мутација).
- Одсуство BRCA1/2 мутација у породици под сумњом за наследни канцер, *није прави негативан резултат*, јер може да постоји ризик везан за мутације у засада непознатим генима.
- Испитаници са *негативним* резултатом из породица са већ описаним штетним BRCA мутацијама не носе ризик за настанак наследног карцинома дојке.
- Резултат тестирања може бити и *некласификована варијанта* чији је утицај на настанак малигне болести непознат.

- Испитаници чији је резултат тестирања *позитиван на присуство штетних мутација* захтевају пост-тест саветовање везано за избор методе за смањење ризика или клиничког праћења и последице по потомство које импликују тестирање крвних сродника.

ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРАЋЕЊЕ ЗДРАВИХ ОСОБА СА BRCA1/2 МУТАЦИЈАМА (4,5)

- Самопрегледи дојке почев од 18 године живота, једном месечно.
- Клинички прегледи дојке, почев од 25 године живота, два пута годишње
- Додатни прегледи, од 25 године живота, укључујући ултрасонографију, еластографију, магнетну резонанцију, евентуално мамографију једном годишње у зависности од клиничког налаза.
- Нема консензуса у односу на године отпочињања прегледа дојки магнетном резонанцом – нпр од 25-те године (NCCN препоруке) или између 30 и 49- те године живота (NICE препоруке).
- Носиоци BRCA1/2 мутација треба да се подвргавају и клиничком праћењу за карцином јајника (жене) и карцином простате (мушкарци).
- За карцином јајника - гинеколошки преглед са трансвагиналним ултразвуком и одређивањем СА-125 серумског маркера два пута годишње, изнад 35 године живота.
- Методе клиничког праћења не смањују ризик од обољевања, већ само дозвољавају да се болест открије у раној фази, када је излечива.

МЕТОДЕ ЗА РЕДУКЦИЈУ РИЗИКА ОД ОБОЉЕВАЊА КОД ЗДРАВИХ ОСОБА СА BRCA1/2 МУТАЦИЈАМА (5,6,7)

- Промена начина живота - адекватан начин исхране, регулација телесне тежине, физичка активност и престанак конзумирања алкохола смањују ризик од обољевања.
- Смањење ризика применом лекова који се иначе користе у ендокриној терапији карцинома дојке (тамоксифен, ралоксифен, инхибитори ароматазе) још увек није рутинско.

Хируршке методе за редукцију ризика

- Билатерална мастектомија редукује ризик за настанак карцинома дојке за најмање 90%.
- Билатерално одстрањивање јајника, заједно са одстрањивањем јајовода, смањује ризик за настанак карцинома јајника (око 97%), као и ризик за настанак карцинома дојке (редукција ризика код пременопаузних жена од преко 60%) – препоручује се после ранијег завршетка репродуктивног циклуса (35-та година живота).
- Жене које се подвргавају овим методама треба да буду упознате са свим алтернативама у лечењу, ризицима и бенефитима хирургије за редукцију ризика, а у случају билатералне мастектомије и са могућностима реконструкције дојки као и чувањем замрзнутих јајних ћелија.

НОСИОЦИ BRCA1/2 МУТАЦИЈА ОБОЛЕЛИ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

- Оболели од BRCA1/2 зависног карцинома дојке лече се у складу са класичним параметрима прогнозе (TNM, градус тумора, хистологија, године обољевања итд) и биомаркерима тумора (рецептори за стероидне хормоне и Her-2, Ki67 итд). Тумори са BRCA1/2 мутацијом су осетљивији на примену деривата платине.

На крају, треба имати у виду да се знања из области молекуларне генетике рапидно увећавају, као и да некада прелиминарни подаци веома брзо налазе клиничку примену. Због свега тога, у области наследног канцера је неопходна флексибилност при примени датих препорука на индивидуалне породице под ризиком за наследни канцер.

ЛИТЕРАТУРА

1. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-646.
2. Lindor MM, McMaster M, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; No 38
3. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history – a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5): 1117-1130.
4. Gadzicki D, Evans GD, Harris H et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer – comparison of guidelines and recommendations from UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet* 2011; 2:53-69.
5. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Genetic/Familial high risk assessment. Breast and Ovarian, NCCN.org, version I.2012.
6. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1055-62.
7. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:80-87.

КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД ДОЈКИ

Прегледи пре отпочињања лечења треба да омогуће процену локалне и регионалне проширености болести, процену постојања метастатске болести, присуство другог примарног тумора и процену који вид лечења треба да се примени.

Сваки клинички преглед подразумева добро узету анамнезу и ваљан физикални преглед.

Анамнеза садашње болести узима се хронолшким редом, од појаве првих симптома и знакова болести до прегледа. Личном и породичном анамнезом добијамо податке о факторима ризика.

Физикални преглед болесника свученог до појаса треба обавити у седећем, односно стојећем положају, са спуштеним, а затим и подигнутим рукама, као и у лежећем положају. Разлог за клинички преглед може бити: поремећај у развоју, повреда, бол у дојци, запаљење, влажење из брадавице, чвор у дојци, увећање лимфних нодуса пазушне јаме, систематски преглед. Прегледу треба да претходи разговор са болесником. Обавештења добијена током разговора су неопходна за постављање исправне дијагнозе и процену прогнозе болести.

АНАМНЕЗА

Увек треба питати за узраст и болести или операције у току живота (лична анамнеза). Посебно треба тражити познате факторе ризика за рак дојке:

- а) генетске (наследна оптерећеност)
 - постојање злоћудних тумора дојке у фамилији по узлазној и бочној линији (мајка, сестре, тетке, баке).
- б) хормонске (рана менарха, касна менопауза, нерађање, касни први порођај-после тридесете године, дуготрајна употреба естрогених хормона)
 - узраст у време добијања прве менструације, регуларност циклуса,
 - хормонски статус, менопауза или не, датум менопаузе;
 - дан (период) менструалног циклуса у време прегледа;
 - постојање пременструалног синдрома;
 - претходно узимање хормона у терапијске сврхе (контрацепција да или не), природа хормона (естрогени, прогестативи, андрогени) прецизирати дужину узимања и дозу лекова;
 - број трудноћа и годину првог порођаја;
- с) фактори околине (начин исхране и дуготрајна изложеност стресу)
 - честа и ексцесивна употреба животињских масти у исхрани, гојазност, страх

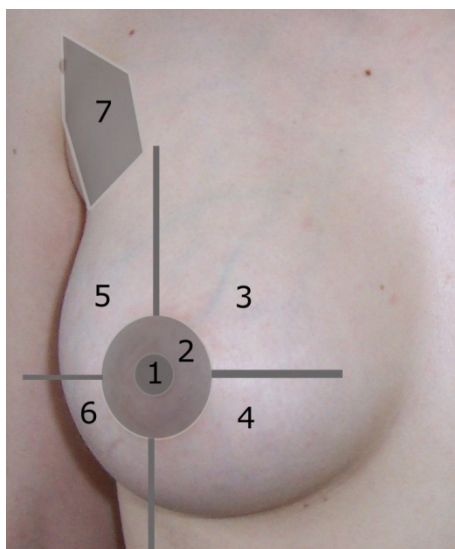
Уколико постоји тумор у дојци, треба сазнати време протекло од откривања до прегледа, како би се тачно одредило евентуално увећање волумена тумора на основу исказа болесника што може помоћи у дијагностици брзине раста тумора.

ПРЕГЛЕД

Преглед се обавља инспекцијом и палпацијом.

Преглед болеснице треба урадити у седећем односно усправном положају са рукама спуштеним уз тело и потом подигнутим изнад главе и у лежећем положају. Лежећи положај омогућава да се ткиво дојке “ разлије” преко зида грудног коша, висински промер жлезданог ткива дојке се смањи што олакшава преглед, посебно када су дојке волуминозне и/или хипертрофичне.

Дојка је због педантности прегледа и потенцијалних патолошких стања подељена на седам регија.



1. *mamila*
2. централна зона
3. горње унутрашњи квадрант
4. доње унутрашњи квадрант
5. горње спољашњи квадрант
6. доње спољашњи квадрант
7. аксиларни продужетак

Инспекцијом се процењује асиметрија у величини, изгледу и облику дојки, изглед и венски цртеж у кожи, увлачење, заравњеност, намрешканост, оток или чворићи у кожи дојке или брадавице.

Палпација подразумева преглед обе дојке, обе пазушне, наткључне и поткључне јаме. Палпира се шаком положеном на дојку према зиду грудног коша. Садржај из изводних каналића истискује се притиском јагодице прста на ареолу и брадавицу и наноси на предметно стакло ради цитолошког прегледа.



ИНСПЕКЦИЈА

Инспекцијом се тражи:

- симетрија у волумену дојки, асиметрично, патолошко или дискретно увећање волумена једне дојке, патолошки венски цртеж у кожи једне дојке,
- увлачење брадавице и/или ареоле, што може бити сумњив знак; малинаст изглед уз појачано перутање коже брадавице дојке што може упутити на постојања Morbus Paget.

- У нивоу коже дојке изван ареоле и брадавице: намрешканост, заравњеност, кожна јамица, које се могу појачавати ангажовањем грудне фасције, односно подизањем руку или притиском бокова шакама болеснице. Ови знаци указују на захваћеност лигаментозних преграда између режњева дојке тумором, односно на његов инфилтративни раст.

Оток коже дојке са изгледом коре поморанце (p'eau d'orange), удружен са или без руменила ограниченог на део дојке или је захвата у целини, упућују на рак дојке у еволутивној фази. Овакав изглед дојке може поставити диференцијално дијагностички проблем са запаљенским процесом доброћудне природе, најчешће бактеријске, посебно код младих жена али онда није праћен асиметричним увећањем лимфних нодуса у пазушној јами.

Присуство чворића у самој кожи и покожи (као знака захваћености коже злоћудим тумором), или сателитских чворића, ретко је током првог прегледа. Ранице, улцерације коже које су последица разарања коже малигним тумором срећу се, најчешће, код старијих особа са узнатредовалим раком дојке типа скируса.

На жалост, током првог прегледа могу се видети и веома узнатредовале форме рака дојке са великим, инфиицираним рањавим површинама које имају тежак задах, капиларно кржаве или пак из патолошки измењених крвних судова уз увећане лимфне нодусе у врату и/или удаљеним метастазама. Тада се констатује а не дијагностикује проширена болест са малим шансама за продужење живота било којим видом терапије.

ПАЛПАЦИЈА

Палпацију треба отпочети после информације у којој дојци је болесница напипала евентуални тумор и то увек од супротне, условно здраве дојке.

Треба је радити шаком положеном на дојку према зиду грудног коша како би се имао осећај тродимензионалности који се губи при прегледу врховима прстију. Прво треба одредити конзистенција и хомогеност жлезданог ткива дојке.

Палпацијом треба прегледати комплетну млечну жлезду не заборављајући њен пазушни продужетак ни обод који, посебно код "европског" типа дојке, може бити веома широк.

Уколико се палпацијом пронађе један или више тумора у дојци треба прецизирати:

- тачан положај тумора у односу на ареолу и квадрант дојке коме припадају и при том одредити удаљеност од ареоле или брадавице, најбоље према замишљеној казаљки на сату а вредности изразити у милиметрима или центиметрима;
- облик (описно и препознатљиво нпр: овалан, режњевит, неправилан)
- величину, све три димензије, мерењем центиметром, и нотирањем највећих дијаметра (ширине, дужине и висине -последња апроксимативно);
- конзистенцију (меко, еластично, тврдо);
- површину и њену хомогеност;
- однос према околном жлезданом ткиву, (јасно или нејасно разграничен, утопљен или урастао у околну жлездано ткиво);
- однос према подлози (покретан у односу на грудну фасцију или урастао у фасцију или грудне мишиће, односно фиксиран за зид грудног коша);
- однос према површини, кожи, која може бити покретна, незахваћена (пасивно повучена) или прорасла тумором (активно ангажована);
- осетљивост (безболно/ болно)
- стање регионалних лимфних нодуса (пазушне јаме обострано, надкључне и подкључне јаме обострано и хилус јетре).

Цурење из брадавице дојке крвавог садржаја било да је у питању свежа крв, делом хемолизвана, црвенобраон или црна, (хемолизвана) или пак бистре течности до густог, обично зеленкастог садржаја испитује се притиском јагодице кажипрста на ареолу око брадавице тако да се садржај из испуњеног каналића истискује. При том треба узети кап садржаја на предметно

стакалце и припремити га за цитолошки преглед. Обично је могуће уколико постоји израслина у каналићу или проширен каналић исти испалпирати прегледом мамиле између кажипрста и палца. Уколико је секреција обилна, тј. каналић довољно проширен индикована је галактографија или снимање каналића убризгавањем контраста у њега.

Приликом прегледа пазушне јаме њен омотач, фасција, треба да је опуштен, односно грудна мускулатура опуштена, најбоље придржавањем подлактице болеснице супротном руком лекара. Врховима прстију треба ући према подкључној регији у врх пазушне јаме и благим притиском уз зид грудног коша повући лимфне нодусе на доле све док им то њихова петељка дозвољава тако да прсти прелазе преко лимфних нодуса. Овим прегледом треба одредити број нодуса, њихов облик, конзистенцију, величину, евентуално срастање једних уз друге (“пакет”) или њихову фиксираност за зид грудног коша или грудне мишиће.

Преглед надкључних јама се обавља врховима прстију, благим притиском према вратним мишићима и иза кључне кости.

Преглед подкључних јама се изводи благим притиском са две трећине прстију испод кључне кости и преко горње трећине великог грудног мишића (на тај начин се могу пронаћи метастазе у лимфним нодусима између великог и малог грудног мишића).

Док су палпабилни лимфни нодуси у надкључним јамама знак сигурних метастаза, дотле “нормалан” изглед пазушних лимфних нодуса није гаранција одсуства метастаза у њима.

Преглед супротне дојке, на коју се болесница не жали, једнако треба да буде педантан јер се у супротној дојци може пронаћи нови тумор који болесница није приметила а могао би да буде злоћудан.

Преглед супротне пазушне јаме је неопходан због могућих укрштених лимфних метастаза или пак метастаза порекла карцинома истостране дојке који болесница није приметила.

Преглед хилуса јетре палпацијом, неопходан је, јер се лимфним путевима поред и дуж артерије мамарије интерне карцином може проширити у хилус јетре а да при том не постоје хематогене метастазе.

Деформитет на споју ребара и грудне кости порекла увећаних лимфних нодуса дуж артерије мамарије интерне је реткост али и на њега треба мислити током прегледа.

Пажљив преглед обе дојке, обе пазушне јаме, обе надкључне и подкључне јаме и хилуса јетре је неопходан да би се одредила локорегионална проширеност болести.

Проф Др З.Милошевић
Доц Др.Д. Богдановић

ИМИЦИНГ ДОЈКЕ И ПЕРКУТАНЕ ИНТЕРВЕНТНЕ ПРОЦЕДУРЕ

САДРЖАЈ

УВОД	21
1. ПАЛПАБИЛНА ПРОМЕНА	24
1.1. Клинички бенигни тумор	24
1.2. Клинички недовољно дефинсан тумор	26
1.3. Тумор клинички суспектан на малигнитет	26
1.4. Палпабилна асиметрија паренхима и нодуларност паренхима	26
1.5. Локално узрапредовали карцином дојке	27
1.6. Даље испитивање дојке и аксиле у случају биопсијом доказаног карцинома дојке	27
1.7. Остали радиолошки дијагностички поступци за приказ пацијента конзилијуму за дојку	27
2. ПОСЕБНИ СЛУЧАЈЕВИ	28
2.1. Секреција из брадавице	28
2.2. Мастодинија	28
2.3. Промене на брадавици/ Мо Paget	28
2.4. Задебљање/ретракција коже	28
2.5. Мушка дојка	28
2.6. Жене у току трудноће и лактације	29
2.7. Тумор у дојци може да напипа само пацијент, клинички преглед нормалан	29
3. РАДИОЛОШКЕ ПЕРКУТАНЕ МЕТОДЕ БИОПСИЈЕ И ОБЕЛЕЖАВАЊА НЕПАЛПАБИЛНИХ ПРОМЕНА У ДОЈЦИ	30
3.1. Методе перкутане биопсије непалпабилних промена, вођење имицинг методама .	30
3.1.1. Преглед перкутаних метода биопсије по индикацијама	30
3.1.2. Вакум асистирана биопсија (ВАБ)	31
3.2. Методе перкутаног обележавања непалпабилних промена, вођење имицинг методама	32
4. ИМИЦИНГ МЕТОДЕ У ПОСТТЕРАПИЈСКОМ ПРАЋЕЊУ ПАЦИЈЕНТКИЊА СА КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ	33
ЛИТЕРАТУРА	

УВОД

Пре радиолошких дијагностичких поступака обавезан је клинички преглед дојки. Клинички преглед обавља онколог или лекар друге специјалности који је обучен за преглед дојки. На основу клиничког прегледа се врши подела на:

- жене са симптомима и знацима обољења дојки (»симптоматска« дојка)
- жене без симптома и знакова обољења дојки (»асимптоматска« дојка)

Ради комуникације са радиологом, клинички налаз (К) у извештају онколога или лекара друге специјалности који је обучен за преглед дојки треба да буде означен шифром и то:

K1 = нормалан клинички налаз

K2 = клинички сигурно бенигна промена

K3 = недефинисан налаз и/или потребна биопсија

K4 = суспектна малигна промена

K5 = типична малигна промена

Радиолошки дијагностички поступци су одређени:

1. симптомима и знацима обољења дојки (симптоматска или асимптоматска дојка)
2. животном доби жене

Радиолошке методе обољења дојке су:

1. визуализационе (имиџинг) методе
2. интервентне методе обележавања или биопсије непалпабилне промене.

Визуализационе (имиџинг) методе дојке су:

1. мамографија (Мамо)
2. ултразвук дојки (UZ)
3. магнетна резонанција дојки (MRI) и дефинишу се на основу BI-RADS категорија.

BI-RADS КАТЕГОРИЈЕ – МАМОГРАФИЈА	
BI-RADS 0	Потребна је додатна евалуација и/или поређење са старим мамографским налазима, јер коначна процена на основу актуелне, стандардне мамографије није могућа. Препоруке за додатна снимања укључују следеће: специјалне пројекције, снимке са компресијом, мамографија са увећањем, преглед ултразвуком. Кад год је могуће потребна је компарација са старим мамографијама, а радиолог процењује када је компарација неопходна. Није неопходна у случајевима мамографски негативног налаза и високе сензивности мамографије у липоматозној дојци Категорија 0 се обично користи у мамографском скринингу, мада овде не постоји консензус. У дијагностичкој мамографији може да се користи само изузетно.
BI-RADS 1	Негативан налаз за малигнитет. Не виде се никакве патолошке промене које треба кометарисати у налазу. Дојке су симетричне грађе, не виде се туморске сенке, поремећаји структуре или суспектне калцификације.
BI-RADS 2	Налаз бенигне промене. Означава уредан налаз, али се виде сигурно бенигне промене. Одлука је радиолога да ли ће те бенигне промене да помене у налазу или не. Типичне, сигурно бенигне промене су типичне, бенигне калцификације (инволутивни калцификовани фиброаденом, секреторне, васкуларне, прстенасте калцификације), типичне бенигне промене које садрже маст (олеозне цисте, липоми, галактоцеле, хетерогени хамартоми, типични интрамамарни лимфни чворови), затим импланти и стационарни ожиљци по типу нарушене архитектонице на локализацији претходне операције. Стога, категорије 1 и 2 искључују мамографски суспектну малигну болест, с том разликом да се категорија 2 користи када се у налазу описује једна или више типичних мамографских бенигну промена.

BI-RADS 3	Вероватно бенигна промена, која захтева радиолошко праћење у кратким интервалима. Овде спадају промене које имају ризик мањи од 2% од малигнитета (на пример: некалцификована оштро ограничена туморска сенка, фокална асиметрија, групација кружних и пунктиформних калцификација). Код ове категорије не очекујемо промену броја, величине или морфологије промене у наредном периоду, али је препорука да се стабилност утврди контролним мамографијама на 6 месеци у току бар 2 године, уз поређење, када се може да потврди стабилност, а тиме и дефинитивна бенигна природа промене. У случају промена особина лезије у току праћења, индикована је биопсија. Не препоручује се употреба BI-RADS 3 категорије у праћењу палпабилних лезија, где је пре индикована биопсија. Биопсија је индикована у случају мамографске BI-RADS 3 категорије непалпабилне лезије, уколико је то изричито жеља пацијенткиње.
BI-RADS 4 (A,B,C)	Промена ниског (BI-RADS 4A), умереног (BI-RADS 4B) и средњег (BI-RADS 4C) ризика од малигнитета, потребна биопсија. У овој категорији су промене које немају типичне карактеристике малигнитета, али се претпоставља већи малигни потенцијал него за лезије BI-RADS 3. Највећи број препорука за биопсију је управо у категорији BI-RADS 4. Подела на поткатеорије (A, B, C) је ради бољег квантиковања ризика од малигне болести и лакше заједничке одлуке лекара и пацијенткиње о даљем поступку.
BI-RADS 5	Промена високог ризика од малигнитета, потребна биопсија. Ризик у овој групи за малигне лезије је $\geq 95\%$. Модеран онколошки приступ код ових лезија је претходна перкутана биопсија ради планирања даљег лечења. За лезије у овој групи алтернатива је хируршки захват.
BI-RADS 6	Патохистолошки верификована малигна промена.

BI-RADS КАТЕГОРИЈЕ – УЛТРАЗВУК ДОЈКИ

BI-RADS 0	Потребна је додатна евалуација. UZ дојки је често допунски преглед после других метода, првенствено мамографије. Али, ако је UZ дојки прва имџинг метода, могуће је да се категорија BI-RADS 0 искористи за индиковање неке друге методе, која ће бити од коначног, дијагностичког значаја. На пример, ако пацијенткиња млађа од 30 година долази на UZ преглед дојки због палпабилне промене и нађу се UZ карактеристике суспектне на карцином, индикована је мамографија. У другом случају, уколико је урађена мамографија, а затим UZ дојки, па обе методе не дају дефинитивни закључак, индикована је MRI дојки.
BI-RADS 1	Негативан налаз. Не виде се никакве патолошке промене које треба коментарисати у налазу. Дојке су симетричне грађе, не виде се туморске промене, поремећаји структуре или суспектне калцификације и задебљања. Корисно је UZ налаз корелисати са налазом мамографије.
BI-RADS 2	Налаз бенигне промене (просте цисте, интрамамарни лимфни чворови, импланти, стационарни ожиљци, стационарни непалпабилни солидни тумори сонографски бенигних особина).
BI-RADS 3	Вероватно бенигна промена (ризик за карцином $<2\%$), препоручују се контролни прегледи у краћем временском периоду (непалпабилни солидни тумори сонографски бенигних особина, асимптоматске компликоване цисте, груписане микроцисте).
BI-RADS 4	Суспектна промена са ниским (A), умереним (B) и средњим (C) ризиком од малигнитета, захтева биопсију ради цитолошке или патолошке дијагнозе. У овој категорији је претпостављени ризик за карцином 3-94%. Пример је солидна промена која не задовољава UЗ критеријуме за бенигну промену.
BI-RADS 5	Промена високог ризика од малигнитета (ризик за карцином $>95\%$), захтева биопсију.
BI-RADS 6	Патохистолошки потврђена малигна промена.

BI-RADS КАТЕГОРИЈЕ – MRI ДОЈКИ	
BI-RADS 0	Дефинитивна MRI процена није могућа. Ова категорија се применује када приказ MRI није технички задовољавајући или када недостају клинички подаци нужни за анализу налаза MRI. Ако је налаз MRI технички задовољавајућег квалитета, некада је потребна додатна мамографија или циљани преглед ултразвуком да би се потврдиле и додатно анализирале особине промене и урадила циљана биопсија
BI-RADS 1	Негативан налаз. Не виде се подручја патолошке имбибиције контрастом. Дојке су симетричне грађе, не виде се туморске промене или поремећај структуре.
BI-RADS 2	Налаз бенигне промене. Налаз искључује лезију која је суспектна на карцином дојке. У ову групу могу да буду укључени фиброаденоми који се не имбибирају контрастом, цисте, стари ожиљци који се не имбибирају контрастом, лезије које садрже масно ткиво (олеозне цисте, липоми, галактоцеле и хамартоми).
BI-RADS 3	Вероватно бенигна промена, препоручује се контролно снимање у краћем временском периоду. Тренутно ова категорија није потпуно дефинисана у погледу интервала између контролних MRI прегледа и укупног времена праћења.
BI-RADS 4	Суспектна промена на малигнитет, довољна да се препоручи биопсија.
BI-RADS 5	Промена високог ризика од малигнитета, захтева биопсију.
BI-RADS 6	Патохистолошки потврђена малигна промена.

Према томе, крајњи циљ имицинг метода дојке је одлука о једном од три приступа:

- а) биопсија (BI-RADS 4 и BI-RADS 5)
- б) праћење у краћим временским интервалима (BI-RADS 3)
- в) превентивни прегледи у режиму за дату животну доб (BI-RADS 1 и BI-RADS 2).

Радиолошке имицинг и перкутане процедуре треба да се спроводе искључиво ако постоје индикације на основу клиничког /радиолошког налаза, уз прецизно постављање индикације за одређени вид имицинг или интервентне процедуре.

Перкутане процедуре вођење имицинг методама (стереотаксичне, вођење UZ или MRI) су у целини у надлежности радиолога (постављање индикација и извођење процедура).

Радиолошки дијагностички поступци треба да:

1. при једном јављању пацијента обухвате све неопходне прегледе ради одлуке о приступу (биопсија/праћење/редовне контроле)
2. буду спроведени унутар исте установе за све расположиве процедуре у тој установи
3. буду спроведени унутар периода дефинисаног Европским стандардима за скрининг и дијагностику рака дојке
4. буду применљиви, као развојни континуитет, у сагласности са до сада донетим актуелним документима у Србији

Предложени алгоритам радиолошких метода има циљ да буде:

1. ефикасан и рационалан
2. безбедан и минимално инвазиван
3. сврсисходан и селективан, без процедура које не дају допринос одлуци, укључујући и непотребне контролне радиолошке прегледе.

Ради провере датих циљева, радиолошки протокол подлеже провери годину дана после званичног усвајања и примене.

ПАЛПАБИЛНА ПРОМЕНА

1.1. КЛИНИЧКИ БЕНИГНИ ТУМОР (K2)*

Жене млађе од 25 година Радиолошка дијагностика: - само ултразвук - мамографија изузетно, на препоруку радиолога	UZ BI-RADS 1 (нормалан налаз)	клиничка контрола за 3 месеца, у другој недељи менструалног циклуса
	UZ BI-RADS 2 (циста)**	FNA симптоматске цисте
	UZ BI-RADS 3 (солидни ту. бенигних особина)	ексцизија ако је тумор већи од 3 cm (размотрити исту у случају мањих димензија тумора, уколико су дојке мале), ако је тумор величине 1 до 3 cm перкутана биопсија вођена ултразвуком, ако је тумор 1 cm или мањи, UZ праћење у краћем интервалу
	UZ BI-RADS 4,5 (ту. без типичних бенигних особина)	перкутана биопсија вођена ултразвуком, мамографија на препоруку радиолога
Жене од 25 до 39 година Радиолошка дијагностика: - примарно ултразвук, - мамографија у индикованим случајевима на основу клиничког прегледа и UZ дојки У случају клинички бенигног тумора у овој добној групи мамографија није индикована. Скрининг мамографија такође није индикована (очекивана детекција супклиничког карцинома дојке мања од 1:1000)	UZ BI-RADS 1 (нормалан налаз)	клиничко праћење или разматрање индикације за <i>free hand core needle</i> биопсију
	UZ BI-RADS 2 (циста)**	FNA симптоматске цисте, евентуална клиничка контрола
	UZ BI-RADS 3*** (солидни ту. бенигних особина у UZ налазу)	перкутана биопсија вођена ултразвуком или ексцизија тумора ако је већи од 3 cm . Ако је тумор 1 cm или мањи, UZ праћење у краћем интервалу
	UZ BI-RADS 4,5 (ту. без типичних бенигних особина)	перкутана биопсија вођена ултразвуком. Индикована је мамографија пре биопсије а после клиничког и UZ прегледа

Жене старије од 40 година са КЛИНИЧКИ БЕНИГНИМ тумором Радиолошка дијагностика: - примарно мамографија, - ултразвук у индикованим случајевима, на основу клиничког прегледа и мамографије	Мамо BI-RADS 1, UZ BI-RADS 1 (нормалан налаз)	клиничко праћење или разматрање индикације за <i>free hand core needle</i> биопсију
	Мамо BI-RADS 1 или 2, UZ BI-RADS 2 (циста)**	аспирација симптоматске цисте, клиничка контрола после аспирације
	Мамо BI-RADS 3, UZ BI-RADS 3 (солидни ту. бенигних особина)	перкутана биопсија вођена ултразвуком или ексцизија тумора ако је већи од 3 cm . Ако је тумор 1 cm или мањи, UZ праћење у краћем интервалу
	Мамо BI-RADS 4 или 5, UZ BI-RADS 4,5	биопсија вођена ултразвуком или мамографијом

1.1.1. Додатне напомене

1.1.1.1. Клинички бенигни тумор *

- Ако је олеозна некроза налаз на мамографији и UZ, те постоји јасна анамнестичка веза са претходном повредом дојке, биопсија није индикована.
- Промене које клиничким прегледом одговарају липому, масној коморици као нормалној хистолошкој структури дојке или промени на кожи нису индикација за радиолошке методе и биопсију.
- Ако UZ налаз одговара липому или је нормалан, није индикована биопсија.

- Ако постоје документовани подаци о рецидивним цистама, а новоформирана палпабилна промена има клиничке особине цисте, рационалан приступ је FNA при иницијалном клиничком прегледу, без претходних радиолошких дијагностичких метода.
- У случају новоформиране, клинички бенигне промене, све жене старије од 40 година подлежу мамографској експлорацији, изузев ако је претходна мамографија рађена пре мање од годину дана.
- Ако постоје мултипли тумори и сви у UZ налазу имају истоветна, бенигна својства, биопсији подлеже само један тумор.

1.1.1.2. Циста у ултразвучном налазу**

- Асимптоматске просте цисте: није индикована биопсија.
- Симптоматске просте цисте: индикована FNA, изузев ако пацијент одбија интервенцију.
- Цитолошка анализа садржаја цисте и праћење пацијента нису индиковани, изузев у следећим случајевима:
 - резидуална палпабилна промена као сумња да циста није била једини узрок палпабилне промене: индикована клиничка контрола за 2-4 недеље
 - униформно хеморагичан аспирисан садржај: индикована цитолошка анализа и клиничка контрола са налазима за 2-4 недеље
- Комплексна циста у UZ налазу (синоними: семисолидна промена, семицистична промена, интрацистична пролиферација)
 - ако је солидна компонентна мала: ексцизиона биопсија у условима дневне болнице
 - ако је солидна компонентна већа: *core needle* биопсија вођена UZ
- Циста гушћег садржаја (синоним: компликована циста): аспирација иглом од 16 Gauge

UZ дојки, Ставросови критеријуми за бенигну промену у UZ налазу ***

Одсуство свих наредних 9 критеријума за потенцијално малигну промену:

- спикულიрана контура
- микролобулирана контура
- ангулирана контура
- лезија виша него ширира
- дуктална дистрибуција
- гранајући тип лезије
- хипоехогена лезија
- акустична сенка
- калцификације

Поред одсуства свих 9 претходно наведених критеријума, присуство једног од следећа 3 критеријума:

- хомогена ехогеност лезије
- овалан облик са танким, ехогеним халоом
- макролобулиран облик са танким, ехогеним халоом

1.2. КЛИНИЧКИ НЕДОВОЉНО ДЕФИНСАН ТУМОР (К3)

Односи се на палпабилну, клинички недовољно дефинисану промену, вероватно бенигне етиологије.

Жене млађе од 39 година	1. UZ дојки	• <i>Free hand</i> биопсија ако је UZ налаз нормалан • UZ вођена биопсија
Жене старије од 40 година	1. мамографија 2. UZ дојки	

1.3. ТУМОР КЛИНИЧКИ СУСПЕКТАН НА МАЛИГНИТЕТ (К4, К5)

Жене млађе од 39 година	1. UZ дојки 2. мамографија после консултације са радиологом	• <i>freehand</i> биопсија уколико је UZ налаз нормалан • UZ вођена <i>core needle</i> биопсија уколико је промена детектабилна UZ прегледом • UZ преглед истостране аксиларне јаме код свих жена са тумором клинички или радиолошки суспектним на малигнитет. • UZ вођена FNA патолошког лимфног чвора или <i>core needle</i> биопсија за веће лимфне чворове • избор за биопсију је лимфни чвор који морфолошки највише одступа од нормалне ехоанатомије
Жене старије од 40 година	1. мамографија 2. UZ дојки	

1.4. ПАЛПАБИЛНА АСИМЕТРИЈА ПАРЕНХИМА И НОДУЛАРНОСТ ПАРЕНХИМА *

Билатерална и симетрична, клинички бенигна резистенција или нодуларност паренхима	• нема индикација за дијагностичке поступке или биопсију • уколико је жена животне доби 40 година или веће, а превентивна мамографија није рађена у последњих годину дана, индикована је мамографија
Асиметрична, локализована резистенција или нодуларност паренхима	Жене животне доби 39 година и млађе - индикован иницијално UZ преглед, остали у зависности од налаза UZ • ако је UZ налаз нормалан, индикована је мамографија. Ако је налаз мамографије негативан, потребно је начинити MRI и затим <i>core needle</i> биопсију. • ако је UZ налаз локализована патолошка промена, даљи поступак у складу са овим налазом
	Жене животне доби 40 година или веће – индикована је мамографија и UZ преглед • ако је мамографски и UZ налаз негативан, индикована је <i>core needle</i> биопсија са мутлиплим узорцима. ако је мамографски и UZ налаз локализована патолошка промена, даљи поступак је у складу са овим налазом

* Напомена: FNA (цитологија) не може да се користи за палпабилну асиметрију или нодуларну резистенцију у дојци, јер диференцијална дијагноза укључује нискоградусни DCIS и инвазивни лобуларни карцином, који носе висок ризик за лажно негативне резултате FNA. Неопходна је *core needle* биопсија иглама од 14 Gauge.

1.5. ЛОКАЛНО УЗНАПРЕДОВАЛИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Алгоритам дијагностичких поступака клинички манифестног локално узнапредовалог карцинома	• Мамографија ради верификовања проширености примарног тумора пре неoadјувантне хемиотерапије и детекције евентуалних супклиничких фокуса у другој дојци • UZ дојки и регионалних лимфних чворова. • <i>Free hand core needle</i> биопсија ради РН налаза, ER/PR/HER2 статуса • MRI дојки ради праћења ефекта неoadјувантне хемиотерапије
--	--

1.6. ДАЉЕ ИСПИТИВАЊЕ ДОЈКЕ И АКСИЛЕ У СЛУЧАЈУ БИОПСИЈОМ ДОКАЗАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Рутинске дијагностичке методе су клинички преглед, мамографија и УЗ. Овде су дате индикације за посебне случајеве даљег испитивања дојке и аксиле, после биопсије и патохистолошки доказаног карцинома дојке (BI-RADS 6).	
MRI ДОЈКИ	• Рутинска примена MRI дојки се не препоручује код биопсијом доказаног: – инвазивног карцинома дојке – дукталног карцинома in situ (DCIS) • MRI дојки је индиковна преопративно у следећим случајевима: – разилажење између величине промене клиничким налазом и мамографијом или ултразвуком или промена која се не види на мамографији а планира се поштедна хирургија – инвазивни лобуларни карцином а планира се поштедна хирургија – glandуларна дојка без могућности процене проширености болести • MRI дојки је индикована у случају неoadјувантне хемиотерапије ради процене одговора (пре хемиотерапије, у средини и на крају неoadјувантне хемиотерапије) и планирања даљег лечења
UZ АКСИЛЕ	• Сви пацијенти са раним инвазивним карциномом • У случају детекције патолошког лимфног чвора предлаже се иглена биопсија вођена ултразвуком

1.7. ОСТАЛИ РАДИОЛОШКИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПСИ ЗА ПРИКАЗ ПАЦИЈЕНТА КОНЗИЛИЈУМУ ЗА ДОЈКУ

• Рендгенграфија плућа из два правца • UZ абдомена	Све жене
• Сцинтиграфија скелета и рандгендграфија коштаног система	Тумор било које величине који захвата кожу или зид грудног коша или фиксирани метастатски лимфни чворови у ипсилатералној аксиларној јами или у лимфним чворовима ланца а. мамарије интерне
	Постоперативно, у случају тумора мањег од 5 cm , уколико су патохистолошки верификоване метастазе у више од 3 аксиларна лимфна чвора
• СТ или MRI	Дефинисање удаљених метастаза са недовољно јасним налазима претходних метода

2. ПОСЕБНИ СЛУЧАЈЕВИ

2.1. СЕКРЕЦИЈА ИЗ БРАДАВИЦЕ

Секреција из више каналића или бистра секреција из једног каналића	• нема индикација за радиолошку дијагностику или цитолошку анализу секрета • жене животне доби 40 година или више, а превентивна мамографија није рађена у последњих годину дана, индикована је мамографија
Спонтана секреција из једног каналића	• обавезна цитолошка анализа секрета, без обзира на животну доб • жене које имају 39 година и млађе – UZ у зависности од цитолошког налаза • жене које имају 40 или више година – обавезна мамографија и ултразвук • хеморагична секреција из једног каналића, без обзира на године – обавезна мамографија и ултразвук

2.2. МАСТОДИНИЈА

Нормалан клинички налаз	• жене животне доби 39 година или млађе – нема индикација за радиолошку дијагностику • жене животне доби 40 година или старије, а превентивна мамографија није рађена у последњих годину дана, индикована мамографија
Бол локализован на месту тумора или палпабилне резистенције	• поступак као код локализоване палпабилне резистенције или тумора у дојци

2.3. ПРОМЕНЕ НА БРАДАВИЦИ/ Мо PAGET

Сумња на Мо Paget на основу клиничког налаза, жене животне доби, 35 година или више	• мамографија • затим <i>punch</i> биопсија мамиле • UZ дојки је индикован после мамографије
---	--

2.4. ЗАДЕБЉАЊЕ/РЕТРАКЦИЈА КОЖЕ

Мамографија и UZ, даљи приступ у зависности од ових налаза	• мамографија и UZ – BI-RADS или BI-RADS 2, индикована MRI дојки мамографија, UZ и MRI – BI-RADS 1 или BI-RADS 2 индикован контролни клинички преглед за 3 месеца
--	---

2.5. МУШКА ДОЈКА

Већина мушкараца са проблемима од стране дојки нема индикације за радиолошки преглед дојки. UZ дојки и <i>core needle</i> биопсија су индиковани једино ако постоји клинички суспектан тумор у дојци.	
Обострана гинекомастија, адипозомастија и унилатерална гинекомастија код мушкараца млађих од 40 година	• нема индикација за радиолошку дијагностику и биопсију
Унилатерална гинекомастија код мушкараца животне доби 40 година или веће	• UZ дојки • налаз UZ BI-RADS 3, 4 или 5 – индикована перкутана биопсија

2.6. ЖЕНЕ У ТОКУ ТРУДНОЋЕ И ЛАКТАЦИЈЕ

- Клинички преглед и UZ дојки су основни видови прегледа.
- Све жене са тумором у дојци које долазе на радиолошки преглед дојки морају да имају претходни преглед хирурга онколога.

Тумор у дојци, који клинички не одговара лактационој цисти

- Уколико је UZ налаз нормалан (BI-RADS 1), индикација за *core needle* биопсију мора да има нижи праг него за општу популацију жена, уз узимање више узорак
- Патологу мора обавезно да се нагласи да је жена трудна или у лактацији
- Уколико је патохистолошки налаз нормална дојка лактационог типа, понавља се клинички преглед за 4 до 5 недеља и ако клиничким прегледом и даље постоји тумор, понавља се *core needle* биопсија
- Уколико је налаз поново негативан, индикована је хируршка биопсија палпабилне промене.

2.7. ТУМОР У ДОЈЦИ МОЖЕ ДА НАПИПА САМО ПАЦИЈЕНТ, КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД НОРМАЛАН (K1)

- Ако пацијент прецизно локализује промену, а клинички налаз је нормалан, UZ дојки је индикован уколико пацијент не може да се разувери нормалним клиничким налазом.
- Уколико је UZ преглед BI-RADS1, даљи поступак није потребан.
- Уколико се UZ прегледом издваја патолошка промена, даљи приступ је као код палпабилног тумора те врсте за дату животну доб.
- Уколико пацијент не може да пронађе и локализује промену у дојци и клинички налаз је нормалан, радиолошка дијагностика није потребна.
- Уколико је жена животне доби 40 година или веће, а скрининг мамографија није рађена у последњих годину дана, мамографија је индикована без обзира на клинички и UZ налаз.

3. РАДИОЛОШКЕ ПЕРКУТАНЕ МЕТОДЕ БИОПСИЈЕ И ОБЕЛЕЖАВАЊА НЕПАЛПАБИЛНИХ ПРОМЕНА У ДОЈЦИ

Радиолошке перкутане процедуре треба да се спроводе искључиво ако постоје индикације на основу клиничког (непалпабилна промена) и радиолошког налаза (BI-RADS 3-5), уз прецизно постављање индикације за одређени вид интервентне процедуре.

Перкутане процедуре вођене имицинг методама (стереотаксичне, вођене UZ или MRI) су у целини у надлежности радиолога (постављање индикација и извођење процедура).

Перкутане процедуре вођене имицинг методама су:

- биопсија непалпабилне промене
- обележавање непалпабилне промене

Установа у којој се ове процедуре спроводе треба да има следеће службе: радиологија, хирургија са анестезијом, патологија.

3.1. Методе перкутане биопсије непалпабилних промена, вођене имицинг методама

Рутинске методе перкутане биопсије дојке су:

- Биопсија танком иглом (FNA, *Fine needle aspiration*)
- Биопсија широком иглом (CNB, *Core needle biopsy*)
- Вакуум асистирана биопсија (VAB, *Vacuum assisted biopsy*)

Перкутане методе биопсије дојке непалпабилних промена могу да буду вођене следећим имицинг методама:

- UZ (најповољнија, због лаког овладавања техником и цене коштања)
- стереотаксичне (мамографска детекција и локализација лезије)
- MRI (ако је лезија детектабилна искључиво магнетном резонанцијом дојке и не може да се „second look” UZ прегледом детектује и преведе у биопсију вођену UZ).

Избор методе зависи од ризика за малигнитет промене у дојци, процењеног клиничким и/или радиолошким критеријумима (K1- K5; BI-RADS 1 - 5).

3.1.1. Преглед перкутаних метода биопсије по индикацијама

- Цисте – уколико постоји клиничка индикација подлежу FNA и цитолошкој анализи аспирата.
- Аксиларна лимфаденопатија – FNA је метода избора. CNB је примарна техника биопсије аксиларних лимфних чворова код већих димензија лимфног чвора и после недефинисаног или неодговарајућег налаза FNA у односу на клиничку слику.
- K3-5 клиничке патолошке промене са BI-RADS 1 и 2 налазом имицинг метода – CNB је метода избора. FNA није индикована у овим случајевима, због значајне заступљености DCIS и лобуларног карцинома у овој групи пацијената, а сензитивност FNA у ове две групе патолошких промена је ниска. Клинички бенигне промене (K2) са BI-RADS 1 и 2 налазом имицинг метода нису индикација за било који вид перкутане биопсије.
- UZ BI-RADS 2 патолошке промене – индикована је FNA или CNB. Поновно узимање узорака из ових промена после FNA, а због иницијалног цитолошког налаза C1, C3 или C4, треба да буде CNB или VAB.
- UZ BI-RADS 3-5 и Мамо BI-RADS 3-5 промене – индикована је првенствено CNB, која има предност у односу на FNA. За стереотаксичне процедуре користи се CNB и VAB. Стереотаксична вакуум асистирана биопсија (SVAB) је индикована првенствено у случају мање групације калцификација (Мамо BI-RADS3-5 категорија), а затим за фокусе нарушене архитектонице.

КАТЕГОРИЈА	ПЕРКУТАНА ПРОСЕДУРА		
	FNA	CNB	VAB
K2-5, BI-RADS 1 (УЗ, Мамо, MRI)	x	✓	X
UZ BI-RADS2 / Мамо BI-RADS2	✓	✓	X
UZ BI-RADS3-5 / Мамо BI-RADS3-5	x	✓	✓
C1, C3, C4 после FNA за индикације наведене у претходном тексту	x	✓	✓
C5 после FNA за категорије K2 и UZ/Мамо BI-RADS2	x	✓	✓
Лимфаденопатија (UZ BI-RADS3-5)	✓	✓	X

3.1.2. Вакуум асистирана биопсија (VAB)

Вакуум асистирана биопсија (VAB) је радиолошка интервентна перкутана процедура биопсије непалпабилне промене иглама од 11 Gauge или 9 Gauge. Вођена је следећим имиџинг методама:

- мамографијом – стереотаксична вакуум асистирана биопсија (SVAB)
- ултразвуком – ултразвучна вакуум асистирана биопсија (UZVAB)
- MRI дојки – (MRVAB) која се најређе примењује с обзиром на сложеност процедуре и то искључиво код мамографијом и UZ недетектабилних лезија у дојци

Сваки пацијент коме радиолог постави индикацију за вакуум асистирану биопсију (VAB) анализира се на мултидисциплинарном конзилијуму и мора да буде приказан радиологу који се бави интервентним процедурама дојке, ради процене доступности лезије. Избор имиџинг методе за вођење VAB је у искључивој надлежности радиолога који рутински изводи обе методе. Такође се врши анализа методе избора у односу на хируршку биопсију. Пацијенту се објашњавају предности и контраиндикације. После VAB пацијент се поново приказује конзилијуму са коначним РН налазом.

Индикације су:

- микрокалцификације (Мамо BI-RADS 3, 4, 5) – метода избора је SVAB
- мале промене (<1,5 cm) непогодне за CNB, категорија Мамо или UZ BI-RADS 3, 4, 5 (туморске промене, нарушена архитектоника или фокална асиметрија) – уколико су детектабилне UZ прегледом UZVAB, у супротном SVAB.

Контраиндикације:

- Локализација лезије – релативна контраиндикација
 - ретроареоларна промена код млађих жена (ризик од фиброзних промена ретроареоларних дуктуса и проблема са дојењем)
 - супкутане или препекторалне лезије
- Обољења са поремећајем хемостазе
- Фобија од игле – релативна контраиндикација

Компликације:

- хематом (непосредно после процедуре или одложен - унутар 48 сати)
- крвављење (унутар 48 сати)
- ожилџак

Контролна мамографија и/или UZ преглед дојки се спроводи после 14 дана и годину дана од интервенције, а даљи режим контрола зависи од иницијалног патохистолошког налаза и спроведеног лечења.

3.2. Методе перкутаног обележавања непалпабилних промена, вођене имицинг методама

Основни циљ перкутаног обележавања непалпабилне промене је тачност отворене биопсије која следи после обележавања. Индикација за перкутано обележавање је:

- а) клинички негативан налаз,
- б) радиолошки налаз BI-RADS 3 до 5 и
- ц) цитолошки и/или патохистолошки суспектан налаз.

Обележавање се врши под контролом следећих метода:

- мамографија (стереотаксично обележавање)
- UZ дојки
- MRI дојки (најређе због сложености извођења и искључиво за лезије које су детектабилне само MRI прегледом)

Према материјалу који се користи за обележавање технике су:

- обележавање жицом, *Wire Guided Localization (WGL)* - најзаступљенија метода локализације непалпабилних лезија. Недостаци методе су: теже техничко извођење посебно у дензној дојци, могућност миграције жице или тежа репозиција жице фиксиране у ткиву, метода је некомфорна за пацијенткињу.
- обележавање ^{99m}Tc -наноколоидом, *Radio Occult Lesion Localization (ROLL)* –новија метода перитуморске апликације радиофармака. Употребом гама сонде добија се локализација: а) примарне лезије у дојци и б) *сентинел* лимфног чвора.
- обележавање Black carbon-ом, *Tattooing Localization*, обично вођена UZ.

4. ИМИЦИНГ МЕТОДЕ У ПОСТТЕРАПИЈСКОМ ПРАЋЕЊУ ПАЦИЈЕНТКИЊА СА КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ

- Пацијенткињама са патохистолошки *ex tempore* доказаним DCIS и мамографски визуализованим микрокалцификацијама неопходно је начинити specimen мамографију ради евалуације микрокалцификација и у комуникацији са патологом неопходна је анализа маргина.
- Пацијенткиње са патохистолошки верификованим DCIS, а мамографски демонстрираним са микрокалцификацијама потребно је начинити постоперативни унилатерални мамограм, пре зрачења, у моменту када то оперативно поље (због компресије) дозвољава
- Годишња мамографија свих третираних пацијенткиња и то обе дојке у обе равни (MLO и CC).
- Ултразвучни преглед опционо као пратећи код мамографског налаза или као самостална метода у краћим временским интервалима (6 месеци) код млађих пацијенткиња са индиферентним налазом (BI-RADS 3).
- MRI дојки код пацијенткиња са суспектним мамографским/UZ налазом у било којем временском периоду у односу на оперативни и зрачни период.
- MRI дојки код пацијенткиња са инконклузивним мамографским/UZ налазом (дензна дојка, изразито постирадијационо измењена дојка, екстензиван ожиљак)
- MRI дојки код пацијенткиња које имају G3 патохистолошки налаз и лимфонодални статус са више од 6 позитивних лимфних чворова, без обзира на налаз мамографије/UZ.

ПАТОХИСТОЛОШКИ ПРОТОКОЛ (ВОДИЧ) ЗА ТУМОРЕ ДОЈКЕ

У изради патохистолошког протокола за туморе дојке учествовали:

1. *Др Сци мед др Зорка Миловановић, Директор Службе патологије и цитологије ИОРС-а, Београд.*
2. *Проф. др Маја Јовичић-Милентијевић, Медицински факултет, Патологија Клиничког Центра, Ниш*

УВОД

С обзиром на значај патохистолошке дијагностике као дефинитивне дијагнозе бенигних и малигних болести дојке, јавља се потреба за дефинисањем свих неопходних патохистолошких параметара, потреба за стандардизацијом података за сваког пацијента појединачно, уз коришћење исте терминологије и истих дијагностичких критеријума.

I: МАКРОСКОПСКИ ПРЕПАРАТ ДОЈКЕ

Име и презиме, датум рођења

Датум пријема материјала

Ph број

Радиолошки подаци о лезији:

Spesimen радиографија: Не Да

Радиолошке промене присутне: Не Да

Неодређено

Радиолошка лезија:

- Стелатна
- Ограничена
- Измењен паренхим
- Калцификати : бенигни, малигни, одсутни
- Друго

Дојка: Лева Десна

Тип узорка:

- Преоперативна дијагностичка иглена биопсија
- Ексцизиона биопсија непалпабилне лезије
- Ексцизиона биопсија палпабилне лезије
- Широка ексцизија промене
- Проста мастектомија
- Субкутана мастектомија
- Радикална мастектомија
- Реексцизија
- Хируршки материјал након терапије
- Друго

Тежина узорка: (... g)

Кожа: (.... x mm)

Брадавица: Нормална, Измењена, Одсутна

Димензије материјала: (..... x x mm)

Димензије лезије (тумора): (.... x x.... mm)

Локализација лезије: GSK GUK DSK DUK RM

Удаљеност лезије до најближе ресекционе ивице: (.... mm)

Аксиларни лимфни чворови:

- Нису достављени
- Сентинел чворови (број)*
- Чворови аксиларне регије (број)
- Комплетна аксиларна регија (број)

Чворови других регија (навести): Број ()

КОМЕНТАР

Датум извештаја

Патолог

**Узимање сентинел чворова по посебном протоколу.*

II: ОБАВЕЗНИ ПАРАМЕТРИ ЗА ИНВАЗИВНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Величина инвазивниог карцинома: (mm) (највећа димензија тумора)

Величина целокупног тумора (DCIS + инвазивни) (mm) (инвазивни+околни DCIS, уколико се DCIS шири >1mm ван инвазивне компоненте)

Хистолошки тип:

- Дуктални (NST)
- Чист, посебан тип (90% чини доминантна-специфична компонента)
- Мешани туморски тип (50-90% чини доминантна-специфична компонента)
- Други малигни тип тумора (навести)

Посебни (специјални) типови карцинома: Лобуларни (класични, солидни, алвеоларни, тубулолобуларни, плеоморфни, мешани)

- Тубуларни
- Крибриформни
- Папиларни,
- Муциниозни
- Медуларни/Атипични м.
- Метапластични
- Други (навести)

А. Хистолошки гардус:

- Score 1: >75% glandularних структура
- Score 2: 10% -75% glandularних структура
- Score 3: <10% glandularних структура

Б. Нуклеарни плеоморфизам/атипија:

- Score 1: Једра благо увећана, минорне варијације облика, величине и изгледа хроматина.
- Score 2: Једра умерно повећана, често везикуларна, нуклеолуси видљиви.
- Score 3: Знатно повећана једра, често везикуларна; проминентни нуклеолуси, доминација атипије није неопходна.

**Ц. Митозе: Митозе на 10 узастопних поља великог увећања (HPF, ТАБЕЛА 1).

NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX (А+Б+Ц, опсег од 3 - 9):

Total Score: 3, 4, или 5 = Gradus I

Total Score: 6 или 7 = Gradus II

Total Score: 8 или 9 = Gradus III

Васкуларна инвазија: Не Да

Ширење тумора: Локализовано Мултипли инвазивни фокуси

Инвазивни тумор инфилтрише ивице: Не Да

Најближа ивица(е) ресекције у односу на инвазивни тумор: mm

Удружени DCIS:

- Не
- Минимални (удаљеност <1mm)
- Екстензивни

DCIS тип: Солидни, Крибриформни, Комедо, Микропапиларни, Папиларни, Други (Clinging, Апокрини, Signet ring cell, Low- grade endocrine).

DCIS Gr:

- I
- II
- III
- Није могућа процена

Калцификати у инвазивном тумору (или у DCIS): Не Да

Аксиларни лимфни чворови - присутни:

Не

Да:

- Укупан број ()
- Број позитивних ()

Метастазе:

- Метастазе (>2mm)
- Микрометастазе (≤ 2 mm до >0,2mm)
- Изоловане туморске ћелије ($\leq 0,2$ mm)

Екстранодална екстензија:

Не

Да:

- Минималмо ширење (<1mm од капсуле)
- Екстензивно ширење

Лимфни чворови других регија (навести):

Не

Да:

- Укупан Број ()
- Број позитивних ()

ER статус: Скор () Позитиван Негтиван Није процењен

PR статус: Скор () Позитиван Негтиван Није процењен

HER2 статус: Скор () Позитиван Негтиван Није процењен

CISH/FISH

Ki 67: Низак: $\leq 15\%$ Интермедијарни: 16% - 30% Висок: $>30\%$

Регресиони статус (процена одговора примарног тумора на НТ):

1. Комплетан одговор (pCR)
2. Приближно комплетан одговор (pNCR)
3. Парцијални одговор (pPR)
4. Нема одговора (pNR)

КОМЕНТАР

pTNM

SNOMED

Датум извештаја

Патолог

III: ОБАВЕЗНИ ПАРАМЕТРИ ЗА DCIS

Величина DCIS-а у максималној димензији: (.... mm)

DCIS тип: Солидни, Крибриформни, Комедо, Микропапиларни, Папиларни, Други (Clinging, Апокрини, Signet ring cell, Low- grade endocrine).

DCIS Gr: I II III Није могућа процена

DCIS са некрозом: Не Да

Калцификати: Не Да

Микроинвазија (<1mm): Не Да

Paget-ова болест: Не Да

LIN (атилична лобуларна хиперплазија/LCIS): Не Да

DCIS захвата ивице ресекције: Не Да

Лимфни чворови анализирани:

Не

Да:

- Број анализираних чворова
- Број захваћених чворова

КОМЕНТАР

pTNM

SNOMED

Датум извештаја

Патолог

IV: БЕНИГНЕ ЛЕЗИЈЕ

Нормално ткиво дојке

Radial scar / комплексна склерозирајућа лезија

Маститис / дуктектазије

Фиброаденом

Фиброцистична болест

Солитарна циста

Папилом / мултипли папиломи

“Columnar cell” лезија

Друге бенигне лезије: Навести

Епителна хиперплазија:

- Није присутна
- Присутна – без атипичности
- Атипична дуктална хиперплазија (DIN)
- Атипична лобуларна хиперплазија (LIN)

КОМЕНТАР

SNOMED

Датум извештаја

Патолог

V: ОБАВЕЗНИ ПАРАМЕТРИ ЗА КОР БИОПСИЈЕ

Име и презиме, датум рођења

Ph број

Дојка: Лева Десна

Квадрант: GSK GUK DSK DUK RM

Локализациона техника:

- Палпација
- Вођена UZ
- Вођена X- зрацима
- Стереотакса

Број корова : (.....)

Присуство калцификата на радиографији: Не Да

Калцификати на хистологији:

Присутни:

- У бенигној лезији,
- У малигној лезији
- Одсутни

Могућности:

- B1. Неадекватан узорак / Нормално ткиво
- B2. Бенигно
- B3. Лезија неодређеног малигног потенцијала
- B4. Суспектан малигнитет
- B5. Малигно:
 - а) In situ
 - б) Инвазивни карцином
 - ц) Инвазија се не може проценити
 - д) Други тип малигнитета

МОГУЋИ СЛЕДЕЋИ ПОДАЦИ:

ЗА БЕНИГНЕ ЛЕЗИЈЕ:

- Комплексна склерозирајућа лезија / Radial scar
- Перидуктални маститис / дуктектазије
- Склерозирајућа аденоза
- Фиброаденом
- Фиброцистична болест
- Папиломи (солитарни / мултипли)
- Columnar cell – промена
- Солитарна циста
- Друго (навести)

ЗА ЕПИТЕЛНУ ПРОЛИФЕРАЦИЈУ:

- Није присутна
- Присутна, без атипичности

- Присутна са атипичном (дуктална - DIN)
- Присутна са атипичном (лобуларна - LIN)

ЗА МАЛИГНЕ ЛЕЗИЈЕ:

- DCIS
- LCIS
- Инвазивни карцином

DCIS градус: I II III Не може се проценити

DCIS тип: Солидни, Крибриформни, Комедо, Микропапиларни, Папиларни, Апокрини, “Flet”, Други (Clinging, Апокрини, Signet ring cell, Low- grade endocrine).

Хистолошки тип:

- Дуктални (NST)
- Чист специфичан тип карцинома (90% чини специфична компонента)
- Мешани туморски типови (50-90% специфична компонента)
- Други малигни тип (навести)

Типови: Тубуларни, Лобуларни, Муцинозни, Медуларни/Атипични медуларни, Други

Градус инвазивног тумора: I, II, III, Није могуће проценити

ER статус: Скор () Позитиван Негативан Није процењен

PR статус: Скор () Позитиван Негативан Није процењен

HER2 статус: Скор () Позитиван Негативан Није процењен

КОМЕНТАР

Датум извештаја

Патолог

VI: ИНТРАОПЕРАТИВНА ДИЈАГНОСТИКА (Ex tempore):

- Извођење Ex tempore дијагностике треба да буде што ређе заступљено, с обзиром на доступност преоперативних дијагностичких процедура (иглена биопсија или цитолошки преглед аспиратног материјала).
- Патолог је у обавези да одбије захтев за ex tempore дијагностику у свим случајевима када процени да би замрзнути ткивни пресеци могли компромитовати преглед дефинитивних ткивних пресека, а што подразумева све лезије мање од 10mm у промеру, све непалпабилне лезије као и оне са микрокалцификатима.

***VI: ПРОЦЕСИРАЊЕ И ДИЈАГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ СЕНТИНЕЛ ЛИМФНИХ НОДУСА (SLN)**

Основни критеријуми за анализу сентинел лимфних нодуса (SLN) који према тренутним потребама задовољавају минимум стандарда, подразумевају:

- а) сви достављени SLN обрађују се и анализирају посебно;
- б) дебљина пресека свежих SLN зависи од величине нодуса (већи или мањи од 4mm);
- с) стандардизован патохистолошки извештај.

Неопходно је да се у лабораторији одреди посебна просторија за одлагање узорака. Достављени материјал се фиксира најмање 24х, након чега се обрађује на стандардан начин.

- SLN мањи од 4mm потребно је пресећи на половину (под правим углом у односу на дужу осовину лимфног нодуса) и обе половине заједно укалупити.

- SLN већи од 4mm секу се у интервалима од 2mm (нормално у односу на дужу осовину лимфног нодуса) и сви фрагменти се заједно стављају у један или два калупа.

- SLN већи од 5mm секу се у интервалима од 3mm и распоређују у два или више калупа.

SLN са макрометастазом не захтева посебан третман.

Уколико су присутне мање групе туморских ћелија или суспектне ћелије, неопходни су додатни серијски пресеци и/или примена имунохистохемијске методе бојења да би се утврдила природа и величина нађених депозита.

SLN са микрометастатским депозитом сматра се позитивним нодусом.

Изоловане туморске ћелије (ITC) не показују типичну метастатску активност, односно пролиферативну или стромалну реакцију. За сада се сматра да ITC имају ограничен прогностички значај, те се случајеви означени ITC у SLN класификују као негативни нодуси.

”Ex tempore” дијагностика на замрзнутим пресецима SLN носи велики ризик од лажно позитивних и лажно негативних резултата, због чега се не препоручује.

VII: ИЗВЕШТАЈ ЗА ЦИТОЛОГИЈУ ДОЈКЕ

Име и презиме, датум рођења

Вр. цитологије

Дојка: Лева Десна

Квадрант: GSK GUK DSK DUK RM

Радиолошка категорија: R1 R2 R3 R4 R5

Радиолошки изглед лезије:

- Спикуле
- Стелатна лезија
- Ограничена лезија
- Измењена архитектоника ткива

Микрокалцификације: Не Да

Локализационе технике: Палпација Стереотакса UZ

Тип узорка:

(FNA) Солидна лезија

(FNA) Циста

Исцедак из брадавице

Скарификација коже/брадавице

Цитолошки извештај:

- C1 (Нерепрезентативни узорак)
- C2 Бенигно
- C3 Атипија (вероватно бенигна лезија)
- C4 Суспектан малигнитет
- C5 Малигнитет

КОМЕНТАР

Датум извештаја

Патолог

Додатак

****Митотски скор** зависи од броја митоза на 10 HPF. С обзиром да су величине поља великог увећачања варијабилне, неопходно је да се изврши стандардизација бројања митоза (Табела. 1).

Табела 1. Број митоза по дијаметру видног поља

Number of mitoses corresponding to<strap rule>			
Field diameter (mm)	Score 1	Score 2	Score 3
0.40	up to 4	5 to 8	9 or more
0.41	up to 4	5 to 9	10 or more
0.42	up to 4	5 to 9	10 or more
0.43	up to 4	5 to 10	11 or more
0.44	up to 5	6 to 10	11 or more
0.45	up to 5	6 to 11	12 or more
0.46	up to 5	6 to 11	12 or more
0.47	up to 5	6 to 12	13 or more
0.48	up to 6	7 to 12	13 or more
0.49	up to 6	7 to 13	14 or more
0.50	up to 6	7 to 13	14 or more
0.51	up to 6	7 to 14	15 or more
0.52	up to 7	8 to 14	15 or more
0.53	up to 7	8 to 15	16 or more
0.54	up to 7	8 to 16	17 or more
0.55	up to 8	9 to 16	17 or more
0.56	up to 8	9 to 17	18 or more
0.57	up to 8	9 to 17	18 or more
0.58	up to 9	10 to 18	19 or more
0.59	up to 9	10 to 19	20 or more
0.60	up to 9	10 to 19	20 or more
0.61	up to 9	10 to 20	21 or more
0.62	up to 10	11 to 21	22 or more
0.63	up to 10	11 to 21	22 or more
0.64	up to 11	12 to 22	23 or more
0.65	up to 11	12 to 23	24 or more
0.66	up to 11	12 to 24	25 or more
0.67	up to 12	13 to 25	26 or more
0.68	up to 12	13 to 25	26 or more
0.69	up to 12	13 to 26	27 or more
0.70	up to 13	14 to 27	28 or more

Коришћена литература:

1. Pathology reporting of breast disease NHSBSP Publication No 58, 2005.
2. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition, European Communities, 2006. ISBN 92-79-01258-4.

ТУМОРИ ДОЈКЕ

ТНМ Клиничка класификација, седма ревизија

(Асист мр сци И.Марковић, превод)

(ICD – O C50)

Уводне напомене

Ова локализација је описана под следећим поглављима:

- Правила за класификацију са процедурама за процену Т, N, и М категорија; могу се користити додатне методе када повећавају прецизност процене пре лечења
- Анатомске подрегије
- Дефиниција регионалних лимфних чворова
- TNM клиничка класификација
- pTNM патолошка класификација
- G хистопатолошко градирање
- R класификација
- Груписање по стадијумима
- Сажетак

Правила за класификацију

Класификација се примењује само на карциноме и односи се на мушку и женску дојку. Треба да постоји хистолошка потврда болести. Анатомску подрегију примарног тумора (origin) треба регистровати, али се он не узима у обзир у класификацији.

У случају вишеструких истовремених примарних тумора у једној дојци, за класификацију треба користити тумор са највићом Т категоријом. Истовремени рак обе дојке треба класификовати независно како би се случајеви поделили према хистолошком типу.

Процедуре за процену Т, N, и М категорија су следеће:

Т категорије	Физикални преглед и имицинг нпр. мамографија
N категорије	Физикални преглед и имицинг
М категорије	Физикални преглед и имицинг

Анатомске подрегије

1. Брадавица (C50.0)
2. Централни део (C50.1)
3. Горњи унутрашњи квадрант (C50.2)
4. Доњи унутрашњи квадрант (C50.3)
5. Горњи спољашњи квадрант (C50.4)
6. Доњи спољашњи квадрант (C50.5)
7. Аксиларни продужетак (реп) (C50.6)

Регионални лимфни чворови

Регионални лимфни чворови су:

1. Аксиларни (истострани): интерпекторални (Rotter) чворови и лимфни чворови дуж аксиларне вене и њених притока, које се могу поделити на следеће нивое:
 - (I) Ниво I (доњи спрат): лимфни чворови бочно у односу на спољашњу ивицу малог грудног мишића.
 - (II) Ниво II (средњи спрат): лимфни чворови између унутрашње и спољашње ивице малог грудног мишића и интерпекторалних (Rotter) лимфних чворова.
 - (III) Ниво III (горња спрат): горњи лимфни чворови у врху аксиле и они унутра од унутрашње ивице малог грудног мишића, искључујући инфра и супраклавикуларне чворове.

Напомена: Интрамамарни лимфни чворови су означени као аксиларни лимфни чворови I нивоа.

1. Инфраклавикуларни (субклавикуларни) (истострани).
2. Дуж мамарије интерне (истострани): лимфни чворови у међуребарним просторима дуж ивице стернума у ендоторакалној фасцији.
3. Супраклавикуларни (истострани).

Напомена: Метастаза било ког другог лимфног чвора биће означена као удаљена метастаза (M1), укључујући цервикалне или контралатералне лимфне чворове дуж мамарије интерне.

ТНМ Клиничка класификација

Т – Примарни тумор

- TX Примарни тумор се не може проценити
- T0 Нема доказа о примарном тумору
- Tis Карцином in situ
- Tis (DCIS) Дуктални карцином ин ситу
- Tis (LCIS) лобуларни карцином ин ситу
- Tis (Paget) Paget-ова болест брадавице (мамиле) која није повезана (без) са инвазивним карциномом и/или карциномом ин ситу (DCIS и/или LCIS) у паренхиму (ткivu) дојке. Карциноми у паренхиму дојке повезани са Паџетовом болести се класификују према величини и карактеристикама паренхимске болести, иако се треба напоменути (нотирати) и Паџетова болест

T1 Највеће димензије тумора 2 cm или мање

T1mic Микроинвазија највећих димензија 0.1 cm или мање

Напомена: Микроинвазија је продирање ћелија рака изван базалне мембране у околно ткиво и у фокусу то није веће од 0.1 cm. Када има више фокуса микроинвазије, за класификацију микроинвазије користе се само димензије највећег фокуса. (Не треба користити збир свих појединачних фокуса). Присуство вишеструких фокуса микроинвазије треба регистровати, као што је то случај са вишеструким већим инвазивним карциномима.

- T1a Тумор највећих димензија је већи од 0.1 cm, али не и од 0.5 cm
- T1b Тумор већи од 0.5 cm, али не и од 1 cm
- T1c Тумор већи од 1 cm, али не и од 2 cm
- T2 Тумор већи од 2 cm, али не и од 5 cm

- T3 Тумор већи од 5 cm
 T4 Тумор било које величине са директним ширењем на зид грудног коша или кожу, само као што је описано у T4a до T4d.

Напомена: Зид грудног коша укључује ребра, међуребарне мишиће, и предњи зупчасти мишић (serratus anterior), али не пекторални мишић.

- T4a Ширење у зид грудног коша
 T4b Улцерација коже дојке, истострани сателитск чворови у кожи или едем коже (укључујући p'eau d'orange)
 T4c 4a и 4b
 4d Инфламаторни карцином

Напомена: Инфламаторни карцином дојке карактерише се дифузним, жилавим отврђавањем коже са еризипелоидном ивицом, често без туморске масе. Ако је биопсија коже негативна и ако нема локализованог мерљивог примарног карцинома, T категорија је pTX када је патолошки стадијум инфламаторни карцином (T4d). Борање коже, увлачење брадавице, или остале промене на кожи, осим оних описаних у T4b и T4d, могу се појавити код T1, T2, или T3 без утицаја на класификацију.

N – Регионални лимфни чворови

- NX Регионални лимфни чворови се не могу проценити (нпр. претходно су уклоњени)
 N0 Регионални лимфни чвор без метастазе
 N1 Метастаза у покретном истостраном аксиларном лимфном чвору (чворовима) нивоа I и II
 N2 Метастазе у истостраном аксиларном лимфном чвору (чворовима) нивоа I и II, клинички фиксирани или сливени; или клинички евидентном* истостраном лимфном чвору (чворовима) око артерије мамарије интерне (или унутрашње мамарне артерије) у одсуству клинички евидентних метастаза у аксиларним лимфним чворовима
 N2a Метастазе у аксиларном лимфном чвору (чворовима) фиксирани међусобно (сливене) или за друге структуре
 N2b Метастазе само у клинички евидентном* лимфном чвору (чворовима) око артерије мамарије интерне (или унутрашње мамарне артерије) у одсуству клинички евидентних метастаза у аксиларним лимфним чворовима
 N3 Метастазе у истостраном инфраклавикуларном (Ниво III аксиле) лимфном чвору (чворовима) са или без захватања лимфних чворова нивоа I и II аксиле; или у клинички евидентном* лимфном чвору (чворовима) око артерије мамарије интерне (или унутрашње мамарне артерије) са клинички евидентним метастазама у аксиларним лимфним чворовима; или метастаза у истостраном супраклавикуларном лимфном чвору (чворовима) са или без захватања аксиларних или лимфних чворова артерије мамарије интерне
 N3a Метастазе у инфраклавикуларном лимфном чвору (чворовима)
 N3b Метастазе у лимфном чвору (чворовима) аксиле или артерије мамарије интерне
 N3c Метастазе у супраклавикуларном лимфном чвору (чворовима)

Напомена:* Појам клинички евидантан се дефинише као детектован(detected) клиничким прегледом или имидинг методама (искључујући лимфосцинтиграфију) са карактеристикама високо суспектним на малигнитет или налаз суспектан на макрометастазе у цитолошком прегледу узорка добијеног аспирационом биопсијом танком иглом (fine needle aspiration cytology, FNA). Потврда клинички евидентне метастазе аспирацијом танком иглом без ексцизионе биопсије означава се суфиксом (f), нпр. cN3a(f)

Ексцизиона биопсија лимфног чвора или биопсија стражарског (сентинел) лимфног чвора, у одсуству налаза рТ се класификује као клинички N, нпр. cN1. Патолошка класификација (pN) се користи за ексцизију или сентинел биопсију лимфног чвора само заједно са налазом патолошке Т класификације

М – Удаљене метастазе

МХ	Удаљена метастаза се не може проценити
М0	Нема удаљених метастаза
МИ	Удаљена метастаза

Категорије М1 и рМ1 се даље могу делити на следећи начин:

Плућа	PUL	Кичмена мождина	MAR
Кости	OSS	Плеура	PLE
Јетра	HEP	Перитонеум	PER
Мозак	BRA	Надбубрег	ADR
Лимфни чворови	LYM	Кожа	SKI
Остало	OTH		

рТНМ Патохистолошка класификација

рТ - Примарни тумор

Патолошка класификација захтева преглед примарног карцинома без голим оком видљивог тумора на маргинама ресекције. Случај се може класификовати као рТ ако се на маргини налази само микроскопски тумор.

рТ категорије одговарају Т категоријама.

Напомена: Приликом класификовања рТ величина тумора је мера инванзивне компоненте. Ако постоји велика ин ситу компонента (нпр. 4 cm) и мала инвазивна компонента (нпр. 0.5 cm), тумор се означава као рТ 1a.

рТ - Регионални лимфни чворови

Патолошка класификација захтева ресекцију и преглед бар доњих аксиларних лимфних чворова (ниво I) (види стр. 183). Таква ресекција ће обично укључивати 6 или више лимфних чворова. Ако су лимфни чворови негативни, а број прегледаних није довољан, класификују се као рN0.

Преглед једног или више сентинел лимфних чворова може се користити за патолошку класификацију. Ако се класификација базира само на биопсији сентинел чвора без дисекције одговарајућег аксиларног лимфног чвора, треба је означити са (sn) због сентинел чвора, нпр. рN1 (sn). (Види страну 13 Увода).

рNX	Регионални лимфни чворови се не могу проценити (нису уклоњени ради испитивања или су претходно уклоњени)
рN0	Регионални лимфни чвор без метастазе*

Напомена: * Случајеви са само изолованим туморским ћелијама (ИТС) у регионалним лимф-

ним чворовима класификују се као pN0. ИТС су појединачне ћелије тумора, или мале групе ћелија, од којих највећа нема више од 0.2 mm, и оне се обично откривају имунохистохемијом или молекуларним методама, и могу се верификовати Н&Е бојама. ИТС обично не доказују метастатску активност, нпр. размножавање или реакцију строме. (Види страну 13 Увода).

- pN1 Микрометастазе; или метастаза у 1 до 3 истострана аксиларна лимфна чвора, односно истостраним унутрашњим чворовима дојке са метастазом откривеном дисекцијом стражарског лимфног чвора, али клинички није очигледна¹
- pN1mic Микрометастаза (већа од 0,2mm и/или више од 200 ћелија, али не већа од 2mm)
- pN 1a Метастаза у 1 до 3 аксиларна лимфна чвора, укључујући бар један чија највећа димензија прелази 2 mm
- pN 1b Унутрашњи лимфни чворови дојке са микроскопском метастазом откривеном дисекцијом стражарског лимфног чвора, али која клинички није очигледна
- pN1c Метастаза у 1 до 3 лимфна чвора а унутрашњи лимфни чворови дојке садрже микроскопску метастазу откривену дисекцијом стражарског лимфног чвора, која није клинички очигледна
- pN 1 Метастаза у 4 до 9 истостраних аксиларних лимфних чворова, или у клинички очигледном 1 истостраном унутрашњем лимфном чвору (чворовима) дојке, у одсуству метастазе аксиларног лимфног чвора.
- pN2 Метастазе у 4-9 истостраних аксиларних лимфних чворова, или клинички очигледан лимфни чвор дуж мамарије интерне у одсуству аксиларних лимфонодалних метастаза
- pN 2 Метастаза у 4-9 аксиларних лимфних чворова, укључујући бар један који је већи од 2 mm
- pN 2b Метастаза у клинички очигледном унутрашњем лимфном чвору (чворовима) дојке, у одсуству метастазе аксиларног лимфног чвора.
- pN 3 Метастазе описане као:
- pN 3a Метастаза у 10 или више аксиларних лимфних чворова (од којих је бар један већи од 2 mm) или метастаза у инфраклавикуларним лимфним чворовима
- pN 3b Метастаза у клинички очигледном унутрашњем лимфном чвору (чворовима) дојке у присуству позитивног аксиларног лимфног чвора (чворова); или метастаза у више од 3 аксиларна лимфна чвора и у унутрашњим лимфним чворовима дојке са микроскопском метастазом откривеном дисекцијом стражарског лимфног чвора, а која није клинички очигледна.
- pN 3c Метастаза у супраклавикуларном лимфном чвору (чворовима).

Посттерапијски урN:

- Пост-терапијски урN се евалуира (анализира) као и за клинички (пре-терапијски) N наведеним методама. Модификатор sn се користи само ако је евалуација сентинел лимфног чвора обављена после терапије. Ако не постоји ознака (subscript), претпоставља се да је евалуација аксиларних лимфних чворова обављена из дисектата аксиле.
- X класификација ће се користити (урNX) ако после терапије није урађена сентинел биопсија или аксиларна дисекција
- N категорије су исте као у pN.

Напомена:* Појам клинички евидантан се дефинише као детектован(detected) имидинг методама (искључујући лимфосцинтиграфију) или клиничким прегледом са карактеристикама високо суспектним на малигнитет или налаз суспектан на макрометастазе у цитолошком прегледу узорка добијеног аспирационом биопсијом танком иглом (fine needle aspiration cytology , FNAC).

Клинички неевидентан се дефинише као недетектован имиџинг методама или клиничким прегледом.

рМ – Удаљене метастазе

G Патохистолошко градирање

Што се тиче патохистолошког градирања инвазивног карцинома видети: Elston CW, Ellis IO. Патолошки прогностички фактори у вези рака дојке. Вредност хистолошког стадијума код рака дојке: искуство из велике студије са дугогодишњим праћењем. Хистопатологија 1991;19:403-410.

R класификација

Одсуство или присуство резидуалног тумора после лечења означено је знаком R. R класификација се односи на:

RX	Присуство резидуалног тумора се не може проценити
R0	Нема резидуалног тумора
R1	Микроскопски резидуални тумор
R2	Макроскопски резидуални тумор

Груписање по стадијумима

Стадијум	T	N	M
Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум IA	T1*	N0	M0
Стадијум IB	T0, T1*	N1mi	M0
Стадијум IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадијум IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадијум IIIA	T0,T1*,T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Стадијум IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадијум IIIC	било који T	N3	M0
Стадијум IV	било који T	било који N	M1
Напомена: * T1 укључује T1 mic			

Сажетак

Дојка

T – Примарни тумор

Tis	In situ
T1	< 2 cm
T1mic	≤ 0.1 cm
T1a	> 0.1 do 0.5 cm
T1b	> 0.5 do 1 cm
T1c	> 1 do 2 cm
T2	> 2 do 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Зид грудног коша/кожа
T4a	Зид грудног коша
T4b	Едем коже/улцерација, кожни сателитски чворови
T4c	Оба 4a и 4b
T4d	Инфламаторни карцином

N – Регионални лимфни нодуси

N1	Метастаза у покретном истостраном аксиларном лимфном нодусу (нодусима) нивоа I и II	pN1mi	Микрометастаза, > 0.2 mm a < 2 mm
		pN1a	1-3 аксиларна чвора
		pN1b	Лимфни нодус дуж унутрашње мамарне артерије са микроскопском метастазом откривеном биопсијом стражарског лимфног нодуса, а која није клинички очигледна
		pN1c	1-3 аксиларна чвора и чворови дуж унутрашње мамарне артерије са микроскопском метастазом откривеном биопсијом стражарског лимфног нодуса, а која није клинички очигледна
N2a	Метастазе у аксиларном лимфном нодусу (чворовима) фиксиране међусобно (сливене) или за друге структуре	pN2a	4-9 аксиларних чворова
N2b	Метастазе само у клинички евидентном* лимфном нодусу (нодусима) око артерије мамарије интерне (или унутрашње мамарне артерије) у одсуству клинички евидентних метастаза у аксиларним лимфним нодусима	pN2b	Лимфни нодус (нодуси) дуж унутрашње мамарне артерије, клинички очигледни, без аксиларних чворова
N3a	Метастазе у инфраклавикуларном лимфном нодусу (нодусима)	pN3a	10 аксиларних чворова или инфраклавикуларни чвор (чворови)
N3b	Метастазе у лимфном нодусу (нодусима) аксиле или артерије мамарије интерне	pN3b	Лимфни нодус (нодуси) дуж унутрашње мамарне артерије, клинички очигледни, са аксиларним чвором (чворовима) или > 3 аксиларна чвора и чворови дуж унутрашње мамарне артерије са микроскопском метастазом откривеном биопсијом стражарског лимфног нодуса, а која клинички није очигледна
N3c	Метастазе у супраклавикуларном лимфном нодусу (нодусима)	pN3c	Супраклавикуларна метастаза

М – Удаљене метастазе

MX	Удаљена метастаза се не може проценити
M0	Нема удаљених метастаза
M1	Удаљена метастаза

ХИРУРШКЕ ПРЕПОРУКЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Проф. Др Радан Цодић

Асист мр.сци мед Иван Марковић

Др Владан Пошарац

Др Марко Бута

Садржај

- | | |
|------------|---|
| Секција 1. | Мултидисциплинарни приступ |
| Секција 2. | Дијагностика |
| Секција 3. | Хирургија инвазивног карцинома дојке |
| Секција 4. | Хирургија неинвазивног карцинома дојке (DCIS, LCIS) |
| Секција 5. | Терапијски поступци у пазушној јами |
| Секција 6. | Локална терапија после неoadјувантног приступа |
| Секција 7. | Реконструкција дојки |
| Секција 8. | Хирургија примарног тумора код метастатског карцинома дојке |

СЕКЦИЈА 1.

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ ПРИСТУП (КОНЗИЛИЈАРНИ ПРЕГЛЕДИ)

Чланови Конзилијума треба да буду специјалисти који се предоминантно баве проблемом карцинома дојке, што подразумева довољно искуство, знање и тренинг у овој области онкологије.

Чланови Конзилијума изузетно могу бити подељени у два тима – Дијагностички и Терапијски, али уз сталну међусобну комуникацију.

Дијагностички тим

Хирург
Радиолог
Патолог

Терапијски тим

Хирург
Радиолог
Патолог
Медијални онколог
Радиотерапеут
Пластични, реконструктивни, хирург

** Факултативни чланови могу да буду: Пластични, реконструктивни, хирург, Генетичар, Клинички психолог, Клинички фармаколог, Физиотерапеут, и чланови тима за подршку*

САСТАНЦИ КОНЗИЛИЈУМА

Конзилијуми се морају одржавати редовно уз обавезно присуство свих чланова и евиденцију. Одржавање састанака контролише Координатор Службе.

Конзилијуми (Мулти Дисциплинарни Тимови MDT) се могу састати према договореном распореду и можемо их сврстати у три групе:

1. **Први Конзилијум (Дијагностичко-терапијски)**
2. **Други Конзилијум (Постоперативни – Планирање адјувантног лечења)**
3. **Трећи Конзилијум (Планирање лечења метастатске болести – Ре-презентације)**

1. Први Конзилијум (Дијагностичко-терапијски)

На овим конзилијумима се приказују нови болесници. Потребно је продискутовати о свим пацијентима код којих резултати FNAb не указују на јасну бенигну лезију. Резултати имџинг метода и НР налази (кор биопсија +/- FNA) се морају презентовати. Неопходно је продискутовати о свим пацијентима којима је дијагностикован рак дојке пре отпочињања терапије – хирургије, неоадјувантне или примарне медикалне терапије. Резултати свих тражених прогностичких и предиктивних фактора (укључујући ER статус и по могућству HER2) би требало бити доступни ради дискусије.

Доносе се предлози за лечење који морају бити прецизно дефинисани и презентовани пацијенту уз одговарајућу документацију.

2. Други Конзилијум (Постоперативни – Планирање адјувантног лечења)

Овај конзилијум другачије зовемо и Пост-Оперативни Конзилијум и на њему разматрамо хистопатолошке налазе (најчешће након хируршког лечења) и одлучујемо о одговарајућој адјувантној терапији.

На овим конзилијумима се приказују и болесници код којих је спроведена неоадјувантна терапија ради процене одговора који мора бити дефинисан процентом (контролне мамографије и UZ аксила). Ови пацијенти се примају на Клинику за онколошку хирургију по датуму.

** За пацијенте који ће се оперисати у другим установама потребно је сугерисати оптимално време операције.*

Ради презентације конзилијуму неопходни су сви тражени прогностички и предиктивни фактори (ER, PR, HER2).

Потребно је дефинисати терапијску одлуку (врсту, линију хемио и/или хормонске терапије) и оптимално време започињања планиране радиотерапије.

3. Трећи Конзилијум (Планирање лечења метастатске болести – Ре-презентације)

На овом конзилијуму презентујемо раније лечене пацијенте са новим симптомима или пацијенте код којих је примарно дијагностикована метастатска болест.

СЕКЦИЈА 1.

Конзилијум се састаје ради одлучивања о терапији пре излагања терапијских опција пацијенту	Конзилијум се састаје према утврђеном распореду и неопходно је водити записник о присуству чланова
Одговарајући услови морају бити обезбеђени ради одржавања конзилијума	Сваки конзилијум мора да има свог ко-ординатора а присуство конзилијуму је обавезујуће за чланове

СЕКЦИЈА 2.**ДИЈАГНОСТИКА**

Препорука је да се неоперативна дијагноза карцинома дојке поставља на принципу тријаса:

- **Клиничка** – Физикални преглед, лична анамнеза, породична анамнеза – фактори ризика
- **Радиолошка** – Мамографија обе дојке, UZ дојки и аксила.

Напомена:

- * *Магнетна резонанција може бити од велике помоћи у радиолошком опису лезије, али се не препоручује рутински*

- **Патохистолошка** (кор биопсија тумора и/или биопсија тумора танком иглом, FNAb)

Напомена:

- * *Core биопсија се изразито препоручује*
- ** *FNA за цитолошку дијагнозу користити у случајевима када је немогуће урадити кор биопсију (на пример: биопсија лимфних нодуса аксиле)*

Стандард је да се неоперативна дијагноза постави код 90-95% пацијената.

За већину неинвазивних карцинома – непалпабилне лезије, које се откривају на скринингу, добијање узорка за патохистолошку дијагнозу је отежано.

Начин маркације договарју радиолог и хирург.

- Маркирање харпун жицом
- Маркирање black carbon-ом
- Маркирање радиофармаком - ROLL

Стандард је да се неоперативна дијагноза постави код 85-90% пацијената

Напомена:

- * *Узорак ткива за патохистологију добија се вакуум асистираним и/или вођеном биопсијом под контролом одговарајуће имџинг методе*
- ** *Уколико је немогуће добити одговарајући узорак, или је радиолошка и патохистолошка/цитолошка интерпретација BIRADS 3/4 и C 3/4, индикована је маркација лезије и дијагностичко-терапијска отворена хируршка биопсија (ексцизиона биопсија). Количина уклоњеног ткива не сме бити превелика (20-40g) због планирања дефинитивног хируршког лечења.*

СЕКЦИЈА 2.

Контрола квалитета - Циљеви	Резултати
Умањивање козметског дефекта отворене биопсије	Тежина уклоњеног ткива након отворене биопсије мора бити забележена. $\geq 90\%$ отворених биопсија за које се потврди да су бенигне би требало да имају тежину $\leq 20g$. Све бенигне случајеве који имају тежину преко 40g треба продискутовати на пост-оперативним конзилијумима
Смањивање броја непотребних хируршких интервенција	Инвазивни карциноми би требало да имају не-оперативну HP Dg, мин стандард $\geq 90-95\%$ Неинвазивни карциноми , мин стандард $\geq 85-90\%$

СЕКЦИЈА 3.

ХИРУРГИЈА ИНВАЗИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Поштедна операције карцинома дојке

(Breast Conservation Surgery, BCS; Breast Conservation Therapy, BCT)

Поштедна операција подразумева уклањање тумора са зоном околног здравог тива дојке.

Терминологија се значајно разликује.

У англосаксонској терминологији:

- **лампектомија** (lump, tumor – lumpectomy),
- **сегментектомија** (segmentectomy)
- **BCS, BCT**

У нашем језику:

- **туморектомија**
- **парцијална ресекција**
- **квартантектوميја**

*Напомена: * Неопходно је усагласити терминологију, или на српском, или на латинском, с тим што се нови термини у свету не преводе на латински*

Ивица ресекције, посебно она најближа тумору се обележава на претходно договорен и униформни начин пре слања на патологију.

Чисте маргине подразумевају одсуство малигних ћелија потврђено микроскопски (патолошко).

Не постоји консензус око минималног растојања од тумора, па се одсуство малигних ћелија у ивици препарата сматра R0 ресекцијом.

Напомена:

- * Највећи број конензус конференција предлаже пребојавање ивице (ink), негативне ивице ресекције се дефинишу ако, микроскопски, тумор не додирује боју.
- ** Сматра се да је 2mm удаљеност од тумора минимум и за инвазивни и неинвазивни карцином.

Не постоји консензус око максималне величине тумора за поштедну операцију.

Напомена:

- * У највећем броју студија највећи пречник тумора је од 2,5 до 3 cm
- ** Сматра се да је однос величине тумора и величине (волумена) дојке пресудан у предлогу поштедне операције дојке.

Постоперативна радиотерапија дојке је обавезна према консензусу. Лежиште тумора се обавезно обележава титанијумским клипсима ради индивидуалног планирања радиотерапије.

Индикације

- Код пацијената у стадијуму 0 (TisN0M0), I (T1N0M0), IIa (T0-1N1M0; T2N0M0) и IIb (T2N1M0), са солитарним туморима величине до 3 cm у највећем пречнику.
- Тип тумора и локализација нису контраиндикација за поштедну операцију
- Тумори већи од 3cm и мањи од 5cm уколико пацијент одбија мастектомију или се на Конзилијуму процени да однос величине тумора и дојке омогућава онколошки безбедну и естетски прихватљиву поштедну операцију.
- После доброг одговара на неoadјувантну терапију уз неопходну одлуку Конзилијума

Напомена:

- * Према новим консензусима разматрају се препоруке за неoadјуванти приступ код тумора већих од 3 cm чак и код N0

Контраиндикације

- Пацијенти у стадијуму IIb (T3N0M0) и III (T3N1M0), када је тумор превелик за постизање естетског ефекта.
- Неповољан однос величине тумора и дојке (мале дојке)
- Понављано позитивне маргине ресекције код инвазионог и неинвазивног карцинома
- Дифузне микрокалцификације малигног изгледа.
- Мултифокални карциноми
- Претходно високодозна радиотерапија дојке, и радиотерпија Mantle техником и код карцинома плућа
- Први и други триместер трудноће
- Колегена васкуларна болест
- Психолошки, социјални и други разлози
- Немогућност спровођења радиотерапије
- Предвиђен лош козметски ефекат
- Жеља пацијента за мастектомију

Мастектомија

Класична модификована радикална мастектомија подразумева уклањање комплетног ткива дојке са већим делом елиптично ексцидиране коже и дисекцијом пазушне јаме.

Напомена:

- * Опсег дисекције пазушне јаме и поступак са стражарским лимфним нодусима у секцији поступак у пазушној јами

Врсте мастектомија

- Проста мастектомија (simplex)
- Модификована радикална мастектомија (Madden, Patey)
- Радикална мастектомија (Halsted)
- Мастектомија за очувањем коже дојке (Skin sparing mastectomy) са примарном реконструкцијом дојке имплантацијом ендопротезе субпекторално

Индикације

- У свим случајевима контраиндикација за поштедну операцију
- По процени Конзилијума, хирурга или одлуци пацијента
- Парцијални одговор на неoadјувантну терапију
- Када је процена да се не може урадити задовољавајућа примарна реконструкција

Напомена:

- * *Обавезно пацијенту понудити могућност примарне или секундарне реконструкције*
- ** *Предлог врсте операције и лечења и пацијентова сагласност морају бити евидентирани у историји болести*

Контраиндикације

- Опште контраиндикације за радикалну операцију, пре свега опште стање пацијента због придружених болести и високог ризика.
- Психо-социјални аспекти

СЕКЦИЈА 3.

Контрола квалитета - циљеви	Резултати
Пацијенте морамо информисати о терапијским опцијама	Уколико је могуће пацијенти би требало да бирају између понуђених модалитета лечења. У колико није могуће пацијенту понудити поштедну операцију дојке то треба документовати у историји болести.
Пацијенту мора бити омогућена реконструкција дојке	Свим пацијентима којима се ради мастектомија (по предлогу хирурга или према њиховом избору) морају бити предложени типови реконструкције. Уколико је то могуће пацијентима треба понудити примарну реконструкцију. Уколико пацијент није кандидат за реконструкцију дојке то треба документовати у историји болести.
Морамо бити сигурни у ивице ресекција код поштедних операција дојке	Интраоперативна специмен мамографија је неопходна за све случајеве код којих је потребна радиолошка маркација промене. Препоручује се и код свих широких туморектомимја
Морамо бити сигурни у адекватну хируршку ексцизију инвазивног карцинома дојке	Свим пацијентима морамо уклонити тумор са чистим микроскопским ивицама ресекције сходно протоколу клинике на којој радимо
Да смањимо број терапијских операција код жена са планираном поштедном операцијом дојке	Минималан стандард > 95% пацијената би требало да има до 3 операције дојке
Да смањимо стопу локалних рецидива након поштедних операција дојке код инвазивних карцинома	Минималан стандард < 5% пацијената са поштедном операцијом дојке би требало да добију локални рецидив болести у периоду од 5 година
Да смањимо стопу локалних рецидива након мастектомија код инвазивних карцинома дојке	Минималан стандард < 5% пацијената након учињене мастектомије би требало да добију локални рецидив болести у периоду од 5 година

СЕКЦИЈА 4.

ХИРУРГИЈА НЕИНВАЗИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Хируршко лечење дукталних карцинома *in situ* (DCIS)

DCIS је малигни прекурсор инвазивног рака дојке.

Циљ хирургије је да изврши комплетну ексцизију тумора и да сведе на минимум локални рецидив. Стадијум тумора и чисте ивице ресекције (ивице >1 mm) су важни фактори у третману DCIS.

Мултифокални тумор није редак и може да буде разлог за висок проценат локалних рецидива. Приближно 50% локалних рецидива после третмана DCIS су инвазивни и нису *in situ*. Индикације за мастектомију су недефинисане али екстензивне микрокалцификације на преоперативној мамографији су фактор ризика за локални рецидив након конзервативне операције.

Висок проценат рецидива се дешава код већих тумора (дијаметра >40 mm) и мастектомија треба да буде у складу са таквим случајевима. Мамографски налаз не одговара увек патолошкој величини тумора и често се догађа да тумор буде већи на хистопатолошком пресеку него виђен мамографијом. У колико разматрамо мастектомију као терапијски избор за третман DCIS на основу мултифокалности, онда би било идеално да се бар две области дојке биоптирају да би се то потврдило.

Постоје насумични покушаји адјувантне радиотерапије после чувања дојке код DCIS. У EORTC студији чисте ивице (>1 mm) су удружене са локалним рецидивом од 15% у петогодишњем праћењу, у поређењу са 36% код пацијената са ближим ивицама ресекције (<1 mm), без обзира на употребу радиотерапије. Исто тако, DCIS ниског градуса је удружен са мањим ризиком од рецидива.

Код пацијената којима је учињена поштедна операција дојке рутински мора бити ексцидиран DCIS са микроскопски чистим радијалним ивицама. Ивице близу зида грудног коша или близу коже су мање важне.

Интраоперативну специмен радигграфију треба изводити за све случајеве DCIS код којих се планира поштедна операција дојке а велика већина има непалпабилне лезије које захтевају радиолошку локализацију. Све описане микрокалцификације морају бити уклоњене.

Неопходна опрема (нпр. кабинет за дигиталну специмен радиографију) би требала да буде расположива тако да специмен радиографија може бити учињена у року од 20 минута. Интерпретација специмен радиографије мора бити јасно забележена. Уколико је интерпретације специмен мамографије учињена од стране хирурга који оперише, резултат мора бити потврђен од стране радиолга на првом следећем састанку мултидисциплинарног тима (конзилијума). Уколико радиолог одмах прегледа препарат, не би требало да прође више од 20 минута до извештавања хирурга. Специмен радиографија мора бити доступна патологу, а специмен препарат дојке мора јасно бити обележен и оријентисан. Хируршка одељења дојке морају имати јасно дефинисан протокол оријентације и руковања специменом.

Ex tempore патохистолошки преглед *specimen* препарата се не препоручује.

Нема података према којима се јасно одређују маргине ексцизије препарата. Одељења би требала да имају свој правилник прихватљивих маргина ексцизије за DCIS, а индивидуални случајеви би требали бити разматрани на конзилијуму. Ако се након разматрања мултидисциплинарног тима маргине ексцизије сматрају неадекватним, мора се предложити поновна хируршка интервенција како би сигурносне маргине биле чисте.

Провера лимфних нодуса обично није неопходно за пацијенте са не-оперативном дијагнозом DCIS. Неки пацијенти су изложени већем ризику да се у неком од хисто-патолошких препарата установи постојање окултног инвазивног каринома. У ову групу пацијената спадају они који се оперишу због постојања микрокалцификација на великој површини, код којих се издваја палпабилни тумор, дисплазија високог степена, односно у случајевима где се сумња на микро инвазију или се на микроинвазију посумња након неоперативних биопсија. У таквим случајевима сентинел биопсија (SNB) или биопсија (sampling) четири нодуса може бити примењена. Аксиларна дисекција је контраиндикована код пацијената код којих је не-оперативно једино DCIS дијагностикован. Одлука да се спроведе процедура аксиларне провере тј.стажирања, може бити разматрана на конзилијуму и у разговору са пацијентом, и мора бити у складу са локалним процедурама а мора бити документовано у историји болести пацијента.

Третман неинвазивног канцера дојке откривеног преко скрининга (и атипичне хиперплазије) је питање ревизије на националном нивоу, Sloan пројекат. Све скрининг јединице дојке би требале да учествују.

ТЕРАПИЈСКЕ ПРОСЕДУРЕ КОД DCIS

Индикације за мастектомију

- Два или више примарних тумора или дифузне радиолошки малигне микрокалцификације
- Позитивне ивице ресекције после понављаних операција
- Велики примарни тумори код којих није могуће постићи добар козметски ефекат поштедном операцијом
- Тумори код млађих жена код којих је због малих дојки могуће постићи само минималну негативну ивицу ресекције

Напомена:

** Обавезно је пацијенту понудити примарну реконструкцију дојки*

Индикације за поштедну операцију

- Мамографски или клинички локализован солитарни DCIS
- Величина није апсолутна контраиндикација

Примена радиотерапије код DCIS мора бити разматрана на Конзилијуму и у складу са важећим препорукама и факторима прогнозе.

Све терапијске опције и прогноза (могућност локалног рецидива) морају бити предочене пацијенту и понудити му избор.

Хирушко лечење лобуларних *in situ* неоплазија (LISN)

Лобуларна *in situ* неоплазија LISN (раније позната као лобиларни карцином *in situ* или LCIS) је често инцидентни налаз и обично је окултни. LISN не мора бити прекурсор локалне малигне лезије, али потврђује повећани ризик у будућности, приближно седмоструки од појаве инвазивног карцинома у обе дојке (level 3 evidence). Ризик за развој карцинома дојке је око 1% годишње.

Препоручује се да лезије у дојци које садрже LISN буду ексцидиране ради постављања дефинитивне дијагнозе, зато што поједини пацијенти могу имати пратећи инвазивни малигни тумор. Мали број доступних података за LISN предлажу да чисте ивице ресекције нису обавезне код хирушког лечења LISN.

СЕКЦИЈА 5.

ТЕРАПИЈСКИ ПОСТУПЦИ У ПАЗУШНОЈ ЈАМИ

Ако поставимо дијагнозу позитивног лимфног нодуса не-оперативном методом код пацијената са раним раком дојке, пацијенту морамо радити и дисекцију аксиле и сви лимфни нодуси морају бити уклоњени. Ниво дисекције мора бити нотирани.

Број уклоњених лимфних нодуса зависи и од хирурга и од патолога који анализира препарат. Код комплетне аксиларне дисекције у више од 90% налазимо најмање 10 лимфних нодуса.

Идеално би било да се код свих пацијената са раним карциномом дојке направи стажирање аксиле, а уколико су жлезде позитивне потребно је да се учини дисекција аксиле.

У колико се не ради стажирање аксиле разлоге за то треба изнети пред конзилијум.

Комплетна дисекција аксиларних лимфних нодуса (ниво III) је ефикасна у контроли регионалне болести. Стопа рецидива се креће од 3-5 % у петогодишњем интервалу. Стопа рецидива би у овом периоду требала да износи мање од 5 % са циљем достизања стопе мање од 3%.

Минимална хирургија аксиле без радиотерапије доводи до веће стопе рецидива. Единбургска студија је показала да пацијенти код којих су биопсијом доказани позитивни аксиларни лимфни нодуси и код којих је потом примењена радиотерапија имају сличну стопу рецидива са пацијентима код којих је радјена комплетна (ниво III) дисекција. (level 2 evidence).

У последње време је сентинел нод биопсија постала стандард за аксиларно стажирање. Ова техника обезбеђује прецизну процену аксиларног статуса, ниску стопу лажно негативних резултата уз значајну редуцкију хируршког морбидитета, посебно лимфедема. Комбинована техника (витална боја, радио изотоп) је препоручена метода. Хирурзи би требало да достигну минималан стандард од преко 90% идентификације сентинел лимфних нодуса и мање од 10% лажно негативних резултата у серији од 30 пацијената.

Хируршко стажирање аксиларних лимфних нодуса мора бити обављено према локалном протоколу. У колико је постављена дијагноза карцинома дојке не-оперативном техником, стажирање аксиле би требало да се ради у исто време када и хирургија рака дојке.

Стажирање аксиле може бити изведено сентинел биопсијом (препоручено), биопсијом, или након дисекције. Уколико се изводи биопсија аксиле најмање 4 лимфна нодуса морају бити уклоњена. Витална боја може бити коришћена као помоћно средство код биопсије аксиле.

Рутинска дисекција је за већину пацијената непотребна. Уколико је сентинел позитиван (макро или микро метастазе) даља аксиларна дисекција (или радиотерапија) заједно са адјувантном системском терапијом се препоручује.

Одлука о извођењу комплетне аксиларне дисекције (или RT) након потврде о позитивним SLN мора бити конзилијарна и у договору са пацијентом. Значај присуства изолованих туморских ћелија у аксиле је тренутно нејасна и оваква аксила се сматра као негативна и не препоручује се рутинска терапија (дисекција или радиотерапија).

Биопсија стражарских лимфних нодуса (Sentinel Node Biopsy, SNB)

ASCO Препоруке за SLNB – табела

Клинички налаз	Биопсија SLN	Ниво доказа*
T1 или T2 тумори	Прихватљива	Добар
T3 или T4 тумори	Не препоручује се	Недовољан
Мултицентрични тумори	Прихватљива	Ограничен
Карциноматозни маститис	Не препоручује се	Недовољан
DCIS са планираном мастектомијом	Прихватљива	Ограничен
DCIS без мастектомије	Не препоручује се сем код великих DCIS (> 5 cm) или кор биопсије, суспектне или доказане микроинвазије	Недовољан
Суспектни, палпабилни аксиларни лимфни нодуси	Не препоручује се	Добар
Старије особе	Прихватљива	Ограничен
Гојазност	Прихватљива	Ограничен
Карцином дојке код мушкараца	Прихватљива	Ограничен
Трудноћа	Не препоручује се	Недовољан
Евалуација лимфних нодуса слива а. мамарие интерне	Прихватљива	Ограничен
Претрходна дијагностичка или ексцизиона биопсија тумора	Прихватљива	Ограничен
Претрходна операција у аксилу	Не препоручује се	Недовољан
Претходне операције на дојци (ресекција, редукција, аугументациона, реконструкција)	Не препоручује се	Недовољан
После неoadјуватне хемотерапије	Не препоручује се	Недовољан
Пре преоперативне системске терапије	Прихватљива	Ограничен

SLNB, сентинел лимфо нодална биопсија; DCIS, дуктални карцином ин ситу

*Ниво доказа: Добар, мултипле студије SLNB засноване на налазима аксиларе дисекције; Ограничен, пар студија SLNB заснованих на налазима аксиларних дисекција или мултипле студије SLNB без дисекције аксиле; Недовољан, ниједна студија SLNB са аксиларном дисекцијом и пар студија SLNB без аксиларне дисекције.

ASCO Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: Guideline Summary *Journal of Oncology Practice*, Vol 1, No 4 (November), 2005: pp. 134-136
© 2005 [American Society of Clinical Oncology](#).
DOI: 10.1200/JOP.1.4.134

Консензус препоруке алгоритма поступака у аксилу код инвазивног карцинома

- SNB за клинички негативне нодусе у аксилу сем код свих T4 и карциноматозног маститиса (Проспективни трајали)
- Вођена FNA биопсија за клинички позитивне нодусе
 - Ако су позитивни – дисекција аксиле
 - Ако су негативни – SNB и биопсија увећаних нодуса (ретроспективне студије, експертско мишљење)
- Дисекција остаје стандард за макрOMETастазе у SN

Поступци са аксиларним лимфним нодусима код DCIS

- Дисекција лимфних нодуса аксиле се не препоручује као иницијална стејдинг процедура
- Сентинел ноду биопсија се препоручује код:
 - Пацијената код којих се планира мастектомија
 - Пацијената са тумором у склопу са DCIS или дифузним DCIS
 - Пацијената код којих је дефинитивним НР прегледом дијагностикована инвазивна компонента
 - Код пацијената где постоје параметри повишеног ризика за инвазивни карцином

Хируршке процедуре у аксилу

- Биопсија танком иглом (FNA) за цитолошки преглед претерапијски
- SNB – биопсија стражарских (сентинел) лимфних нодуса, “врућих” и пребојених стандардно 2-3
- Биопсија аксиле – дијагностичка, минимум 4 лимфна нодуса
- Дисекција аксиле – терапијска, минимум 10 лимфних нодуса
 - Код микро или макрометастаза у SLN
 - Клинички позитивних лимфних нодуса
 - FNA цитологијом доказане метастазе
 - У склопу хируршког лечења после неоодајувантне терапије код N2 или pN+

Напомена:

* Неопходно је евидентирати ниво дисекције (I, II, III)

** Дисекција сва три спрата сматра се радикалном дисекцијом па се потреба за радиотерапијом мора разматрати на Конзилијуму

СЕКЦИЈА 5.

Контрола квалитета - Циљеви	Резултати
Да повећамо број постављених дијагноза метастаза у аксилу не-оперативним методама	Свим пацијентима којима је дијагностикован операбилни инвазивни карцином дојке би требало да имају UZ аксиле и у колико је могуће FNAb или core биопсију
Омогућавања адекватног хируршког збрињавања захваћених лимфних нодуса	Уколико је не-оперативном методом доказана метастаза рака дојке у аксилу потребно је потом начинити дисекцију пазушне јаме код пацијената са доказаним (микро или макро) метастазама у аксилу. У оквиру процедура стажирања морамо применити одговарајући терапијски поступак који може бити у виду дисекције аксиле и укључивање пацијената у клинички протокол. Ове модалитете лечења треба пажљиво анализирати на конзилијуму за дојку. Уколико је донета конзилијарна одлука за дисекцију пазушне јаме, морамо назначити ниво учињене дисекције. Потребно је одстранити најмање 10 лимфних нодуса.
Да обезбедимо адекватно стажирање аксиле	Код пацијената са раним карциномом дојке које хируршки третирамо морамо начинити хируршко стажирање аксиларних нодуса. Уколико метастатски лимфни нодуси нису могли бити доказани не-оперативним техникама и приступи се биопсији аксиле, потребно је уклонити најмање 4 лимфна нодуса.
Да смањимо морбидитет након дисекције аксиле и да обезбедимо стажирање болести	Препоручујемо сентинел биопсију комбинованом техником (витална боја и радио-изотоп) код већине пацијената са раним карциномом дојке.
Опсег аксиларне дисекције треба минимализовати помоћу ефектног стажирања	Мин. стандард < 5% рецидива у аксилу у 5-годишњем праћењу

СЕКЦИЈА 6.

ЛОКАЛНА ТЕРАПИЈА ПОСЛЕ НЕОАДЈУВАНТНОГ ПРИСТУПА

Консензус препоруке

- Обележавање тумора клипсевима пре системске терапије (експертско мишљење)
- Хирургија је неопходна код пацијената са комплетним одговором (мета анализа)
 - Поштедне операције дојке
 - Мастектомија са или без примарне реконструкције
- Дисекција аксиле код пацијената са претходно N2 или pN+
- Сентинел биопсија код претходно клинички N0 може се урадити пре или после неоадјуватног приступа (експертско мишљење, ретроспективне студије)
- Постоперативна радиотерапија се препоручује код свих пацијената са поштедном операцијом, са локално узнапредовалим карциномом и иницијално позитивних лимфних нодуса аксиле лечених мастектомијом (мета анализа)

СЕКЦИЈА 7.

РЕКОНСТРУКЦИЈА ДОЈКИ

Сви пацијенти код којих је мастектомија третман избора требају бити посаветовани о реконструктивној хирургији дојки. Не могу сви пацијенти бити физички погодни или мотивисани за реконструкцију дојки.

Благовремени приступ пацијентима који размишљају о реконструкцији, је неопходан како се не би обесхрабрили поступком.

Саветовање пацијената који су заинтересовани за реконструкцију би требало да се одвија у идеално време за реконструкцију.

Треба напоменути ризике и предности примарних у односу на секундарне реконструктивне захвате.

Пацијентима који подлежу мастектомији без примарне реконструкције, установа треба да обезбеди одговарајуће протезе.

Тип реконструкције (протеза, аутологни графтови, комбинација) и време (примарна, секундарна) препоручују хирург и пластични хирург

Индикације

- Пацијенти код којих се планира примарна мастектомија
- Пацијенти код којих се планира мастектомија после неоадјуватне хемиотерапије
- Пацијенти код којих је раније урађена мастектомија

Контраиндикације

- Маститис карциноматоза
- Немогућност обезбеђивања довољно здраве коже, одговарајућег графта, придружених болести и стања која могу компромитовати графт
- Метастатска болест са лошом прогнозом
- Психосоцијални аспекти

СЕКЦИЈА 8.

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ ПРИМАРНОГ ТУМОРА КОД МЕТАСТАТСКЕ БОЛЕСТИ

Неколико ретроспективних студија показало је да постоји бенефит у преживљавању болесника код којих је урађена комплетна ексцизија примарног тумора у метастатској болести.

У неким студијама ексцизија примарног тумора рађена је на почетку системске терапије, док је у неким операција рађена по завршетку системске терапије са добрим одговором.

Такође, показана је разлика у преживљавању болесника са удаљеним метастазама у више органа у односу на моноорганске метастазе, посебно у костима.

За сада не постоји консензус, али је указано на потребу мултидисциплинарног индивидуалног приступа у лечењу ове релативно мале групе болесника.

Посебно треба размотрити све параметре прогнозе у доношењу одлуке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mansel ER, Singhal H. Developmental abnormalities and benign breast disease. In Fardon RJ. Breast and Endocrine surgery, WB Saunders Company Limited, 1997.
2. Lê M. Pilule et cancer du sein. Revue de la methodologie des enquêtes épidémiologiques et discussion sur quelques publications récentes. Contr Fert Sex, 1990;18:399-408.
3. Newman S.C., Miller A.B., Howe G.R. A Study of the effect of weight and dietary fat on survival time. Am J Epidemiol, 1986;123:767.
4. Tokunga M., Land C.E., Yamamoto T. et al. "Breast cancer among atomic bomb survivors". In: Radiation Carcinogenesis Epidemiology and Biological Significance. Boice J.D. Jr., Fraumeni J.F. Jr. New York, Raven Press, 1984.
5. Haagensen C.D., Lane N., Latte R. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer, 1978;42:737-769.
6. Contesso G., Rouesse J., Jacquemier J. Histologie des lésions précancéreuses des sein. J Gyn Obst Biol Repr, 1975;Suppl.2,4;5-20.
7. Rosen P. P., Lieberman P.H., Braun D.W. Lobular carcinoma in situ of the breast. Am J Surg Path, 1978;2:225-250.
8. Kissin MW. Breast screening and screen detected disease. In Fardon RJ. Breast and Endocrine surgery, WB Saunders Company Limited, 1997.
9. Lagois M.D. Duct carcinoma in situ: Conservative management for mammographically detection lesions. Proceeding EORTC in situ breast cancer Workshop, Castle Marquette, The Netherlands, Nov, 1988, p ; 34.
10. Wilhelm MC, Edge S, Cole D, et al: Nonpalpable invasive breast cancer. Ann Surg 213:600, 1991.
11. Morrow M, Schmidt R, Cregger B: Preoperative evaluation of abnormal mammographic findings to avoid unnecessary breast biopsy. Arch Surg 129:1091, 1994.
12. Azopardi J.G. Histological typing of breast tumours WHO 1968. International Histological Classification of Tumours, Geneva, 1981 Ann Path., 1982;2:91-105.
13. Mc Diwitt R.W. Stewart F. W., Berg J.W. Tumors of the breast. Atlas of tumor pathology, 2nd series of pathology. Armed Forces Institut of Pathology. Washington, 1968.
14. Rouesse J., Contesso G., Genin J., Sarrazin D., Weiler J., May-Levin F. Les adenocarcinomes de sein chez les femmes de moins de trente ans. Bull Cancer, 1972;59:41-60.
15. Cadenne C., Contesso G., Travagli J.P., Rouesse J., Fontaine F. Tumeurs du sein chez l'homme (étude anathomoclinique: 73 observations). Nouv Pres Med, 1982;11:2331-2334.)
16. Conteso G., Genin J., Lasser P. Tumeurs phyllodes du sein. Rev Prat, 1978;28:1031-1038.)
17. Terrier P, Terrier-Lacombe MJ, Mouriesse H, Friedman S, Spielman M, Conesso G. Primary breast sarcoma. A review of 33 cases with immuno-histochemistry and prognostic factors. Breast Cancer Research and Treatment, 1989; 13:39-48).
18. Horne W I, Percival W L. Hemangiosarcoma of the breast. Am J Surg 1975;18:81-84. Kessler E, Kozenitsky I L. Hemangiosarcoma of the breast. J Clin Path, 1971;24:530-532.
19. Andre JM, Contesso G, Cailou B, Lacombe MJ, Spielman M. Lymphome malins et autres hematiosarcomes a localisation mammaire initiale. Bull Cancer, 1983;70:401-409.
20. Bloom HJG, Richardson WW. histological grading and prognosis in breast cancer. Brit J Cancer, 1957;11:359-366.)
21. Cornillot M. Intérêt et danger des cytoponctions dans le diagnostic et la surveillance des cancers. Can Med, 1980;5(26):1565-1572.
22. Zajdela A. Ghossein N.A., Pilleron J.P., Ennuyer A. The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: experience at the Fondation Curie. Cancer, 1975;35:499-506.
23. Cadenne C., Contesso G., Travagli J.P., Rouesse J., Fontaine F. Tumeurs du sein chez l'homme (étude anathomopathologique: 73 observations). Nouv Pres Med, 1982;11:2331-2334.
24. Bertin F., Contesso G., Lasser P., Mouriesse H., Rouesse J, Sarrazin D. "Drill biopsie et trucut préthérapeutique" in Evaluation des moyens de diagnostic des cancers du sein. 3es journées de la SFS. Versailles, 1981; JMT. Conseil Ed, 153-161.

25. Delarue J.C., Mouriesse H., Contesso G., May-Levin F., Sancho-Garnier H. Microdosage des récepteurs hormonaux sur les forages-biopsies dans les lésions et tumeurs mammaires humaines. Détermination des récepteurs oestrogéniques. *Biomédecine*, 1981;34:153-160.
26. Contesso G., Masselot J., Petit J.Y., Bertin F., Vanel D. Microcalcification in in mammary pathology. *Proceeding Vth Int Congres Of Senology*, Buenos Aires, 16-21 oct 1988.
27. Contesso G., Delarue J.C., Mouriesse H. et al. Anatomopathologie du cancer du sein et récepteurs hormonaux. *Path Biol*, 1983;31:747-754. Bloom H.J.G., Richardson W.W. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Brit J Cancer*, 1957;11:359-366.
28. Ewing J. A treatise on tumors. WB Saunders, Philadelphia, 1928.
29. Fisher B., Wolmark N., Fisher E.R., Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer. Surgical, pathological and radiological considerations. *World J Surg*, 1985;9:692-698.
30. Tubiana M. Therapeuthique des cancers. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1986;5-25.
31. Contesso G, Rouesse J, Genin J. L'envahissement ganglionnaire locoregional des cancers du sein. *Bull Cancer*, 1975; 62:359-372.
32. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1889;1:571-573.
33. Hart IR. The spread of tumors. In: *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Freanks LM, Teich N (eds), Oxford Univresity Press, Oxford, 1995:31-48.
34. Poupon M.F., Ling V. L'evolution des tumeurs malignes. *Pour la science*, 1990; 149:72.
35. Jiang W.G., Puntis M.C.A., Hallet M.B. Molecular and cellular basis of cancer invasion and metastasis: implication for treatment. *British J Surg*, 1994;81:1576-1590.)
36. Rutquist L.E., Wallgren A. long term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer*, 1985;55:658-665.)
37. Bloom H.J., Richardson W.W., Harrier E.J. Natural hystory of untreated breast cancer (1805-1833), *Br Med J*;1962;2:213-221.)
38. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH: Observations on a "Sentinel Node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
39. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
40. Morton DL, Wen D-R, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
41. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339:941-946.
42. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, de Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:368-373.
43. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15:2345-2350.
44. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993, 2:335-340.
45. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994, 220:391-401.
46. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997, 349:1864-1867.
47. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997, 38:366-368.
48. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM: Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997, 23:495-502.
49. Galimberti V, Zurrada S, Zucali P, Luini A: Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? *Breast* 1998, 7:8-10.

50. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998, 186:275-283.
51. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW: Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998, 64:666-669.
52. Rubio IT, Kogourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg S: Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998, 176:532-537.
53. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafini AN, Sfakianakis GN, Allen L, Boggs J, Escobedo D, Pruett CS, Gupta A, Livingstone AS, Krag DN: Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1998, 39:1388-1393.
54. Snider H, Dowlatshahi K, Fan M, Bridger WM, Rayudu G, Oleske D: Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. *Am J Surg* 1998, 176:305-310.
55. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Motykie G, Martz CH, Rabbitt SL, Brenin D, Stull MA, Moulthrop JM: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technitium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999, 188:597-603.
56. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P: Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999, 188:248-254.
57. Moffat FL, Gulec SA, Sittler SY, Serafini AN, Sfakianakis GN, Boggs JE, Franceschi D, Pruett CS, Pop R, Gurkok C, Livingstone AS, Krag DN: Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol* 1999, 6:746-755.
58. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999, 65:493-499.
59. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15:2345-2350.
60. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997, 3:336-3340.
61. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG: Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998, 85:991-993.
62. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJTh, Hart AAAM, Kroon BB: Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24:427-430.
63. Dale PS, Williams JTIV: Axillary staging using selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma. *Am Surg* 1998, 64:28-31.
64. Ratanawichitrasin A, Levy L, Myles J, Crowe JP: Experience with lymphatic mapping in breast cancer using isosulfan blue dye. *J Womens Health* 1998, 7:873-877.
65. Imoto S, Hasebe T: Initial experience with sentinel node biopsy in breast cancer at the National Cancer Center Hospital East. *Jpn J Clin Oncol* 1999, 29:11-15.
66. Kern KA: Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999, 189:539-545.
67. Morgan A, Howisey RL, Aldape HC, Patton RG, Rowbotham RK, Schmidt EK, Cimrell CR: Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol* 1999, 72:24-31.
68. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N: Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999, 126:714-722.
69. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku NN, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS:

- Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996, 276:1818-1822.
70. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R: Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997, 349:1668-1669.
71. O’Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny A, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998, 186:423-427.
72. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, Zhang P, Winston J, Edge SB: Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998, 5:126-130.
73. de Cicco C, Chinol M, Paganelli G: Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol* 1998, 15:268-271.
74. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, Orel SG, Berlin J, Helsabek C, Fraker DL, Reynolds C: Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999, 85:1098-1103.
75. Van der Ent FWC, Kengen RAM, van der Pol HAG, Hoofwijk AGM: Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility using 10 mCi radiocolloid in combination with blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25:24-29.
76. Schneebaum S, Stadler J, Cohen M, Yaniv D, Baron J, Skornick Y: Gamma probe-guided sentinel node biopsy — optimal timing for injection. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24:515-519.
77. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS: The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999, 189:183-194.
78. Burak WE, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, Olsen JO, Pozderac R, Farrar WB: Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999, 177:445-449.
79. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, Clifford E, Erdman W, Mathews D, Albores-Saavedra J, Leitch MA, Peters GN: Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998, 176:529-531.
80. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, Maynard SL: The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999, 65:699-705.
81. Halsted WS. The results of radical operation for the cure of the carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1.
82. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en block resection on the internal mammary lymph node chain. *Cancer.*1982;5:992.
83. Wangenstein OH. Remarks on extension of the Halsted operation for cancer of the breast. *Ann Surg.*1949;130:315.)
84. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer,* 1948;2:7.
85. Auchincloss H. Significant location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. A justification for a conservative operation. *Ann Surg,* 1963;158:37.,
86. Madden JL, Kandalaft S, Bourque R. Modified radical mastectomy. *Ann Surg,* 1972;175:624.,
87. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma, *Cancer,*1955;8:776.)
88. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five -year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med,* 1985;312:665/
89. Sarrazin D, Lé M, Rouesse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with microscopic diameter of 20mm or less. *Cancer,*1984;53:1209.
90. Jacquillat C, Auclerck G, Weil M, Khayat D, Borel C, Mousset M, Baillet F. Chimiothérapie initiale avec radiothérapie exclusive dans les cancers primitifs du sein. *Cahiers Cancer,*1989;1:89-95.

91. Fisher B, Fisher ER. Studies concerning the regional lymph node in cancer. I. Initiation of immunity. *Cancer*, 1971;27:1001-1004.
92. Papaioannou AN. The contribution of regional lymph nodes in the resistance for breast cancer: practical implications. *J Surg Oncol*, 1984;25:1819-1824.
93. Fisher ER, Saas R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancer. *Cancer*, 1984;53:712-723.
94. Jameson K, Wellish B, Pasnau R. Psychosocial aspects of mastectomy. *Am J Psychiatry*. 1978;135:432.
95. Bartelink H, Van Dam F, Van Dongen J. Psychological effects of breast -conserving therapy in comparison with radical mastectomy. *Int j Radiat Oncol Biol Phys*, 1985;11:381.
96. Tubiana M. Thérapeuthique des cancers. Flammarion Médecine-Science, Paris, 1986,180-195.
97. Clouse ME. Roentgenographic technique for the diagnosis and menagement of liver tumours. *Semin Oncol*, 1983;13:159-175.
98. Bellet D, Bidart JM. Marqueurs biologiques des cancers. *Rev Prat*, 1989;26:2350-2354.
99. Petit JY, Michel G, Genin J, et al. Traitement conservateur du cancer du sein . *Revue des techniques chirurgicales à la lumière des résultats esthétiques*. *Cahiers Cancer*, 1989;1(4):217-218.
100. Aitken DR, Minton JP. Complications associated with mastectomy. *Surg Clin North Am*. 1983;63:1331-1352. , Salmon RJ, et al. Prévention des lymphocèles post-opératoires après amputation du sein. *Presse Méd*. 1985;14:27-29.
101. Noguchi M, Katagawa H, Kinoshita K, et al: Psychologic and cosmetic self- assessments of breast conserving therapy compared with mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Surg Oncol* 54:260-266, 1993.
102. Sheen R, Styblo T, Bostwick J. Musculocutaneous flaps and principles for reconstruction of major mastectomy – caused defects. in *Atlas of surgical oncology*, Bland, Karakousis, Cope-land 1995.
103. Le G.M., O Malley C. D. Glaser S.L., Lynch C.F., Stanford J. L., Keegan T. HM., West D. W. Breast implants following mastectomy in women with early-stage breast cancer: prevalence and impact on survival. *Breast Cancer Res* 2005;7:R184-R193 (DOI 10.1186/brc974.
104. Clough KB, Bourgeois D, Falcou MC, et al: Immediate breast reconstruction by prosthesis: A safe technique for extensive intraductal and microinvasive carcinomas. *Ann Surg Oncol* 3:212-218, 1996.
105. Dowden RV, Yetman RJ: Mastectomy with immediate reconstruction: Issues and answers. *Cleveland Clinic J Med* 59:499-503, 1992.
106. Sultan MR, Smith ML, Estabrook A, et al: Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann Plast Surg* -38:345-349, 1997.
107. Carlson GW, Bostwick J, Styblo TM, et al: Skin sparing mastectomy: Oncologic and recon-structive considerations. *Ann Surg* 225:570-575, 1997.
108. Cohen IK, Turner D: Immediate breast reconstruction with tissue expanders. *Clin Plast Surg* 14:491-498, 1987.
109. Mendelson BC: Latissimus dorsi breast reconstruction: Refinement and results. *Br J Surg* 70:145-149, 1983.
110. Peltoniemi H, Asko-Seljavaara S, Härmä M, et al: Latissimus dorsi breast reconstruction. Long term results and return of sensibility. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 27:127-131, 1993.
111. McCrow JB, Papp C, Edwards A, et al: The autogenous latissimus breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 21:279, 1994.
112. Hartrampf CR Jr, Bennett GK: Autogenous tissue reconstruction in mastectomy patient: A critical review of 300 patients. *Ann Surg* 205:508, 1987
113. Hartrampf CR Jr, Michelow BJ, Casas LA: Concepts in TRAM flap design and execution. In Hartrampf CR (ed): *Hartrampf's Breast Reconstruction with Living Tissue*. New York: Raven Press, 1991, p 47.
114. Jacobsen WM, Meland NB, Woods JE: Autologous breast reconstruction with use of transfers

- rectus abdominis musculocutaneous flap: Mayo Clinic experience with 147 cases. Mayo Clin Proc 69:635, 1994.
115. Lejour M, Dome M: Abdominal wall function after rectus abdominis transfer. Plast Reconstr Surg 87:1054, 1991.
116. Petit JY, Rietjens M, Ferreira MA, et al: Abdominal sequelae after pedicled TRAM flap breast reconstruction. Plas Reconstr Surg 99:723, 1997.
117. Banic A, Boeckx W, Greulich M, et al: Late results of breast reconstruction with free TRAM flaps: A prospective multicentric study. Plast Reconstr Surg 95:1195-1204; Discussion 1205-1206, 1995.
118. Vasconez LO: Atlas of Breast Reconstruction. 1991. Izdavač
119. Bohmert H, Gabka JC: Plastic and Reconstructive Surgery of the Breast. 1997 Izdavač
120. 20. Petit J Y. Cancer du sein Chirurgie diagnostique, curative et reconstructrice. MEDSI Mc Graw-Hill, 1991.
121. Rosenquist S, Sandelia K, Wickman M: Patients psychological and cosmetic experience after immediate breast reconstruction. Eur J Surg Oncol 22:262-266, 1996.
122. Dean C, Chetty U, Forrest AP: Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. Lancet 1:459-462, 1983.
123. Elkowitz A, Colen S, Slavin S, et al: Various methods of breast reconstruction after mastectomy: Ann economic comparation. Plast Reconstr Surg 92:77-83, 1993.

РАДИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

1. РАДИОТЕРАПИЈА РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

1.1. Неинвазивни карцином дојке

Дуктални карцином In Situ (DCIS)

Уколико се начини само локална ексцизија DCIS, локални рецидив (LR) ће се јавити у 20-30% случајева у току 10 година праћења, а познато је да се 50% рецидива јавља у форми инвазивног карцинома.(1,2,3) Додавање постоперативне радиотерапије (RT) по учињеној ексцизији, значајно смањује појаву локалног рецидива (за 50%), како инвазивног, тако и DCIS рецидива. Мета анализа 4 рандомизоване проспективне студије које су поредиле постоперативну RT након ексцизије DCIS са ексцизијом без RT, је показала да RT редукује апсолутни 10-годишњи ризик за појаву локалног рецидива за 15,2% (12,9% vs 28,1%, $p < 0,00001$). (1,2) Такође је показано да су све анализиране подгрупе пацијената (године старости, маргине, градус, комедонекроза, величина тумора) имале корист од постоперативне RT. Међутим, разлике у укупном 10-годишњем преживљавању није било (95% у обе групе).

Преостало ткиво дојке након ексцизије тумора зрачи се туморском дозом 50 Gy у 25 сеанси у трећању од 5 недеља. Обзиром да је показано да млађи пацијенти имају већи ризик за појаву локалног рецидива, може се разматрати додавање boost-а на лежиште тумора код пацијената млађих од 50 година. (4)

Са друге стране, у случајевима када постоји јако низак ризик за појаву релапса болести као што су пацијенти старијег животног доба, са малим тумором, маргинама > 10 mm, ниским градусом, може се пак размотрити изостављење RT након ексцизије тумора.(4,5)

Препорука:

- Постоперативна RT преосталог ткива дојке након учињене поштедне операције.
- У случају мастектомије нема потребе за спровођењем RT.
- Могућност изостављања постоперативне RT након ексцизије тумора у случајевима са врло ниским ризиком за релапс болести (мали тумори, низак градус)

1.2. Рани инвазивни карцином дојке

Данас је постоперативна RT након поштедне операције постала стандард у конзервативном третману раног карцинома дојке, док се након учињене мастектомије RT спроводи у случајевима када постоји повећани ризик за појаву релапса болести.

Сарадничка група за студије раног карцинома дојке (Early Breast Cancer Trialists Colaborative Group - EBCTCG) је показала да постоперативна RT, било након поштедне операције, или било након мастектомије, смањује појаву локалног рецидива за око 70%. (6)

Такође је по први пут показано да поред тога што има повољан ефекат на локалну контролу болести, постоперативна RT смањује и морталитет од карцинома дојке.

Постоперативна RT након поштедне операције раног карцинома дојке

Постоперативна RT након поштедне операције инвазивног карцинома дојка, подразумева зрачну терапију преосталог ткива дојке која се спроводи увек, док се регионални лимфни чворови зраче само у посебним случајевима када је повећан ризик за појаву релапса болести.

ЕВСТСГ је у свом извештају из 2005. године показала да постоперативна РТ након поштедне операције смањује 5-годишњи ризик за појаву ЛР са 26% на 7% (апсолутна редукција је 19%), док је 15-годишњи ризик од умирања од карцинома дојке смањен са 35,9% на 30,5% (апсолутна редукција 5,4%). (6) Ако се посебно издвоје N0 и N+ пацијенти, према најновијем извештају ЕВСТСГ из 2011-године види се да је 10-годишња стопа првог релапса болести (локорегионална или дистална) знатно већа у N+ пацијената и самим тим је и апсолутна редукција додавањем РТ била већа у N+ пацијената у односу на N0 (30,1% vs 16,1%). (7)

Данас је постоперативна РТ преосталог ткива дојке стандард у лечењу свих пацијената са инвазивним карциномом дојке који су поштедно оперисани.

Дојка се зрачи из два фланкирана поља туморском дозом (TD) од 50 Gy у 25 фракција (5 недеља). Поред тога у одређеним случајевима додаје се boost – додатна доза на лежиште тумора са TD 10-16 Gy у 5-8 фракција.

Према резултатима EORTC студије о додавању boost-а на лежиште тумора, показано је да је смањена кумулативна инциденца 10-годишњег LR са 10,2% на 6,2% без значајне разлике у укупном преживљавању. (8) Корист од додавања boost-а највише је изражена код пацијената који су млађи од 50 година, где је 10-годишња кумулативна стопа LR смањена са 19,4% на 11,4% , и код пацијената са високим градусом тумора (LR смањен са 18,9% на 8,6%). (9) Такође додавање boost-а се препоручује и код пацијената са позитивним аксиларним лимфним чворовима, лимфо-васкуларном инвазијом и уским или позитивним маргинама. (4)

Како је познато да вероватноћа појаве LR опада са годинама старости, поставља се питање потребе спроводјења РТ код пацијената старије животне доби са ниским ризиком за релапс, као што су мали тумори, N0, позитивни стероидни рецептори. Већина студија које су се бавиле овом проблематиком су показале да је појава LR у овој популацији врло ниска (1%-4%) и слична у обе групе (са и без примене РТ уз примену Тамоксифена). (10,11,12) Стога се може размотрити изостављање постоперативне РТ код старијих пацијената (преко 70 година) који имају добре прогностичке параметре. (4)

Без обзира што додавање РТ увек доводи до побољшања локалне контроле, питање је да ли је корист од постоперативне РТ оправдана, обзиром на очекивани животни век и пропратне болести које се јављају у овој добној групи. Одговор ће се можда добити тек дужим временом праћења ових пацијената и резултатима две нове студије које се баве овом проблематиком BASO II и PRIME трајала.

У последње време све више се говори о акцелерисаном парцијалном озрачивању дојке, које замењује зрачење целе дојке, а које подразумева зрачење само дела дојке где се налазио примарни тумор. Спроводи се дневним дозама које су веће од стандардне дозе од 2 Gy и у укупном трајању које је краће од стандардног од 5 недеља и износи 1-10 дана. За сада се парцијално озрачивање спроводи само у оквиру контролисаних студија, а примењује се у строго селекованој групи пацијената са повољним прогностичким параметрима (мали унифокални тумори, N0, позитивни ER, пацијенти старији од 60 година). (13,14)

Препорука

- Постоперативна РТ преосталог ткива дојке у свим случајевима раног инвазивног карцинома дојке

- Предвиђено је додавање boost-а на предео лежишта тумора код свих пацијенткиња млађих од 50 година и са градусом III тумора, као и код старијих од 50 година а које имају повећани ризик за појаву локалног рецидива

- Могућност изостављања постоперативне РТ код пацијената старијих од 70 година које имају добре прогностичке параметре (мали тумор, N0, позитивне стероидне рецепторе) и код којих се примењује адјувантна терапија Тамоксифеном.

Контраиндикације за поштедну операцију и постоперативну RT су претходно зрачење дојке или грудног коша, спровођење RT у току трудноће, велика зона расутих суспектних микрокалцификација на мамографији, док су **релативне контраиндикације** активна болест везивног ткива која инволвира кожу (склеродермија и лупус) и тумори већи од 5 cm. (4)

Постоперативна RT након радикалне мастектомије раног карцинома дојке

Након радикалне мастектомије постоперативна RT подразумева зрачење зида грудног коша и регионалних лимфних чворова код пацијената са повећаним ризиком за релапс болести.

ЕВСТСГ је показала да након учињене радикалне мастектомије код N0 пацијената постоперативна RT смањује 5-годишњу стопу појаве LR са 6% на 2%, што представља 4% апсолутне редукције. Није показана статистички значајна разлика у 15-годишњем ризику од умирања од карцинома дојке. (6)

Са друге стране код N+ пацијената апсолутна редукција LR додавањем RT била је 17% (6% vs 23%), док је смртност од карцинома дојке смањена са 60,1% на 54,7% (апсолутна редукција 5,4%). (6)

Ови резултати потврђују препоруку да код раног карцинома дојке са N0 није потребно спроводити постоперативну RT.

Како је главни фактор ризика за појаву LR захваћеност аксиларних лимфних чворова, постоперативна RT се препоручује код свих пацијената који имају више од 4 позитивна лимфна чвора у аксили (група са високим ризиком за релапс). Спровођење постоперативне RT код пацијената са позитивним 1-3 лимфна чвора (група са средњим ризиком за релапс) је доста контроверзна и захтева још додатна испитивања. За сада се може разматрати спровођење RT у овој групи пацијената када постоје и додатни ризици, као што су: пацијенти млађи од 40 година, тумори градуса III, лимфоваскуларна инвазија. (15,16) У сваком случају, можда ћемо добити јаснији одговор након резултата SUPREMO трајала, који треба да да одговор на питање да ли треба зрачити пацијенте са позитивном 1-3 lgl у аксили.

Зид грудног коша се код раног карцинома дојке по правилу не зрачи.

Зрачење је индиковано само у случајевима када постоји инвазија хируршких маргина и/или инвазија пекторалног мишића и када је позитивно више од 4 лимфна чвора у аксили. Може се размотрити зрачење и у случају тумора мањег од 5 cm а да је градуса III и/или младих пременопаузних пацијенткиња и/или мултицентричних тумора.(15,16,17)

Зрачна терапија зида грудног коша спроводи се са TD 50 Gy у 25 фракција.

Зрачење регионалних лимфатика након радикалне мастектомије или поштедне операције раног карцинома дојке

Аксиларна регија по правилу се не зрачи након учињене адекватне радикалне дисекције. Зрачење се спроводи само у случајевима када је учињена неадекватна дисекција аксиле, постоји рест у аксили након дисекције аксиле, када није рађена дисекција аксиле и када је позитивна SLNB, без даље дисекције аксиле.(15)

Супраклавикуларна регија се зрачи у случајевима када је позитивно више од 4 лимфна чвора у аксили, када је позитивно 1-3 лимфна чвора, са другим неповољним параметрима и када је учињена неадекватна дисекција аксиле. (15)

Lgl уз а. мамарију инт.

Највећи број студија и протокола не препоручује зрачење лимфатика уз а. мамарију инт. код раног карцинома дојке, мада је зрачење ове регије најконтроверзније питање у постоперативној радиотерапији. (15,16)

Зрачна терапија регионалних лимфатика спроводи се дозом ранга 46-50 Gy (2 Gy по фракцији)

Субкутана мастектомија са примарном реконструкцијом

Индикације за спровођење постоперативне зрачне терапије зида грудног коша са ендопротезом и регионалних лимфатика су исте као и након учињене радикалне мастектомије. (4)

Редослед постоперативне RT и адјувантне ХТ

Препоручује се да се постоперативна RT започне унутар 8 недеља од учињене операције.(16)

Уколико се комбинује постоперативна RT са адј.ХТ редослед њиховог примењивања је прилично контроверзан. Режији који садрже антрациклине и таксане не треба да се дају истовремено са радиотерапијом због потенцијалне повећане токсичности. Препоручује се да се прво да адј. ХТ па потом постоперативна RT.(4,15,16,17)

2. РАДИОТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО ОДМАКЛОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Обзиром да је иницијална терапија локално одмаклог карцинома дојке хемиотерапија, зрачна терапија може да се спроведе у случају одговора на неoadјувантну хемиотерапију и учињену мастектомију или поштедну операцију као постоперативна или у случају изостанка одговора на хемиотерапију и иноперабилности тумора као преоперативна или радикална RT. (18,19,20)

- Неоадјувантна хемиотерапија и мастектомија

Код пацијената који су примили неoadјувантну хемиотерапију одлука о спровођењу постоперативне RT доноси се на основу карактеристика тумора пре примењене хемиотерапије, без обзира на одговор на хемиотерапију.(4)

Зид грудног коша се зрачи ако је иницијално тумор био Т3 или Т4, и/или уколико је било позитивно више од 4 лимфна чвора у аксилу. (15,16,20)

Рег. лимфатици се зраче према истим индикацијама као и након операције раног карцинома дојке. Уз то се додају још следеће индикације:

- Lgl мамарије инт. ако постоји клинички или патохистолошки доказана захваћеност lgl уз а.мамарију инт.
- аксиларна регија се зрачи када је позитивно више од 50% прегледаних lgl или када је позитивно више од 10 lgl без обзира на број прегледаних lgl

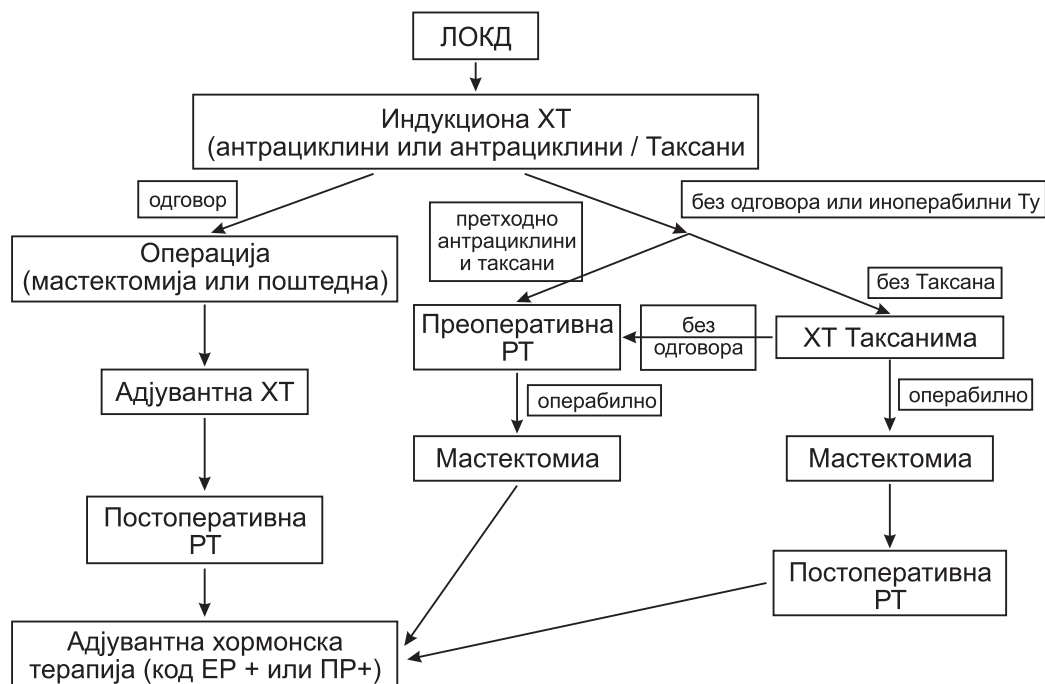
- Неоадјувантна НТ + поштедна операција

- Постоперативна RT остатка дојке је обавезна
- Регионални лимфатици се зраче према истим индикацијама као и након операције раног карцинома дојке.

- Ако је тумор иноперабилан после неoadјувантне НТ

Спроводи се зрачење дојке и свих регионалних лимфатика (преоперативна или радикална RT).

За зрачење дојке предвиђена је туморска доза ранга 50-70 Gy .



Инфламаторни карцином дојке

Зрачна терапија дојке и регионалних лимфатика спроводи се у оквиру „сендвич“ терапије (у комбинацији са хемиотерапијом). Уколико се након НТ начини мастектомија, обавезно се спроводи постоперативна РТ зида грудог коша, а регионални лимфатици се зраче у односу на налаз у аксилу. (18)

ТЕХНИКЕ РАДИОТЕРАПИЈЕ

Модерна радиотерапија карцинома дојке спроводи се на мегаволтажним апаратима- линеарним акцелераторима са мултиламеларним колиimatorом, чиме је омогућено постизање оптималне прецизности и хомогеног озрачивања циљног волумена уз максималну поштеду околних здравих структура првенствено срца и плућа. Планирање радиотерапије спроводи се на основу СТ симулације и помоћу ефикасних компјутерских система за планирање омогућено је спроводјење виртуелне симулације и тродимензионалног планирања, односно конформалне радиотерапије.

3. РАДИОТЕРАПИЈА МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

За пацијенте који имају метастатски карцином дојке, палијативна радиотерапија је врло ефикасна у смањењу тегоба и симптома проузрокованих примарним тумором или удаљеним метастазама, а самим тим и у побољшању квалитета живота.

Индикације за спровођење палијативне радиотерапије у метастатској болести су:

1. Метастазе у костима
2. Метастазе у централном нервном систему
3. Локални рецидив или лентикларне метастазе
4. Метастазе у супраклавикуларним лимфним чворовима
5. Увећани медијастинални лимфни чворови удружени са синдромом VCS
6. Егзофитични или улцерисани тумори дојке који крваре
7. Ретробулбарне и хориоидне метастазе

Палијативна радиотерапија коштаних метастаза

Најчешће се спроводи палијативна зрачна терапија метастаза у кичменим пршљеновима, костима карлице и костима фемура и хумеруса. RT се спроводи у циљу смањења бола, превенције патолошких фрактура и побољшања покретљивости. Избор дозе и броја фракција зависи од општег стања пацијента, проширености болести, очекиваног времена преживљавања и процене користи саме палијативне RT. Туморске дозе и режими фракционисања се могу кретати од 30 Gy у 10 фракција до 6-8 Gy у једној фракцији.(21,22)

Такође се RT кичмених пршљенова спроводи и у случају компресије кичмене мождине, а може да се комбинује са декомпресивном хирургијом. Туморске дозе су ранга 20-30 Gy у 5-10 фракција.

Палијативна RT метастаза у CNS-у

Палијативна RT има за циљ да смањи тегобе које су повезане са повећаним интракранијалним притиском и евентуално побољша неуролошке симптоме. Спроводи се зрачење целог мозга уколико постоје мултипле метастазе као једини вид локалне терапије, или у случају солитарних лезија у комбинацији са хирургијом након учињене екстирпације промене. Туморске дозе су најчешће 30 Gy у 10 фракција или 20 Gy у 5 фракција. (23)

Такође је могуће спровести и стереотаксичну радиотерапију као алтернативну методу хирургије за лезије које су локализоване на местима која нису пододбна за хирургију.

Палијативна RT локалног рецидива и лентикларних промена на кожи и супраклавикларних метастаза

Спроводи се након тоталне екстирпације промене или у случају иноперабилности након биопсије, са најчешће туморском дозом од 30 Gy у 10 фракција.

Палијативна RT егзофитичних и егзулцерисаних тумора у дојци

Има за циљ смањење егзофитичне промене, затварање улцерације и заустављање евентуалног крварења из описаних промена. Туморска доза је обично 30 Gy у 10 фракција.

ИНДИКАЦИЈЕ ЗА УРГЕНТНУ ПРИМЕНУ РАДИОТЕРАПИЈЕ

1. Метастазе у CNS
2. Претећа патолошка фрактура
3. Развој компресивног синдрома кичмене мождине и/или спиналних односно кранијалних нерава
4. Развој компресивног синдрома медијастинума са синдромом VCS

РЕФЕРЕНЦЕ:

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. JNCI Monogr. 2010,41;162-77.
2. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast- A systematic review of the randomised trials. The Breast 2009, 18:143-9.
3. Solin LJ. The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. JNCI Monogr. 2010,41;187-92.
4. NCCN Guidelines Breast Cancer Version 1.2012
5. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: Fine tuning the University of Southern California / Van Nuys prognostic index. JNCI Monogr. 2010,41;193-6.
6. Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005,366:2087-106.
7. Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011,378:1707-16.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A. et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast – conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 22881-10882 Trial. JCO 2007; 25:3259-65.
9. Jones HA, Antonini N, Hart AM, Peterse JL, Horiot JC, Collin F. et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: A subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. JCO 2009;27:4939-47.
10. Skandarajah A. and Mann BG. Do all patients require radiotherapy after breast-conserving surgery? Cancers. 2010,2;740-51.
11. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P. et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomised trial. Annals of Oncology 2001,12;997-1003.
12. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintile M. et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004; 351:963-70
13. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH. Et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2009,74;987-1001.
14. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J. et al. Patient selection for accelerated partial–breast irradiation (APBI) after breast–conserving surgery: Recommendations of the Groupe Europeen de Curie therapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. Radiother. Oncol. 2010,94;264-73.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. London: NICE; 2009. NICE Clinical guideline 80.
16. Scientific support of the College of Oncology:update of the national guidelines on breast cancer. Belgian Health Care Knowledge Centre. 2010.
17. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: Breast cancer. Radiotherapy and Oncology. 2007,84;84-101.
18. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. The Oncologist. 2003,8;521-30.
19. Chia S, Swain SM, Byrd DR. and mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. JCO. 2008,26(5);786-90.
20. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:15. Treatment for women with stage III or locally

- advanced breast cancer. CMAJ. 2004,170(6);983-94.
21. Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P. et al. DEGRO Practice Guidelines for Palliative Radiotherapy of Metastatic Breast Cancer. Bone metastases and metastatic spinal cord compression. Strahlenther Onkol. 2009,185;417-24
 22. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P. et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO evidence – based guideline. Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2011,79(4);965-76.
 23. Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W. et al. . DEGRO Practice Guidelines for Palliative Radiotherapy of Metastatic Breast Cancer: Brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. Strahlenther Onkol. 2010,186;63-9.

ВОДИЧ МЕДИКАЛНОГ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Сарадници:

- *Донат Драгутин*
- *Филиповић Слађана*
- *Ковчин Владимир*
- *Недовић Јасмина*
- *Нешковић-Константиновић Зора*
- *Николић-Томашевић Зорица*
- *Стаматовић Љиљана*
- *Шушњар Снежана*
- *Васовић Сузана*

Координатор:

- *Нешковић-Константиновић Зора*

I ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Прогностички фактори су карактеристике самог пацијента и тумора, које битно одређују исход болести, и служе за предвиђање прогнозе. Прогноза раног (операбилног) карцинома дојке је одређивање вероватноће поновне појаве болести (релапса) после радикалног хируршког одстрањења примарног тумора дојке. Прогностички фактори морају бити независни од других фактора прогнозе, репродукцибилни, и валидирани, а то значи да њихова вредност мора бити потврђена највишим степеном доказа (LoE I).

Одређивање свих “класичних” прогностичких фактора обавезно је код сваке болеснице са раним карциномом дојке. О прогностички факторима у одмаклим стадијумима карцинома дојке биће речи касније, у одговарајућим поглављима.

Табела 1. Прогностички фактори у раном карциному дојке

Фактор	Напомена
Патолошка величина тумора	pT изражено у мм представља највећу димензију примарног тумора, измерену микроскопски на хистолошком препарату. Уколико постоје 2 или више тумора pT је највећа димензија највећег тумора. Уколико у инвазивном тумору постоји и <i>in situ</i> компонента, патолог треба да измери само инвазивни део тумора.
Статус аксиларних лимфних нодуса	pN је најснажнији прогностички фактор; потребно је прегледати најмање 8-10 лимфних нодуса аксиле да би правилно проценили прогнозу. Изражава се као захваћеност лимфних нодуса (N0 или N+), и код N+ обавезно је одредити број захваћених LN. Микроинвазија само једног LN (мања од 0.2 mm) се не сматра захваћеношћу аксиле. Статус интрамамарних LN има исти значај, али дисекција истих не побољшава прогнозу.
Хистолошки градус тумора	Хистолошки градус (I-III) је комплексни прогностички фактор, који се израчунава на основу скоровања процента тубуларних формација, нуклеарног плеоморфизма и броја митоза.
Хистолошки тип тумора	Хистолошки тип тумора сам по себи не одређује прогнозу, али је значајан због тога што неки ретки хистолошки типови могу имати донекле другачију прогнозу од два најчешћа типа (дукталног инвазивног и лобуларног инвазивног типа)
Лимфо-васкуларна инвазија	Присутна лимфо-васкуларна инвазија указује на лошу прогнозу.
Нотингем прогностички индекс (NPI)	Комплексни индекс, укључује величину тумора, градус и статус LN, и може користити за брзу оријентацију о прогнози
Маркери пролиферативности Ki67	Индекси ћелијске пролиферације указују на сличну карактеристику тумора као и хистолошки градус. У рутинској пракси се примењује једино Ki67, док обележавање тимидина, фракција ћелија у S-фази и др. нису погодни за рутинску примену.
Статус рецептора ER и PR	Статус стероидних рецептора је снажан предиктивни фактор за процену хормонске сензитивности тумора. Као прогностички фактори, стероидни рецептори нису снажни независни фактори прогнозе, али се користе у комбинацији са осталим факторима и HER2 при сврставању пацијената у прогностичке групе.
HER2/neu (c-erb B2)	Такође мање снажан прогностички фактор, а снажан предиктивни фактор за одговор на анти-HER2 агенсе. Позитивност HER 2 се доказује имунохистохемијски (HER 2=3+, оверекспресија рецепторског протеина); или CISH методом (присутна амплификација гена); или FISH методом (присутно >2,2 копије гена)
Тестови мултигенских профила тумора	ONCOTYPE DX и MAMMAPRINT прецизније дефинишу фенотип тумора, и указују на ризик од релапса болести, на другачији начин од комбинације класичних параметара прогнозе. Све више се користе у многим развијеним земљама.
Старост болеснице	Старост има улогу дихотомног прогностичког фактора и издваја болеснице до 35 године живота као прогностички лошију групу.
Менструални статус	Видети “Дефиницију менструалног статуса”

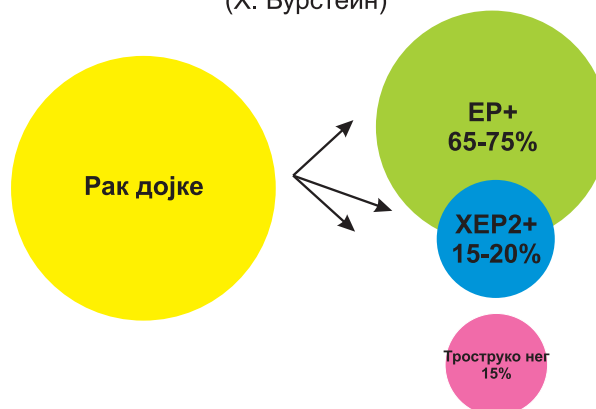
Други биолошки маркери, као што су тумор супресор гени (p53, nm23), Heat-shock протеин (hsp 27), pS2, фактор туморског раста-алфа (TGF- α), Катепсин Д, Урокиназа-плазминоген активатор (uPA) и плазминоген активатор инхибитор (PAI-1), фактори ангиогенезе и др. интензивно се проучавају у оквиру клиничких испитивања, али још није добијена потврда да се могу препоручити за рутинску примену ван клиничких студија.

ХОРМОНСКА СЕНЗИТИВНОСТ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

- Основа хормоно-сензитивности карцинома дојке је присусво рецептора за естроген (ER) и протеина регулисаних естрогеном (рецептора за прогестерон - PR), док одсутност фамилије рецептора за епидермални фактор раста (EGF-R, HER2/neu) доприноси хормонској респонзивности, али није апсолутни услов за примену хормонске терапије.
- Тумори дојке су по правилу нехомогени у погледу садржаја и распореда рецептора, што делимично објашњава разлику у садржају или позитивности рецептора одређених у различитим узорцима из истог тумора, или у различитим туморским лезијама код истог пацијента. Због тога је пожељно да се стероидни рецептори (SR) и HER2 одреде увек када се врши биопсија новонасталих доступних метастатских лезија.
- Код пацијената оперисаних у време када SR нису рутински одређивани, треба настојати да се добије узорак ткива примарног тумора, или другог биоптираног туморског ткива, ради накнадног одређивања рецептора. Уколико то није могуће треба сматрати да се ради о рецептор позитивним туморима, јер по дефиницији много је већа вероватноћа да ће болесница одговорити на хормонску терапију.
- Дефиниција РЕЦЕПТОР ПОЗИТИВНИХ ТУМОРА подразумева позитивни статус ER, или PR, или оба рецептора. Рецептор негативним туморима сматрају се они код којих је негативан статус и ER и PR. По овој дефиницији око 75% свих карцинома дојке је рецептор позитивно (1). Код пацијената који су претходно већ одговорили на неку хормонску терапију, то је директни доказ да се ради о хормонозависном тумору, без обзира на рецепторски статус, и није неопходно доказивати га.
- Иако се статус стероидних рецептора у клиничкој пракси класификује као “позитиван” или “негативан” клиничко искуство је показало да болеснице са негативним, али присутним рецепторима, могу да одговоре на хормонску терапију, отуда се хормонска терапија може применити код било ког садржаја SR у тумору (2).
- Хормонска осетљивост тумора зависи и од концентрације рецептора у тумору (која се биохемијском методом одређује прецизно, а имунохистохемијском методом семи-квантитативно). Ипак, пацијенти са изразито високим садржајем оба стероидна рецептора могу имати неповољну прогнозу (3).
- Најзад, због могућности грешке при одређивању рецепторског статуса, или због могућности промена у самом туморском ткиву, код метастатског карцинома дојке може се применити у извесним ситуацијама хормонска терапија чак и када су рецептори одсутни. Праћење клиничког одговора потврдиће исправност овакве одлуке.
- Присуство HER2 рецептора не значи само по себи резистенцију на хормонску терапију. Ипак, 50% тумора са HER2 поз. статусом удружено је са позитивним SR, док је већина SR позитивних тумора HER2 негативна. Осим тога, тумори који су ER-позитивни и HER2-позитивни, због комуникације нисходних путева спровођења сигнала из оба рецептора, могу бити слабије осетљиви на тамоксифен, а изгледа више осетљиви на инхибиторе ароматазе (IA)(4.).
- У односу на хормонску сензитивност и статус HER2, карцином дојке се може поделити у три велике подгрупе:

Клиничке подгрупе рака дојке

(Х. Бурстеин)



МЕНСТРУАЛНИ СТАТУС

ДЕФИНИЦИЈА МЕНОПАУЗЕ (3): *Постменопауза* представља период након трајног престанка менструације и настаје као последица трајног престанка синтезе естрогена у јајницима. *Перименопауза* је период између последњег регуларног менструалног циклуса и потпуног престанка менструирања, може трајати и до 5 година, у ком периоду су менструације нерегуларне, а синтеза естрогена се постепено смањује, као и цикличне осцилације серумског естрогена, док серумски гонадотропини расту.

Критеријуми за менопаузу:

1. Претходна билатерална овариектомија, или радиолошка кастрација
2. Старост ≥ 60 година
3. Старост < 60 година код жена које немају менструацију уназад 12 и више месеци ако нису примале хемиотерапију, тамоксифен или друге SERM (селективне модулаторе естрогених рецептора) или LHRH агонисте.
4. Старост < 60 година код жена које узимају тамоксифен, уз јасно постменопаузни ниво FSH, LH и естрадиола у плазми, ако су до увођења TAM имале уредан мензес.
5. За болеснице које су започеле лечење као пременопаузне, уколико менопауза наступи спонтано више месеци после завршетка ађувантне терапије и прекида тамоксифена, у периоду у коме нису примале ни хемиотерапију, ни тамоксифен, и ако је прошло више од 12 месеци од последњег менструалног циклуса, може се сматрати да су постменопаузне.
6. Уколико до престанка менструације (секундарне аменореје) дође у току хемиотерапије или терапије тамоксифеном, или непосредно након тога, често је потребно, када желимо да преведемо болесницу на ађувантни IA или да уведемо IA код метастатске болести, утврдити да ли се ради о дефинитивној менопаузи, или транзиторној аменореји. То се постиже одређивање гонадотропина (FSH и LH) и естрадиола (E2) у серуму у три узастопна мерења са размаком од 7-10 дана. Сва три хормона морају бити јасно у постменопаузним оквири-ма, да би смо закључили да се ради о дефинитивној менопаузи. Код краћег интервала од завршетка адјувантне терапије, код млађих жена, и код било каквог одступања нивоа хормона (мање цикличне осцилације E2, гранични нивои GH, вредности у зони преклапања пре- и постменопаузних нивоа, и сл), корисно је поновити одређивање хормона после 2-3 месеца. Прецизно утврђивање менструалног статуса посебно је важно пре увођења инхибитора ароматазе зато што инхибитори ароматазе код пременопаузних жена могу довести, због снажне супресије синтезе естрогена, до наглог скока гонадотропина, снажне стимулације јајника, и огромног скока естрогених хормона, који могу да стимулишу раст тумора. Уколико метастатска болест не дозвољава одлагање терапије, треба размотрити оваријалну аблацију пре увођења инхибитора ароматазе.

ПРОГНОСТИЧКЕ ГРУПЕ РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Табела 1 : Категорије ризика за болеснице са операбилним карциномом дојке

Низак ризик	Негативни аксиларни лимфатици (Н-) и <u>све</u> доле наведено	Претпостављени ризик од релапса у току 10 година (%)
	• $pT \leq 2$ cm • Гадус 1 • Без екстензивне васкуларне инвазије • ER и/или PR присутни • HER2 без оверекспресије или амплификације • Старост >35 година	< 10
Интермедијерни (средњи, умерени) ризик	Негативни аксиларни лимфатици (Н-) и <u>најмање једна</u> од наведених карактеристика	
N0	• $pT > 2$ cm, или • Гадус 2-3, или • Присутна екстензивна васкуларна инвазија, или • ER и PR одсутни, или • HER2 оверекспресија или амплификација, или • Старост ≤ 35 година	10-50
N+	Захваћени аксиларни лимфатици (1-3) UZ • ER и/или PGR присутни, и UZ • HER2 без оверекспресије или амплификације	
Висок ризик	Захваћени аксиларни лимфатици (1-3) уз	
	• ER и PGR негативне рецепторе ИЛИ • HER2 оверекспресија или амплификација ИЛИ • Метастазе у 4 или више аксиларних лимфатика	> 50

II ТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ

1. ХЕМИОТЕРАПИЈА

РЕЖИМ	ЛЕКОВИ	ДОЗЕ	ШЕМА / ДУЖИНА ЦИКЛУСА	ИНДИКАЦИЈА И/ ИЛИ НАПОМЕНА
АНТРАЦИКЛИНСКИ РЕЖИМИ				
FAC (CAF)	5-FU Адриабластин Циклофосфамид	500-600 mg/m ² 50-60 mg/m ² 500-600 mg/m ²	Д1/ 21 дан	Адјувантна Th: 6 ц. Нео-адј. Th: 4-6 ц, или 3 ц (ако следе Таксани); Сист. Th метаст. : до 9-11 ц (MCD Adm)
АС	Адриабластин Циклофосфамид	60 mg/m ² 600 mg/m ²	Д1/ 21 дан	Адј и Нео-адј. Th:х4 или 3-4 ц (ако следе Таксани);
FEC	5-FU Епирубицин Циклофосфамид	500 mg/m ² 100 mg/m ² 500 mg/m ²	Д1/ 21 дан	Адјувантна Th: 6 ц. Нео-адј. Th: 4-6 ц, или 3 ц (ако следе Таксани); Сист. Th метаст. : до MCD
ЕС	Епирубицин Циклофосфамид	90-100 mg/m ² 600 mg/m ²	Д1/ 21 дан	
CMF РЕЖИМИ				
CMF класични, I.B.	Циклофосфамид Метотрехат 5-FU	600 mg/m ² 40 mg/m ² 600 mg/m ²	Д1 + Д8/ 28 дана	Адј. Th: 6ц или 4-8 ц после А Сист. Th метаст. карцинома дојке
CMF једнодневни	Циклофосфамид Метотрехат 5-FU	600 mg/m ² 40 mg/m ² 600 mg/m ²	Д1/ 21 дан	Системска Th, старије животно доба; средњи ризик; контраиндикације за А
А-CMF	Адриабластин, потом CMF једнодневни	75 mg/m ²	Д1/ 21 дан х4, потом Д1/21 дан х 4-8	Адј. Th
ТАКСАНСКИ РЕЖИМИ				
недељни paclitaxel, Taxol	w Taxol	80 mg/m ²	12 апликација, једном недељно	Адј. Th
недељни Paclitaxel, Taxol	w Taxol	80 mg/m ²	Д1,8 и 15/ 28 дана	Сист. Th
тронедељни Paclitaxel, Taxol	Paclitaxel, Taxol	175 mg/m ²	Д1/ 21 дан	Адј. и сист. Th
Docetaxel, Taxoter	Docetaxel, Taxoter	100 mg/m ²	Д1/ 21 дан	Адј. и сист. Th

TAC	Docetaxel Adriablastin Ciclofosfamid	75 mg/m ² 50 mg/m ² 500 mg/m ²	Д1/ 21 дан	Не препоручује се рутински због високе токсичности, а ако се ипак примени размотрити супортивну терапију факторима раста
TAC, алтернативно	Adriablastin Ciclofosfamid Docetaxel	50 mg/m ² 500 mg/m ² 75 mg/m ²	Д1/ 21 дан Д1/ 21 дан Д2/ 21 дан	
AT	Adriablastin Paclitaxel, Taxol	60 mg/m ² 175 mg/m ²	Д1/ 21 дан	
ОСТАЛИ РЕЖИМИ				
Capecitabin (Xeloda)	Xeloda	2000-2500 mg/m ² (у 2 једнаке дозе)	Д1-14/ 21 дан	
Docetaxel + Xeloda	Docetaxel Xeloda	75 mg/m ² 2000 mg/m ²	Д1/21 дан Д1-14/ 21 дан	
Vinorelbin	Vinorelbin	25 mg/m ²	Д1 + Д8/ 21 дан	
Vinorelbin + Xeloda	Vinorelbin Xeloda	25 mg/m ² 2000 mg/m ²	Д1 + Д8/ 21 д. Д1-14/ 21 дан	
Gemcitabin +/- Xeloda	Gemzar Xeloda	25 mg/m ² 2000 mg/m ²	Д1 + Д8/ 21 д. Д1-14/ 21 дан	

ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА

Група	Лек или поступак	Индикација /напомена
Оваријална аблација / супресија:	• Радиолошка кастрација • Хируршка оваријектомија • Медикаментозна (LH-RH аналози)	Адј. Th пре- и перименопаузних болесница. Сист. Th – Прва линија LH-RHa: Адј. Th <40 г.
Инхибитори ароматазе: Нестероидни	• Анастрозол • Летрозол	Адј. Th постменопаузних болесница Сист. Th постменопаузних болесница
Стероидни	• Егземестан	
Анти-естрогени: Селективни ER модификатор (SERM) “Down” регулатор ER (чисти антиестроген)	• Тамоксифен • Фулвестрант	ТАМ: Адј. Th пре и постмено; Сист. Th FULV: Сист Th после ТАМ и ІА болесница које су претходно одговорице на хормонску терапију
Прогестагени	• Медрокси прогестерон ацетат (МРА, Dugen) • Мегестрол ацетат (Megace)	Сист Th метастатског Са дојке; Канцерска кахексија
Андрогени	• Флуоксиместерон (Халотестин) • Депо-Тестостерон	Метастатска болест
Естрогени	• Етинил-естрадиол	Метастатска болест, старије животно доба

Литература: ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ И ТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ

1. Cavalli F, Hansen HH, Kaye BS. Textbook of Medical Oncology, 2001; Goldhisch, Breast Cancer, 53-86.
2. Silva O, Zurrida S. Breast Cancer, A Practical Guide, 3rd edition, Elsevier Saunders, 2005
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. July 29, 2011, DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
4. Filipović S. Karcinom dojke. U: Osnovi kliničke onkologije, 2009, 165-186
5. [http:// www.cancernetwork.com/cancer-management-11/chapter 11/](http://www.cancernetwork.com/cancer-management-11/chapter-11/)
6. Systemic therapy for early breast cancer-NHS/NICE clinical guideline 80.Issue date:February 2009
7. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, et al for Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2302-13.
8. Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.
9. Chan A, Verrill M. Capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2009 Sep;45(13):2253-65.
10. Cardoso F, Bedard PH, Winer E et al. ESO-MBC Task Force. International Guidelines for management of metastatic breast cancer: Combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009 sep. 2 ;101(17):1174-81.
11. Hogeveen SE, Han D, Trudeau-Tavara S et al. Comparison of international breast cancer guidelines: are we globally consistent? cancer guideline AGREement. Curr Oncol. 2012 Jun;19(3):e184-90.
12. Murray N, Winstanley J, Bennett A, Francis K; Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of advanced breast cancer: summary of NICE guidance. BMJ. 2009 Feb 25;338:b509. doi: 10.1136/bmj.b509.

III АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Примена адјувантне хемиотерапије има за циљ да цитостатским дејством на евентуалне микрометастазе смањи ризик од претпостављеног ризика за релапс болести. Индивидуални ризик за релапс болести одређује се сврставањем појединачног болесника у једну од прогностичких група. Стога је неопходно да се код сваког појединачног пацијента са раним карциномом дојке патохистолошким и клиничким методама одреде **сви** прогностички параметри (стандардна НР анализа, величина, тип и градус тумора, васкуларна инвазија, захваћеност и број захваћених аксиларних лимфатика, рецептори за естроген и прогестерон, HER2 статуса, као и старост пацијента и менструални статус) .

1. Примена постоперативне, адјувантне хемиотерапије одређује се према важећем консенсусу о лечењу раног карцинома дојке.[1]
2. Рецептори за естроген и прогестерон и HER2 статус су најзначајнији молекуларни параметри са предиктивним значајем на основу којих се примењује циљана терапија, односно ендокрино лечење и трастузумаб.
3. **Адјувантна хемиотерапија** се препоручује код болесница са умереним, и нарочито код оних са високим ризиком од релапса болести. (Табела ...)
4. Од десетак хемиотерапијских режима који се најчешће примењују у адјувантној терапији, они који садрже **антрациклине** се препоручују код болесница са високим ризиком, нарочито уколико постоји HER2 оверекспресија или амплификација.
5. Код старијих болесница или код болесница са кардиолошким и другим контраиндикацијама за примену антрациклина, **CMF** хемиотерапија може бити најбоља терапијска опција.
6. Оптимална дужина адјувантне хемиотерапије није у потпуности испитана, али се најчешће примењује током 6 до 8 циклуса, односно траје 18-24 недеље. Краћа примена (12-16 недеља) може бити погодна за старије болеснице.
7. Примена **таксана** препоручује се код болесница са нодус позитивним туморима, а нарочито оних које припадају категорији високог ризика.
8. Примена **dose-dense** режима (на две недеље) уз GCSF је контроверзна и не препоручује се у свакодневној клиничкој пракси.
9. Уколико постоји и индикација за **ендокрину терапију**, исту треба примењивати након завршене адјувантне хемиотерапије, изузев оваријалне аблације која се може спровести на почетку или у току хемиотерапије. [2]
10. Уколико постоји индикација за примену **анти-HER2** терапије **трастузумабом**, исти треба примењивати након завршеног антрациклинског дела хемиотерапије, са или без таксана. На основу досадашњих резултата, најефикаснијом се чини AC x 4 а затим паклитаксел у недељним интервалима (x12) са истовременом применом трастузумаба (до годину дана) [3]. Одређивање вентрикуларне ејекционе фракције, неопходно је пре, као и током примене трастузумаба. Код болесница са EF <50% трастузумаб није индикован.[5]

IV АДЈУВАНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА РАКА ДОЈКЕ

ДУКТАЛНИ КАРЦИНОМ IN SITU (DCIS)

1. жене са ER - поз DCIS: Тамоксифен (ТАМ) 5 година без обзира на менопаузални статус, [LoE=IA]

ER – нег DCIS се не лечи адјувантном системском терапијом.

ИНВАЗИВНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Инвазивни карицноми дојке иницијално ресектабилни (стадијум I - IIIA) или оперисани иницијално локално узнатредовали карцином дојке, након примене неoadјувантне теарпије која их преведе у ресектабилни стадијум (IIIA - IIIC)

ПРЕМЕНОПАУЗНЕ ЖЕНЕ

1. жене са позитивним стероидним рецепторима (ER+ и/или PR+) треба да добијају тамоксифен током 5 година са/или без примене оваријалне супресије/аблације (OS/OA), [LoE=IA]

ПОСТМЕНОПАУЗНЕ ЖЕНЕ

1. Све жене са позитивним стероидним рецепторима (ER+ и/или PR+) треба да добијају: 5 година ТАМ, 2-3 године ТАМ → потом инхибитор ароматазе (IA) до 5 година од започињања адјувантне хормонске терапије, или инхибитор ароматазе 5 година, [LoE=IA]

2. Жене са нодус позитивним карциномом дојке које су завршиле 5-годишње адјувантно лечење тамоксифеном, са великим ризиком од релапса болести ($T_u > 2\text{cm}$, G3) могу наставити лечење инхибиторима ароматазе још 5 година (укупно 10 година од започињања адј НТ), [LoE=IA]

Легенда:

ER – естрогенски рецептор; PR – прогестероснски рецептор; HER2 – рецептор за хумани епидермални фактор раста 2; OS – оваријална супресија; OA – оваријална аблација; LVI – лимфатично - васкуларна инвазија; Ki67 – пролиферативни индекс; НТ – хормонска терапија.

ИЗБОР стратегија лечења за постменопаузне болеснице зависи од ризика од релапса карцинома дојке и присутних коморбидитета:

а) жене са туморима мањим од 10 mm, ниског градуса (G1), негативног нодалног статуса (N0), без других лоших прогностичких фактора практично немају додатне користи од секвенцијалне хормонске терапије (ТАМ → IA). За њих је препорука ТАМ 5 година.

б) жене са великим ризиком од релапса болести ($T_u > 2\text{cm}$, нодус позитивне ($N \geq 4$ лгл), ER-поз/PR-нег, HER2-поз, LVI поз, Ki67>15%) имају највеће користи од примене инхибитора ароматазе током 5 година, нарочито оне жене које нису погодне за примену адјувантне хемиотерапије и биолошке терапије.

ц) Коморбидитети:

- плућна емболија у анамнези и активна DVT лечене антикоагулантном терапијом, представљају апсолутне контраиндикације за адјувантну примену тамоксифена (исто важи са жене које су на хроничној оралној антикоагулантној терапији због других коморбидитета,

као што је фибрилација преткомора)

- опрез са тамоксифеном код жене са DVT, CVI и глаукомом у личној анамнези:
- опрез са инхибиторима ароматазе код: тешке остеопорозе са или без претходних коштаних фрактура, коронарне болести, инфарктом миокарда у личној анамнези, поремећајима липида (хиперхолестеролемије)

Током адјувантне примене инхибитора ароматазе обавезно радити остеодензитометрију:

1. на почетку лечења
2. периодичне контроле једном годишње у случају остеопорозе или сваке друге године код жена без остеопорозе.

ПРЕМЕНОПАУЗНЕ И ПОСТМЕНОПАУЗНЕ ЖЕНЕ

Адјувантна хормонска терапија може се размотрити и код свих жена са негативним али присутним ER и/или PR (тј. са ниским садржајем ER и/или PR) карциномима дојке, без обзира на менопаузални статус, са или без претходне примене адјувантне хемиотерапије.

КОМБИНОВАНА ХЕМИО-ХОРМОНСКА АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА

ИНДИКАЦИЈЕ за додавање хемиотерапије адјувантној хормонској терапији код хормоно-сензитивних тумора

Индикације за додавање адјувантне хемиотерапије, уз хормонску терапију (2):

1. Нижи садржај SR, негативан статус једног од SP (напр. ER+/PR-)
2. градус 3 тумора*,
3. $T_u > 5 \text{ cm}^*$,
4. > 3 захваћених lgl*,
5. присутна LVI*,
6. $Ki\ 67 > 30\%^*$,

**уз све остале повољне прогностичке факторе*

Фактори који нису информативни (који не помажу) при одлуци о додавању адјувантне хемиотерапије (2):

1. градус тумора 2,
2. $Ki\ 67\ 15\text{-}30\%$,
3. N1-3,
4. вел. $T_u\ 2\text{-}5 \text{ cm}$

V АДЈУВАНТНА БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Код 20 - 30% у свету, а код нас код око 15% карцинома дојке присутан је туморски поремећај: повећана синтеза протеина HER2 рецептора на површини ћелије и/или амплификација HER2 гена у једру. Присуство HER2 рецептора на површини туморске ћелије се одређује имунохисто-хемисјком (ИНН) методом и изражава као 0, 1+, 2+ и 3+. HER2 позитивним карциномом дојке сма-тра се резултат означен ИНН 3+ (више од 30% туморских ћелија показује хомогено и интензивно бојење ћелијске мембране). HER2 резултат означен ИНН 2+ представља туморе чији HER2 статус је непоуздан, што захтева ретестирање CISH или FISH методом. Тиме се одређује да ли постоји амплификација HER2 гена, чије присуство (C(F)ISH +) значи HER2 позитивни статус.

НАЧИН ПРИМЕНЕ ХЕРЦЕПТИНА У АДЈУВАНТНОМ ЛЕЧЕЊУ:

РЕЖИМ	Доза
Недељни режим	Прва доза Херцептина је 4mg/kg iv, а потом 2mg/kg, недељно
Тронедељни режим	Прва доза Херцептина 8mg/kg iv, а потом 6mg/kg, на три недеље

АДЈУВАНТНИ ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ СА ХЕРЦЕПТИНОМ:

РЕЖИМ – антрациклински део	- неантрациклински део	- након хемиотерапије антрациклинама
АС Х4 →	Недељни Таксол, 12 доза + Херцептин недељни или тронедељни режим	Херцептин до укупно 1 године (монотерапија као недељни, или тронедељни режим)
АС Х4 →	ТХТR х4 + Херцептин 6mg/kg (тронедељни)	Херцептин до укупно 1 године (као тронедељни режим)
FEC Х3 →	Таксотера х3 + Херцептин 6mg/kg (тронедељни)	Херцептин до укупно 1 године (као тронедељни режим)
—	Таксан + Херцептин 6mg/kg (тронедељни)	Изузетно, у случају постојања контраиндикација за антрациклине, или у случајевима када је болесница раније лечена антрациклинама због другог малигнитета (M. Hodgkin и сл)
FAC Х6, АС Х4 →	—	Изузетно, у случају постојања контраиндикација за таксане (напр. периферна неуропатије друге етиологије), или у пацијената са ниским или средњим ризиком за релапс болести.

Код ER+ и/или PR+, и HER2 + пацијената, адјувантни Херцептин и адјувантна хормонска терапија примењују се конкомитантно.

АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА, АДЈУВАНТНА БИОЛОШКА И АДЈУВАНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn H.-J. & Panel members. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011;22:1736–47.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–44.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687–1717.
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N ENGL J Med* 2005;353:1673-84.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
6. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up V. Kataja, M. Castiglione. *Ann Oncol Vol 20 | Suppl 4 | May 2009*.
7. Pritchard K. Ovarian suppression/ablation in premenopausal ER+ breast cancer patients. *Issues and Recommendations. Oncology* 2009; 23:27-34.
8. Hackshaw A, Baum M, Fornander T et al. Long-term Effectiveness of Adjuvant Goserelin in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 341–9.
9. Love RR, Van Dinh N, Tu Quy T, et al. Survival After Adjuvant Oophorectomy and Tamoxifen in Operable Breast Cancer in Premenopausal Women. *J Clin Oncol* 2008; 26:253-7
10. Goldhirsch, J. N. Ingle, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, H.-J. Senn & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology* 2009, *Ann Oncol* 20(8):1319-29, 2009
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 3.2012. Available at www.nccn.com.
12. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010, 28:509-18.
13. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22(Suppl 6):vi12–vi24.
14. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship Between Quantitative Estrogen and Progesterone Receptor Expression and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Status With Recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1059-65.
15. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in a Randomized Trial Comparing Letrozole and Tamoxifen Adjuvant Therapy for Postmenopausal Early Breast Cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25:3846-52.
16. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Rasmussen BB, MacGrogan G, Braye S, Orosz Z, Giobbie-Hurder A, Neven P, Knox F, Oehlschlegel C, Thuerlimann B, Coates AS, Goldhirsch A. BIG 1- 98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups, Bern, Switzerland Central Review of ER, PgR and HER2 in BIG 1-98 Evaluating Letrozole vs. Letrozole Followed by Tamoxifen vs. Tamoxifen Followed by Letrozole as Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer*

Res 2009, 69 (24, suppl):504s (abstr 76).

17. Goss PE et al. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG NA 17 trial. Cancer Res 2009, 69 (24, suppl):487s (abstr 13).
18. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al, for the Z-FAST and ZO-FAST study groups. Integrated Analysis of Zoledronic Acid for Prevention of Aromatase Inhibitor–Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole. The Oncologist 2008;13:503–14.

VI НЕО-АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА

Неоадјувантна (примарна системска, преоперативна, индукциона) терапија је системска апликација агенаса (цитотоксичних, хормонских, биолошких) пре локорегионалне терапије у не-метастатској болести карцинома дојке.

Локално одмакли карцином дојке чини врло хетерогена група најодмаклијих неметастатских тумора дојке: с једне стране, то су индолентни, споро растући или запуштени тумори, а са друге стране, агресивни, брзо напредујући карциноми или и мањи тумори са великим, фиксираним лгл, или сраслим у конгломерату. Локално одмакли карцином дојке може имати различиту клиничку презентацију (на пример, велики тумори > 5 cm, тумори који директно захватају зид грудног коша или кожу са едемом, укључујући „peau d orange”, тумори у виду улцерација, сателитски чворови на кожи дојке, захватање аксиларних/ надкључних/ парастерналних лимфних нодуса, имфламаторни карцином дојке).

Иако нема стандардне дефиниције за локално одмакли карцином дојке, то није синоним за иноперабилни карцином дојке већ му припадају и категорије ресектабилних карцинома дојке, а најчешће прихваћена дефиниција је она која обухвата:

ЛОКАЛНО ОДМАКЛИ КАРЦИНОМИ ДОЈКЕ

Клинички стадијум	TNM
стадијум III A	T3 N1 M0, T0-3 N2 M0
стадијум III B	T4 N0-2 M0
стадијум III C	сваки T N3 M0
стадијум II B	T3 N0 M0

Пацијенти са локално одмаклим карциномом дојке имају лошију прогнозу него пацијенти са раним операбилним карциномом дојке (већи ризик за локални релапс и удаљене метастазе, као и лошије укупно преживљавање), али имају бољу прогнозу него пацијенти са удаљеним метастазама. Инфламаторни карцином дојке представља клинички и патолошки подтип локално одмаклог карцинома дојке који има посебно агресиван ток и лошу прогнозу.

ЦИЉЕВИ примене неоадјувантне терапије у локално одмаклом карциному дојке су:

- рана контрола удаљених микрометастаза (продужење преживљавања). Досадашња испитивања су показала да се овај циљ постиже *само* уколико се постигне патохистолошка комплетна ремисија болести (pCR). pCR је независан предиктор дужег преживљавања, те је постизање pCR уствари основни циљ у неоадјувантној терапији. Ово оправдава примену најагресивније терапије код локално одмаклог карцинома дојке, односно примену свих терапијских агенаса који су показали највећу активност у карциному дојке.
- повећање операбилности, односно могућности превођења иноперабилних у операбилне туморе (downstaging)
- у неким случајевима операбилних локално одмаклих тумора, омогућавање поштедних оперативних захвата

Током примене неоадјувантне терапије неопходно је прецизно праћење клиничког и патохистолошког туморског одговора. Стога је потребан прецизан иницијални преглед и праћење терапијског одговора током неоадјувантне терапије, од којих зависи ефикасност даљег локалног третмана и комплетног лечења, од стране свих чланова мултидисциплинарног тима.

Неоадјувантна терапија је идеалан модел за испитивање биологије карцинома дојке и нових лекова (биомаркери терапијског одговора и резистенције).

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА

- Антрациклински и таксански режими су савремени стандард неoadјувантне хемиотерапије
- Дуже трајање неoadјувантне хемиотерапије (6-8 циклуса) је ефикасније него краће трајање (3-4 циклуса), те се не препоручује примена мање од 6 циклуса неoadјувантне хемиотерапије
- Секвенцијална неoadјувантна хемиотерапија антрациклинске комбинације и таксана (антрациклински режим → таксан) је показала сличну ефикасност у односу на комбиновану хемиотерапију антрациклина и таксана (АТ или ТАС), али уз боље толерисање секвенцијалног приступа
- Показан је велики значај ране процене (после 6-9 недеља) терапијског одговора:
 - пацијенти са повољним раним терапијским одговором (парцијалан или комплетан клинички одговор) - настављају са применом хемиотерапије истим (антрациклин-базираним) режимом или, пожељно, режимом са агенсима неукрштене резистенције (таксанским). Значајно бољи клинички одговор, већи проценат комплетаног патохистолошког одговора и дужи DFS и OS постиже се са [А x4 → Т x4] режимима, него са [А x4 + А x4] режимима.
 - пацијенти са незадовољавајућим раним одговором (посебно они са ПД) - измена терапије (неукрштени НТ режим или RT ако су иноперабилни, или операција)

НЕОАДЈУВАНТНИ ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ

FAC x 3-4 → Таксотера x 3-4 или AC x 4 → Таксотера x 4 (на 3 недеље)

FAC x 3-4 → Таксол недељно x 12 или AC x 4 → Таксол недељно x 12

FAC x 6

FEC уместо FAC: У случају претпостављеног повећаног ризика од кардијалне токсичности дохорубицина, може се применити потенцијално мање кардиотоксични антрациклин епирубицин у еквивалентној дози

ДАЉА ТЕРАПИЈА

- Оптимално додатно системско лечење пацијената са резидуалном болешћу у дојци или аксилу након примене неoadјувантне хемиотерапије и оперативног захвата још увек није дефинисано. За сада нема довољно доказа да је адјувантна хемиотерапија потребна уколико је примењена савремена неoadјувантна хемиотерапија довољно дугог трајања. Због тога се о индикацијама за примену адјувантне хемиотерапије после неoadјувантне хемиотерапије и хирушког захвата иницијално локално одмаклог карцинома дојке процењује индивидуално, на основу постигнутог ефекта неoadјувантне терапије у појединачног пацијента: у случају повољног терапијског ефекта, предлаже се наставити адјувантно системско лечење само хормонском и/или биолошком терапијом уколико су ER/PR и/или HER2 рецептори позитивни, а у случају неповољног ефекта неoadјувантне хемиотерапије предлаже се примена и адјувантне хемиотерапије, обично 3-4 циклуса (обично примена НТ режима без укрштене резистенције са агенсима примењеним преоперативно, нпр. Таксани, ако нису примењени преоперативно, или CMF режим, у случају да је примењена неoadј. НТ која садржи антрациклинске и таксане)
- *Врста препорученог адјувантног НТ режима* такође зависи од терапијског ефекта неoadјувантне терапије: ако је хистопатолошки одговор добар, а дужина примене неoadјувантне НТ је недовољна (нпр. само 4 циклуса неoadј FAC НТ) применити исти НТ режим као и у неoadјувантном приступу; ако се процени да је одговор незадовољавајући (на пример, број заосталих захваћених аксиларних лимфних нодуса), применити НТ режим неукрштене резистенције (на пример, таксан, ако је пацијенткиња примала само антрациклинску комбинацију неoadјувантно, или CMF режим ако је примењена неoadјувантна НТ садржала и антрациклинске и таксане)

HER2 позитивни локално одмакли карцином дојке – Неоадјувантни Трастузумаб

Амплификација или прекомерна експресија HER2 је нађена у око 35% локално одмаклих и метастатских тумора и око 40% инфламаторних карцинома дојке и удружена је са агресивним током болести и лошом прогнозом. Због тога је изузетно важно пацијентима са HER2 -позитивним локално одмаклим а посебно онима са инфламаторним карциномом дојке понудити ефикасну неоадјувантну терапију. Додавање трастузумаба неоадјувантној хемиотерапији (а затим адјувантно до укупног трајања примене Херцептина око једне године) у пацијената са HER2 позитивним локално одмаклим и инфламаторним карциномом дојке значајно побољшава преживљавање у односу на пацијенте лечене само хемиотерапијом.

НЕОАДЈУВАНТНИ ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ, HER2 + КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

FAС x 3 → Таксол недељно x 12 + Херцептин на 3 недеље (+ Херцептин адјувантно до укупно једне године примене)

FAС x 3 → Таксотер x 3 + Херцептин на 3 недеље (+ Херцептин адјувантно до укупно једне године примене)

НЕОАДЈУВАНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА:

ХОРМОНО-СЕНЗИТИВНИ (SP ПОЗИТИВНИ) ЛОКАЛНО ОДМАКЛИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

У пацијенткиња са хормон-рецептор позитивним локално одмаклим карциномом дојке, примена неоадјувантне хормонске терапије може бити алтернативна терапијска опција неоадјувантној хемиотерапији:

- У пацијената лошијег општег стања (свих животних доба) или оних са коморбидитетима који представљају контраиндикације за примену хемиотерапије
- У пацијенткиња са високо позитивном експресијом ER и/или PR када се процени да се ради о локално одмаклом карциному дојке са индолентним током
- У старијих пацијенткиња са високо позитивном експресијом ER и/или PR

С обзиром на то да се одговор на преоперативну хормонску терапију постиже спорије, за разлику од хемиотерапије, основни циљ примене неоадјувантне хормонске терапије је клинички терапијски одговор (а не патохистолошки).

Препоручује се примена неоадјувантне хормонске терапије током најмање 3 (обично 4) месеца пре процене терапијског одговора и планирања даљег лечења, а оптимално је да се продужи до 6-8 месеци у случају постојања иницијалног одговора.

ВРСТА НЕОАДЈУВАНТНОГ ХОРМОНСКОГ АГЕНСА

Неоадјувантно може се применити тамоксифен или лек из групе IA.

Неколико рандомизованих клиничких студија, испитујући упоредну ефикасност тамоксифена и лека из групе инхибитора ароматазе примењених у неоадјувантном приступу, показало је сличну или бољу ефикасност инхибитора ароматазе у погледу клиничког терапијског одговора, а све студије су конзистентно показале већу стопу поштедних оперативних захвата применом инхибитора ароматазе током 3-4 месеца преоперативно у односу на неоадјувантно примењени тамоксифен.

Литература**НЕОАДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА**

1. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *The Oncologist* 2006;11:574-89
2. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsh A et al. Recommendations from an International Expert Panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-49
3. Chia S, Swain SM, Byrd DR et al. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786-90
4. Thomas E, Holmes FA, Smith Tl et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2294-302
5. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: results of a randomized phase III European Cooperative Trial in Operable Breast cancer (ECTO). *J Clin Oncol* 2009;27:2474-81
6. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84
7. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32
8. Catallioti L, Buzdar AU, Nouguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The pre-operative Arimidex compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-103

ЛЕЧЕЊЕ ЛОКАЛНО РЕКУРЕНТНОГ ИЛИ МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Након примарне терапије раног карцинома дојке, ипак 2-20% болесница ће добити локални рецидив у току 10 година, док се удаљене метастазе дијагностикују у 10-70% болесница у току 10 година.

VII СИСТЕМСКА ХЕМИОТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО РЕКУРЕНТНЕ И МЕТАСТАТСКЕ БОЛЕСТИ

ЛОКАЛНО РЕКУРЕНТНА БОЛЕСТ (ЛОКО-РЕГИОНАЛНИ РЕЦИДИВ)

До појаве рекурентне болести може доћи у току спровођења адјувантног лечења, или после завршетка исте. Она се чешће јавља у болесница које су имале агресивнији тумор од почетка болести, као што је на пример инфламаторни карцином, велики примарни тумор или захваћеност лимфних жлезда аксиле тумором.

Постоје два типа локално рекурентне болести:

1. Локални рецидив: тумор се јавља на месту ранијег тумора
2. Регионални рецидив: ово је озбиљнији проблем него локални рецидив и долази до поновног јављања тумора у пекторалном мишићу, у зиду грудног коша, у кожи у пределу дојке, лимфним жлездама око арт. мамарије интерне, испод грудне кости, између ребара, у супраклавикуларним лимфним жлездама и у жлездама врата и истостране аксиле

У оба случаја неопходно је по могућности урадити хируршку ексцизију промене, а ако то није могуће, урадити биопсију промене ради РН верификације, ради добијања увида у хормонски и HER2 статус (у око 20% долази до промена). То може у значајној мери да утиче на избор прве системске терапије. Потребно је напоменути да је ексцизија / биопсија често неопходна ради диференцијалне дијагнозе у односу на бенигне промене које не захтевају даљу терапију.

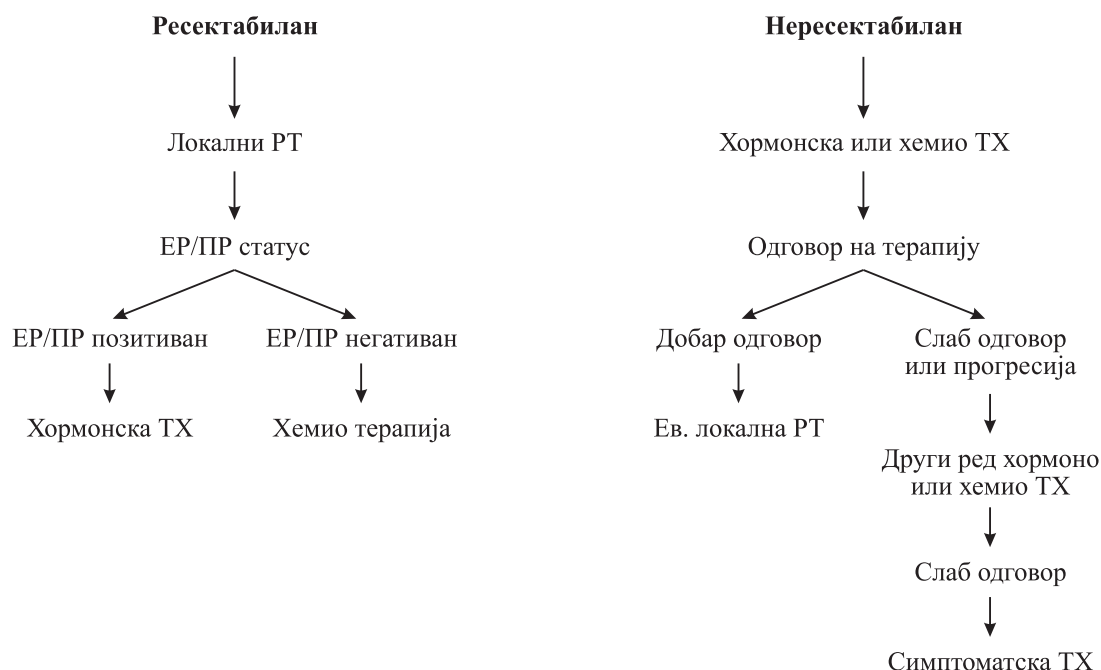
У случају појаве рецидива болести, неопходно је искључити друге удаљене метастазе, јер појава локо-регионалног рецидива може да представља и увод у даљу дисеминацију болести (1). Из тог разлога треба урадити стандардне лабораторијске претраге, РТГ плућа (по потреби и СТ), затим УЗ абдомена и м. карлице (ев. СТ или MRI) и скинтиграфију костију (сусп. промене изискују РТГ снимак или СТ односно MR преглед).

Лечење изолованог локалног рецидива:

Хируршка екстирпација промене (кад год је то могуће) (Графикон 1). Ако је до рецидива дошло у болеснице која је претходно третирана поштедном хируршком методом, предлаже се мастектомија и евентуално додатно озрачивање, а потом даље лечење хормонском односно хемиотерапијом, сходно Консензусу за адјувантно лечење, која има карактеристике накнадне адјувантне терапије. У оба случаја врста хемиотерапије, евентуалне циљне, али и хормоналне терапије зависи од тога шта је болесница примала у току претходног адјувантног лечења, какво је њено опште стање, животна доб и конкомитантне болести. О хемиотерапији рекурентне болести ће бити речи у делу који се бави третманом метастатске болести.

Уколико је локални рецидив настао у болеснице која је мастектомирана, а није зрачена, тада је након биопсије (или екстирпације) индикована зрачна терапија и као што је напред наведено системска терапија, која подразумева хемиотерапију, циљну или хормоналну терапију.

Оваквим приступом, 60-75% болесница преживи 5 година, а није ретко да те болеснице живе и 15 година без икаквих рецидива.

Графикон 1. Терапијски алгоритам за локо-регионалан рецидив**ЛОКАЛНИ / ЛОКОРЕГИОНАЛНИ РЕЦИДИВ****НАПОМЕНА**

Код ресектабилног рецидива са ЕР/ПР поз статусом: хормонска ± хемиотерапија (зависно од тога када се појавио рецидив, колики су рецептори, од старости пацијенткиње итд, може и хемиотерапија).

МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

Метастатска болест може бити дијагностикована истовремено са појавом локо-регионалног релапса, или у тренутку дијагнозе карцинома дојке (око 10% свих новодијагностикованих карцинома дојке), али најчешће ипак у току праћења (евентуално и док је још адјувантна терапија у току). Метастазе се најчешће јављају у костима, затим плућима, јетри, јајницима, кожи и CNS-у, али се метастатски депозити могу наћи у било ком делу организма и органу.

Као и код локално рекурентне болести, прво треба поставити ДИЈАГНОЗУ метастатског карцинома дојке; пожељно је код сваког дијагностикованог метастатског ширења болести урадити биопсију промене, а довољно је да се бар у једном релапсу, болест потврди патохистолошки. Када се дијагностикује метастаза у једном органу, поред лабораторијских анализа и ЕКГ-а, увек је неопходно урадити и прегледе других органа, а све са циљем егзактне ПРОЦЕНЕ ПРОШИРЕНОСТИ БОЛЕСТИ. Затим треба проценити ПРОГНОЗУ болести и поставити ЦИЉ системске терапије, најзад, треба изабрати ОПТИМАЛНИ ТРЕТМАН.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ у метастатском карциному дојке који утичу на избор оптималне терапије:

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОР	МАЊЕ АГРЕСИВНА БОЛЕСТ	АГРЕСИВНА БОЛЕСТ
Период без болести	Дужи од 1-2 године	Краћи од 1 године
Проширеност метастаза	Ограничена на 1-2 органа	Више од 2 органа или система
Захваћеност једног органа	Ограничена, појединачне лезије, изузев код метастаза на костима	Масивна, лимфангиоза
Локализација метастаза	Кости, кожа, мека ткива, серозне опне, појединачне у висцералним орг.	Висцерални органи масивно, Лимфангиоза коже
Симптоми болести	Отсутни или минимални, изузев бола и непокретности код метастаза на костима	Присутни, бројни, тешки
Опште стање болесника (PS или ECOG)	Обично добро	Обично нарушено
Статус ER/PR	Позитивни или непознати	Негативни или позитивни
Статус HER2	Негативан, непознат (или позитиван)	Позитиван, (негативан, непознат)
ОПТИМАЛНА ТЕРАПИЈА ПРВЕ ЛИНИЈЕ	ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА	ХЕМИОТЕРАПИЈА

При процени прогнозе и избору оптималне терапије и многи други фактори имају улогу, као што је старост болесника, нарушеност функције разних органа и система услед болести, лабораторијски поремећаји, разни коморбидитети, као и мишљење самог пацијента. Зто се може рећи да је избор терапијског приступа све више индивидуализован, прилагођен појединачном пацијенту.

ЦИЉ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ

С обзиром да се ради о инкурабилном стању, ЦИЉ терапије метастатске болести може бити:

- Излечење (изузетно ретко)
- Продужење укупног преживљавања (OS)
- Продужење времена до даље прогресије болести (DFS, TTF)
- Што већи број узастопних терапијских одговора (RR) на различите третмане
- Ублажавање симптома болести
- Побољшање квалитета живота
- Превенција компликација везаних за болест

Упркос великом напретку у лечењу карцинома дојке уопште, метастатски карцином дојке је и даље инкурабилна болест. То значи да упркос лечењу, болеснице са метастатском болести најчешће прогредирају даље у току 1-2 године. Пет година у САД преживи нешто мање од 30%, осам година око 12% болесника и само мали број (1%-3%) може да преживи и до 20 година.

ИЗБОР ИЗМЕЂУ ХОРМОНСКЕ И ХЕМИОТЕРАПИЈЕ

Системска терапија рекурентног карцинома и метастатске болести се не разликује много. Уколико је тумор хормонозависан и проценимо да је болесница подобна за хормонску терапију, ординира се хормонска терапија. Ако је, међутим, процењено да је болест агресивнија, тада је и овој групи болесница индикована хемиотерапија, независно до статуса рецептора. Уколико се ради

о хормоно-независном тумору, хемиотерапија је једини избор. Ако је статуса HER2 позитиван, сматра се да се ради о агресивнијој болести, и као први ред терапије по правилу је индикована комбинација биолошке и хемиотерапије.

ХЕМИОТЕРАПИЈА се примењује у циклусима, на 21-28 дана. Најчешће се ординирају 2-3 циклуса хемиотерапије уз интензивно праћење стања болесника, његових симптома и лабораторијских параметара и након тога се врши ПРОЦЕНА ТЕРАПИЈСКОГ ОДГОВОРА (контролни преглед захваћеног/или више органа), и ПРОЦЕНА ПОДНОШЉИВОСТИ ТЕРАПИЈЕ.

ДУЖИНА ПРИМЕНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ и дозирање, уз евентуалну редукцију доза, зависе од терапијског одговора и подношљивости. Режији са малом токсичношћу могу се примењивати до прогресије. Режији са очекиваном великом или кумулативном токсичношћу могу се обуставити пре настанка теже токсичности, у случају доброг терапијског одговора, или код прве појаве очекиване токсичности. Даље лечење (праћење, терапија одржавања мале токсичности, или нова линија терапија) зависи такође од терапијског одговора.

При избору оптималне терапије, важна су три фактора:

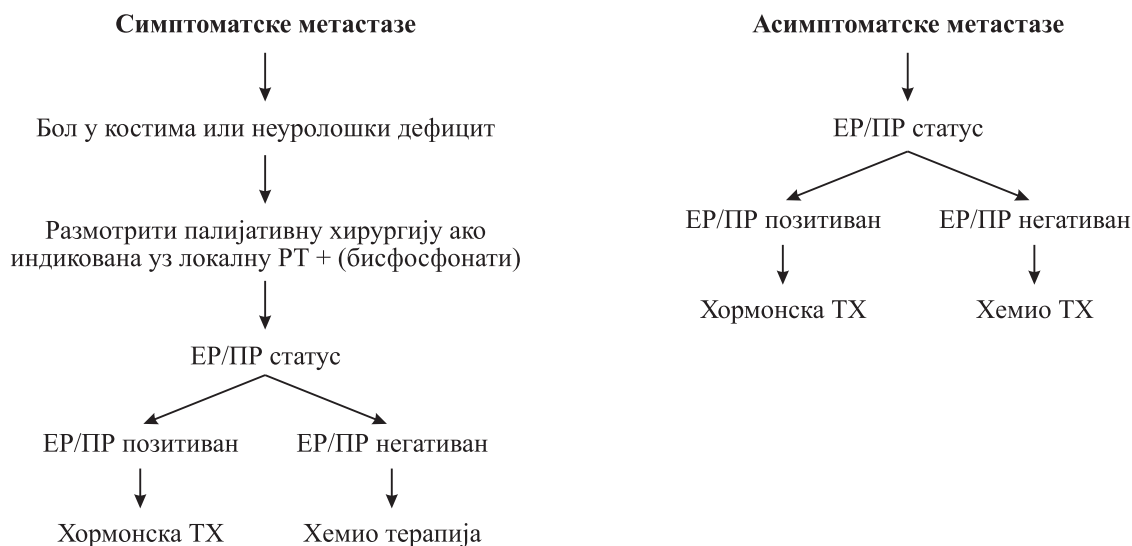
- Претходно примењена терапија
- Да ли се ради о хемиотерапији након антрациклинске терапије и
- Да ли се ради о хемиотерапији након антрациклинске и таксанске терапије

КОМБИНОВАНА ИЛИ СЕКВЕНЦИЈАЛНА ХЕМИОТЕРАПИЈА? Комбинацијом више лекова у првом реду хемиотерапије у метастатском карциному дојке постиже се најбољи терапијски одговор, у поређењу са секвенцијалним терапијским приступом али уз високу токсичност (Cochrane Review, 28 трајала, 5707 болесница, мета анализа). Стога је овакав приступ оправдан само ако се ради о врло агресивном облику болести, тј. о брзој прогресији висцералних метастаза. Да ли ћемо изабрати комбиновану или секвенцијалну хемиотерапију зависи свакако и од биолошке старости болесника, коморбидитета, општег стања, одговора на претходну хемиотерапију, нежељених појава претходне хемиотерапије, и терапијских могућности, али свакако највише од тренутне потребе за брзом контролом болести. У врло агресивне облике болести убрајају се и тзв. TRIPL негативни тумори, карциноматозни маститис, висцерална болест са лимфангиозом плућа или јетре, као и локално одмакли или метастатски карцином дојке у току трудноће. У таквим случајевима могу се комбиновати антрациклини и таксани, таксани и разни други цитостатици (Гемцитабин, Капецитабин, платински деривати) или Капецитабин и Винорелбин, и сл.

Посебна група болесника је она са метастазама само у костима (Графикон 2).

Графикон 2: Алгоритам терапије за болеснике са коштаним метастазама

МЕТАСТАЗЕ У КОСТИМА



НАПОМЕНА: Код свих болесница са остеолитичким метастазама, може се размотрити примена бисфосфоната.

Цитостатици, који се користе у лечењу болесника са метастатским тумором укључују антрациклине, таксане, алкилирајуће агенсе, антиметаболите и винка- алкалоиде. Када се наведени цитостатици користе као појединачни или у комбинацији, постиже се терапијски одговор у 20-80%. Упркос томе, ремисија је кратка и даља прогресија се јавља након 7-10 месеци. Увођење другог реда хемиотерапије након прогресије има за резултат RR од 20-30% и трајање одговора од просечно 6 месеци.

АНТРАЦИКЛИНИ

Примењују се као први ред терапије метастатског карцинома: **дохорубицин** или **епирубицин** као моно, или комбинована терапија са ендоксаном или и са 5-флуороурацилом (АС; ЕС; FAC; FEC). Додатак 5-FU и циклофосфида епирубицину довела је до пораста RR са 30,6%, на 44,6%, али не и до продужења DFS и OS. Мета анализа је доказала супериорност антрациклинских комбинација у поређењу са CMF протоколом. Ако су у адјувантном лечењу претходно примењени антрациклине, могу се поново применити, све до постизања кумулативне дозе. Због познате кардиотоксичности, неопходан је сталан кардијални мониторинг.

ТАКСАНИ

Због проблема са кардиотоксичношћу или ако је болесник примио антрациклине у кумулативној дози, таксанска терапија је терапија избора за метастатски карцином дојке . Ту спадају пре свега **паклитаксел**, **доцетаксел**, а у свету се користи и албумин везани паклитаксел (nab-paclitaxel).

Ови лекови су веома ефикасни и резултирају високим терапијским одговором (RR) и дужим временом без прогресије (DFS) од не-таксанских, не-антрациклинских режима. Ако је могуће комбиновати таксане са антрациклинама , тада је комбинација ефикаснија са бољим RR DFS, али не и OS, мада је уочен тренд за продужење OS у односу на стандардне не-таксанске комбинације. Ипак, тешко је издвојити групу болесника који би имали највише користи од додатка таксанске терапије антрациклинама. Недељни режим Паклитаксела је ефикаснији од тронедељног, што су показали резултати студије CALGB 9840.

ОСТАЛИ ЦИТОТОКСИЧНИ ЛЕКОВИ

Неколико цитостатика могу довести до терапијског одговора, када се не постигне терапијски одговор на антрациклинску и таксанску терапију , или код релапса који насатне после одговора на антрациклине и таксана .

Ту спадају пре свега капецитабин, затим гемцитабин, деривати платине (цисплатин и карбоплатин), винорелбине.

Капецитабин: који је орални флуоропиримидин, је активан у терапији метастатског карцинома дојке. Поред тога што се користи најчешће након претходне терапије таксанима као монотерапија, показао се успешним и у комбинацији са доцетакселом . Та комбинација је поред веома доброг терапијског одговора у односу на монотерапију доцетакселом, (RR = 42% vs 30%), показује дужи PFS и OS. Токсичност је међутим као што је и очекивано, била већа у комбинацији. Овај лек се показао ефикасним и у групи старијих болесника као први ред терапије.

Гемцитабин: спада у групу пиримидин антиметаболита и као монотерапија у првом и другом реду хемиотерапије показао се ефикасним, у фазама II клиничког испитивања. Поред тога, у комбинацији са паклитакселом показује бенефит у преживљавању у корист комбинације (70,7% vs 60,9%). Ови резултати говоре у прилог коришћења гемцитабина , било у комбинацији као први ред терапије, било као други, односно трећи ред монотерапије. Поред комбинације са паклитакселом, користи се и комбинација са винорелбином, која се такође показала као корисна.

Винорелбин: спада у групу треће генерације семисинтетског винка –алкалоида. Може се користити, поред већ наведене комбинације и у комбинацији са дохорубицином као први терапијски ред, или као монотерапија другог или трећег реда.

Класични **CMF** режим се даје или у 14-то дневном режиму или и.в. варијанта на 3 недеље. Ова терапија и даље представља ефикасну комбинацију напр. за старије болеснице.

У стандардне цитостатике убрајају се и **Цисплатин** и **Карбоплатин** у бројним комбинацијама, затим орални **Етопозид**, док се **Иринотекан** инхибитор топоизомеразе 1, који нема практично унакрсну резистенцију са таксанима, као и **Оксалиплатин** ретко користе.

Бевацизумаб: први регистровани инхибитор ангиогенезе у комбинацији са паклитакселом доводи до сигнификантног продужења PFS, као и већег RR (48,9 vs 22,2% у монотерапијској групи). Слично је и са комбинацијом са доцетакселом. Међутим OS није значајно продужено додавањем Бевацизумаба, па се данас у неким земљама (САД) оспорава оправданост препоруке за рутинску примену у лечењу карцинома дојке.

HER2 ПОЗИТИВНИ МЕТАСТАТСКИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Трастузумаб је веома ефикасан када се комбинује како са антрациклинима уз циклофосфамид, тако и са таксанима и те комбинације доводе до продужења времена до прогресије (ТТР), побољшања RR, дужег трајања ремисије и значајно смањене смртности након годину дана и продужење преживљавања. Међутим, комбинација са антрациклинима је врло кардиотоксична, тако да се не препоручује.

Препоручују се друге комбинације трастузумаба: првенствено са доцетакселом, недељним или тронедељним паклитакселом, а потом и карбоплатином, винорелбином, или капецитабином. Након прогресије током примене таксана и трастузумаба постоје две валидне опције: наставак примене трастузумаба уз капецитабин или примена лапатиниба уз капецитабин. Лапатиниб има особину да пролази хематоенцефалну баријеру.

БИСФОСФОНАТИ

У болесника са коштаним метастазама, поред хормоно или хемиотерапије, а на основу усвојених препорука (NCCN; ASCO; ESMO и други) могу се увести бисфосфонати, најчешће золедронска киселина. То је од посебног значаја уколико постоје масивне остеолитичне и болне метастазе које захватају пре свега дуге кости, кичмени стуб и карлицу, поготово ако постоји опасност од фрактура. Они се дају у комбинацији са калцијумом у дози од 1200-mg и Вит. D3 400-800 iј. Ова терапија доводи до значајног смањења болности, смањења потребе за палијативном ирадијацијом, смањења коштаних компликација и патолошких фрактура као и знатног побољшања мобилности болесника. Ови ефекти резултирају неупоредиво бољим квалитетом живота, као једним од основних циљева терапије метастатског карцинома дојке.

МЕТРОНОМСКА ТЕРАПИЈА

Овај вид хемиотерапије подразумева дуготрајну терапију цитотоксичних лекова у ниским дозама, а у чешћим временским интервалима, као што је, на пример, перорална примена циклофосфамида свакодневно, метотрексат или етопозид, сваког другог дана, или 2-3х недељно, или доксорубицина 20 mg i.v. једном недељно. Ова терапија је ефикасна (RR око 20%), слабо токсична, добро се подноси и ефекат се заснива највероватније на антиангиогенезном деловању. Узевши у обзир чињеницу да је метастатска болест на неки начин хронична болест, овај вид терапије, као „ultima ratio“ би могао бити веома актуелан. Код нас овај вид лечења није уобичајен, и примењује се ретко као salvage терапија, код старијих болесница, или код оних са више коморбидитета.

VIII СИСТЕМСКА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО РЕКУРЕНТНОГ И МЕТАСТАТСКОГ ХОРМОНСКИ СЕНЗИТИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

ИНДИКАЦИЈЕ ЗА ПРИМЕНУ СИСТЕМСКЕ ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ КОД ХОРМОНСКИ ЗАВИСНОГ (СЕНЗИТИВНОГ) МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ:

- Иноперабилни локални рецидиви и/или удаљене, дисеминоване метастатске лезије - као једина терапија, или у комбинацији са радиотерапијом, хемиотерапијом или биолошком терапијом. Присуство висцералних метастаза не искључује могућност примене само хормонске терапије.
- У NED стадијуму (No-Evidence-of-Disease стадијум, IV стадијум без присутних туморских лезија), након одстрањења локалних рецидива или солитарних метастатских промена, као терапија одржавања.
- У условима стабилизације болести или парцијалног одговора на иницијалну хемиотерапију, као терапија одржавања.

ИЗБОР ПРВЕ ЛИНИЈЕ ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ У МЕТАСТАТСКОЈ БОЛЕСТИ зависи од три фактора:

1. Претходне адјувантне хормонске терапије,
2. Менструалног статуса и
3. Конкомитантних болести – које могу бити контраиндикација за поједине типове хормонске терапије.

Овome се може додати и

4. мишљење пацијенткиње, која има право да бира, или одбије поједине врсте третмана.

(1) ПРЕТХОДНА АДЈУВАНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА не искључује могућност примене истог лека и у метастатској фази болести. Ретретман тамоксифеном може бити ефикасан после DFI дужег од 5 година, и нарочито после више од 1 године од прекида адјувантне терапије. Није познато да ли се исто односи и на инхибиторе ароматазе. Ретретман тамоксифеном може се применити и касније као друга, или трећа линија хормонске терапије. Има доказа да након релапса под не-стероидним IА (летрозол, анастрозол), може доћи до одговора на стероидни IА (егземестан). Избор I линије хормонске терапије у метастатском карциному дојке зависно од претходне адјувантне терапије приказан је на табели 1. Код пременопаузних болесница прва линија хормонске терапије у метастатској болести треба да буде оваријална аблација - радиолошка, хируршка, а само изузетно медикаментозна – LHRH аналозима (код јако младих жена, из психолошких разлога). Даља терапија после оваријалне аблације је иста као код постменопаузних жена.

(2) МЕНСТРУАЛНИ СТАТУС, АМЕНОРЕЈА И ТРАНЗИТОРНА АМЕНОРЕЈА. Веома је значајно утврдити менструални статус у тренутку дијагностиковања метастатске болести. Избор прве хормонске терапије зависи од менструалног статуса. Инхибитори ароматазе су контраиндиковани у пременопаузи, ефикасност прогестатена у пременопаузи је дискутабилна, за тамоксифен је утврђено да је подједнако ефикасан у пре- као и у постменопаузи, а ефикасност фулвестранта у пременопаузи још није добро испитана, мада би он изгледа могао бити ефикасан и у пременопаузи.

(3) Конкомитантне болести : КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ ЗА ХОРМОНСКУ ТЕРАПИЈУ

а) Контраиндикације за тамоксифен.

Тамоксифен није индикован код болесница са АКТУЕЛНОМ ТРОМБОЕМБОЛИЈСКОМ БОЛЕШЋУ, као и код оних које имају у анамнези ЕМБОЛИЈУ ПЛУЋА, ОЗБИЉНЕ ТРОМБОЗЕ, нарочито артерија и дубоких вена, и нарочито у виду понављаних акцидената. Некомпликовани варикозитети, примена антикоагулантне терапије у превентивне сврхе, санирани церебро-васку-

ларни инсулти, претстављају релативне контраиндикације за тамоксифен, тј. захтевају опрез. Тамоксифен повећава ризик за церебро-васкуларне инсулте подједнако као и други облици хормонске терапије, тј. инхибитори ароматазе само *ређе* од тамоксифена доводе до тромбоемболијских акцидентата. Тромбоемболијска болест је, генерално, велики фактор ризика за примену било ког типа хормонске терапије. Од осталих контраиндикација за тамоксифен, важан је ГЛАУКОМ, који се погоршава под дужом применом тамоксифена. За разлику од тога, нема довољно недвосмислених доказа да тамоксифен погоршава друге очне поремећаје, катаракту и друге поремећаје вида. ХИПЕРПЛАЗИЈА ЕНДОМЕТРИЈУМА такође је релативна контраиндикација за тамоксифен, док раније дијагностикован и радикално оперисан карцинома ендометријума или миоматоза утеруса нису разлози да се избегава тамоксифен у лечењу метастатског карцинома дојке.

б) Конкомитантне болести и инхибитори ароматазе

ОСТЕОПОРОЗА. Инхибитори ароматазе, доводе вероватно због веома велике супресије синтезе естрогена, до губитка коштане масе. То може довести до остеопорозе, и убрзати већ постојећу остеопорозу, и водити у бројне компликације у каснијем животном добу. Наравно да је овај проблем много важнији у адјувантној терапији – јер се претпоставља да ће многе болеснице на адјувантној терапији бити излечене, тј. да ће доживети дубоку старост. Ипак, и у метастатском хормоно-зависном карциному дојке, многе болеснице могу живети довољно дуго да доживе компликације услед губитка коштане масе. Изгледа да је овај ефекат донекле најмањи код примене ексеместана, за разлику од анастрозола и летрозолоа. Уколико је остеопороза под контролом на одговарајућој терапији, могу се применити инхибитори ароматазе.

ХИПЕРЛИПИДЕМИЈА је друго важно стање при избору инхибиторе ароматазе, иако још увек донекле контроверзна. Запажен је скок холестерола и триглицерида код болесница на инхибиторима ароматазе, као и већа учесталост кардијалних поремећаја, коронарне болести и инфаркта. Многи препоручују тестирање липида пре започињања терапије инхибиторима ароматазе, као и искључење коронарне болести и препоручују медикаментозну контролу серумских липида.

Табела 1. ИЗБОР ПРВЕ ЛИНИЈЕ ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ У ХОРМОНО-ЗАВИСНОМ МЕТАСТАТСКОМ КАРЦИНОМУ ДОЈКЕ

ПРЕТХОДНА АДЈ. ХОРМОНСКА Тh	ПРВА ЛИНИЈА ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ
Пременопауза, без претходне хормонске терапије	Там ± ОА (првенствено радиолошка, евентуално хируршка, а медикаментозна само изузетно)
Пременопауза, претходно адј. тамоксифен	ОА ± нестероидни IA (после најмање 4 недеље од оваријалне аблације)
Пременопауза, претходно LH-RHa ± тамоксифен	- ОА (радиолошка, ев. хируршка) - Там (ако није примењиван) или - нестероидни IA (после најмање 4 недеље од оваријалне аблације)
Пременопауза, аменореја после хемиотерапије ± претходно LH-RHa а ± Там	Хормонски статус→ → Пременопауза: као у пременопаузи → Постменопауза: >6 месеци од прекида ТАМ и LH-RHa: Као у постменопаузи → Перименопауза: Поновити хормонски статус за 2-3 месеца, или ОА (радиолошка, ев. хируршка) ± друга хормонска терапија
Постменопауза, претходно адј. Там	Нестероидни инхибитор ароматазе (летрозол или анастрозол)
Постменопауза, претходно адј. Там → нестероидни IA (летрозол или анастрозол)	- Нестероидни IA ако је прошло више од годину дана од завршетка адј хормонске терапије, или - Фулвестрант
Постменопауза, претходно адј. нестероидни IA (летрозол или анастрозол)	- Там или - Фулвестрант или - Стероидни IA, ексеместан
Постменопауза, претходно адј. Там → стероидни IA (ексеместан)	- Нестероидни IA (летрозол или анастрозол) или - Фулвестрант
Постменопауза, завршена адјувантна хормонска терапија пре ≥ 5 година, претходно адј. Там.	- Тамоксифен, ретретман, или - Било који IA
Постменопауза, завршена адј. хормонска терапија пре ≥ 5 година, претходно адј. Там. → нестероидни IA (летрозол или анастрозол)	- Стероидни IA, ексеместан или - Нестероидни IA (летрозол или анастрозол) или - Фулвестрант - Тамоксифен, ретретман

ОА= Оваријална аблација; ТАМ= Тамоксифен; IA= Инхибитори ароматазе; LH-RHa= LH-RH аналог

Литература

СИСТЕМСКА ХЕМИОТЕРАПИЈА И ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО РЕКУ-РЕНТНОГ И МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

1. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast* 2012;21:242-52.
2. Schwartzberg L. ASCO 2009: Advances in the Management of Breast Cancer. Available from: <http://www.cancerconsultants.com/asco-2009-advances-in-the-managment-of-breast>
3. Vahdat LT. Novel Combinations for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Cancers*. 2010;2:1-19. doi:10.3390/cancers2010001
4. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1980-6.
5. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.pub3
6. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an interntional expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19:420-32.
7. Alvaro Moreno-Aspitia, MD, and Edith A. Perez, MD. Treatment Options for Breast cancer Resistant to Anthracycline and Taxane. *Mayo Clinic Proc*. 2009;84(6):533-45.
8. National Comprehensive Cancer Network Web site. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009: Breast Cancer. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf (Accessed May 1, 2009)
9. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-24.
10. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabin plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3950-7.
11. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanese: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):219-25.
12. Cirtes J, Baselga J. Targeting the microtubules in breast cancer beyound taxanes: the epothilones. *Oncologist*. 2007;12(3):271-80.
13. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30
14. Metastatic Breast Cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Tasc Force. *Breast*. 2007;16(1):9-10.
15. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1987-92.
16. Briest S, Stearns V. Chemotherapeutic Strategies for Advanced Breast Cancer. *Oncology*. 2007;21(11). Available from: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/62898>
17. Bocci G, Tuccori M, Emmenegger U, et al. Cyclophosphamide-methotrexate "metronomic" chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Ann Oncol*. 2005;16:1243-52.
18. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21(17): 3357-65, 2003
19. Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer* 93 (Suppl 1): S16-S22, 2005

-
20. Bundred NJ. The effect of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *Br J Cancer* 93 (Suppl 1), S23-S27, 2005
 21. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC trial 10951 «Randomized phase II study in first-line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients». *Ann Oncol* 15: 211-7, 2004.
 22. Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. Review. *Clin Breast Cancer*. 2011 Aug;11(4):204-10.

IX НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ СИСТЕМСКЕ ТЕРАПИЈЕ ОД ПОСЕБНОГ ЗНАЧАЈА У ЛЕЧЕЊУ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Ово поглавље има за циљ да упути читаоце на одговарајуће водиче, и друге литературне изворе са приказом компликација и нежељених дејстава системске, посебно хемиотерапије карцинома дојке, у којима се могу наћи детаљне препоруке о превенцији, ублажавању и санирању ових компликација.

Ипак, нешто више пажње је посвећено кардиотоксичности антитуморских лекова из два разлога. Прво, због тога што су кардиотоксични агенси стандард у лечењу карцинома дојке, тако да се индикација за њихову примену појављује код највећег броја болесница са карциномом дојке, било у оквиру адјувантног лечења, било у оквиру системске терапије метастатске болести. С друге стране, 30-90% болесница са раним карциномом дојке, и све већи број оних са локално одмаклим карциномом дојке има шансу да буде излечено комбинованим примарним лечењем, и да доживи дубоку старост. Уз то не мали број болесница са метастатским карциномом дојке има шансу да живи дуже од 10 година, што све указује на посебан значај препознавања кардијалних оштећења, процене кардијалног ризика и предвиђања позне кардиотоксичности у карциному дојке.

КАРДИОТОКСИЧНОСТ И ПРОЦЕНА КАРДИЈАЛНОГ РИЗИКА

Кардиотоксичност је једно од релативно честих нежељених дејстава цитотоксичних лекова и детаљи о градирању могу се пронаћи у званичним онколошким публикацијама

(http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

Кардиотоксични лекови су:

- антрациклини (доксорубин, који је највише коришћен и најбоље проучен)
- многи други цитотоксични лекови
- моноклонска антитела и мали молекули који делују на нивоу ћелијских каскада сигнала тирозин киназе.

Табела 1. ТИПОВИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ДОКСОРУБИЦИНА У ОДНОСУ НА ВРЕМЕ ИСПОЉАВАЊА

ТИП (Референца)	КАРАКТЕРИСТИКЕ
АКУТНА (Kovčič V, Med Sci Monit, 5 (1): 32-39, 1999; Gurusher and Diwakar, J. Nucl. Cardiol. 13:415-26 2006; Zuppinger et al., Cardiovascular Toxicol. 7, 61-66, 2007)	• Испољава се у току саме примене лека или неколико сати или дана након тога. • Манифестује се у виду различитих поремећаја ритма који су махом реверзбилни • Не захтева никакву посебну терапију мада су описивани и случајеви изненадне смрти током примене доксорубина и зорубина. Ретко појава тешких брадикардија, АВ блока и хипотензије након примене антрациклина и паклитаксела • Изузетно ретко миокардитис и перикардитис или инфаркт миокарда као последица исхемије
СУБАКУТНА (Hengel et al., 2006; Heart Lung and Circulation 15:59-61; Gurusher and Diwakar, J. Nucl. Cardiol. 13:415-26 2006)	• Новији клинички ентитет, изузетно је редак • Испољава се неколико дана или недеља након примене кардиотоксичних лекова • Најчешће у виду миокардних едема и реверзбилних дисфункција миокарда
ХРОНИЧНА (ПОЗНА) (Perez et al., J. Clin. Oncol. Vol 26, No 8: 1231-1238, 2008; Albini et al., J Natl Cancer Inst. 102(1): 14-25, 2010)	• Најбоље проучена код антрациклина, • У виду хроничне конгестивне инсуфицијенције миокарда • Као последица куративне терапије, више година по завршеном лечењу • Доводи до трајног инвалидитета и морбидитета који захтева хроничну кардиолошку терапију и значајно утиче на квалитет живота пацијената који су излечени од малигних болести

Табела 2. ТИПОВИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ: МЕХАНИЗАМ НАСТАНКА

	Тип I (деструкција миокарда)	Тип II (дисфункција миокарда)
<i>Типичан лек</i>	<i>доксорубицин</i>	<i>трастузумаб</i>
Клинички ток	Оштећење је трајно и ирверзибилно, прогредира	Оштећење је готово потпуно реверзибилно у току 2-4 мес.
Утицај дозе лека	Зависи од кумулативне дозе	Није везано за дозу
Механизам	Слободни радикали, оксидативни стрес	Блокада ErbB2 сигнала, имунолошки
Ултраструктуралне промене	Вакуоле, губитак миофибрила, некроза	Нема
Неинвазивни налази	Снижење EF, глобални пад мотилитета зида миокарда	Снижење EF, глобални пад мотилитета зида миокарда
Поновно излагане леку	Прогресија која води ка конгестивној инсуфицијенцији и смрти	Релативно безбедно али недостају додатни подаци
Ефекти каснијих кардио-стресова	Доводе до срчане дисфункције	Доводе до срчане дисфункције

МЕХАНИЗМИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НОВИЈИХ ЦИТОТОКСИЧНИХ ЛЕКОВА И “ТАРГЕТ” АГЕНАСА

- Конгестивна срчана инсуфицијенција (CHF), кардиомиопатија, и аритмије уочене су код 2-12% пацијената који су примили више од 450mg /m² Доксорубицина, и код 4-15% пацијената који су примили >720 mg/m² Епидоксорубицина.
- Таксани и други лекови који делују на микротубуле могу довести до брадикардије, кардиомиопатије или инфаркта у 1-2% пацијената лечених уобичајеним дозама,
- Цапекитабин и 5 Флуороурацил вазоспазмом коронарних артерија могу довести до *angine pectoris* или инфаркта миокарда у 2-3% лечених пацијената,
- Лапатиниб инхибицијом тирозин киназе, слично Трастузумабу доводи до контрактилне дисфункције, али свега у 2-4% лечених пацијената, док Цисплатин може довести до акутне исхемије миокарда у 5% пацијената.

Табела 3. ФАКТОРИ РИЗИКА за повећану кардиолошку токсичност лекова:

Фактор ризика	Референца /напомена
1.Кумулативна доза	Добро проучена за доксорубицин
2. Начин примене и појединачна доза: у болусу или континуираној инфузији	(Lipshultz S.E. et al., 2002)
3. Женски пол	(Lipshultz S.E. et al., 1995)
4. Године старости када је лек примењиван	
5. Претходна радиотерапија левог хемиторакса Посебно су вулнерабилне категорије старијих особа и деце	Повећан ризик за испољавање кардиотоксичности (Heidenreich P. et al., 2007). (Gurusher P. et al., 2006; Pinder et al., 2007).
6. Истовремена примена и комбинације лекова који су кардиотоксични или потенцирају кардиотоксичност одређеног лека	Комбинације антрациклина и трастузумаба (Than-Chiu E. et al., 2005; Seal 2010) или антрациклина и таксана (Venturini M. et al., 2006; Salvatoreli et al., 2007).
7. Истовремено присуство манифестних или латентних кардиолошких болести, и поједине инфекције са кардиотропним и другим инфективним агенсима	HFSA 2006 Valencia J. et al., 2005
8. Ниске вредности EF≤50% и висок BMI≥25	Повећан ризик код болесника предвиђених за примену Трастузумаба (Seal et al., 2010; Smith et. al., 2007).
9. Генетски фактори који дају предиспозицију ка срчаним обољењима и конгестивној срчаној инсуфицијенцији	(Tang W. et al., 2006).

ПРЕВЕНЦИЈА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

1. Код сисара су развијени механизми заштите од штетног дејства слободних јонских радикала путем ензимских система супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион пероксидазе и глутатион редуктазе. На жалост, срчано ткиво је најсиромашније овим заштитним механизмима и самим тим вулнерабилније на дејство слободних радикала (Doroshov et al., 1979).
2. Могући кардиопротекторни ефект имају алфа токоферол, аскорбинска киселина, селен, цистамин, N-ацетил цистеин, метил плаво, DL- α -липонска киселина, аденосин, глутамин), као и неких нови синтетских препарати (Muthyly Y. et al., 2006; Outomuro D. et al., 2007)
3. Пегиловањем већ постојећих цитостатика (напр. Дохорубицин инкапсулиран у липозому) значајно је смањена кардиотоксичност (Delemasure et.al., 2006).
4. Кардиопротектори: дексразоксан (Cardioxane[®]) је једини који је остао у примени.

ДРУГА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА
НАЈЧЕШЋА ТЕЖА АКУТНА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АДЈУВАНТНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ

Режим (Референца)	Терапијски режим – Дозе	Токсичност градуса 3/4
CMF 1+ 8 (Harper-Wynne C et al: Br J Cancer; 1999: 316-22)	Циклофосфамид 600 mg/m ² Д 1/28 дана М 40 mg/m ² Д 1, 8/28 дана Ф 600 mg/m ² Д 1, 8/28 дана	Леукопенија gr 3 14% Леукопенија gr 4 10% Фебрилна неутропенија 9% Тромбоцитопенија gr 4 4% Анемија gr 3 4% Алопеција gr 3 8%
AC (Fisher B, et al: J Clin Oncol 1997: 15: 1858-69)	Доксорубицин 60 mg/m ² Д1/21 д. Циклофосфамид 600 mg/m ² Д1/21 д.	Леуко/неутропенија g3 5% Леуко/неутропенија g3 4% Фебрилна неутропенија 3% Стоматитис gr 3 1% Дубока венска тромбоза 1%
CAF (FAC) (Stewart DJ et al: J Clin Oncol; 1997: 15: 1897-905)	5-флуороурацил 500 mg/m ² Д1/21 д. Доксорубицин 50 mg/m ² Д1/21 д. Циклофосфамид 500 mg/m ² Д1/21 д.	Леукопенија gr 3 56% Леукопенија gr 4 25% Гастроинтестинална ток. 20% Тромбоцитопенија gr 4 8% S Стоматитис gr 3/4 2% Анемија gr 4 2%
AT (Biganzoli L et al: J Clin Oncol 2002; 20: 3114-21)	Доксорубицин 60 mg/m ² Д1/21 д. Након 30 минута: Паклитаксел 175 mg/m ² Д1 (Инф. 3h)	Неутропенија gr 4 89%
FEC 100 (French Adjuvant Study Group J Clin Oncol 2001; 19: 602-11)	5-флуороурацил 500 mg/m ² Д1/21 д. Епирубицин 100 mg/m ² Д1/21 д. Циклофосфамид 500 mg/m ² Д1/21 д.	Неутропенија 25% Стоматитис gr 3 4% Алопеција gr 3 79%
Паклитаксел недељни (Perez E et al: J Clin Oncol; 2001: 18: 4216-23)	Паклитаксел 80 mg/m ² Д1, инфузија 1 h, недељно, током 4 недеље	Неутропенија gr 3 10% Неутропенија gr 4 5%

(Guide to selected Cancer Chemotherapy regimens and associated adverse events Fifth edition. Amgen Oncology 2004)

ДИЈАРЕА је, поред хематолошке токсичности, једно од најчешћих нежељених дејстава хемиотерапије метастатског карцинома дојке. Направљени су прецизни водичи за њено лечење и превенцију (Stein et al., 2010; Bensen et al., 2004). Дијареа узрокована хемиотерапијом се јавља у 50 – 80% случајева примене 5-Флуороурацила у болусу, од тога је око 30% градуса 3-5 по СТС. Без обзира о којој врсти таргет терапије се ради, дијареа је пратеће нежељено дејство и до 60% случајева, а од тога је 10% тешких (Stein et al., 2010). Слично је и са НЕУРОПАТИЈОМ која прати примену таксана.

ПРЕПОРУКЕ ЗА СУПОРТИВНУ ТЕРАПИЈАУ ПРИЛИКОМ ПРИМЕНЕ АНТИНЕОПЛАСТИЧНЕ ТЕРАПИЈЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

ВРСТА СУПОРТИВНЕ ТЕРАПИЈЕ	ПРЕПОРУКА ЗА ДЕТАЉНИЈЕ ИНФОРМИСАЊЕ (Реф).
АНТИЕМЕТСКА ТЕРАПИЈА КОД ПРИМЕНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ (комбинација антрациклина и циклофосфамида је високоеметогени режим и захтева планирање превенције акутне и одложене мучнине и повраћања код АС/ЕС и FАC/FEC протокола)	F. Roila, J. Herrstedt, M. Aapro, R.J. Gralla, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Annals of Oncology 21 (Suppl 5): v232 - v243, 2010)
ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ МУКОЗИТИСА	Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., Sonis, S. T., Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., Migliorati, C. A., McGuire, D. B., Hutchins, R. D. and Peterson, D. E. (2007), Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer, 109: 820–831. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 21 (Suppl 5): v261 - v265, 2010.
ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЈА	de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 21 (Suppl 5): v252 - v256, 2010.
ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА GCSF -а (у лечењу карцинома дојке у Србији ретко се примењују хемиотерапијски протоколи који захтевају примену примарне профилаксе GCSF-ом, а чешће је заступљена секундарна или терапијска примена GCSF -а)	Crawford J, Ceserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Annals of Oncology 21 (Suppl 5): v248 - v251, 2010.
ПРАЋЕЊЕ СРЧАНЕ ФУНКЦИЈЕ И ЛЕЧЕЊЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНТИЈЕ ИНДУКОВАНЕ АНТИНЕОПЛАСТИЧНОМ ТЕРАПИЈОМ	Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy – related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Annals of Oncology 21 (Suppl 5): v277 - v282, 2010.
ПАЛИЈАТИВНА ТЕРАПИЈА У ЛЕЧЕЊУ СИМПТОМА МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ И НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА ТЕРАПИЈЕ (терапија бола, мучнине, повраћања, дијареје, кашља, диспнеје итд)	Prema preporukama Nacionalnog vodiča za palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika, (2004)

ДРУГЕ СУПОРТИВНЕ МЕРЕ

1. Физички тренинг умереног до јаког интензитета (шетња, вожња бициклом, физичке вежбе, пливање) се препоручује свим женама са дијагнозом рака дојке (I, A), као и вежбе намењене побољшању мобилности након дисекције аксиле могу се препоручити свим женама код којих је урађена ова операција (I, A)
2. Одржавање оптималне телесне тежине може се препоручити свим женама са дијагнозом рака дојке (III, B)
3. Хормонска супституциона терапија је контраиндикована за ублажавање менопаузалних симптома код жена са дијагнозом рака дојке (I, B).

УТИЦАЈ ОНКОЛОШКЕ ТЕРАПИЈЕ НА ДРУГЕ ПРИДРУЖЕНЕ БОЛЕСТИ – ЗНАЧАЈ ПРИ ДОЗИРАЊУ ЦИТОТОКСИЧНИХ ЛЕКОВА

Нежељена дејства лекова који се користе у лечењу карцинома дојке добро су проучена и описана у сажецима карактеристика лека (SmPC). Утицај цитотоксичних лекова на поједине хроничне и придружене болести и интеракција са многим лековима који се користе у лечењу хроничних болести нису довољно упознате, те често не постоје посебне препоруке за дозирање лекова у оваквим ситуацијама.

Код болесника који поред малигнитета имају и неко друго оболење, при одређивању састава и доза хемиотерапије морамо се водити следећим принципима:

ПРЕПОРУКЕ О ИЗБОРУ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КАРДИОЛОШКИМ, РЕНАЛНИМ ИЛИ ХЕПАТИЧКИМ КОМОРБИДИТЕТИМА	
-	У сваком појединачном случају потребно је проценити однос користи и ризика од примењене терапије и уколико постоји алтернатива прво применити лек који нема утицаја на погоршање симптома придружене болести.
-	Придružена болест се мора третирати као независно оболење, са лековима за ту болест, са циљем да се успостави контрола или ремисија болести.
-	Кад год је могуће треба применити пуне препоручене дозе у хемиотерапијским шемама.
-	Уколико није постигнута ремисија малигне болести, потребно је тежину симптома пратећих болести проценити по СТС критеријумима, и поступити према препорукама за корекцију дозе цитостатика као да се ради о његовим токсичним дејствима.
-	Уколико су симптоми придружене болести толико изражени да се могу окарактерисати као градус 3/4 токсичности лека који тек треба да се примени, лек треба изоставити из примене.

ПОСЕБНЕ КАТЕГОРИЈЕ ПАЦИЈЕНАТА

Оно што може да утиче знатно на испољавање нежељених дејстава је дозирање у појединим категоријама пацијената. То су старији и болесници са компромитованом функцијом јетре и бубрега, код којих у зависности од пута елиминације лека постоји реална опасност од кумулације и изражене токсичности примењених лекова.

Због тога је потребно познавати пут елиминације сваког хемиотерапијског агенса понаособ, проценти функцију јетре и бубрега конкретног пацијента и прилагодити дозу хемиотерапијског лека уколико је то потребно. Ренална и хепатична дисфункција не подразумева инсуфицијенцију. У SmPC сваког од лекова наведени су детаљи смањењу доза у зависности од вредности клиренса креатинина и вредности билирубина и трансаминаза.

ПРЕПОРУКЕ ОКО КОРЕКЦИЈА ДОЗА У СЛУЧАЈЕВИМА КОМПРОМИТОВАНЕ ФУНКЦИЈЕ ЈЕТРЕ ИЛИ БУБРЕГА, КАО И КОД СТАРИХ ОСОБА

ПРЕПОРУКА ЗА МОДИФИКАЦИЈУ ДОЗА ЦИТОСТАТИКА*			
	Потребна модификација дозе		
Лек	Ренална дисфункција	Хепатична дисфункција	Старије особе
Цапецитабин	да	да	нема података
Карбоплатин	да	не	нема података
Цисплатин	да	не	да
Доцетаксел	не	да	нема података
Доксорубицин	нема података	да	нема података
Етопосид	да	да	да
Гемцитабин	да	да	да
Лапатиниб	не	да	нема података
Митомицин Ц	да	да	да
Митоксантрон	не	да	нема података
Пацлитаксел	не	да	нема података
Тамоксифен	не	да	нема података
Винбластин	нема података	да	нема података
Винорелбин	нема података	да	нема података
CMF режим	да	да	да

*(<http://www.oncologystat.com/disease-management>).

Код других лекова, који се користе у лечењу карцинома дојке, као што су инхибитори арома-тазе, гoserелин, Мегестрол ацетат, Трастузумаб, нема података о потреби модификације доза код реналне или хепатичне дисфункције, и у старијих особа.

ТРУДНОЋА И КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

1. Хемиотерапија може да се безбедно примени у трудница после 14 гестацијске недеље (2, С)
2. Трудноћа и дојење после лечења карцинома дојке није контраиндикована, али потребно је продискутовати сваки овакав појединачни случај (2, С)
3. Жене које могу да роде треба да буду обавештене о могућности поремећаја фертилне функције јајника индиковане антинеопластичном терапијом (пре свега хемиотерапијом) (I, С)

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА СИСТЕМСКЕ ТЕРАПИЈЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

1. Albin A., G. Pennesi, F. Donatelli, R. Cammarota, S. De Flora, and D. M. Noonan. (2010). Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst.* 102(1): 14 - 25.
2. Altena R, PJ Perik, DJ van Veldhuisen, EGE de Vries, JA Gietema (2009). Cardiovascular Toxicity Caused by Cancer Treatment: Strategies for Early Detection. *Lancet Oncol.* 10(4):391-399,
3. Benson B, III, Jaffer A. Ajani, Robert B. Catalano, Constance Engelking, Steven M. Kornblau, James A. Martenson, Jr, Richard McCallum, Edith P. Mitchell, Thomas M. O'Dorisio, Everett E. Vokes, Scott Wadler. (2004). Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *JCO*, Vol 22, No 14 (July 15),: pp. 2918-2926
4. Dang C., Fournier M., Sugarman S., Troso-Sandoval T., Lake D., D'Andrea G., Seidman A., Skarin N. et al., (2008). The Safety of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Trastuzumab in HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer. *J.Clin.Oncol.* Vol 26, No 8: 1216-1222.
5. Kovčič V. (1999). Disturbed cardiac rhythm as a manifestation of cardiotoxicity of individual doses of anthracycline cytostatics. *Med Sci Monit*,5 (1): 32-39.
6. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical oncology 2007; Update of recommendations for the use of tumor markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287-5312.
7. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol.* 2010 Jan;2(1):51-63.
8. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2918-26.
9. F. Roila, J. Herrstedt, M. Aapro, R.J. Gralla, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology* 21 (Suppl 5): v232 - v243, 2010
10. Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., Sonis, S. T., Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., Migliorati, C. A., McGuire, D. B., Hutchins, R. D. and Peterson, D. E. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 2007, 109: 820–831.
11. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010, 21 (Suppl 5):v261 - v265.
12. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 21 (Suppl 5): v252 - v256, 2010.
13. Crawford J, Ceserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Annals of Oncology* 21 (Suppl 5): v248 - v251, 2010.
14. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy – related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Annals of Oncology* 21 (Suppl 5): v277 - v282, 2010.



**Агенција за акредитацију
здравствених установа Србије**
Др Суботића 5, 11000 Београд
Тел. 011 71 51 722, Факс: 011 71 51 724
E-mail: office@azus.gov.rs