Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Дијагностиковање и лечење карцинома дојке

Београд, 2025

Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

Национални водич добре клиничке праксе

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Београд, 2025

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

„Дијагностиковање и лечење карцинома дојке”

Министарство здравља Републике Србије
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Републичка стручна комисија за онкологију

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије

Уредник:

Проф. др Ференц Вицко
председник Радне групе за израду водича „Дијагностиковање и лечење карцинома дојке”

Лектор:

Др сц. Тамара Груден

Дизајн и припрема за штампу:

Душанка Рапајић

Штампа: Агенција Формат ДОО, Поп Лукина 15, Београд

Тираж: 200

ISBN-978-86-82424-12-3

Одрицање од одговорности

Препоруке у овом водичу представљају мишљења стручњака на основу доступних научних доказа. Лекари који лече онколошке пацијенте и користе ова упутства треба да их примењују у целини, али свакако поштујући потребе и преференције пацијената, као и њихове процене вредности истих.

Препоруке овог водича нису мандаторне и не могу искључити одговорност лекара у доношењу адекватне одлуке за пацијента и када се консултација доноси заједно са пацијентом или њиховим законским заступником.

Радна група за израду водича

Руководилац:

Проф. др Ференц Вицко, хирург – онколог
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Клиника за оперативну онкологију

Секретар:

Клинички асистент др Нада Сантрач, хирург
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за онколошку хирургију

Уредници:

Медикална онкологија

Прим. др сц. мед. Љиљана Стаматовић, интерниста – онколог, научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију; приватна пракса

Проф. др Јасна Трифуновић, интерниста – онколог
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Клиника за интернистичку онкологију

Др сц. мед. др Јасмина Недовић, интерниста – онколог, научни сарадник
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за интернистичку онкологију

Хирургија

Ванр. проф. др Иван Марковић, хирург – онколог
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за онколошку хирургију

Радиотерапија

Доц. др Оливера Иванов, радијациони онколог
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Клиника за радијациону онкологију

Радиолошка дијагностика

Др сц. мед. др Драгана Богдановић Стојановић, радиолог, приватна пракса

Патологија

Проф. др Татјана Ивковић Капицл, патолог – цитолог
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Служба за патолошко-анатомску дијагностику

Генетика

Др сц. мед. Мирјана Бранковић Магић, научни саветник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Служба за научноистраживачку и образовну делатност; Европа Дона Србија

Чланови радне групе:

Епидемиологија

Ванр. проф. др Верица Јовановић, спец. социјалне медицине
Универзитет Сингидунум, Факултет здравствених и пословних студија Ваљево
Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут"

Др Снежана Живковић Перишић, спец. епидемиологије
Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут"

Радиолошка дијагностика

Доц. др Мирјан Надрљански, радиолог – онколог
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије, Служба за радиолошку дијагностику

Др сц. мед. др Драгана Ђилас, радиолог, приватна пракса

Проф. др Викторија Вучај Ћириловић, радиолог – онколог
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Служба за радиолошку дијагностику

Патологија

Др Зорка Миловановић, патолог, научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Служба за патологију

Проф. др Маја Јовичић Милентијевић, патолог
Универзитет у Нишу, Медицински факултет
Универзитетски клинички центар Ниш, Центар за патологију

Проф. др Слободанка Митровић, патолог
Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Служба за патолошко-анатомску дијагностику

Доц. др Душко Дунђеровић, патолог
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за патологију „Проф. др Ђорђе Јоанновић"

Хирургија

Доц. др Марко Бута, хирург – онколог
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за онколошку хирургију

Доц. др Милан Ранисављевић, хирург
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Клиника за оперативну онкологију

Др Владимир Селаковић, хирург
Институт за онкологију Војводине, Клиника за оперативну онкологију

Ванр. проф. др Марко Спасић, хирург
Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Клиника за општу хирургију

Др Владимир Тврдишић, хирург – онколог
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Клиника за општу хирургију

Проф. др Небојша Ивановић, хирург
Универзитет у Београду, Медицински факултет
КБЦ „Бежанијска коса", Клиника за онкологију

Медикална онкологија

Прим. др сц. мед. др Снежана Шушњар, интерниста – онколог, виши научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију

Др сц. мед. др Сузана Васовић, интерниста – онколог
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију

Прим. др сц. мед. др Зорица Николић Томашевић, интерниста – онколог, научни саветник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију

Др сц. мед. др Снежана Бошњак, клинички фармаколог, научни саветник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију

Клинички асистент др сц. мед. др Маријана Миловић Ковачевић, интерниста – онколог
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију

Др сц. мед. др Ивана Божовић Спасојевић, интерниста – онколог, виши научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за медикалну онкологију

Прим. др Јасна Пешић, интерниста – онколог
Институт за онкологију Војводине, Клиника за интернистичку онкологију

Проф. др Лазар Поповић, интерниста – онколог
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Клиника за интернистичку онкологију

Доц. др Ана Цветановић, интернистички онколог
Универзитет у Нишу, Медицински факултет
Универзитетски клинички центар Ниш, Клиника за онкологију

Др Зафир Муртезани, интерниста – онколог
КБЦ „Бежанијска коса", Одељење медикалне онкологије, Одсек хемиотерапије

Проф. др Владимир Ковчин, интерниста – онколог, приватна пракса

Радиотерапија

Прим. др сц. мед. др Јасна Младеновић, радиолог
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радијациону онкологију

Др сц. мед. др Сандра Раденковић, радиолог, научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радијациону онкологију

Др Наталија Милованчевић, радиолог
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за радијациону онкологију

Доц. др Неда Милосављевић, радијациони онколог
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за радијациону онкологију

Др Ивана Росић, радиолог – онколог
Универзитетски клинички центар Крагујевац, Центар за онкологију и радиологију

Др Оливера Увалић, радијациони онколог
Здравствени центар Кладово

Др Далибор Толић, радијациони онколог
Здравствени центар Кладово

Генетика

Др сц. Ана Кривокућа, молекуларни биолог
Институт за онкологију и радиологију Србије, Генетичко саветовалиште за наследни канцер

Рехабилитација

Проф. др Светлана Поповић Петровић, спец. физикалне медицине и рехабилитације
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Одељење за физикалну медицину и рехабилитацију

Психоонкологија

Др сц. мед. Марија Андријић, психолог
Институт за онкологију и радиологију Србије, Одељење за психоонкологију, психосоцијалну подршку и рехабилитацију

Сарадници

Др Ана Жилић, интернистички онколог
Институт за онкологију и радиологију Србије, Клиника за интернистичку онкологију

Асист. др Александра Ковач, психолог
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет
Институт за онкологију Војводине, Одељење за физикалну медицину и рехабилитацију, Кабинет за психоонколошку рехабилитацију и квалитет живота

Рецензенти

Академик проф. емеритус Бранимир Гудурић
Војвођанска Академија наука и уметности
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет

Проф. др Светислав Татић
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за патологију „Проф. др Ђорђе Јоанновић”

Доц. др Милан Жегарац
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије

Садржај

Предговор 1

Уводна реч 3

1. ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У СВЕТУ И ЕВРОПИ 4

2 НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ 8

3. ПАТОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА РАКА ДОЈКЕ 25

3.1. Прилог: Препорука за образац/садржај хистолошког извештаја за рак дојке након хирургије 49

4. РАДИОЛОШКЕ МЕТОДЕ ДИЈАГНОСТИКЕ РАКА ДОЈКЕ 56

5. ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ РАКА ДОЈКЕ 78

6. МЕДИКАЛНО ЛЕЧЕЊЕ РАКА ДОЈКЕ 118

7. РАДИОТЕРАПИЈА РАКА ДОЈКЕ 221

8. РЕХАБИЛИТАЦИЈА ОБОЛЕЛИХ ОД РАКА ДОЈКЕ 240

9. ПСИХООНКОЛОГИЈА 251

Предговор

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља и дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина: оне постоје још од времена Хипократа, који је око 400. године п. н. е. написао Хипократов корпус, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1992. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine (US)* образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на испитивању тренутних доказа, а у складу са принципима медицине засноване на доказима. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године, а до 2013. објавило је преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се континуирано израђују нови и ажурирају постојећи водичи, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД) да у сарадњи са републичким стручним комисијама организује и руководи израдом водича. Приступајући овом задатку, Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила осавремењену верзију Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују: рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича, свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Због тога се очекује да се лекари пажљиво упознају с њима и да настоје да их примењују у клиничкој пракси поштујући специфичност сваког болесника. Са циљем да испита колико лекари користе водиче добре клиничке праксе и какво је њихово мишење о

значају водича, Академија медицинских наука СЛД спровела је анкету међу члановима СЛД. Анализа одговора је показала да 94% анкетираних лекара сматра да водичи омогућавају лекарима да донесу одговарајуће одлуке у превенцији, дијагностиковању и лечењу болести. Такође, 91% анкетираних лекара користи водиче у пракси, а од њих 75% користи националне водиче, било само националне (31%) или националне и интернационалне (44%). С друге стране, више од половине анкетираних сматра да је обавештавање о новим водичима недовољно. Резултати анекте обавезују на континуирану израду националних водича и на њихово редовно представљање кроз различите програме континуиране едукације. Све ће то допринети да се лекари упознају и примењују препоруке националних водича и да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић
Комисија за водиче
Академије медицинских наука СЛД

Уводна реч

Овај водич добре клиничке праксе доноси препоруке свим здравственим радницима, а посебно онима који се баве раком дојке користећи се најбољим праксама и медицини заснованој на доказима. Водич може да користи и пацијентима, али и сваком заинтересованом за ово подручје онкологије.

Водич добре клиничке праксе доноси информације о епидемиологији, скринингу, дијагностици, патологији и молекуларној биологији, стажирању, процени ризика, начинима лечења, режиму праћења пацијената лечених од рака дојке, рехабилитацији и палијативној нези. Постоје и специфичне препоруке које се фокусирају на наследни карцином дојке, рак дојке код младих жена, као и на карциноме који се јављају у трудноћи.

Остаје нам да се надамо да ћемо применом ових препорука видети позитиван помак у даљем смањењу морталитета од ове болести код жена.

1. ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У СВЕТУ И ЕВРОПИ

Карцином дојке представља најчешће дијагностиковано малигно обољење широм света. Свака осма особа у свету са постављеном дијагнозом малигне болести је имала дијагнозу карцинома дојке. То је најчешћи узрок смрти код жена широм света и пети најчешћи узрок смрти од малигних болести код оба пола заједно. Овај карцином је водећи узрок оболевања и умирања од малигних болести у женској популацији [1].

Према последњим доступним подацима Светске здравствене организације и проценама Међународне агенције за истраживање рака, у свету је у 2022. години регистровано више од 2.297.000 новооболелих жена свих узраста од карцинома дојке (просечна стопа оболевања је износила 46,8 на 100.000), док је скоро 666.000 жена умрло од ове болести (просечна стопа умирања је износила 12,7 на 100.000) [2].

Исте године је у свету живело 8,2 милиона жена којима је дијагноза карцинома дојке била постављена у последњих пет година, због чега карцином дојке представља најучесталији карцином у свету. Према истим проценама очекује се да ће се до 2040. године број новоболелих од карцинома дојке повећати за три милиона и за преко један милион смртних случајева годишње. Као најчешће дијагностикована малигна болест у свету карцином дојке наставља да има велики утицај на морталитет од малигних болести широм света, поготово у земљама у развоју где стопе инциденције и даље расту, а стопе морталитета су високе.

У Европи је у истом периоду регистровано више од пола милиона новооболелих жена од карцинома дојке са знатно већом стопом оболевања (75,6 на 100.000) од оне регистроване глобално у свету. У истом периоду од карцинома дојке је у Европи умрло скоро 144.000 жена и стопа умирања је износила 14,8 на 100.000.

Уколико се открије на време, лечење карцинома дојке може бити веома успешно у преко 90% случајева, због чега је главни циљ Глобалне иницијативе за карцином дојке Светске здравствене организације (WHO *Global Breast Cancer Initiative*) смањење смртности од карцинома дојке за 2,5% годишње, чиме би се избегло 2,5 милиона смртних случајева узрокованих карциномом дојке на глобалном нивоу у периоду од 2020. до 2040. године [3]. Три кључне активности за постизање овог циља су: промоција здравља за рано откривање, правовремена дијагноза и свеобухватан третман карцинома дојке.

Како би се смањио морталитет од карцинома дојке и оптерећење друштва овом болешћу потребни су свеобухватни напори и јавноздравствене мере за контролу рака, почевши од примарне превенције, преко раног откривања болести и скрининга, па до лечења жена оболелих од ове болести [4].

Епидемиолошке карактеристике карцинома дојке у Републици Србији

Карцином дојке је најчешћи малигни тумор у оболевању и умирању код жена у Србији. У просеку сваке године (период 2016–2022. године) се у Србији регистровала 4481 новооболела жена од ове врсте малигног тумора. Просечна стандардизована стопа инциденције износила је 68,1 на 100.000 жена свих узраста. У

истом периоду, у просеку је од ове врсте рака умрло 1711 жена и просечна стандардизована стопа морталитета износила је 19,7 на 100.000.

Према последњим подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут", у Републици Србији, 2022. године регистровано је 4489 новооболелих и 1646 умрлих жена од рака дојке. Стопа оболевања од рака дојке код жена у Републици Србији износила је 72,2 на 100.000, а стопа умирања 19,2 на 100.000 жена [5]. У односу на просечну регистровану стопу оболевања од малигних тумора дојке у Републици Србији, виша стопа оболевања је регистрована у Војводини (79,5/100.000). Такође, више стопе оболевања од тумора дојке, у односу на просечну, регистроване су у дванаест округа у Републици Србији. Највише стопе су регистроване у Севернобачком (111,1/100.000) и у Севернобанатском округу (105,0/100.000).

Као и у случају оболевања, нешто виша стопа умирања од тумора дојке је регистрована у Војводини (19,25/100.000) у односу на просечну регистровану стопу у Србији. Истовремено, када говоримо о стопама умирања, у дванаест округа су регистроване више стопе од просечне забележене у Републици Србији. Највише стопе су регистроване у Севернобачком (24,4/100.000) и у Нишавском округу (23,0/100.000).

У периоду од увођења организованог скрининга рака дојке у Републици Србији, од 2013. до 2022. године, број оболелих жена од рака дојке у Србији се повећао за 38,3% и у структури оболевања од свих малигних тумора код жена представља водећу локализацију. У истом периоду (2013–2022) број умрлих жена смањио се за 16,9%, али ова малигна локализација и даље представља водећу локализацију од које најчешће умиру жене у Србији.

Рак дојке се чешће јавља у узрасту после 40. године, али највише узрасно-специфичне стопе оболевања су у просеку регистроване у узрасту од 65. до 74. године. У случају умирања регистроване стопе морталитета пропорционално расту почев од 45. године и највише су у узрасту 75 и више година.

Жене у Србији се према проценама Глобалне иницијативе за карцином дојке Светске здравствене организације (WHO *Global Breast Cancer Initiative*) налазе у средњем ризику оболевања и високом ризику од умирања од ове малигне локализације. У односу на становнице Европе налазе се у групи грађанки земаља Европе са просечним ризиком оболевања (74,3) од ове малигне локализације. Највише стандардизоване стопе новооболелих од рака дојке уочене су код жена у Белгији (113,2) и у Холандији (100,9), а најниже, скоро дупло ниже, код грађанки у Турској (46,6) и у Молдавији (42,6).

Стандардизоване стопе умирања од рака дојке биле су највише код жена у Црној Гори (23,9) и у Србији (20,3), док су најниже, скоро дупло ниже, уочене код грађанки у Шведској (12,0) и у Шпанији (10,6) [2, 3, 4, 6].

Рак дојке као јавноздравствени проблем у Републици Србији

Рак дојке представља водећи малигни тумор у оболевању и умирању жена у Србији. Такође, рак дојке је један од водећих узрока превремене смрти код жена у Србији и мерен годинама изгубљеног живота, карцином дојке је на трећем месту као узрок смрти код жена старости од 45. до 64. године, после цереброваскуларних болести и исхемијске болести срца.

Данас постоје чврсти докази да су најважнији фактори ризика за настанак карцинома дојке поред женског пола, старије животно доба, генетска предиспозиција, дужина репродуктивног периода, број порођаја, године при рођењу првог детета, гојазност, егзогени естрогени, конзумација алкохола, пролиферативне болести дојке, карцином контралатералне дојке или ендометријума, изложеност зрачењу, физичка неактивност и утицај географског поднебља. Неке од ових фактора није могуће мењати, док је на друге могуће утицати. Висока учесталост оболевања од рака дојке мора се у извесној мери приписати чињеници да до данас нису откривени или до краја разјашњени сви узроци његовог настанка, што додатно наглашава да је поред мера примарне превенције од кључног значаја рано откривање рака дојке.

Рак дојке се код знатног броја жена у Србији открива касно. Студије су показале да је у Србији код мање од трећине жена (28,4%) дијагностикован малигни тумор који је мањи од 2 cm и локализован је на ткиву дојке. Нажалост, студије су показале да је код скоро 50% жена његова величина била преко 2 cm, са већ постојећим ближим или удаљеним метастазама, што може представљати један од разлога велике смртности жена оболелих од рака дојке у Србији. Имајући ово у виду, као једина ефикасна мера за смањење стопе умирања од ове болести је рано откривање, односно секундарна превенција [7].

Литература

1. World Health Organization.https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
2. InternationalAgencyforResearch on Cancer (dostupno na: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf)
3. Currentand future burdenofbreastcancer: Global statisticsfor 2020 and 2040, Breast, Publishedonline 2 September 2022; (dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010)
4. Breastcancer: Global patternsof incidence, mortality, andtrends.EphremTadeleSedeta, BilainJobre, Boris AvezbakiyevJournalofClinicalOncology 2023 41:16_suppl, 10528-10528. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10528
5. Maligni tumori u Republici Srbiji 2021 (dostupno na: https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriURepubliciSrbiji2021.pdf)
6. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.Globalcancerstatistics 2022: GLOBOCAN estimatesofincidenceandmortalityworldwidefor 36 cancers in 185countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834 BRAY ET AL. – 263 https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834
7. Miljuš D. Incidence andmortality of malignant tumours in Serbia: a comparative analysis. Serbian Journals of Public Health, Institute of Public Health in Serbia, Belgrade, Vol 95, (Number 1: 83-96), 2021. (dostupno na: https://serbjph.batut.org.rs/magazin/glasnik-javnog-zdravlja-202112)

2. НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Овај документ разматра специфичне околности везане за генетичко тестирање код пацијената оболелих од карцинома дојке, као и пресимптоматски скрининг здравих чланова породица у којима је детектована мутација у генима повезаним са карциномом дојке.

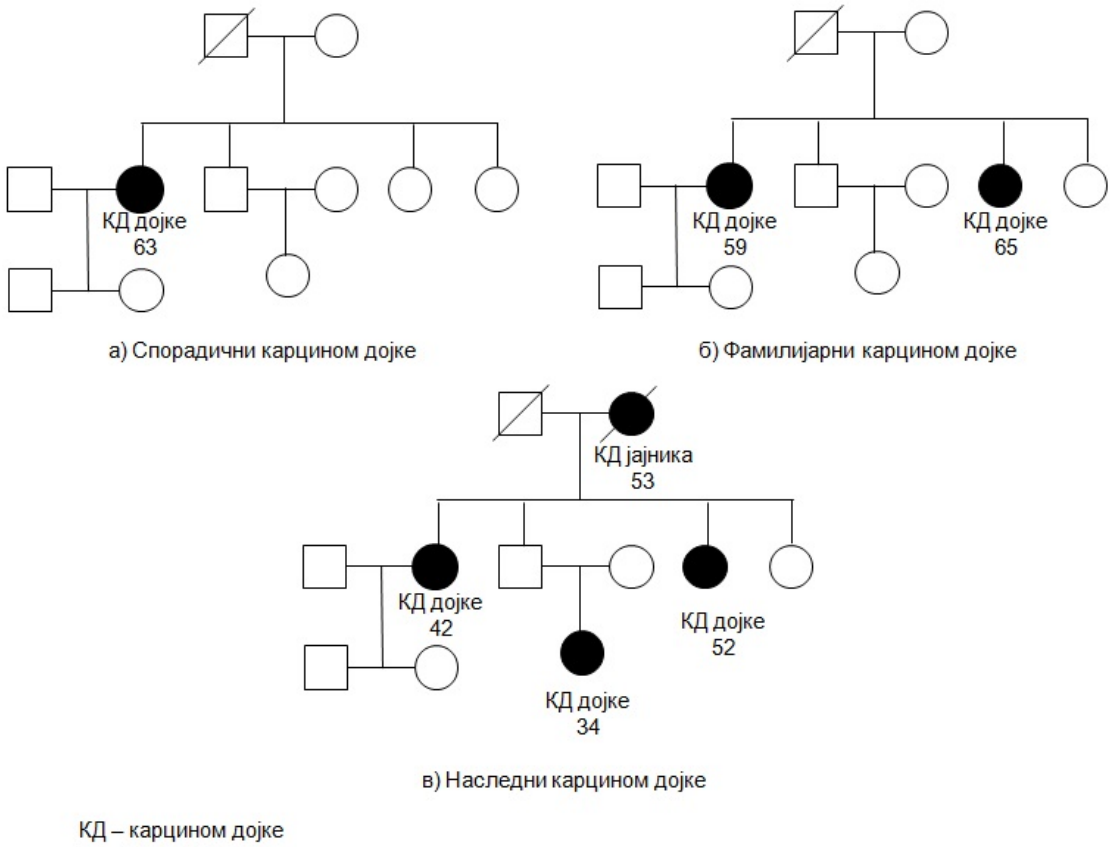
Молекуларна генетика наследног карцинома дојке

Герминативно генетичко тестирање

Највећи број случајева карцинома дојке (око 80%) чине спорадични облици који се јављају случајно код жена без позитивне породичне историје (слика 1а). Поред познатих фактора ризика који се приписују настанку спорадичних карцинома (штетни утицаји спољашње средине, излагање канцерогеним материјама, начин живота и исхране, хормонски фактори, старење), један од најзначајнијих фактора ризика за настанак карцинома дојке јесте постојање породичне историје ове болести. У односу на позитивну породичну историју, разликујемо фамилијарни и наследни карцином дојке. Фамилијарни карцином дојке чини 10–15% свих случајева и најчешће се повезује са појавом не више од два случаја у првом или другом степену сродства и то у каснијем животном добу (после 50. године) (слика 1б). Иако је животни ризик за карцином дојке код чланова породица са фамилијарним карциномом умерено повишен у односу на ризик за општу популацију, тачан узрок фамилијарног накупљања болести се још увек не зна.

На наследни облик болести, који се најчешће карактерише великим накупљањем случајева карцинома дојке и карцинома јајника у породици (најчешће бар три случаја у првом или другом степену сродства) у најмање две узастопне генерације и са бар једним случајем карцинома који се јавио пре 50. године живота, односи се 5–10% свих случајева карцинома дојке (слика 1ц). Управо због појаве карцинома дојке и карцинома јајника у породици, овај облик наследне болести назива се синдром наследног карцинома дојке и јајника (енгл. *hereditary breast and ovarian cancer*, HBOC). Осим ове форме, болест може постојати и као породично накупљање само карцинома дојке или као накупљање само карцинома јајника. У породицама са наследним карциномом дојке често се јављају и мушки карциноми дојке, мултипли примарни карциноми, билатерални карциноми дојке, као и рани карциноми дојке (пре 35. године живота) [1], а није ретка појава и карцинома других локализација као што су карциноми панкреаса или простате. Поред карцинома дојке везаног за HBOC, постоје и други наследни канцерски синдроми у оквиру којих се карцином дојке јавља са високом учесталошћу, као што су *Li Fraumeni*, *Peutz-Jeghers*, *Cowden*, *Nimejgen Breakage Sindrom*.

Један од узрока настанка наследних канцерских синдрома лежи у постојању герминативних генских мутација. У случајевима када постоји сумња на наследну болест, индиковано је герминативно генетичко тестирање.



Слика 1. *Карцином дојке у односу на породичну историју болести*

Генска основа наследног карцинома дојке – BRCA1 и BRCA2 гени

ПРЕПОРУКЕ

Код особа код којих постоји сумња на наследни карцином дојке индиковано је герминативно генетичко тестирање.

Код четвртине болесника са наследним карциномом дојке постоје генске мутације високоризичних BRCA1 и BRCA2 гена које се преносе на потомство на аутозомно-доминантан начин.

BRCA1 и BRCA2 су и маркери предвиђања одговора на терапију.

За четвртину случајева наследног карцинома дојке узрок настанка обољења проналазимо у генским мутацијама високоризичних BRCA1 и BRCA2 гена (енгл. *breast cancer susceptibility genes*) [2].

BRCA1 и BRCA2 спадају у групу тумор супресорних гена који кодирају протеине укључене у један од најзначајнијих механизама за поправку грешака у DNK – у процес хомологе рекомбинације (HR) [3]. Када настане штетна генска мутација у генима BRCA1 и BRCA2 нарушава се функција протеина, што даље води акумулацији грешака у DNK и неконтролисаној деоби ћелија.

Герминативне мутације у BRCA1 и BRCA2 генима могу да се десе било где у кодирајућим регионима ових гена и не показују тенденцију груписања. Данас је познат велики број мутација у BRCA1 и BRCA2 генима (више од 20.000), али не носе све мутације исти ризик за настанак карцинома дојке. Ефекат генске мутације зависи од њеног биолошког типа (енгл. *frameshift, nonsense, misense*), као и места у гену где се мутација десила.

BRCA1 зависни карциноми дојке су по хистолошком типу предоминантно инвазивни дуктални, а карактерише их и високи градус (G3). Око 10% BRCA1 зависних карцинома су медуларног хистолошког типа. У односу на биолошке маркере, највећи број BRCA1 зависних карцинома дојке спада у групу троструко негативних карцинома, тј. карактерише их одсуство хормонских рецептора (за естроген и прогестерон) и HER2 рецептора. Код 14–28% болесница са троструко негативним карциномом дојке показано је присуство BRCA1 мутација [4]. BRCA2 зависни карциноми су слични спорадичном карциному дојке.

BRCA1 и BRCA2 су и маркери предвиђања одговора на терапију, с обзиром на то да су клиничка испитивања показала дуже преживљавање без прогресије болести код BRCA 1/2 позитивног метастатског карцинома дојке третираног PARP инхибиторима [5]. Сличан ефекат показан је и код пацијенткиња са BRCA 1/2 позитивним, HER2-негативним раним карциномима дојке третираних адјувантним олапарибом након завршеног локалног третмана и неоадјувантне или адјувантне хемиотерапије [6].

Мутације у BRCA1 и BRCA2 генима се преносе на потомство на аутозомно-доминантан начин. Потомство носилаца мутације у BRCA 1/2 генима има вероватноћу од 50% да наследи мутирани генски алел од једног од родитеља. С обзиром да се ови гени налазе на аутозомним хромозомима, мутације се преносе невезано од пола и могу их наследити и синови и ћерке.

Полигени модел наследног карцинома дојке

Поред BRCA1 и BRCA2 гена постоји велики број других гена чије штетне мутације носе високе ризике за карцином дојке. Клиничка примена резултата лабораторијских тестирања панела ових гена још увек није у потпуности могућа.

Међу данас познатим генима чије штетне мутације носе високе ризике за карцином дојке наводе се и TP53 ген (*Li-Fraumeni* синдром), PTEN (*Cowden*-ов синдром) и STK11 (*Peutz-Jeghers* синдром). Један од тумор супресорних гена чији протеин игра важну улогу у поправци грешака у DNK директно интерагујући са BRCA2 протеином је PALB2 ген [7] за који је доказано да носи високи ризик за карцином дојке.

По полигеном моделу наследног карцинома дојке, поред већ поменутих гена високог ризика, постоји и велики број средње и нискоризичних гена.

Иако је тестирање панела гена већ ушло у клиничке лабораторије, пуна клиничка примена резултата оваквих тестирања још увек није могућа због недостатка података о ризицима за оболевање везаним за поједине гене из ових панела, као и због

непостојања одговарајућих упутстава и препорука за целокупан процес генетичког тестирања за дате гене, укључујући и даље поступање са носиоцима штетних мутација у тим генима.

Клиничка класификација генских варијанти

У зависности од клиничког значаја који имају у односу на настанак болести, разликује се пет класа генских варијанти које су приказане у табели 1.

Класе 4 и 5 (вероватно штетне и штетне) су генске варијанте које имају штетан ефекат на протеин и доказан клинички значај. За носиоце оваквих варијанти препоручује се комплетно клиничко праћење и примена адекватних клиничких мера за смањење ризика. Класе 4 и 5 се једним именом означавају као штетне мутације.
Класа 3 су варијанте непознатог клиничког значаја (енгл. *variants of unknown significance* – VUS) за које не постоји довољно доказа који би утврдили њихов значај за настанак болести. Носиоцима оваквих генских варијанти се не препоручују посебне клиничке мере, а даље процене ризика се раде само на основу личне и породичне историје болести. Класу 3 генских варијанти би требало периодично рекласификовати и издати нови резултат уколико се њихов клинички значај докаже.
Класа 1 и 2 су генске варијанте које немају ефекат на настанак болести и називамо их бенигним полиморфизмима.

Табела 1. *Класификација генских варијанти и клиничке препоруке*

Класа	Опис	Вероватноћа да је промена штетна	Клиничко предиктивно тестирање чланова породице	Препоруке за носиоце генетичке варијанте
1.	Штетна	>0,99	да	Комплетно клиничко праћење
2.	Вероватно штетна	0,95–0,99	да	Комплетно клиничко праћење
3.	Непознато	0,05–0,949	не	Присуство варијанте није кључно за утврђивање ризика
4.	Вероватно није штетна	0,001–0,049	не	Процена ризика само на основу породичне историје
5.	Бенигна	<0,001	не	Процена ризика само на основу породичне историје

Животни ризик за настанак карцинома код носилаца штетних генских мутација

Ризик за настанак карцинома дојке везан је за гене високе, умерене и ниске пенетрабилности, који сходно томе могу носити високи (најмање пет пута виши у

односу на ризик за општу популацију), умерени (од 1,5 до 5 пута виши) и низак (испод 1,5 пута виши) ризик [8]. Ризици који се дискутују односе се на женски пол и на малигне туморе дојке епителног порекла (карцином дојке).

BRCA 1/2 асоцирани ризици

Ризик за настанак карцинома дојке код жена са штетним хетерозиготним (појава мутације у једном генском алелу) BRCA 1/2 мутацијама креће се распону од 41% до 80% [9,10,11]. Ризик је највиши код особа са израженом породичном историјом болести.

- BRCA 1/2 зависан карцином дојке се јавља у млађем животном добу – жене носиоци мутација имају 33% до 50% вероватноће да добију карцином дојке пре 50. године живота [12]. Код жена оболелих од карцинома дојке учесталост BRCA 1/2 штетних мутација опада са годинама оболевања – од 12% за оне оболеле до 45. године живота, до 3% за оне оболеле после 46. године живота [13].
- BRCA 1/2 штетне мутације повећавају ризик за настанак билатералног карцинома дојке. BRCA1: од 64% до 83%, BRCA 2: од 50% до 62% [11]. Млађе животно доба оболевања од првог карцинома дојке код носилаца BRCA 1/2 мутација је изразити фактор ризика за контралатерални карцином дојке [14].
- BRCA 1/2 штетне мутације повећавају ризик за настанак карцинома јајника. BRCA 1: животни ризик 39–59%, BRCA 2: 13–29% [9, 11].
- Повећава се и животни ризик за настанак мушког карцинома дојке – ризик везан за BRCA2 штетне мутације износи 7–8% [15].
- BRCA 1/2 штетне мутације повезују се и са повећаним ризиком за оболевање од карцинома јајовода, меланома, карцинома ендометријума, карцинома панкреаса, простате (носиоци мушкарци) и колоректалног канцера.

Ризици асоцирани са другим генима

- Истраживања у свету и код нас показују да се најчешће штетне мутације, поред BRCA 1/2 гена, јављају у PALB2, CHEK2 и ATM генима [16]. Ризик за карцином дојке везује се и за неке од осталих канцерских синдрома.
- PALB2 асоцирани ризици: Животни ризик за карцином дојке код хетерозиготних носилаца штетних мутација (појава мутације у једном генском алелу) процењује се на 35% [17]. Код носилаца штетних мутација који имају два оболела сродника првог наследног реда, ризик за карцином дојке се повећава до 58%. PALB2 мутације се повезују и са повећаним ризиком за карцином панкреаса, а код мушкараца се повећава ризик за мушки карцином дојке.
- CHEK2 асоцирани ризици: Животни ризик за карцином дојке креће се у опсегу од 28% до 37%. Ризик је виши код особа са позитивном породичном историјом [18]. Хетерозиготна штетна мутација 1100delC значајно повећава ризик за оболевање од ER-позитивног карцинома дојке [19]. CHEK2 штетне мутације повећавају ризик за појаву карцинома колоректума, као и за појаву мушког карцинома дојке.
- ATM асоцирани ризици: Животни ризик за карцином дојке код хетерозиготних носилаца штетних мутација износи 33% [20]. ATM штетне мутације доприносе и повећаном ризику за појаву карцинома панкреаса.

- CDH1 асоцирани ризици: Мутације у CDH1 гену повезују се са инвазивним лобуларним карциномом дојке (ризик за оболевање од овог типа карцинома је 50%) [21]. Мутације у CDH1 гену су пронађене код 48% породица са наследним дифузним карциномом желуца.
- TP53 асоцирани ризици: Штетне мутације у TP53 гену су повезане са настанком *Li-Fraumeni* синдрома који се карактерише са појавом читавог спектра канцера у млађем животном добу (саркоми меких ткива, адренокортикални тумори, пременопаузални карцином дојке, тумори CNS-а). Овај синдром је редак, удео у наследној предиспозицији за карцином дојке износи 1%. Ризик за оболевање од карцинома дојке је изразито висок, скоро 100% [22].
- PTEN асоцирани ризици: Мутације у PTEN гену се повезују са настанком *Cowden*-овог синдрома. У оквиру овог синдрома постоји и повећани ризик на настанак канцера. Процењени животни ризик за оболевање од карцинома дојке код жена са *Cowden*-овим синдромом износи 25–50% [23].

Идентификација штетних мутација у датим генима се може користити само за процену ризика за настанак болести, с обзиром да не морају сви носиоци мутација обавезно и да оболе. Код особа оболелих од карцинома дојке присуство штетних мутација користи се за процену настанка секундарних малигнитета, а може утицати и на терапијске приступе код ових болесница.

ПРЕПОРУКЕ

Особе које испуњавају бар један од критеријума за препознавање ризика за наследни карцином дојке потребно је упутити на генетичко саветовање.

На основу процењених ризика за наследну болест разматра се потреба за генско тестирање панела гена за наследни карцином дојке.

Присуство мутација у генима одговорним за настанак наследне форме болести указује на могућност оболевања од карцинома дојке здравих особа и због тога је важно да се уоче породице са наследном предиспозицијом и потенцијални носиоци наследне форме болести.

Особе које испуњавају бар један од критеријума из табеле 2 потребно је упутити на генетичко саветовање где ће се урадити детаљна испитивања личне и породичне историје болести кроз анализу породичног стабла. На основу процењених ризика за наследну болест потребно је размотрити генско тестирање панела гена за наследни карцином дојке.

Табела 2. *Критеријуми за препознавање особа под ризиком за наследни карцином дојке*

1.	Постојање доказане штетне мутације код члана породице у једном од гена високог ризика за наследни карцином дојке
	Лична историја карцинома дојке са: позитивном породичном историјом на карцином дојке и карцином јајника, посебно у млађем животном добу (најмање један случај пре 50. године живота) позитивном породичном историјом на карцином панкреаса или метастатски карцином простате

3.	Лична историја карцинома јајника са позитивном породичном историјом на карцином дојке и/или карцином јајника, посебно у млађем животном добу
4.	Појава мултиплих канцера код исте болеснице (карцином дојке и карцином јајника)
5.	Билатерални карцином дојке (први откривен пре 50. године живота)
6.	Појава карцинома дојке код младих особа (до 35 године живота),* чак и без позитивне породичне историје
7.	Троструко негативни карцином дојке дијагностикован пре 40. године живота**
8.	Појава карцинома дојке код мушкарца
9.	Порекло од Ашкенази Јевреја***

*Ова граница је различито дефинисана [24], размотрити могућност генетичког тестирања за особе оболеле од карцинома дојке пре 40. године живота.
**Размотрити тестирање пацијенткиња са троструко негативним карциномом дојке у склопу примене циљаних биолошких терапија.
***Ашкенази Јевреји представљају популацију под ризиком за наследни карцином дојке, јер имају већу учесталост BRCA1 и BRCA2 мутација него остале етничке групе [25].

ПРЕПОРУКЕ

За детекцију наследне форме болести, увек се из породице са накупљањем оболелих прво тестира особа већ оболела од карцинома дојке.

Уколико оболела особа није доступна за тестирање, онда се може тестирати и здрава особа из породице и то она са процењеном највећом вероватноћом да је носилац штетне мутације.

Особа која треба да се тестира обавештава се о свим релевантним аспектима генетичког тестирања. Она даје свој пристанак за тестирање.

У првом кораку (пре-тест саветовање) се процењује ризик за настанак наследног канцера анализом породичног стабла.

Породично стабло, по правилу, треба да садржи податке за најмање три генерације у породици и да обухвата сроднике првог, другог и трећег наследног реда особе која се тестира.

Кроз компјутерске статистичке моделе се процењује вероватноћа проналажења штетних мутација у генима одговорним за наследни канцер.

Статистички модели за процену ризика за настанак карцинома могу бити коришћени као алат за стратификацију испитаника, али не сме се занемарити значај детаљне мануелне инспекције породичног стабла.

Претходне препоруке саветују редослед корака којима се процењује ризик за настанак наследног карцинома дојке и које су у складу са савременим ставовима и препорукама савремених водича добре клиничке праксе [24, 26].

Резултати лабораторијског генетичког тестирања

ПРЕПОРУКЕ

Резултат генетичког тестирања је позитиван ако се докаже присуство мутација класе 4 и 5 у генима одговорним за настанак наследне предиспозиције.

Особе са позитивним резултатом генетичког тестирања захтевају пост-тест саветовање.

Прави негативан резултат подразумева одсуство штетне мутације претходно детектоване у породици. Испитаници са правим негативним резултатом не носе ризик за настанак наследног карцинома дојке.

Резултат генетичког тестирања се сматра неинформативним код особа код којих нису детектоване штетне мутације, а статус мутација код тестираних чланова породице је такође негативан или није познат.

Резултатом непознатог клиничког значаја сматра се варијанта непознатог клиничког значаја у генима за наследни канцер или мутације у гену који није повезан са наследним карциномом дојке.

Резултати лабораторијског генетичког тестирања интерпретирају се на следећи начин:

- *Позитиван резултат:* Резултат тестирања је позитиван на присуство штетних/вероватно штетних мутација (класе 4 и 5) у генима одговорним за настанак наследне предиспозиције. Особе са позитивним резултатом генетичког тестирања посебно захтевају пост-тест саветовање везано за избор методе за смањење ризика или клиничког праћења, као и о последицама по потомство које импликују тестирање крвних сродника.
- *Негативан резултат* може да буде правни негативан или неинфомративан.
  - Прави негативан резултат: Прави негативан резултат је онај када је особа негативна на присуство штетне мутације претходно детектоване у породици. Испитаници са негативним резултатом из породица са већ описаним штетним/вероватно штетним генским мутацијама не носе ризик за настанак наследног карцинома дојке. Особама са правим негативним резултатом генетичког теста остаје ризик за оболевање од карцинома дојке који важи за општу популацију.
  - Неинформативан резултат: Резултат генетичког тестирања испитаника је негативан што значи да нису детектоване штетне мутације, али статус мутација код тестираних чланова породице је такође негативан или није познат. Без обзира на негативан резултат теста, особа и даље може да носи повећане ризике за настанак различитих болести услед постојања породичне историје, утицаја спољашње средине и генетичких фактора који тестом нису испитивани. Стога клиничко праћење испитаника и чланова породице и даље може бити индиковано.

- *Резултат непознатог клиничког значаја:* Детектована је варијанта непознатог клиничког значаја (енг. variant of unknown significance – VUS) у генима за *наследни* канцер или је особа носилац мутације у гену који није повезан са наследним карциномом дојке.

ПРЕПОРУКЕ

Генетичко тестирање треба да се изводи у специјалним, молекуларно дијагностичким лабораторијама.

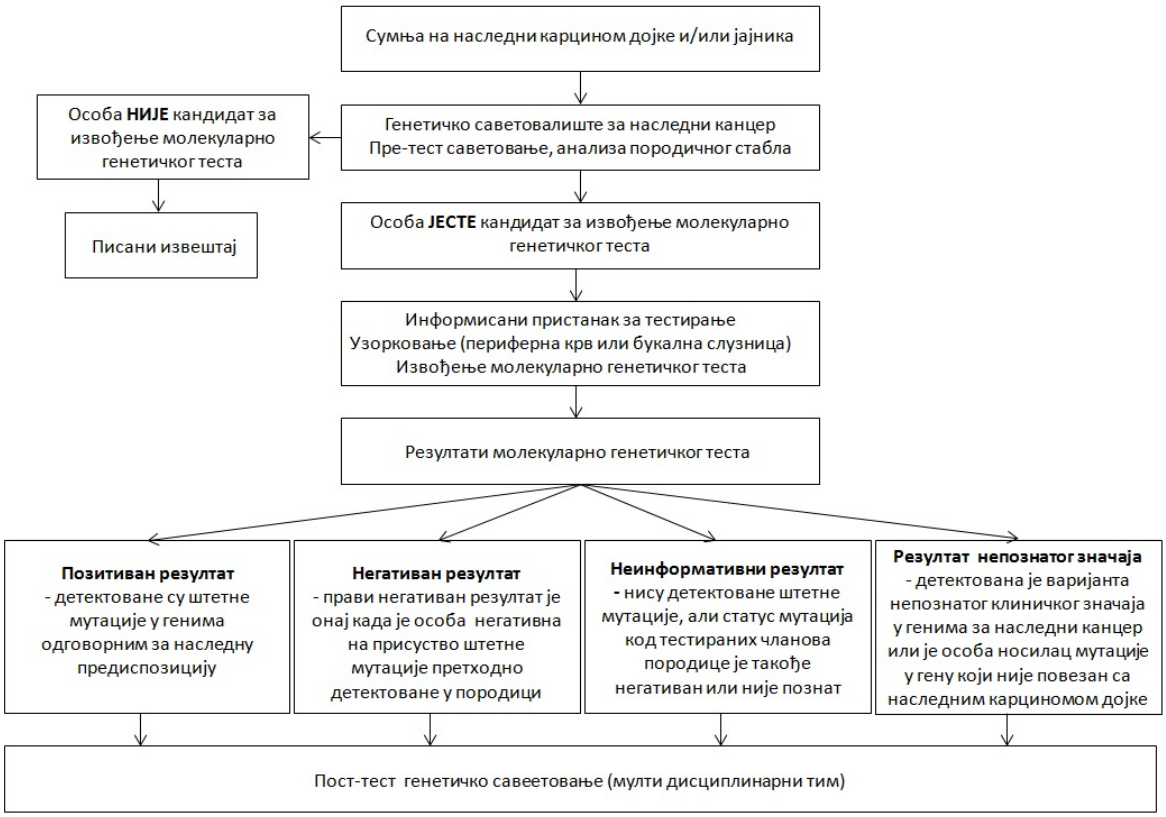
Тестирање гена одговорних за наследни карцином дојке/јајника се изводи из узорка периферне крви испитаника или из узорка букалне слузнице методом секвенцирања целог кодирајућег региона.

Препорука је да се генетичко тестирање изводи у специјалним, молекуларно дијагностичким лабораторијама које треба да буду део установа терцијарне здравствене заштите и да у свој састав укључују специјално обучен мултидисиплинарни тим. Тестирање гена одговорних за наследни карцином дојке/јајника се, с обзиром да се ради о герминативним мутацијама, изводи из узорка периферне крви испитаника (може се радити и из узорка букалне слузнице).

Секвенцирање целог кодирајућег региона је „златни стандард” за лабораторијску дијагностику мутација у BRCA 1/2 генима, као и у генима који чине генски панел [24].

За анализу генских панела препоручује се технологија нове генерације секвенцирања, док се циљано тестирање претходно детектованих мутација код чланова породице може радити и Сангеровим секвенцирањем. Валидација резултата добијених NGS-ом се може изводити Сангеровим секвенцирањем.

Лабораторије за извођење молекуларно генетичких тестова треба да имају адекватну инфраструктуру и да редовно пролазе кроз екстерне контроле квалитета извођења лабораторијских протокола, као и биолошке и клиничке интерпретације генетичких варијанти.



Шема 1. *Процес генетичког саветовања и генетичког тестирања у наследном карциному дојке*

Препоруке за праћење здравих особа са штетним мутацијама у генима одговорним за наследну форму болести

Препоруке за клиничко праћење здравих жена, носилаца мутација дате су у табели 3.

Табела 3. *Препоруке за клиничко праћење здравих носилаца мутација*

Процедура	Године започињања	Учесталост
Самопреглед дојке	BRCA1/2 ≥18 PTEN ≥18 53 ≥18	Месечно
Клинички преглед дојки	BRCA1/2 ≥25 TP53 ≥20 TEN ≥25	Два пута годишње
MRI	BRCA1/2 25–29 TP53 ≥ 20–29	Једном годишње
	BRCA1/2 ≥30–75 TP53 ≥30–75 PTEN ≥ 35–75	Једном годишње и MRI и мамографија
	BRCA1/2 >75 TP53 >75 PTEN >75	Индивидуални приступ

	PALB2 ≥ 30 CDH1 ≥ 30 CHEK 2 ≥40 ATM ≥40	За наведене гене уз мамографију размотрити MRI једном годишње
Мамографија[1]	BRCA1/2≥30–75 TP53 ≥30–75 PTEN ≥35–75	Једном годишње и мамографија и MRI
	PALB2 ≥ 30 CDH1 ≥ 30 CHEK2 ≥40 ATM ≥40	Једном годишње
	BRCA1/2 >75 TP53 >75 PTEN >75 PALB2 >75 CDH1 >75 CHEK2 >75 ATM >75	Индивидуални приступ

[1] BRCA1/2 ≥25–29, TP53 ≥20, PTEN ≥25 једном годишње ако MRI није доступан

Препорука за преглед дојки магнетном резонанцом код жена које носе мутацију у BRCA 1/2 генима а нису оболеле, варира у односу на године отпочињања ових прегледа – нпр. према америчким NCCN препорукама препоручује се изнад 25. године живота [26], док британске NICE препоруке предвиђају да се магнетна резонанца дојки примењује између 30. и 39. године живота [27].

- Носиоци BRCA 1/2 мутација треба да се подвргавају и клиничком праћењу за карцином јајника (жене) и карцином простате (мушкарци).
- За карцином јајника – гинеколошки преглед са трансвагиналним ултразвуком једном годишње и одређивање CA-125 серумског маркера свака четири месеца, изнад 30–35. године живота (енгл. *risk of ovarian cancer algorithm* – ROCA). У случају ROCA скора изван нормалних вредности трансвагинални ултразвук треба урадити у оквиру два месеца National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Genetic/Familial High-Risk Assessment:Breast, Ovariand and Pancreatic (version 1.2024).*
- Праћење за мушки карцином дојке подразумева годишњи клинички преглед и месечне самопрегледе почев од 35. године живота. Годишњи мамограм се може препоручити код мушкараца са гинекомастијом, почев од 50. године живота. National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Genetic/Familial High-Risk Assessment:Breast, Ovariand and Pancreatic (version 1.2024)*.
- Методе клиничког праћења не смањују ризик од оболевања, већ само дозвољавају да се болест открије у раној фази, када је степен излечења највећи.

Методе за смањење ризика од оболевања

ПРЕПОРУКЕ

Адекватан начин исхране, губитак телесне тежине, физичка активност и престанак конзумирања алкохола смањују ризик од оболевања код носилаца BRCA 1/2 мутација.

Хируршке методе за смањење ризика односе се само на особе са потврђеним штетним/вероватно штетним мутацијама у генима BRCA 1/2, а треба да се размотре и код особа са мутацијама гена које носе високи ризик од оболевања (TP53, BRCA1/2, CDH1, PTEN, PALB2).

Младим женама, носиоцима BRCA 1/2 мутација, саветује се да репродуктивни циклус заврше до 35–40. године живота, а потом да се подвргну билатералном одстрањењу јајника са јајоводима.

Жене које се подвргавају хируршким методама за смањење ризика треба упознати са свим алтернативама у лечењу, ризицима и добробитима хируршких метода.

Промена начина живота обухвата адекватан начин исхране, губитак телесне тежине, физичка активност и престанак конзумирања алкохола смањују ризик од оболевања код носилаца BRCA 1/2 мутација (нпр. губитак телесне тежине за најмање 4,5 kg код жена носилаца BRCA1 мутације узраста 18–30 година смањује појаву карцинома дојке у годинама између 30 и 40) [26].

Примена лекова који се иначе користе у ендокриној терапији већ успостављеног карцинома дојке (тамоксифен, ралоксифен, инхибитори ароматазе) за смањење ризика од оболевања још увек није рутинска. Код носилаца BRCA 1/2 мутација са унилатералним карциномом дојке употреба тамоксифена редукује ризик за настанак билатералног карцинома дојке од 45% до 60% [28]. Ипак, употреба тамоксифенаа код здравих носилаца BRCA2 мутација показала се ефикасном у смањењу ризика за 62%, што није био случај са носиоцима BRCA1 мутација, а то је вероватно последица већег броја стероид-рецептор позитивних тумора у групи носилаца BRCA2 мутација [29]. Нема довољно података о ефектима инхибитора ароматазе на смањење ризика за карцином дојке код носилаца штетних BRCA1/BRCA2 мутација. National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Genetic/Familial High-Risk Assessment:Breast, Ovariand and Pancreatic (version 1.2024)*

Хируршке методе за смањење ризика

- Препоруке за хируршко смањење ризика односе се само на особе са потврђеним штетним/вероватно штетним мутацијама у генима BRCA 1/2. За гене чије мутације носе високи ризик од оболевања (TP53, BRCA1/2, CDH1, PTEN, PALB2) такође треба размотрити профилактичку хирургију. За гене умереног ризика за настанак карцинома дојке, хируршко смањење ризика се генерално не препоручује. У односу на друге гене из генског панела, особе са показаним штетним/вероватно штетним мутацијама могу се подвргнути хируршком

смањењу ризика (билатерална мастектомија) на основу индивидуалног приступа где треба узети у обзир старост, личну и породичну историју карцинома дојке, тип мутације, физичко и психичко стање особе и њену жељу да се евентуални захват уради.

- Билатерална мастектомија може редуковати ризик за настанак карцинома дојке за најмање 90% [30, 31]. За 48–90% се смањује ризик за појаву контралатералног карцинома дојке [32]. NSM – мастектомија са поштедом брадавице (енгл. *nipple sparing mastactomy*) је одговарајући хируршки захват за пацијенткиње са детектованим штетним генетичким варијантама [33]. NCCN препоруке подржавају индивидуални приступ билатералној мастектомији за смањење ризика код здравих особа носилаца штетних мутација у високо пенетрабилним генима где треба проценити степен смањења ризика, године и породичну историју особе National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Genetic/Familial High-Risk Assessment:Breast, Ovariand and Pancreatic (version 1.2024).*
- За разлику од скрининга за карцином дојке, методе за скрининг карцинома јајника уз употребу серумских маркера и трансвагиналног ултразвука су већином неефикасне [34]. Билатерално одстрањивање јајника, заједно са одстрањивањем јајовода, смањује ризик за настанак карцинома јајника и јајовода (око 80%). Постоје контрадикторни подаци везани за смањење ризика за настанак карцинома дојке након билатералног одстрањивања јајника и јајовода. Пријављује се смањење ризика за 56% код BRCA1 и 43% код BRCA2 зависних карцинома дојке [35], али постоје и подаци који указују да се овим поступком значајно не смањује ризик за оболевање од карцинома дојке [36]. Смањење ризика за оболевање од карцинома дојке после профилактичког одстрањења јајника са јајоводима везано је за превремену менопаузу.
- Младим женама, носиоцима BRCA 1/2 мутација, саветује се да свој репродуктивни циклус заврше до 35–40. године живота и да се онда подвргну билатералном одстрањењу јајника са јајоводима. Билатерално одстрањење јајника са јајоводима изведено пре 45. године је повезано са већим степеном смањења ризика за карцином дојке [11].
- Жене које се подвргавају хируршким методама за смањење ризика треба да буду упознате са свим алтернативама у лечењу, ризицима и добробитима хирургије за смањење ризика, а у случају билатералне мастектомије и са могућностима реконструкције дојки. Код одстрањивања јајника оне морају бити упознате са ефектима преране менопаузе, као и са могућностима вантелесне оплодње након антиканцерског лечења.

На крају, треба имати у виду да се знања из области молекуларне генетике брзо увећавају, као и да некада прелиминарни подаци веома брзо налазе клиничку примену. Због свега тога, у области наследног канцера је неопходно пратити најновије препоруке и научна сазнања и обезбедити њихову адекватну примену у онколошкој клиничкој пракси. Такође, неопходна је флексибилност при примени датих препорука на индидвидуалне породице под ризиком за наследни канцер.

Литература

1. Larsen, M. J., Thomassen, M., Gerdes, A.-M., & Kruse, T. A. (2014). Hereditary Breast Cancer: Clinical, Pathological and Molecular Characteristics. *Basic and Clinical Research*, *8*, 145–155.
2. Melchor, L., & Benítez, J. (2013). The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Human Genetics*, *132*(8), 845–863.
3. Scully, R., & Livingston, D. M. (2000). In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature*, *408*(6811), 429–432.
4. Fostira, F., Tsitlaidou, M., Papadimitriou, C., Pertesi, M., Timotheadou, E., Stavropoulou, A. V., Fountzilas, G. (2012). Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: Implications for genetic screening selection criteria: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *134*(1), 353–362.
5. Caulfield, S. E., Davis, C. C., & Byers, K. F. (2019). Olaparib: A Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Patients With a BRCA1/2 Mutation. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, *10*(2), 167–174. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31538027
6. ANJ, T., JE, G., B, K., G, V., D, F., P, R., CE, G. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *384*(25), 2394–2405.
7. Ducy, M., Sesma-Sanz, L., Guitton-Sert, L., Lashgari, A., Gao, Y., Brahiti, N., Masson, J. Y. (2019, March 1). The Tumor Suppressor PALB2: Inside Out. *Trends in Biochemical Sciences*, Vol. 44, pp. 226–240.
8. Apostolou, P., & Fostira, F. (2013). Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*, *2013*, 747318.
9. Chen, J., Bae, E., Zhang, L., Hughes, K., Parmigiani, G., Braun, D., & Rebbeck, T. R. (2020). Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectrum*, *4*(4).
10. Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K.-A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M.-J., Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *Jama*, *317*(23), 2402.
11. Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., Ellis, S., Platte, R., Fineberg, E., EMBRACE. (2013). Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, *105*(11), 812–822.
12. King, M. C., Marks, J. H., & Mandell, J. B. (2003). Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, *302*(5645), 643–646.
13. Tung, N., Lin, N. U., Kidd, J., Allen, B. A., Singh, N., Wenstrup, R. J., Garber, J. E. (2016). Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(13), 1460–1468.
14. Van Den Broek, A. J., Van't Veer, L. J., Hooning, M. J., Cornelissen, S., Broeks, A., Rutgers, E. J., Schmidt, M. K. (2016). Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *34*(5), 409–418.
15. Ibrahim, M., Yadav, S., Ogunleye, F., & Zakalik, D. (2018). Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer*, *18*(1).
16. Krivokuca, A., Mihajlovic, M., Susnjar, S., Spasojevic, I. B., Minic, I., Popovic, L., & Brankovic-Magic, M. (2021). Mutational profile of hereditary breast and ovarian cancer – Establishing genetic testing guidelines in a developing country. *Current Problems in Cancer*, 100767.
17. Leeneer, K. De, Fostira, F., Tomiak, E., Neuhausen, S. L., Teo, Z. L., Khan, S., Turnbull, C. (2014). *Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2*. 497–506.
18. Easton, D. F., Pharoah, P. D. P., Antoniou, A. C., Tischkowitz, M., Tavtigian, S. V., Nathanson, K. L., Foulkes, W. D. (2015). Gene-Panel Sequencing and the Prediction of

Breast-Cancer Risk. *New England Journal of Medicine*, *372*(23), 2243–2257.
19. Schmidt, M. K., Hogervorst, F., Van Hien, R., Cornelissen, S., Broeks, A., Adank, M. A., Easton, D. F. (2016). Age-And tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2∗1100delC Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(23), 2750–2760.
20. Marabelli, M., Cheng, S. C., & Parmigiani, G. (2016). Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genetic Epidemiology*, *40*(5), 425–431.
21. Dossus, L., & Benusiglio, P. R. (2015). Lobular breast cancer: Incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Research*, *17*(1), 1–8.
22. Mai, P. L., Best, A. F., Peters, J. A., DeCastro, R. M., Khincha, P. P., Loud, J. T., Savage, S. A. (2016). Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*, *122*(23), 3673–3681.
23. Pilarski, R. (2009). Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *Journal of Genetic Counseling*, *18*(1), 13–27.
24. Gadzicki, D., Evans, D. G., Harris, H., Julian-Reynier, C., Nippert, I., Schmidtke, J., Schlegelberger, B. (2011, June). Genetic testing for familial/hereditary breast cancer - Comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *Journal of Community Genetics*, Vol. 2, pp. 53–69.
25. Satagopan, J. M., Offit, K., Foulkes, W., Robson, M. E., Wacholder, S., Eng, C. M., Davis-Jewish, M. B. (2001). *The Lifetime Risks of Breast Cancer in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations*.
26. Pilarski, R., Berry, M. P., Jude, S., Buys, S. S., Dickson, P., Domchek, S. M., Dwyer, M. (2019). *Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Breast surgical oncology NCCN Guidelines Version 1.2020 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic*.
27. Overview | Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer | Guidance | NICE. (n.d.). Retrieved June 30, 2020, from https://www.nice.org.uk/guidance/cg164
28. Gronwald, J., Tung, N., Foulkes, W. D., Offit, K., Gershoni, R., Daly, M., Provencher, D. (2006, May 1). Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. *International Journal of Cancer*, Vol. 118, pp. 2281–2284.
29. King, M. C., Wieand, S., Hale, K., Lee, M., Walsh, T., Owens, K., Fisher, B. (2001). Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in brca1 and brca2 national surgical adjuvant breast and bowel project (nsabp-p1) breast cancer prevention trial. *Journal of the American Medical Association*, *286*(18), 2251–2256.
30. Li, X., You, R., Wang, X., Liu, C., Xu, Z., Zhou, J., Zou, Q. (2016). Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Cancer Research*, *22*(15), 3971–3981.
31. Rebbeck, T. R., Kauff, N. D., & Domchek, S. M. (2009). Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *Articles | JNCI*, *101*.
32. Metcalfe, K. A., Lubinski, J., Ghadirian, P., Lynch, H., Kim-Sing, C., Friedman, E., Narod, S. A. (2008). Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(7), 1093–1097.
33. Berger, E. R., & Golshan, M. (2021). Surgical Management of Hereditary Breast Cancer. *Genes*, *12*(9).
34. Hermsen, B. B. J., Olivier, R. I., Verheijen, R. H. M., Van Beurden, M., De Hullu, J. A., Massuger, L. F., Rookus, M. A. (2007). No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *British Journal of Cancer*, *96*(9), 1335–1342.
35. Rebbeck, T. R., Friebel, T., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., van ’t Veer, L., Garber, J. E., Weber, B. L. (2004). Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of Clinical*

Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, *22*(6), 1055–1062.

36. M Heemskerk-Gerritsen, B. A., Seynaeve, C., van Asperen, C. J., E M Ausems, M. G., Collée, J. M., van Doorn, H. C., Hooning, M. J. (2015). Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. *J Natl Cancer Inst*, *107*(5), 33.

3. ПАТОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА РАКА ДОЈКЕ

ПРЕПОРУКЕ ЗА ПАТОЛОШКУ ДИЈАГНОЗУ РАКА ДОЈКЕ

Препоруке за патолошку дијагнозу рака дојке[1] обухватају преоперативну, интраоперативну и постоперативну дијагностику, одређивање прогностичких и предиктивних маркера и садржај цитолошких и хистолошких извештаја. Дат је и преглед мултигенских молекуларних тестова.

Увод

Радна група за патологију именована за учешће у изради Водича за дијагностиковање и лечење рака дојке заснивала је своје препоруке на усвојеном водичу Прве консензус конференције Централно-источноевропске академије за онкологију о раку дојке, међународним водичима за патологију карцинома дојке и претходном Националном водичу добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака дојке [1–8]. Текст узима у обзир захтеве сродних дисциплина и могућности патолога. Препоруке формулисане у овом документу пружају смернице за патолошку дијагностику рака дојке, обраду и извештавање које је предуслов оптималног лечења пацијената.

У дијагностици болести дојке, неоперативна/преоперативна дијагностика је постала кључна полазна основа за лечење пацијената. Дијагноза добијена интраоперативно изгубила је свој претходни значај и опште је прихваћен став да у свим случајевима треба предузети дијагностичке кораке како би се поставила дијагноза пре операције/терапије.

Преоперативна дијагностика (дијагностичка биопсија пре операције или пре системске терапије)

ПРЕПОРУКЕ

Преоперативна патолошка дијагностика уз клинички и радиолошке прегледе чини тријаду у дијагностиковању карцинома дојке.

Патолошка анализа радиолошки и клинички детектоване лезије која изазива и најмању сумњу на малигнитет је увек оправдана.

Преоперативна дијагноза се може поставити на узорцима добијеним биопсијом широком иглом *(core-needle)* са аутоматизованим пиштољем или помоћу биоптера за вакуум-асистирану биопсију. У изузетним случајевима минимално инвазивна хируршка интервенција (инцизиона биопсија) може да послужи као преоперативна дијагностичка метода.

Кор биопсија треба да садржи неколико цилиндара туморског ткива (најмање 2–3).

[1] Напомена: Документ садржи комерцијална имена производа, без намере да се било шта рекламира. Аутори су без сукоба интереса.

Преоперативна патолошка дијагностика је део „дијагностичке тријаде” (клинички преглед, радиолошка дијагностика, патологија). Приликом давања свог мишљења неопходно је да патолог зна резултате других прегледа и да их узме у обзир. У оптималној ситуацији, патохистолошки налази се, заједно са резултатима других прегледа, смештају у одговарајући дијагностички/терапијски контекст у оквиру рада мултидисциплинарног тима. Уколико су сви налази конзистентни, може се донети одговарајућа терапијска одлука, док у случају дискрепанце треба спровести додатне дијагностичке кораке.

Као и свака дијагностичка процедура, преоперативна дијагностика има своја ограничења. Она се огледају у проценту „прихватљивих” лажно негативних, лажно позитивних, узорака неадекватних за тумачење и случајева „сумњивих” на малигнитет, наведених у Европским смерницама [9].

Патолошка (цитолошка и хистолошка) анализа радиолошки и клинички детектоване лезије која изазива и најмању сумњу на малигнитет је увек оправдана ради разјашњења пририроде промене. За лезије које се сматрају бенигним, потврда бенигне природе болести такође може бити циљ.

Преоперативна дијагноза се може поставити на узорцима добијеним аспирационом биопсијом танком иглом (пункциона биопсија), биопсијом широком иглом *(core-needle)* са аутоматизованим пиштољем или помоћу биоптера за вакуум-асистирану биопсију. За аспирационе биопсије препоручујемо употребу европске терминологије (УК) [10] или новије териминологије – *Yokohama terminology* [11,12]. Ова терминологија се не разликује од ранијих европских дијагностичких катергорија, али је допуњена процентуалним ризиком од настанка малигнитета који је повезан са сваком категоријом. Препоручена је примена цитолошких дијагностичких категорија C1−C5. За биопсијске узорке добијене широком иглом препоручује се класификација у категорије B1−B5 (табела 1).

Како атипична пролиферација дукталног епитела (ADH) и DCIS (дуктални карцином *in situ*) могу да формирају просторни спектар лезија, иглена биопсија узета из области микрокалцификација не мора нужно бити репрезентативна. Слично је и код папиларних и склерозирајућих лезија из категорије B3. Стога је за поуздану дијагнозу ових лезија најчешће потребна ексцизија. Мултидисциплинарни приступ, радиолошко-патолошка корелација и тимско доношење одлука је обавезно за лезије B3 категорије, како би се избегао прекомеран третман или пропуштена дијагноза.

Приликом планирања преоперативне системске (неоадјувантне) терапије (NAT) предност треба дати репрезентативним узорцима иглене биопсије из примарног тумора (изузетно, и у специфичним индикацијама, инцизиона биопсија може бити прихватљива). Поред дијагнозе карцинома, у извештају је потребно изјаснити се о хистолошком типу малигног тумора, градусу и вредностима биомаркера (естроген и прогестерон рецептори, HER2 статус и Ki67 пролиферативни индекс). Препорука је, ако је могуће, описати и васкуларну инвазију и присуство *in situ* компоненте. У новије време, неоадјувантни третман може захтевати квантификацију лимфоцита који инфилтрирају строму тумора (sTIL) [2].

Према међународним препорукама *(European Society for Medical Oncology)*, кор биопсија би требало да садржи неколико цилиндара туморског ткива (најмање 2–3) [2]. Приликом процене ефеката терапије, препоручује се поређење хистолошке слике тумора у кор биопсији са сликом тумора после неоадјувантног лечења [13].

Опште је прихваћен став да се мастектомија не може извести само на основу цитолошког налаза; то може бити прихватљиво у изузетним случајевима када су у питању поуздани налази искусних цитолога у добро синхронизованим тимовима. Ако се цитолошка и радиолошка мишљења значајно разликују, препорука је узимање узорака кор биопсијом.

Од патолошких лабораторија се очекује да обезбеђују квалитетну техничку обраду узорака, као и да учествују у екстерним програмима контроле квалитета. Међународна организација EUSOMA (Европско друштво специјалиста за рак дојке) даје препоруке минималног броја прегледаних биопсија (оптерећење патолога) неопходних за постизање стручности у раду патолога [14].

Обрада кор биопсије

Неопходно је да се цилиндри ткива постављају у калуп паралелно са њиховом уздужном осом. Број узорака (цилиндара ткива) одређује колико је биопсија репрезентативна и пропорционалан је вероватноћи постављања тачне дијагнозе [15]. Узорци се технички обрађују у складу са правилима за мале биопсије [16].

За кор биопсије (или друге биопсије малог обима) за које је потребно припремити релативно велики број резова у више серија, треба размотрити поделу на више делова (нпр. ако су узорци ткива укалупљени у један калуп, треба их поново укалупити у засебне касете или дуже узорке треба преполовити). Ово може бити посебно важно уколико NAT доведе до потпуне регресије тумора, а преостала кор биопсија примарног тумора је једини доступан узорак за нови предиктивни тест. Такође се препоручује квантитативна карактеризација релевантних лезија присутних у кор биопсији. Из биопсијског узорка добијеног пре неоадјувантног лечења потребно је утврдити карактеристике тумора које су од значаја за лечење.

Други дијагностички модалитет је вакуум-асистирана биопсија (VAB) која се изводи под ултразвуком (УЗ), стереотаксијом или магнетном резонанцом (MRI). То је минимално инвазивна биопсија дојке којом се добија више ткива од традиционалних игленом биопсијом. VAB-ом је омогућено уклањање мањих лезија, што је чини терапијском алтернативом за неке лезије [17]. Ако су узорци који садрже калцификације раздвојени од стране радиолога, препоручљиво је да се обрађују одвојено током хистолошког процеса. Ако је кор биопсија/биопсија уз помоћ вакуума урађена због микрокалцификација, неопходна је радиографија узорка (специмен радиографија). Ако се микрокалцификати не налазе у првим хистолошким резовима, потребни су дубљи пресеци.

У изузетним случајевима (нпр. након вишеструких неуспешних цитолошких или биопсијских узимања узорака из велике, радиолошки сумњиве лезије; за улцерисане, узнапредовале туморе дојке; код Пагетове болести; за веома површинске лезије),

минимално инвазивна хируршка интервенција (инцизиона биопсија) може такође послужити као преоперативна дијагностичка метода.

Интраоперативни преглед

ПРЕПОРУКЕ

Интраоперативни преглед подразумева макроскопски преглед и микроскопски преглед (цитолошка анализа или преглед смрзнутих хистолошких резова).

За преоперативно дијагностиковане карциноме *in situ*, папиларне лезије, као и за лезије откривене искључиво у облику микрокалцификација, интраоперативни преглед смрзнутих резова се не препоручује.

Смрзнути хистолошки резови имају ограничења у односу на трајне хистолошке препарате с обзиром да је њихов квалитет лошији од сталних, дефинитивних препарата. Рутинска примена интраоперативне имунохистохемије није оправдана [1]. Индикације за преглед замрзнутих резова су у савремено време значајно сужене.

Интраоперативни преглед смрзнутих резова се не препоручује за преоперативно дијагностиковане карциноме *in situ*, папиларне лезије, као и за лезије откривене искључиво у облику микрокалцификација, с обзиром да често не помаже у разјашњавању дијагнозе и може учинити ткиво неадекватним за постављање дефинитивне дијагнозе.

Замрзнути резови се не смеју користити код лезија које су 10 mm или мање, јер се тиме („трошењем" ткива за интраоперативни преглед) може угрозити коначна дијагноза, као и могућност процене прогностичких и предиктивних фактора. С обзиром да је преоперативна патохистолошка дијагноза неопходан стандард за све пацијенте, нема потребе за интраоперативним прегледом како би се дијагноза потврдила.

Циљ интраоперативног прегледа може бити процена маргина хируршке ресекције (растојања између тумора и маргине без тумора). Ови прегледи се могу обавити цитолошким прегледом отиска, на замрзнутим резовима или макроскопским мерењем. Оригинална површина ресекције мора бити обележена бојом пре реза!

Интраоперативни прегледи се могу урадити да би се проценио статус сентинелних лимфних чворова.

Коначну одлуку о природи и изводљивости интраоперативног прегледа доноси патолог.

Молекуларни тестови, банка ткива: ако је доступна инфраструктура која омогућава да се узорци ткива замрзну и чувају на -80 °C, препорука је да се део туморског ткива ускладишти на овај начин. Узимање узорка за банку ткива је могуће само ако се тиме не умањују дијагностичке могућности. Кључна тачка биобанкинга ткива је временски фактор исхемије узетог ткива.

Постоперативна дијагностика – обрада и принципи

ПРЕПОРУКЕ

Хируршки материјал треба послати на патолошки преглед у року од 30 до 60 минута уз адекватне клиничке и радиолошке податке.

Мултифокални карактер лезије одређује првенствено радиолог, а потом патолог. Препоручује се да се наведе тачан број туморских фокуса и њихова величина која се процењује макроскопски и микроскопски.

Тумор треба узорковати и анализирати на репрезентативан начин, што се постиже испитивањем више пресека.

Хируршки узорак мора да буде обележен у операционој сали хируршким шавовима или радионепропусним маркером.

За хистолошки преглед се поред узорака из тумора обавезно узима и узорак са очигледно здравих подручја око тумора, укључујући површине хируршке ресекције.

Код мастектомије је потребна обрада брадавице и ареоле.

Хистолошки тип тумора одређује се према класификацији Светске здравствене организације.

Када постоји неслагање између преоперативне и дијагнозе на хируршком материјалу, неопходан је поновни преглед преоперативне биопсије.

Хируршки материјал треба послати на патолошки преглед уз адекватне клиничке податке. Ако је примењен неоадјувантни третман, неопходно је то навести. Патолог треба да буде информисан о врсти хируршке операције. Хируршки узорак треба доставити на одељење патологије/патологу одмах након уклањања (у року од највише 30–60 минута), без фиксирања и засецања. Ако то није изводљиво, треба следити смернице за фиксирање узорка описане у одељку Процена прогностичких и предиктивних фактора. У циљу правилног прегледа и узорковања ткива неопходан је одговарајући радиолошки извештај као и слика, који треба да су доступни патологу. Ово је од суштинског значаја за већину поштедних операција, за мултифокалне туморе, за опсежан DCIS и хируршке интервенције након примарног системског лечења. Такође је препорука да се направе макро-фотографије и/или једноставно цртање пресека са мапирањем узорака, посебно за мале лезије, или, уколико је могуће, мамографска слика ткивних пресека узорка, посебно за лезије са микрокалцификацијама.

Мултифокални карактер лезије одређује првенствено радиолог, а потом патолог. Препоручљиво је навести тачан број туморских фокуса и њихову величину. pT класификација се одређује на основу највећег фокуса, уз навођење постојања мултифокалности, с обзиром да је она повезана са лошијом прогнозом [18–20]. Поред pT класификације, препоручљиво је навести и екстензију тумора, која представља растојање између најудаљенијих тачака два најудаљенија жаришта,

односно највећу димензију паренхима дојке захваћене тумором (инвазивном и/или *in situ* компонентом). Ово може играти улогу у планирању персонализоване онколошке терапије.

Код мерења тумора, процену величине треба дати и макроскопски и микроскопски (у две или све три димензије). Ако постоји неслагање између макроскопског и микроскопског мерења друго ће преовладати, осим ако је тумор толико велики да је немогуће измерити га микроскопски.

Без обзира на његову величину, тумор треба узорковати и анализирати на репрезентативан начин, што се идеално постиже испитивањем више пресека. За велике туморе препоручује се минимално 1 блок/1 cm.

Хируршки узорак мора да буде обележен у операционој сали, хируршким шавовима или са најмање три јасна, идеално радионепропусна маркера (као што су медијални, латерални, горњи пол). Препоручује се да хирург означи фасцију. У операцијама са поштедом брадавице, идентификација ретромамиларног региона је од суштинског значаја, па би то, такође, требало да буде означено од стране хирурга. Величина хируршког узорка се наводи у центиметрима у три димензије. Одређује се и његова тежина, јер је то најједноставнији и најбољи начин да се окарактерише запремина.

Да би се омогућила процена маргина ресекције, бојење ресекционих површина хируршког узорка је од суштинског значаја: најједноставније једном бојом, две различите боје (нпр. црна – предња површина, плава – задња површина) како би се олакшало накнадно оријентисање, а идеално са шест боја. За карцином дојке маргина се сматра позитивном (оправдава поновну ексцизију) када се види боја на туморским ћелијама (инвазивна или *in situ* компонента) – „боја на тумору” [21, 22]. Треба бити свестан техничких ограничења која могу отежати интерпретацију налаза (нпр. у случају вештачких пукотина у масном ткиву, боја може да продре у дубље слојеве; за ткива уклоњена у више фрагмената, однос између њих не може бити потпуно јасан).

Узорци се могу обележити бројевима тако да се локација сваког узорка унутар оригиналног препарата може тачно пратити на основу макроскопског описа. Шематски цртеж који такође одражава оријентацију често носи више информација од листе блокова и дугачких описа. Из тог разлога, важно је имати ове визуелне информације при руци током извештавања.

Поред узимања узорака из тумора за хистолошки преглед, такође је од суштинског значаја узети узорак са очигледно здравих подручја око тумора, укључујући површине хируршке ресекције.

Ако је пласиран клипс, његово бележење (присуство или одсуство на специмен радио/мамографији) је део патолошке процене.

Узорак из реексцизије такође треба да буде оријентисан, пре свега да би се успоставио однос са претходном ексцизијом. Ово је једини начин да се изврши патолошка процена нових ресекционих површина.

Када постоји неслагање између преоперативне и дијагнозе на хируршком материјалу, неопходан је поновни преглед преоперативне биопсије.

Уколико је то могуће, препоручује се коришћење великих резова. Велики хистолошки пресеци (најчешћи су 4×6 cm или 5×7 cm) омогућавају прецизнију радиопатолошку корелацију и тачнију процену величине тумора, међусобног односа лезија и ресекционих рубова [20–22].

Код мастектомије, потребна је обрада брадавице и ареоле.

За NAT, подручје у коме се првобитно налазио тумор (оптимално, јасно обележено пре третмана на начин који је видљив патологу), као и његову околну област, треба детаљно обрадити да би се утврдила стварна регресија. Препоручује се радиопатолошко поређење (специмен радио/мамографија и/или радио/мамографија резова – слајсова) и техника великих резова. Посебну пажњу треба обратити на откривање мултифокалности. Ако је потребно, поред рутинског бојења HE, може се користити имунохистохемијско бојење цитокератинима за откривање микро-фокуса резидуалног тумора. Поређење са претходним узорком иглене биопсије може помоћи у процени регресије [11]. За квантификацију степена регресије, предлаже се шема приказана у табели 2, иако постоје и други класификациони системи [6, 7, 13, 23, 24]. Калкулатор RCB (резидуално оптерећење карциномом) који је развио MD *Anderson Cancer Center* је погодан за квантификацију запремине резидуалног тумора. Овај калкулатор као варијабле користи две највеће димензије туморског лежишта, његову целуларност, укључујући проценат *in situ* компоненте карцинома, као и број метастатских лимфних чворова и величину највеће метастазе [24]. Предност ове методе у односу на друге методе је у томе што настоји да процени резидуални волумен тумора на основу две димензије и густине ћелија, а узима у обзир не само примарни тумор, већ и лимфне чворове. Патолошка потпуна регресија (pCR) се може констатовати само на основу потпуне обраде лежишта тумора и прегледа уклоњених лимфних чворова. pCR се дефинише као непостојање резидуалног инвазивног карцинома у дојци и лимфним чворовима [25]. За мерење резидуалног тумора, 8. издање приручника за стадијуме рака AJCC, највећу димензију највећег резидуалног фокуса тумора у лежишту тумора користи као основу за ypT класификацију [7, 26].

Традиционални прогностички (предиктивни) фактори

Параметри примарног тумора

ПРЕПОРУКА

Величина инвазивног тумора је један од најважнијих прогностичких фактора карцинома дојке а дефинише га дијаметар највећег инвазивног фокуса који одређује pT категорију pTNM.

Један од најважнијих прогностичких фактора карцинома дојке је величина инвазивног тумора. Она се дефинише као дијаметар највећег инвазивног фокуса; то

је величина која одређује pT категорију pTNM (табела 3) [7, 26]. Ако је могуће, треба је мерити микроскопски, али за велике туморе је прихватљиво и макроскопско мерење. Укупна величина тумора, укључујући *in situ* компоненту карцинома, важна је при одређивању локорегионалног третмана, тако да је неопходно да се посебно процени. Екстензивна интрадуктална компонента (EIC) се обично дефинише као DCIS, који чини >25% главног инвазивног фокуса тумора и протеже се изван његових маргина у околни паренхим дојке, или као тумор који је претежно DCIS, али садржи инвазивна жаришта [6]. Инвазивни тумори могу бити унифокални, мултифокални и дифузног типа раста. Подручје између жаришта мултифокалних инвазивних тумора може укључивати паренхим дојке без тумора, бенигне лезије или *in situ* карциноме. Тумори са вишеструким жариштима инвазије могу се манифестовати у различитим облицима: нпр. инвазивни карцином са сателитским жариштима инвазије, EIC са вишеструким жариштима инвазије, биолошки различити инвазивни карциноми, карцином са екстензивном лимфоваскуларном инвазијом [6]. Описани сценарији често могу захтевати индивидуални приступ. Главна карактеристика дифузних инвазивних карцинома је радиолошко и патолошко одсуство добро дефинисане туморске масе и изглед попут паучине [18, 19].

In situ карциноми се могу слично класификовати према распореду и дистрибуцији: лезија може бити унифокална, мултифокална – фокуси који нису повезани, или дифузна [18, 19]. Осим што могу имати утицај на обим хируршког лечења, ова класификација има и прогностичку вредност [18, 19].

Хистолошки тип тумора треба одредити према класификацији СЗО (Светске здравствене организације) [6]. Хетерогена група тумора која се раније звала инвазивни дуктални карцином остаје карцином дојке неспецифицираног типа (енгл. *not otherwise specified,* NOS), што сугерише да ови карциноми не садрже карактеристике на основу којих би се могли класификовати као карцином посебног типа [6].

За инвазивне карциноме дојке, процена диференцијације се заснива на Нотингемском комбинованом хистолошком систему (табела 4) [6, 27]. За инвазивне туморе, такође се може израчунати Нотингемски прогностички индекс – NPI (табела 5) [27]. Постоји неколико система градирања DCIS, али употреба ових система није једнообразна [28, 29]. За туморе класификоване као чисти DCIS, предложен је систем три категорије диференцијације заснован на степену једарног плеоморфизма (табела 6). Ван Нуис двостепени систем прави разлику између једарног плеоморфизма високог и ниског степена, а за последњу категорију даље бодовање заснива на присуству или одсуству некрозе [6, 28, 29]. За инвазивне туморе, потребно је навести присуство или одсуство перитуморске лимфоваскуларне инвазије (инвазија лимфних и/или крвних судова) [6].

Квантификација тумор-инфилтришућих лимфоцита (TIL) може бити предиктивни, али и прогностички параметар при одређивању ефикасности (примарног) системског лечења. Узимају се у обзир само лимфоцити/„округле ћелије” у строми у границама инвазивног тумора (табела 7) [30, 31]. На основу присуства TIL-а, може се

разликовати група карцинома дојке са преовлађујућим лимфоцитима (LPBC) (у којима има мање туморских ћелија од лимфоидне строме или лимфоидних ћелија). Ова врста тумора показује већу стопу патолошке потпуне регресије након неоадјувантног лечења. Високе вредности TIL код троструко негативних и HER2-позитивних карцинома дојке повезане су са значајном или потпуном туморском регресијом након NAT и добром прогнозом за рани стадијум болести [32].

Процена статуса аксиларних лимфних чворова

ПРЕПОРУКА

Циљано узимање узорака из аксиларних лимфног чворова, углавном цитолошком аспирацијом, а ређе игленом биопсијом уз обележавање метастатских лимфних чворова (клипс или други метод), је део преоперативне процене.

Физикални и ултразвучни преглед аксиле део је преоперативне процене пацијената, при чему је потребно разликовати пацијенте који су клинички метастатски, тј. нодус-позитивни (укључујући случајеве потврђене ултразвуком аксиле, аспирационом цитологијом и евентуално биоспијом) и неметастатски, тј. нодус-негативни. Из тог разлога, циљано узимање узорака из лимфног чвора (углавном цитолошка аспирација, ређе биопсија) је део преоперативне процене када постоји клиничка сумња. Како се хируршке процедуре мењају, очекује се да ће узимање узорака лимфног чвора игленом биопсијом постати све чешће, уз обележавање метастатских аксиларних лимфних чворова (клипс или други метод) пре NAT; иглена биопсија, међутим, није предуслов за постављање клипса, јер се она, посебним уређајем, може поставити и након аспирације фином иглом. Поред утврђивања дијагнозе метастазе, узорак добијен из аксиларног лимфног чвора може бити погодан и за процену одређених прогностичких/предиктивних фактора тумора (ER, PR, HER2, Ki67).

Обрада аксиларног ткива

Све лимфне чворове потребно је евакуисатии из аксиларног масног ткива ради хистолошког прегледа. Лимфне чворове веће од 5 mm треба поделити, најбоље исећи на пресеке дебљине 2 mm, док оне мање од 5 mm треба укалупити у целини. Из лимфних чворова који су макроскопски јасно метастатски, довољно је укалупити један једини репрезентативни узорак. Препоручљиво је изабрати макроскопски пресек у коме се може идентификовати и екстракапсуларно ширење, ако постоји. Приликом извођења наведеног, треба користити методологију и означавање који омогућавају јасну процену броја прегледаних и метастатских лимфних чворова (тачно евидентирање броја лимфних чворова по калупу ако је више од једног лимфног чвора).

Код прегледа аксиларних лимфних чворова након NAT, неопходно је познавање статуса лимфних чворова пре третмана. Поред јасних лимфних чворова, треба прегледати и све фокусе ткива који се макроскопским прегледом опипавају. Употреба

имунохистохемијског бојења (цитокератинима) може помоћи у процени присуства резидуалног тумора.

Сентинелни лимфни чвор

ПРЕПОРУКЕ

За патолога, сентинелни лимфни нодус (SLN) је чвор послат од стране хирурга са таквом ознаком.

Преглед сентинелних лимфних чворова је саставни део хистолошког прегледа.

Захваћеност сентинелних лимфних чворова микрометастазама или присуство појединачних туморских ћелија имају минималну прогностичку вредност.

Резултати хируршких рандомизираних студија показали су да присуство микрометастаза у SLN није индикација за дисекцију аксиларних лимфних чворова [33, 34]. Сентинелни лимфни чвор који се шаље на одељење патологије треба да се обради на начин који омогућава да се што поузданије искључи присуство макрометастаза. За ово је потребно прегледати HE обојене резове дебљине 2 mm. Када је потребно (нпр. за детекцију лобуларног карцинома или код сумње на малигне ћелије после NAT), имунохистохемијско бојење цитокератинима се може користити као комплементарна метода. Након NAT, минимални резидуални тумор (чак и присуство изолованих туморских ћелија) у SLN индикација је за дисекцију аксиле [2].

Циљ је да се одмах открију сви метастатски сентинелни лимфни чворови, како би се дискеција аксиле могла обавити у истом акту, уколико је то индиковано. И цитологија и интраоперативна хистологија ледених резова су методе погодне за интраоперативни преглед SLN. Серијско сечење целог замрзнутог лимфног чвора је контраиндиковано, с обзиром да се тиме не може сачувати ткиво за сталне препарате. На основу мета-анализе, сензитивност методе ледених резова у прегледу SLN је око 10% већа од импринт цитологије [35, 36]. Треба међутим узети у обзир да се интраоперативним микроскопским прегледом не могу идентификовати све метастазе.

Процена прогностичких и предиктивних фактора (рецептори стероидних хормона, HER2 и маркер пролиферативне активности – Ki67)

- Фиксација свежег узорка треба да почне што је пре могуће: одмах или, за оптимално одређивање рецептора, најкасније 30–60 минута након ексцизије, у 10% формалину који се чува у фрижидеру на 4 °C, у најмање пет пута већој запремини од узорка [48–50]. Трајање фиксације за *core* биопсије је најмање шест сати; за хируршке узорке, (резови дебљине 5–10 mm припремљени пре фиксације), оптимално трајање фиксације је 24 до 72 сата [16, 37–39]. За оптималну имунохистохемијску процену рецептора, препоручују се резови припремљени на *super-frost* плочицама и техничко извођење у року од највише три дана. Ако се имунобојење планира касније, свежи резови се могу чувати на 4

°C на тамном месту (нпр. кутија за складиштење слајдова, у контакту један са другим) до два месеца [40].

- Ако ER, PR и HER2 треба да се процене из цитолошког узорка, препорука је да се користи ћелијски блок [41]. За ћелијски блок, преаналитичка фаза треба да буде стандардизована слично техникама за ткиво. Коришћењем технике ћелијског блока, предиктивни и прогностички маркери се могу поуздано проценити у условима сличним хистолошким узорцима [41–43].
- Оптимална метода за одређивање рецептора стероидних хормона је имуно-хистохемија. Од лабораторија које испитују прогностичке и предиктивне маркере користећи имунохистохемију се очекује да учествују у екстерном програму контроле квалитета и да постигну одговарајућу квалификацију за свој рад. Тумори са 1% или више позитивних туморских ћелија сматрају се ER/PR позитивним [2]. Према новим препорукама, случајеве са позитивношћу ER од ≥1 и ≤10% треба класификовати у нову дијагностичку категорију, „ниско позитиван/слабо позитиван" [44]. Постоје докази да су ER ниско позитивни карциноми дојке хетерогена група, са нижом осетљивошћу на хормонску терапију и биолошким понашањем сличним ER негативним туморима. У патолошком извештају је потребно навести како проценат позитивних туморских ћелија тако и просечан интензитет бојења. Тумори у којима нема позитивне имунопозитивности и они са мање од 1% позитивних туморских ћелија сматрају се негативним на хормонске рецепторе. У таквим случајевима, може бити потребно додатно тестирање на истом или другом исечку туморског ткива, провера контрола, укључивање другог испитивача, поређење са претходним узорцима узетим од пацијента [39, 44]. Предвиђање терапијског ефекта обезбеђује семи-квантитативни систем брзог бодовања – *Allred* бодовање [44]. Да би се избегла лажна негативност, препоручљиво је користити узорак који има и нетуморски епител као унутрашњу контролу.
- У пракси се процена HER2 статуса врши за инвазивне карциноме; тест је доминантно заснован на процени степена прекомерне експресије HER2 протеина (имунохистохемија, IHH), а делом на анализи амплификације HER2 гена (*in situ* хибридизација, ISH). У складу са међународним препорукама, узорци који су имунохистохемијски оцењени као 3+ су позитивни тумори и за те пацијенткиње је индикован циљани анти-HER2 третман. Да би се избегла лажна позитивност, за 3+ случајеве у којима је хистолошки тип или градус у супротности са HER2 статусом [тубуларни карцином, муцинозни карцином, неспецифични тип (дуктални) карцином градуса I], препоручује се поновити тестирање. Узорци који су имунохистохемијски оцењени са 2+ захтевају даље молекуларно тестирање методом ISH, док се узорци са оценом 0 или 1+ на основу HER2 IHH бојења сматрају негативним. Ако је резултат заснован на имунохистохемијској реакцији из било ког разлога нејасан или несигуран, препоручује се ISH тест [39, 45, 46]. Правила и алгоритам за одређивање HER2 статуса приказани су у табели 8.

- Од HER2-ISH тестова у употреби су флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH) хромогена (CISH) или метода *in situ* хибридизације сребром (SISH). Чини се да резултати IHH боље одражавају ефикасност анти-HER2 третмана [45, 47].
- Револуционарни су докази ефикасности системске терапије анти-HER2 антитело-лек конјугатима (трастузумаб дерустекан – T-DXd) код тумора који се карактеришу ниским нивоом протеинске експресије HER2: имунохистохемијски скор 1+ или 2+ без ISH доказане амплификације (HER2 *low*) [48]. HER2 *low* категорија представља око 50% свих карцинома дојке. Поред одређених контроверзи у резултатима, нема доказа да ова група тумора представља засебан биолошки ентитет [49]. С обзиром на доказан клинички значај диференцијације HER2 скора 0 у односу на 1+, потребна је посебна пажња патолога у HER2 анализи уз стандардизацију протокола, тумачења и тренинг патолога [49].
- Поред процене броја митоза, IHC тестирање маркера пролиферације Ki67 је најчешћи начин процене пролиферације. У таквим случајевима треба навести проценат позитивних нуклеуса туморских ћелија у односу на укупан број туморских ћелија, без обзира на интензитет реакције. Постоји неколико предлога и препорука за квантификацију, као и за ограничења која служе за разликовање тумора високе и ниске пролиферације. Према препоруци *St. Gallen* конференције из 2015. године [50], случајеви високе и ниске пролиферације нису раздвојени граничном тачком, али постоји вредност испод које је пролиферација несумњиво ниска (приближно 5–10%) и постоји вредност изнад које се треба сматрати високом (25–30%), док се у зони између њих Ki67 индекс не може поуздано тумачити.
- Код троструко негативних метастатских и локално узнапредовалих иноперабилних карцинома дојке, препорука је PD-L1 тестирање. PD-L1 IHC 22C3 pharm Dx је квалитативни имунохистохемијски тест намењен за детекцију PD-L1 протеина у узорцима туморског ткива уз коришћење *EnVision* FLEX система визуелизације на *Autostainer Link*-у 48. Детекција/експресија овог протеина се користи у циљу идентификације пацијенткиња које испуњавају услове за примену специфичне циљане терапије трастузумабом. Експресија PD-L1 у тумору се одређује коришћењем комбинованог позитивног скора (CPS), који се дефинише као број PD-L1 обојених ћелија (туморске ћелије, лимфоцити, макрофаги) подељено са укупним бројем вијабилних туморских ћелија, помножено са 100. Максимални резултат је дефинисан као CPS 100. Нивои PD-L1 експресије у троструко негативном карциному дојке су CPS<10 и CPS≥10. Гранична вредност за коју су пацијенти кандидати за анти-PD-L1 терапију је ≥10 [51, 52]. Позитивност утврђена анти-PD-L1 антителом клоном SP142 може бити показатељ ефикасности имунотерапије атезолизумабом и предиктивни је маркер за ову врсту системског лечења [53]. Присуство уочљиве бојене реакције PD-L1 било које јачине у туморским инфилтрирајућим имунским ћелијама које покривају ≥1% површине тумора заузете туморским ћелијама, повезаним интратуморалном и континуираном перитуморском стромом представља

позитиван налаз (IC≥1%). Интерпретацију PD-L1 експресије треба да спроводи квалификовани патолог, уз релевантне клиничке податке пацијента.

- Развој дигитализације и примена вештачке интелигенције (ВИ) у патологији је у великом замаху. Расте број доступних алгоритама базираних на ВИ који се могу користити као помоћ у дијагностиковању карцинома дојке, у прецизној анализи морфологије (градус тумора, митотска активност, TIL), као и бројних модула за поузданију процену вредности различитих биомаркера: HER2, PD-L1; имунохистохемијску процену Ki-67 и друго [54, 55].

Хистопатолошки извештај

Хистопатолошко извештавање о карциному дојке може се обавити у слободном текстуалном формату, али се препоручује коришћење стандардног обрасца који садржи информације о сваком од битних елемената. У извештају треба навести све клинички релевантне прогностичке и предиктивне факторе који се могу проценити током патолошког прегледа (прилог). Опционо се могу навести и морфолошки фактори који нису довољно значајни (нпр. некроза, еластоза, итд.) или њихова независна прогностичка вредност до сада није доказана (нпр. перинеурална инвазија).

Мултигенски молекуларни тестови

Током последње две деценије, мултигенски тестови засновани на молекуларним техникама постали су све распрострањенији. Они могу бити од помоћи у одређивању начина онколошког третмана (најчешће у решавању питања потребе/неопходности примене хемиотерапије), или могу бити индиректна референца за избор терапије класификовањем тумора у молекуларне подтипове чиме се добијају информације о прогнози болести. Ови комерцијално доступни тестови су скупи. *Oncotype* DX, *EndoPredict* и *MammaPrint* су најчешће коришћени (табела 9). Ова примењена дисциплина се динамички развија и препоруке се могу мењати током времена [2].

Поред наведених мултигенских, претежно тестова заснованих на RNK, циљана терапија за карцином дојке може захтевати додатне DNK тестове. Тестирање BRCA1-2 мутација је анализа значајна за лечење PARP инхибиторима. Тестирање на генске мутације одговорне за резистенцију на ендокрину терапију или терапију инхибиторима CDK4/6, било из туморског ткива или слободне циркулишуће туморске DNK изоловане из плазме, друга су група генских тестова [2, 5]. Молекуларни тестови се изводе у специјализованим лабораторијама; наш најважнији задатак је одржавање квалитета узорка оптималним методама фиксације и обраде ткива.

Методе мултигенског тестирања (свеобухватна геномска анализа) у којима се тражи механизам потенцијалне резистенције и/или таргетабилне мутације, такође се могу користити [5]. Мултидисциплинарно доношење одлука је кључно у овом погледу.

Имунофенотип – „сурогат” типови тумора

Откако су први пут описани молекуларни подтипови рака дојке, постоји потреба да патолози коришћењем имунохистохемијских маркера-сурогата класификују туморе, у групе које приближно одражавају молекуларне подтипове. Према препорукама Консензуса у *St. Gallen*-у 2015. године [50], троструко негативни и HER2 позитивни ER негативни тумори и ER позитивни налик на луминални А су добро дефинисани. Значајна група тумора позитивних на хормонске рецепторе (названа луминал B-*like*) је веома хетерогена и тешко ју је дефинисати. Она укључује туморе са ниском експресијом рецептора стероидних хормона, повећаном пролиферацијом и/или истовременом HER2 позитивношћу. *St. Gallen* препоруке из 2013. и 2015. чине основу за ову класификацију (табела 10) [50, 56].

Табела 1. *Дефиниција за неоперативне дијагностичке категорије*

Цитолошке дијагностичке категорије	
Препоруке Уједињеног Краљевства/Европске препоруке [10]	Препоруке Интернационалне академије цитологије, *Yokohama* [11, 12] (ризик од малигнитета: ROM %)
C1: Неадекватно (квантитативно и/или квалитативно)	Неадекватно (2,4–4,58%)
C2: Бенигне лезије	Бенигно (1,2–2,3%)
C3: Атипично, вероватно бенигно	Атипично, вероватно бенигно (13–15,7%)
C4: Сумња на малигнитет	Сумња на малигнитет (87,6–97,1%)
C5: Малигно (*in situ* и инвазивне лезије)	Малигно (99–100%)
Core биопсија категорије [13]	
B1: Нормално ткиво дојке/Није могуће интерпретирати	
B2: Бенигне лезије	
B3: Лезије нејасног малигног потенцијала (малигнитет повезан са ≤25% случајева из целе групе)	
Следеће лезије су укључене у ову категорију:	
- склерозирајуће лезије: *radial scars*, комплексне склерозирајуће лезије, склерозирајући папиломи	
- немалигне папиларне лезије које нису одстрањене у целини	
- лобуларна (интраепителна) неоплазма (атипична лобуларна хиперплазија, LCIS; cf. B5a)	
- атипична епителна пролиферација дукталног типа	
- *mucocele like* лезије	
- целуларне фиброепителне лезије	
- *spindle cell* лезије за које не постоји друга класификација на основу узорка	
B4: Сумња на малигнитет	
B5: Малигно	
B5a: *in situ* карцином (дуктални *in situ* карцином, плеоморфни и флоридни лобуларни *in situ* карцином; у поређењу са B3; напомена: препоруке Уједињеног Краљевства за флоридни лобуларни карцином *in situ* је B4)	

B5b: инвазивни карцином дојке
B5c: неодређено, или *in situ* или инвазивни карцином
B5d: други малигни процеси

Табела 2. *Процена регресије примарног тумора (TR) и нодалних метастаза (NR) [13]*

Примарни тумор (TR)
1. Комплетна патолошка регресија
а. без резидуалног карцинома
б. без инвазивног карцинома, али са рестом DCIS
2. Парцијални одговор на терапију
а. минимални (<10%) резидуални (инвазивни) тумор
б. јасан одговор на терапију али са 10–50% резидуалног (инвазивног) тумора
в. јасан одговор на терапију али са >50% резидуалног (инвазивног) тумора
3. Без знакова регресије
Лимфни чворови (NR)
1. Без метастаза и без видљивих знакова регресије
2. Без метастаза али са видљивим знацима регресије
3. Метастазе са знацима регресије
4. Метастазе без знакова регресије

Табела 3. *Дефиниција cTNM и pTNM категорија за класификацију стадијума карцинома дојке на основу 8. издања TNM (2017) [26]*

cT (T) i pT – Примарни тумор
Патолошка T категорија: иста као клиничка T класификација, али се приликом навођења величине вреднује само највећа димензија (заокружена на најближу вредност mm) инвазивне компоненте мерена на хистолошком резу. За веће туморе који се не могу микроскопски измерити у једном блоку, одговарајућа је макроскопска величина, према 8. издању TNM-а.
Tx Примарни тумор се не може проценити
T0 Нема доказа постојања примарног тумора
Tis *In situ* карцином
Tis (DCIS) Дуктални карцином *in situ*
Tis (LCIS) *Lobular carcinoma in situ*
Tis (Paget) Пагетова болест без *in situ* и инвазивне компоненте
T1 Инвазивни тумор пречника 2 cm или мање

T1mi Микроинвазија 0,1 cm или мање у пречнику T1a Тумор већи од 0,1 cm, али не прелази 0,5 cm T1b Тумор већи од 0,5 cm, али не прелази 1 cm T1c Тумор већи од 1 cm, али не прелази 2 cm T2 Тумор већи од 2 cm, али не прелази 5 cm T3 Тумор већи од 5 cm T4 Тумор било које величине који директно инфилтрује зид грудног коша (a) или кожу (b) T4a Инфилтрација зида грудног коша T4b Едем („кора наранџе”) или улцерација коже или сателитски нодус у кожи исте дојке T4c Ако су критеријуми T4a и T4b присутни у исто време T4d Инфламаторни карцином (примарно клиничка категорија стадирања)
cN – Клиничка класификација регионалних лимфних чворова (cN и N категорије су синоними)
cNx Статус регионалних лимфних чворова се не може проценити (нпр. претходно су уклоњени) cN0 Нису нађене метастазе у регионалним лимфним чворовима cN1 Метастазе у ипсилатералном нивоу I или II покретни лимфни чворови cN2 Метастазе у ипсилатералним фиксираним/конгломератима лимфних чворова или клинички детектабилне метастазе у ипсилатералним чворовима уз унутрашњу мамарну артерију, неасоциране са клинички детектабилним метастазама у аксиларним лимфним чворовима cN2a Метастазе у ипсилатералне окружујуће структуре или у (a) фиксиране/*conglomerate* лимфних чворова cN2b Клинички детектабилне метастазе у лимфним чворовима уз унутрашњу мамарну артерију, у одсуству клинички детектабилних метастаза у аксиларним лимфним чворовима cN3 Клинички детектабилне метастазе у ипсилатералним инфраклавикуларним (ниво III) лимфним чворовима, без обзира на захваћеност нивоа I и II; или клинички детектабилне метастазе у чворовима уз унутрашњу мамарну артерију и аксиларни чворови; или клинички детектабилне метастазе у супраклавикуларним лимфним чворовима, без обзира на захваћеност регионалних лимфних чворова cN3a Метастазе у инфраклавикуларним лимфним чворовима cN3b Клинички детектабилне метастазе у ипсилатералним лимфним чворовима уз унутрашњу мамарну артерију са 1 или више захваћених аксиларних чворова cN3c Метастазе у ипсилатералним супраклавикуларним лимфним чворовима
pN – Патолошка класификација регионалних лимфних чворова
Најмање I ниво дисекције је потребан за класификацију и број прегледаних лимфних чворова треба да буде најмање 6. (ТНМ препоручује најмање 6 лимфних чворова, али ово важи за дисекцију лимфних чворова и не важи за биопсију сентинел лимфних чворова и узимање узорака из аксила)

pNx Регионални лимфни чворови се не могу проценити. (Није уклоњено ради прегледа или је претходно уклоњено.)

pN0 Нема метастаза у регионалним лимфним чворовима

pN0(i-) Нема хистолошки детектабилних метастаза у регионалним лимфним чворовима, негативан IHC

pN0 (i+) Хистолошки потврђена захваћеност лимфних чворова не већа од 0,2 mm или мања од 200 туморских ћелија. (Величина највеће суседне групе ћелија, ако има више група, док би у недостатку таквих група број ћелија требало да буде критеријум.)

pN0 (mol-) Нема хистолошких метастаза у регионалним лимфним чворовима, и позитивни молекуларни биолошки налази (обично RT-PCR или OSNA – амплификација нуклеинске киселине у једном кораку)

pN0 (mol+) Нема хистолошких метастаза у регионалним лимфним чворовима, и позитивни молекуларни биолошки налази (обично RT-PCR или OSNA)

pN1mi Микрометастазе (веће од 0,2 mm, али не веће од 2,0 mm)

pN1 Метастазе у 1–3 ипсилатералних аксиларних лимфних чворова и/или лимфних чворова дуж унутрашње мамарне артерије; откривене проценом сентинел лимфних чворова, али су клинички недетектабилне

pN1a Метастазе у 1–3 аксиларна лимфна чвора

pN1b Метастазе у лимфним чворовима дуж унутрашње мамарне артерије, микроскопски депозит откривен у сентинел лимфном чвору, недетектабилне на имиџингу и физичком прегледу

pN1c Метастазе у 1–3 аксиларна лимфна чвора и у лимфним чворовима дуж унутрашње мамарне артерије, под критеријумима за pN1b

pN2 Метастазе у 4–9 аксиларних лимфних чворова или метастазе у чворовима уз унутрашњу мамарну артерију откривени физикалним прегледом и/или имиџингом, без метастаза у аксиларним лимфним чворовима

pN2a Метастазе у 4–9 аксиларних лимфних чворова

pN2b Клинички детектабилне метастазе дуж унутрашње мамрне артерије без метастаза у аксиларним лимфним чворовима

pN3 Метастазе у 10 или више аксиларних лимфних чворова или инфраклавикуларних лимфних чворова; или клинички детектабилне метастазе у унутрашњим мамарним лимфним чворовима у присуству 1 или више метастатских аксиларних лимфних чворова; или метастазе у више од 3 аксиларна лимфна чвора са клинички недетектабилним микроскопским метастазама дуж унутрашње мамарне артерије, или метастазе ипсилатералних супраклавикуларних лимфних чворова

pN3a Метастазе у више од 10 аксиларних лимфних чворова или метастазе у инфраклавикуларним лимфним чворовима

pN3b Клинички детектабилне метастазе у лимфним чворовима дуж ипсилатералне унутрашње мамарне артерије са 1 или више метастаза у аксиларним лимфним чворовима; или метастазе у више од 3 аксиларна лимфна чвора и у лимфним чворовима дуж унутрашње мамарне артерије, при чему се ово последње открива само прегледом сентинел лимфних чворова, али се клинички не може детектовати

pN3c Метастазе ипсилатералних супраклавикуларних лимфних чворов

M – Удаљене метастазе (категорије cM и M су ист			
cM0 Без удаљених метастаза cM1 Постојање удаљених метастаза			
Удаљене метастазе се класификују као pM1 само ако су доказане хистолошким или цитолошким прегледом; иначе категорије су (клиничке) M категорије Mx, pMx, pM0 нису дефинисане)			
Класификација стадијума			
Стадијум	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1c	N0	M0
IB	T0 i T1c	N1mi	M0
IIA	T0, T1c, T2	N0, N1	M0
IIB	T2, T3	N0, N1	M0
IIIA	T0, T1c, T2, T3	N0, N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Било који T	N3	M0
IV	Било који T	Било који N	M1
Горе описани стадијуми су они који су укључени у TNM класификацију коју је издао UICC, и идентични су са AJCC приручником за стадијуме карцинома дефинисане анатомским, али се разликују од прогностичких стадијума описаних у последњем извору, који, поред статуса ER, PR и HER2, укључују градус и, када су доступни, резултат на основу рецидива тестираних *Oncotipe* DK-ом. Прогностички стадијуми могу да одступају од анатомских стадијума за највише две поткатегорије у оба смера [7]. Динамичке промене у овим прогностичким стадијумима су очекиване, референца 7 их наводи на неколико страница, коришћење онлајн калкулатора би могло бити једноставније, уколико је потребно (нпр. *https://reference.medscape.com/calculator/594/rak dojke-patološki-tnm-stadijum*)			

Табела 4. *Комбиновани хистолошки градус (Nottingham) [6, 27]*

Карактеристике ткива	Оцене
А. Тубуларне формације - чине већину тумора (више од 75%) - у умереној количини (10–75%) - у малој количини (мање од 10%)	 1 2 3
Б. Нуклеарни плеоморфизам - мала (<1,5×нормалног), униформна једра, униформног хроматина - умерено увећана (1,5–2×нормалног) једра различите величине и облика, видљивог једарцета - крупна (>2×нормалног) везикуларна једра са проминентим бројним једарцима	 1 2 3

В. Митотски индекс (зависи од величине видног поља)				Видети у табели испод
Број митоза на 10 видних поља великог увеличања				
Величина видног поља у mm	Величина видног поља у mm^2	Оцена 1	Оцена 2	Оцена 3
0.40	0.126	≤4	5–8	≥9
0.41	0.132	≤4	5–9	≥10
0.42	0.138	≤4	5–9	≥10
0.43	0.145	≤4	5–10	≥11
0.44	0.152	≤5	6–10	≥11
0.45	0.159	≤5	6–11	≥12
0.46	0.166	≤5	6–11	≥12
0.47	0.173	≤5	6–12	≥13
0.48	0.181	≤6	7–12	≥13
0.49	0.188	≤6	7–13	≥14
0.50	0.196	≤6	7–13	≥14
0.51	0.204	≤6	7–14	≥15
0.52	0.212	≤7	8–14	≥15
0.53	0.221	≤7	8–15	≥16
0.54	0.229	≤7	8–16	≥17
0.55	0.237	≤8	9–16	≥17
0.56	0.246	≤8	9–17	≥18
0.57	0.255	≤8	9–17	≥18
0.58	0.264	≤9	10–18	≥19
0.59	0.273	≤9	10–19	≥20
0.60	0.283	≤9	10–19	≥20
0.61	0.292	≤9	10–20	≥21
0.62	0.302	≤10	11–21	≥22
0.63	0.312	≤10	11–21	≥22
0.64 ≥23	0.322	≤11	12–22	≥23
0.65 ≥24	0.332	≤11	12–23	≥24
0.66 ≥25	0.342	≤11	12–24	≥25
0.67 ≥26	0.352	≤12	13–25	≥26
0.68 ≥26	0.363	≤12	13–25	≥26
0.69 ≥27	0.374	≤12	13–26	≥27
0.70 ≥28	0.385	≤13	14–27	≥28
Nottingham хистолошки градус				
Добро диферентован, градус 1		3–5		
Средње диферентиван, градус 2		6–7		
Лоше диферентован, градус 3		8–9		

Табела 5. *Nottingham* прогностички индекс (NPI) [27]

Без захваћених лимфних чворова	1
1–3 захваћена лимфна чвора	2
> 3 захваћена лимфна чвора	3
Прогностичке групе на основу NPI вредности	
Одлична прогностичка група (EPG)	2–2,4
Добра прогностичка група (GPG)	2,41–3,4

Умерена прогностичка група I (MPG-I) Умерена прогностичка група II (MPG-II) Лоша прогностичка група (PPG) Веома лоша прогностичка група (VPPG)	3,41–4,4 4,45–5,4 5,41–6,4 >6,41
Величина тумора (cm) × 0,2 + вредности лимфних чворова (према броју захваћених лимфних чворова*, score:* 1–3) + *score* градуса (градус I – *score* 1, градус II – *score* 2, градус III – *score* 3)	

Табела 6. *Градирање in situ дукталних карцинома: према препорукама DCIS Концензус конференције (1997) [29]*

Low grade DCIS (нуклеарни градус 1)	Монотона (мономорфна) једра величине 1,5–2 RBCs или величина једне нормалне епителне ћелије дуктуса. Хроматин је углавном дифузан, фино дистрибуиран, једарца или митотске фигуре су ретко виђене. Ћелије су углавном поларизоване (присуство плеоморфних једара исте величине искључују ниски градус – *low grade*).
Intermediate grade DCIS (нуклеарни градус 2)	Једра која се не уклапају у градус I нити III се класификују као *intermediate.*
High grade DCIS (нуклеарни градус 3)	Изражен плеоморфизам једара са величином>2,5 RBC или нормалне дукталне ћелије. Углавном су везикуларна једра, ирегуларних контура, грубог хроматина, са видљивим, понекада мултиплим једарцима. Митотски индекс може бити висок.
DCIS градус треба бити одређен на основу нуклеарног градуса. Додатно, присуство и природа некрозе (зонална/комедо или фокална), ћелијска поларизација, DCIS патерн/и (комедо, крибриформни, микропапиларни, папиларни, солидни, други) и могућа хетерогеност градуса треба бити посебно наглашена.	

Табела 7. *Препоруке за квантификацију тумор-инфилтришућих лимфоцита (TIL) Интернационалне TILs/ имуно-онколошке радне групе [30, 31]*

0. У пракси, TIL се могу процењивати на различитим морфолошким деловима тумора. Препорука се односи на квантитативну процену компартмента стромалних TIL (sTILs); термин TIL се користи као синоним за sTILs. Следећа препорука се односи на инвазивне карциноме дојке.
1. % TIL-а треба изразити као проценат површине строме коју заузимају мононуклеарне стромалне инфламаторне ћелије (укључујући плазма ћелије и лимфоците, али искључујући гранулоците) у поређењу са укупном површином туморске строме.
2. TIL треба проценити унутар граница инвазивног тумора, који укључује инвазивни фронт тумора (зона од 1 mm на маргини тумора).
3. Мононуклеарне ћелије:
   а) преко границе тумора (инвазивног фронта),
   б) око DCIS-а,
   в) око нормалних лобулуса,
   г) око подручја која су јатрогено оштећена,
   д) која су су некротична,
   ђ) која показују регресивну хијалинизацију и
   е) места претходне *core* биопсије треба искључити из процене.
4. Довољна је анализа пресека дебљине 4–5 микрона по пацијенту, прегледаног при увећању × 200 или ×400.

5. Треба дати предност пуним ткивним пресецима тумора у односу на *core* биопсије, али само ове последње могу да се користе у процени за NAT.
6. Препорука је процена TIL у просечно инфилтрисаној, а не искључиво у најинтензивније инфилтрисаној области.
7. Квантификацију TIL као континуиране варијабле треба извршити са највећом могућом прецизношћу, што у свакодневној пракси значи заокруживање на процентуалне вредности, које се завршавају са 5 или 0.
8. Такође треба узети у обзир да лимфоцити типично не формирају конфлуентне ћелијске групе, тако да су мале празнине између мононуклеарних инфламаторних ћелија у подручју строме инфилтриране TIL (у бројиоцу пропорција; укупна интратуморска стромална површина је именилац) прихватљиви, и постоје чак и са горњом границом од 100% за стромалне TIL.
9. Поред семи-квантитативне вредности стромалних TIL, може се користити и дескриптивни назив, као што је „карцином дојке са преовлађујућим лимфоцитима" (LPBC), у коме је број лимфоцита у основи већи од броја туморских ћелија; по дефиницији, популација лимфо-плазмацита која прелази 50% или (према другој дефиницији) 60% стромалног подручја од интереса, може се идентификовати унутар тумора.

Табела 8. *Процена HER2 тестова [45]*

HER2 имунохистохемија са валидним антителима на репрезентативном узорку инвазивног карцинома			
Циркумференцијална, комплетна, интензивна мембранска реакција у >10% туморских ћелија	Комплетна, слабо до умерено интензивна мембранска реакција у >10% туморских ћелија	Некомплетна, слаба или једва приметна мембранска реакција у >10% туморских ћелија	Без реакције, некомплетна, слаба или једва приметна мембранска реакција у <10% туморских ћелија
ПОЗИТИВАН 3+	НЕСИГУРАН 2+	НЕГАТИВАН 1+ (HER2 *low*)	НЕГАТИВАН 0
	Тест *in situ* хибридизације (ISH) је неопходан на истом узорку или на новом узорку истог пацијента (IHC или ISH)		
Категорије на основу HER2 резултата ISH теста 1. Група 1 Класични HER2 амплификовани тумор: ПОЗИТИВНО, HER2/CEP17 однос ≥2,0 и средњи број копија HER2 по ћелији је ≥4,0 2. Група 2 Монозомија хромозома 17: однос HER2/CEP17 ≥2,0 и средњи број копија HER2 по ћелији је <4,0. Сматра се позитивним само ако је IHC 3+ 3. Група 3 Коамплификација (полизомија хромозома 17): однос HER2/CEP17 по ћелији <2, и средњи број копија HER2 је ≥6,0. Сматра се позитивним само ако је IHC 2+ или 3+ 4. Група 4 Гранично/несигурно: однос HER2/CEP17 <2,0 и средњи број копија HER2 по ћелији је ≥4,0 али <6,0. Сматра се позитивним само ако је IHC 3+			

5. Група 5 Класични HER2 неамплификовани тумор: НЕГАТИВНО, HER2/CEP17 однос <2,0 и средњи број копија HER2 по ћелији је <4,0
Хетерогеност HER2 Дефиниција хетерогености: агрегирана ћелијска популација која се састоји од амплифицираних ћелија које чине >10% туморских ћелија у испитиваном узорку. Појединачне амплификоване ћелије присутне у мозаичној, раштрканој дистрибуцији не спадају у ову категорију. Такви случајеви су ретки. Амплификована и неамплификована подручја треба испитати одвојено. HER2/CEP17 однос и средњи број копија HER2 по ћелији у две популације ћелија треба се навести одвојено. Пропорцију амплификоване популације туморских ћелија треба навести у извештају. Случајеве са неамплификованим и амплификованим подручјима треба сматрати HER2-позитивним. У случају морфолошке хетерогености, препоручује се понављање HER2 тестирања на хируршком материјалу. Очекује се да одељења за патологију која изводе имунохистохемијске тестове учествују у програму екстерног осигурања квалитета и стекну одговарајућу квалификацију.

Табела 9. *Преглед прогностичких тестова заснованих на више гена/молекуларних прогностичких тестова [2, 5]*

Тест	Методе	Број тестираних гена/протеина	Улога пацијентове групе/теста	ASCO/NCCN препоруке
Oncotype DX Tumor RNA	RT-PCR	21 гена (16 гена + 5 референтних гена)	ER/PR+, HER2-, pN0 ER/PR+, HER2-, pN1/ Процена ризика од релапса, процена потребе за хемиотерпијом (предиктивно и прогностички)	Јако
MammaPrint Tumor RNA	*Microarray*	70 гена	ER/PR+, HER2-, pN0 ER/PR+, HER2-, pN1/ Процена ризика од релапса, процена потребе за хемиотерпијом (прогностички)	Јако
Prosigna (PAM50) Tumor RNA	*Microarray*	50 гена + 5 референтних гена	ER/PR+, HER2-, pN0	Умерено
EndoPredict Tumor RNA		RT-PCR	ER/PR+, HER2-, pN0 Процена потребе за хемиотерапијом, пролонгираном хормонском терапијом	Умерено

Тестирање *Germ cell* мутација Нетуморска DNA из крви	Sanger Секвенционирање или NGS	BRCA1-2	Скрининг за наследни карцином дојке: пацијенти млађи од 40 година, значајна породична историја карцинома дојке, троструко негативан карцином дојке, историја карцинома јајника, осетљивост на PARP инхибиторну терапију	Јако
Генетски панел тест: *hotspot* мутације, амплификације, фузије; микросателитска нестабилност (туморска DNA, RNA)	NGS, PCR, FISH, IHC	ESR1, PIK3CA, RB1, FGFR1, NTRK, микросателитски маркери, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Резистенција на хормонску терапију и на CDK4/6 инхибиторе	Индикација зависи од клиничке слике

Табела 10. *Имунохистохемијска класификација за терапијску класификацију карцинома дојке заснована на препорукама Консензус конференције St. Gallen из 2015. [48, 50]*

Клиничка класификација	Напомене
Троструко негативни Хормон рецептор негативни, HER2 позитивни Хормон рецептор позитивни, HER2 позитивни Хормон рецептор позитивни, HER2 негативни	ER−/PR−/HER2− Видети критеријуме изнад Видети критеријуме изнад
Спектар луминалних тумора: • Јака позитивност хормонских рецептора, спор раст, мала туморска маса (луминал A-*like*) • Умерена • Слабија позитивност хормонских рецептора, бржи раст, већа туморска маса (луминал B-*like*)	Интензивна експресија хормонских рецептора, низак индекс пролиферације Ki67, pN0-pN1, pT1-pT2 Слабија експресија хормонских рецептора, виши индекс пролиферације Ki67, ≥pN2, хистолошки градус 3, екстензивна лимфоваскуларна инвазија, ≥pT3
Напомене. ER позитивност између 1% и 9% сматрала се неизвесном на Консензус конференцији у *St. Gallen*-у, ретки тумори са овим опсегом позитивности имају генерално лошију прогнозу од оних са вишим нивоом ER позитивности. Процена индекса пролиферације Ki67 треба да се заснива на просечним вредностима Ки67 у свакој лабораторији: нпр. ако је средњи индекс пролиферације Ki67 20%, онда је вредност испод 10% очигледно ниска, вредност од 30% или више је висока. *St. Gallen*/Бечки консензус из 2021. предложио је вредности >30% као индикација за хемиотерапију код ER-позитивних тумора [50].	

3.1. Прилог. Препорука за образац/садржај хистолошког извештаја за рак дојке након хирургије

Број хистолошког узорка:_____

Име и презиме:_____

Годиште:_____

Матични број:_____

Упућен од стране:_____

Клинички подаци:

Битни анамнестички подаци:_____

Тип детекције: скрининг, симптоматски, непознат

Резултати преоперативног прегледа дојки (BIRADS класификација, локализација, димензија/је, тип лезије, микрокалцификције, мултифокалност, статус аксиларних лимфних чворова; тип преоперативног обележавања (ако постоји)

Преоперативна цитологија: није урађена / урађена (где?; резултат):

_____

Кор биопсија: није урађена / урађена (где?; резултат):

_____

Неоадјувантни третман / NAT: није дат /дат (детаљи третмана):

_____

Узорак / тип хируршког захвата:_____

Локализација: страна; квадрант (може бити приложен шематски цртеж)

Имиџинг узорка: урађен/није урађен

Интраоперативни преглед: није урађен / урађен: сентинел лимфни чвор / тумор / ресекциона маргина

Тип интраоперативног прегледа (замрзнути рез +/-импринт цитологија); резултат:

_____

Број калупа: _____

Макроскопски опис хируршки одстрањеног ткива

Дојка: квадрант/мастектомија/ретромамиларно ткиво/остало;

Лимфни чворови: SN /аксила/остало

Хистолошки изештај

1. Врста тумора (инвазивни/неинвазивни)

- инвазивни карцином
- карцином *in situ*
- карцином *in situ* са микроинвазијом
- инвазивни карцином са екстензивном интрадукталном компонентом
- Пагетова болест

2. Дистрибуција лезија

Мултифокалност: да / не; макроскопски / микроскопски

3. Величина и екстензија

Највећа макроскопска димензија тумора:_____mm (у случају мултифокалности највећи фокус)

Највећа микроскопска димензија инвазивне компоненте тумора_____mm
(у случају мултифокалности димензија највећег фокуса)

Највећа микроскопска екстензија тумора (*in situ* и инвазивне компоненте заједно): _____mm

4. Хистолошки тип тумора (*in situ* и инвазивног)

DCIS

Тип / дијагностичка класификација: (нпр. DCIS, Пагетова болест брадавице, инкапсулисани папиларни карцином, итд.)

Доминантна архитектоника: _____

Нуклеарни градус: LG/Градус 1 – IG/Градус 2 – HG/Градус 3

Комедо некроза: да – не

Хируршка маргина: захваћена / није захваћена; дистанца_____mm, (смер:_____)

Распоред: унифокални – мултифокални – дифузни

Екстензија:_____mm

Микроклацификације: да /не

***Van Nuys* класификација**

1. не-HG, без некрозе_____

2. не-HG, са некрозом_____

3. HG ± некроза_____

LG – *low grade*, добро диферентован; IG – *intermediate grade*, умерено диферентован;

HG – *high grade*, лоше диферентован

Лобуларна (интраепителна) неоплазија (LCIS)

Тип: Класични ☐

Флоридни / Плеоморфни (навести информације према DCIS-у) ☐

Микрокалцификације: да / не

Мултифокалност: да / не

Инвазивни карцином

Хистолошки тип – према СЗО класификацији:_____

5. Хистолошки градус нвазивног тумора

Nottingham (или комбиновани) хистолошки градус:

Градус I (оцена 3–5; добро диферентован) ☐

Градус II (оцена 6–7; средње диферентован) ☐

Градус III (оцена 8–9; лоше диферентован) ☐

Нуклеарни плеоморфизам

Тубуларне формације

Митотски индекс: митозе / 10 поља великог увеличања

6. Перитуморска (лимфо)васкуларна инвазија: да – не – несигурно

7. Хируршке маргине: захваћене – слободне

Ако је маргина захваћена: тумор идентификован у маргини је инвазивни – *in situ* – оба – није могуће проценити; дијаметар тумора на маргини

Маргина је најближа:_____

Удаљеност од најближе маргине: _____mm

8. За узорак обележен клипсом: место

идентификовано /није идентификовано

9. Статус лимфних чворова

Број сентинелних лимфних чворова:_____

Број несентинел лимфних чворова:_____

Укупан број лимфних чворова:_____

Број метастатски измењених лимфних чворова:_____

Прегледани лимфни чворови:_____

(опционално број лимфних чворова са микрометатазама, макрометастазама, изолованим туморским ћелијама)

Имунохистохемијско тестирање: да – не

Највећа димензија највеће метастазе:____mm

Екстракапсуларно ширење: да – не

Pt_____pN_____(M_____)

10. Рецептори

ER-позитивност у____%, просечни интензитет: слаб – умерен – јак. *Allred score*:____

PR-позитивност у____%, просечни интензитет: слаб – умерен – јак. *Allred score:*____

Процена HER2 статуса (имунохистохемијски): 0 □ 1+□ 2+□ 3+□

HER2-ISH потребан: да – не; ISH резултати:

_____

Друга имунохистохемијска тестирања:

_____

11. Додатни подаци за пост-NAT случајеве:

Регресивна категорија примарних тумора:_____

Регресивна категорија регионалних лимфних чворова:_____

Димензије туморског лежишта које садржи туморско ткиво:_____x_____mm

Просечна целуларност туморског лежишта:_____%; удео DCIS-а:_____%

Број лимфних чворова са / без метатаза и са / без знакова регресије:_____

Величина највеће метастазе у лимфном чвору:_____mm

12. Други морфолошки детаљи:

TIL, пертуморска инвзија, некроза, еластоза_____

Микрокалцификације: 1. бенигно 2. малигно 3. у обе структуре

13. Остали налаз – нетуморска патологија

_____

14. Завршна дијагноза/Мишљење/Закључак

_____

Белешке: _____

_____

Датум _____ **Потпис** _____

Литература

1. Cserni G, Francz M, Járay B et al. Pathological Diagnosis, Work-Up and Reporting of Breast Cancer 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. Pathol Oncol Res. 2022; 28:1610373.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:1194−220.
3. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(4): 290–303.
4. Hammond ME. ASCO-CAP guidelines for breast predictive factor testing: an update. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2011; 19(6): 499–500.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) Breast CancerVersion 8.2021 — September 13, 2021https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed 21 September 2021)
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of the breast, 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019
7. Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: AJCC Cancer staging manual, 8thedn. Eds. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al, Springer, New York 2017, 587–628.
8. Džodić R i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije 2012.
9. Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, et al. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition. Eds. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Comission, Luxembourg 2006, pp. 219−311.
10. Field AS, Schmitt F, Vielh P. IAC standardized reporting of breast fine-needle aspiration biopsy cytology. Acta Cytol 2017;61:3−6.
11. Field AS, Raymond WA, Rickard M, et al. The International Academy of Cytology Yokohama system for reporting breast fine-needle aspiration biopsy cytopathology. Acta Cytol 2019;63:257−73.
12. Hoda S, Brachtel EF. Intarnational Academy of Cytology Yokohama System for reporting breast fine-needle aspiration biopsy cytopathology: A review of predictive values and risks of malignancy. Acta Cytologica 2019;63:291–301.
13. Wells CA, Amendoeira I, Bellocq JP, et al. S2: Pathology update. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition, Supplements. Eds. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg 2012,73–120.
14. Cataliotti, L, De Wolf, C, Holland, R, Marotti, L, Perry, N, Redmond, K, et al. Guidelines on the Standards for the Training of Specialised Health Professionals Dealing with Breast Cancer. Eur J Cancer 2007;43:660–75.
15. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? Radiology 1994;192:793−5.
16. Mitrović S, Jovičić-Milentijević M, Ivković-Kapicl T, Dunđerović D, Milanović Z. Vodič za rad u patohistološkim laboratorijama. Bigraf plus, Beograd, 2020.
17. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat 174:279−296, 2019
18. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. Cancer 2007;110:2551−60.
19. Tot T, Gere M, Pekár G, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. Hum Pathol 2011;42:1761−9.

20. Tot T. The role of large-format histopathology in assessing subgross morphological prognostic parameters: a single institution report of 1000 consecutive breast cancer cases. Int J Breast Cancer 2012:395415.
21. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. Cancer 2010;116:1184−91.
22. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507−15.
23. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod Pathol 2015;25:1185−201.
24. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25:4414–22.
25. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod Pathol 2015;25:1185−201.
26. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds). TNM classification of malignant tumours, 8th ed. John Wiley and Sons, Chichester 2017.
27. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. Eur J Cancer 2007;43:1548−55.
28. Cserni G, Sejben A. Grading ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast – what's wrong with it? Pathol Oncol Res 2020;26:665−71.
29. Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Cancer 1997;80:1798−802.
30. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol 2015;26:259−71.
31. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Semin Cancer Biol 2018;52:16−25.
32. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. J Clin Oncol 2019;37:559−69.
33. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastasis. Ann Surg 2010;252:426−33.
34. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:297−305.
35. Tew K, Irwig L, Matthews A, et al. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. Br J Surg 2005;92:1068−80.
36. Liu LC, Lang JE, Lu Y, et al Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. Cancer 2011;117:250−8.
37. Bussolati G, Annaratone L, Medico E, et al. Formalin fixation at low temperature better preserves nucleic acid integrity. PLoS One 6:e21043, 2011
38. Gündisch S, Annaratone L, Beese C, et al. Critical roles of specimen type and temperature before and during fixation in the detection of phosphoproteins in breast cancer tissues. Lab Invest 2015;95:561−71.

39. Ivković-Kapicl T, Jovičić-Milentijević M, Mitrović S, Dunđerović D, Milanović Z. Vodič za rad u patohistološkim laboratorijama; Imunohistohemijska metoda i vodič za interpretaciju HER2 testiranja u karcinomu dojke. Bigraf plus, Beograd, 2020.
40. Mirlacher M, Kasper M, Storz M, et al. Influence of slide aging on results of translational research studies using immunohistochemistry. Mod Pathol 2004;17:1414–20.
41. Williams SL, Birdsong GG, Cohen C, et al. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor and HER2 expression in breast carcinomas: comparison of cell block and tissue block preparations. Int J Clin Exp Pathol 2009;2:476−80.
42. Hanna W, Barnes P, Berendt R, et al. Testing for her2 in breast cancer: current pathology challenges faced in Canada. Curr Oncol 2012;19:315−23.
43. Evidence-Based Series 22-1 EDUCATION AND INFORMATION 2017 A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) Guideline on Hormone Receptor Testing in Breast Cancer. https://www.cancercareontario.ca › file › download
44. Kimberly H. Allison, M. Elizabeth H. et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2020 38:12, 1346-66.
45. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Arch Pathol Lab Med. 2018 Nov;142(11):1364-82.
46. Antonio C. Wolff, Mark R. Somerfield, Mitchell Dowsett, M. Elizabeth H. Hammond, Daniel F. Hayes, Lisa M. McShane, Thomas J. Saphner, Patricia A. Spears, Kimberly H. Allison; Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med 2023; 147 (9): 993–1000.
47. Krystel-Whittemore M, Xu J, Brogi E, et al. Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. Breast Cancer Res Treat 2019;177:61−6.
48. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. Journal of Clinical Oncology 2020; 38:17,1951-62.
49. Ivanova, M., Porta, F.M., D'Ercole, M. *et al.* Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. Virchows Arch 2024; 484: 3–14.
50. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015;26:1533−46.
51. Danziger N, Sokol ES, Graf RP, Hiemenz MC, Maule J, Parimi V, Palmieri C, Pusztai L, Ross JS, Huang RSP. Variable Landscape of PD-L1 Expression in Breast Carcinoma as Detected by the DAKO 22C3 Immunohistochemistry Assay. Oncologist. 2023;6;28(4):319-326.
52. Sigurjonsdottir G, De Marchi T, Ehinger A, Hartman J, Bosch A, Staaf J, Killander F, Niméus E. Comparison of SP142 and 22C3 PD-L1 assays in a population-based cohort of triple-negative breast cancer patients in the context of their clinically established scoring algorithms. Breast Cancer Res. 2023;10;25(1):123..
53. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018;379:2108−21.
54. Soliman, A., Li, Z. & Parwani, A.V. Artificial intelligence's impact on breast cancer pathology: a literature review. Diagn Pathol 2024;19:38.
55. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology—from image processing techniques to artificial intelligence. Translational Research 2018;194:19-35.
56. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. Breast Care 2021;16:135–43.

4. РАДИОЛОШКЕ МЕТОДЕ ДИЈАГНОСТИКЕ РАКА ДОЈКЕ

ПРЕПОРУКЕ

Пре радиолошких дијагностичких поступака обавезан је клинички преглед дојки са обавезном личном и породичном анамнезом у којој је посебна пажња усмерена на постојање рака дојке, оваријума, менопаузални статус пацијента.

Câм клинички преглед подразумева бимануелну палпацију и дојке и регионалних лимфатика, клинички закључак/дијагнозу (локализацију тумора у дојци, величину у милиметрима, статус аксиле клинички).

Клинички преглед обавља онколог или лекар друге специјалности који је обучен за преглед дојки.

Улога дијагностичких метода код болести дојке:

- детекција тумора
- процена проширености болести у дојци
- процена проширености болести на регионалне лимфне чворове
- процена постојања удаљених метастаза
- да се утврди стадијум болести ради планирања лечења
- сликом вођена биопсија: да се потврди цитолошка/хистолошка дијагноза
- у лечењу: преоперативна локализација (непалпабилног) тумора, маркирања лежишта тумора пре планиране NAT (неоадјувантна терапија), потврда присуства тумора у специмену, означавање као помоћ у патохистолошкој обради материјала, у неким случајевима као метода перкутаног минимално интензивног лечења
- у евалуацији ефекта терапије
- у праћењу тока болести
- у раној детекцији рецидива или метастаза болести
- улога у рестажирању болести.

ПРЕПОРУКА

Основни принцип је да се никаква терапија не сме дати пре дијагностичких имиџинг студија.

Радиолошке методе дијагностике обољења дојке су:

1. Визуализационе (имиџинг) методе
2. Интервентне методе обележавања или биопсије промене.

Визуализационе (имиџинг) методе дојке су:

1. Мамографија
2. Ултразвук дојки (УЗ)
3. Магнетна резонанција дојки (MRI).

Све три се дефинишу на основу BI-RADS категорија.

BI-RADS ***(Breast Imaging Reporting and Data System)*** **категоризација представља начин комуникације између радиолога и клиничара**. Постоје и други системи кодирања, али су мање значајни и не треба их употребљавати.

Овај систем кодирања доноси и смернице за садржај радиолошког налаза обезбеђујући униформни садржај о:

1. индикацији (скрининг, дијагностика, праћење)
2. структури дојке
3. опису промене у дојци, изглед, величина и положај (солидна промена, асиметрије, поремећај архитектонике, калцификације, едем коже, увлачење мамиле, величина у милиметрима, положај у односу на сате и даљину од ареоле или мамиле)
4. компарацији са претходним налазом
5. мишљењу базираном на BI-RADS категоријама 0–6
6. препорукама за даљу обраду.

За описивање густине ткива дојке користи се четири категорије означене са ACR A, B, C и D: ACR A – означава да је дојка готово потпуно грађена од масног ткива (до 25% густог ткива). Једна од 10 жена има такве липоматозне дојке, сензитивност мамографије је висока. ACR B – означава да постоје густе зоне (расута подручја гландуларног, фиброгландуларног ткива, до 50% густоће), али већи део дојке није густ, 4 од 10 жена имају такав налаз. ACR C – означава да постоје зоне густоће од 51 до 75%, која може маскирати мање лезије, такође 4 од 10 жена имају такав налаз. ACR D (изразито густе) – преко >75%. Једна од 10 жена има такве дојке. У овако структурисаним дојкама мамографски преглед потребно је допунити ултразвуком.

BI-RADS 0 Потребна је додатна евалуација и/или поређење са претходним 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. Категорија 0 се обично користи у мамографском скринингу, мада овде не постоји консензус.

BI-RADS 1 Не виде се никакве патолошке промене које треба коментарисати у налазу. Дојке су симетричне грађе, не виде се туморске сенке, поремећаји структуре или суспектне калцификације.

BI-RADS 2 Означава уредан налаз, али се виде бенигне промене. Одлука је радиолога да ли ће те промене да помене у налазу или не. Типичне, промене су 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 архитектонике на локализацији претходне операције.

BI-RADS 3 Вероватно бенигна промена, која захтева радиолошко праћење у кратким интервалима од 3 до 6 месеци. Ризик за карцином дојке је мањи од 2%. У случају

промена особина лезије у току праћења, индикована је биопсија. Пожељно је на следећој контроли донети одлуку о промени BI-RADS категорије 3 на BI-RADS 2 или 4 и поступити по истој. Скрининг не може да се класификује као BI-RADS 3.

BI-RADS 4 (A, B, C) Промена ниског (BI-RADS 4A – 2–10%), умереног (BI-RADS 4 B –10–50%) и високог (BI-RADS 4C – 50–95%) ризика од малигнитета, потребна биопсија. У овој категорији су промене које немају типичне карактеристике малигнитета. Подела на поткатегорије (A, B, C) је ради бољег квантификовања ризика од малигне болести и лакше заједничке одлуке лекара и пацијента о даљем поступку.

BI-RADS 5 Промена високог ризика од малигнитета, ≥95%, обавезна биопсија.

BI-RADS 6 Патохистолошки верификована малигна промена.

ПРЕПОРУКА

Циљ имиџинг 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).

Визуализационе методе

Мамографија

Мамографија представља најважнију имиџинг методу за детекцију и дијагнозу карцинома дојке. Основни циљ је рана дијагноза и терапија карцинома дојке, да се смањи морталитет и омогући већи проценат поштедних операција [1, 2, 3, 4] са бољим квалитетом живота у ери модерне терапије [5, 6].

Дигитална мамографија има доказане предности у односу на конвенционалне аналогне технике [2, 7].

Скрининг рака дојке

Национални програм за рано откривање рака дојке у Србији се спроводи од 2013. године, кроз двогодишњи циклус за популацију жена од 50 до 69 година. Национални скрининг програми мамографијом спроводе се у 25 држава ЕУ, а цео програм се контролише преко индикатора скрининга [6, 7, 8].

Препоруке за мамографски скрининг је донео ECIBC *(The European Commission Initiative on Breast Cancer)*, за жене животне доби од 50 до 69 година и са препорукама за жене од 45 до 75 година [8].

Пад стопе морталитета је најизраженији у групи жена од 50 до 69 година, док је ефективност скрининга у групи 40–49 мања, посебно у групи од 40 до 44 године [9].

IARC *(International Agency for Research on Cancer)* је објавио сличне закључке о скрининг мамографији [10].

Не постоји консензус о ефектима скрининга на редукцију морталитета од рака дојке, с обзиром на доступне податке. Једна рандомизирана студија у Енглеској је показала 20% релативну редукцију морталитета у групи жена од 50 до 70 година [11]. Ова студија је нагласила потребу за разматрањем ризика од прекомерне дијагнозе и третмана, као и лажно позитивног налаза у процени бенефита и штете од скрининга. Ту су и могући лажно негативни налази, који могу улити несигурност и пацијенту и лекарима и направити штету.

Ризику прилагођен скрининг је метода која се тренутно евалуира у клиничким трајалима. Тако MRI дојке детектује рак у ранијем стадијуму него мамографија, смањује ризик за откривање болести у II или вишем стадијуму болести за 70% код жена са позитивном породичном анамнезом на рак дојке. Нема података за одговарајућу редукцију морталитета [9, 10, 12].

Жене са високим ризиком за рак дојке, нарочито са потврђеним штетним мутацијама на BRCA1/2 или TP53, захтевају скрининг од 30. односно 20. године живота MRI прегледом.

Ризик за рак дојке код жена у програмима *in vitro* фертилизације није повећан по доступној литератури, мада постоји теоретска могућност с обзиром на примену хормонске терапије. Евентуални годишњи мамограм може да се размотри код жена са понављаним, дуготрајним хормонским стимулацијама [64].

Могуће је спроводити и тзв. опортунистички скрининг за рак дојке код жена преко 40 година са просечним ризиком, без симптома или позитивне породичне анамнезе. Овакав вид скринига је релативно чест у нашој популацији.

Самопреглед дојке није скрининг тест. Постоје докази да самопреглед не може смањити смртност од рака дојке, стога се исти не може препоручивати јер не доноси бенефите за здравље жене, нити је средство за борбу против рака дојке (IARC 2015, ACS 2015 препоруке). Такође се мора напоменути да ни лекарски физикални преглед дојки не смањује стопу смртности од рака дојке.

ПРЕПОРУКЕ

Двогодишња скрининг мамографија је препорука за жене између 50–69 година (A,I). Може се спровести и у добним групама од 40 до 49 и 70–74, али без значајнијег бенефита (B,II).

Код жена за позитивном породичном анамнезом на рак дојке, са или без доказане BRCA штетне мутације, препорука је годишња мамографија ако је могуће у комбинацији са MRI, истовремено или наизменично (C,I).

Дијагностичка мамографија. Она се изводи код пацијенткиња које се јављају са симптомима, као што је палпабилна промена, исцедак са брадавице, задебљање коже и/или увлачење брадавице, да би се потврдио или искључио карцином дојке. Ради се

код сваке жене старије од 40 година живота, док се код млађих може урадити на основу одлуке радиолога. Горња граница живота не постоји, потреба за мамографијом се доноси од стране радиолога заједно са пацијентом где се процењују ризици од рака дојке.

Томосинтеза и контрастна мамографија. Две методе дигиталне мамографије су од скора уведене у клиничку праксу: томосинтеза и КМ (контрастна мамографија). Обе технике су конструисане ради превазилажења неких лимита мамографије, редукцијом сумационих ефеката (томосинтеза) или повишењем контрастних разлика (КМ) посебно, али не и само, код жена са густим жлезданим ткивом дојки. У ових жена, тумори могу бити маскирани због належућег ткива дојке и недостатка контраста у односу на суседно ткиво. До сада, ове технике су предлагане као додатак мамографији код жена са инконклузивним налазом на иницијалном мамограму, са различитим резултатима. Томосинтеза је такође позитивно оцењена као могућа скрининг метода.

Током томосинтезе, извор х-зрака се креће по луку преко дојке и снима неколико пројекција. На крају, бројни снимци се добијају за једну пројекцију, од којих сваки приказује један пресек дојке [19–21]. Томосинтеза се може снимити као додатни имиџинг за конвенционалне мамограме или као самостална метода. Последњи протокол је могућ с обзиром да се снимци веома слични конвенционалној мамографији могу реконструисати из података са томосинтезе: ови такозвани синтетски мамограми могу заобићи потребу за аквизицијом оригиналних конвенционалних мамограма [20, 22]. У зависности од апарата који се користи, излагање зрачењу је једнако или мало веће у односу на мамографију [23]. Резултати различитих студија које пореде мамографију са мамографијом са томосинтезом су показали да је томосинтеза у стању да повећа детекцију карцинома за 30–40% [21].

Контрастна мамографија

Контрастна мамографија (КМ) (син. ангиомамографија), напредна је морфо-функционална радиолошка техника. Спада у дигиталне мамографске визуализационе технике, која детектује ангиогенезу у лезијама у дојкама након интравенске примене јодног контрастног средства [23]. У компарацији са стандардном 2D дигиталном мамографијом, доза јонизујућег зрачења је виша за 81%, а 48% виша него код томосинтезе [23–26].

Напомена: КМ је контраиндикована код пацијенткиња са преосетљивошћу /алергијом на јод, реналном инсуфицијентијом и клиренсом креатинина <30 mL/min, односно код трудница и дојиља.

У контексту дефинисања индикационог подручја, полази се од улоге КМ [32, 33] у:

- процени лезија у дојкама дензне грађе
- карактеризацији мамографски неконклузивних налаза, посебно у групи пацијенткиња са дензном грађом дојки
- процени екстензивности лезија
- преоперативној процени стања у дојкама.

Табела 1. *Преглед актуелних индикација за контрастну мамографију*

Бр.	Индикационо подручје	Клиничка примена
1.	Дијагностичка КМ	а) Диференцијација асиметрије/нарушене архитектонике код неконклузивних мамографских налаза б) Мамографски окултне лезије (у случају дискорданднсти између клиничких и радиолошких налаза на основу конвенционалних имиџинг модалитета – мамографије и УЗ) в) Евалуација стања у дензним дојкама
2.	Процена локорегионалне екстензивности	а) Преоперативна КМ у процени екстензивности процеса у дојкама (препоруке ЕУ) [33] б) Евалуација стања у дензним дојкама в) Евалуација мултифокалности/мултицентричности (алтернативни преглед у односу на MRI дојки) г) Евалуација стања у дојкама пре примене терапијског хируршког/радиотерапијског модалитета лечења (алтернативни преглед у односу на MRI дојки)
3.	Сумња на постојање рецидива	а) Процена након поштедне хируршке интервенције б) Неконклузивни налази конвенционалних радиолошких техника
4.	Процена туморског одговора у току и након примене неоадјувантне хемиотерапије (NAT)	а) Ниво доказа А, степен препорука I: приближна специфичност КМ и MRI, уз већу сензитивност КМ у евалуацији туморског одговора на NAT [34] б) алтернативни имиџинг модалитет у случају постојања контраиндикација за MRI дојки [35]
5.	У оквиру индикационог подручја примене MRI дојки	а) код пацијенткиња са контраиндикацијама за MR дојки (присуство феромагнетних материјала, присуство пејсмејкера, клаустрофобија, гојазност и др.)
6.	Биопсија лезија детектованим КМ	а) Ниво доказа В, степен препорука II – за биоптирање лезија које се диферентују на КМ, а које су окултне на мамографији/УЗ.
7.	Скрининг рака дојке у посебним случајевима	а) Код пацијенткиња са умереним ризиком за настанак карцинома дојке (15–20% целоживотни ризик – кумулативна вероватноћа оболевања) б) Код мамографски дефинисане дензне грађе дојки

Ултразвук дојке

1. Скрининг

Ултразвук дојки није метода скрининга рака дојке у било којој добној групи!

- Код пацијената који не могу да се подвргну MRI, индикује се ултразвук код младих жена између 25 и 35 година и као допуна мамографији код старијих жена (преко 40 година).
- Код жена са просечним или средњим ризиком и густим ткивом, УЗ дојки се може користити комплементарно након негативног мамографског налаза.
- Додатни УЗ преглед се препоручује и у периоду између две мамографије (једном годишње) ради откривања интервалних карцинома код свих, како би се смањила стопа интервалних канцера на ниво сличан оном на мамографији код жена које немају густо ткиво.
- Додатни ултразвук након негативног мамографског налаза код жена са густоћом ACR B-D детектовао је стопу канцера од 0,32% (средње величине од 9,9 mm, без присуства палпабилне промене), са стопом биопсије од 2,3% до 4,7% [35].

2. Дијагностичка процена

Код пацијенткиња са симптомима: палпабилна промена, увучена брадавица, локализована ретракција коже, УЗ је комплементарно средство које допуњује клиничко испитивање и мамографију код свих старосних доба.

3. Ултразвук у процени лезија које се мамографски детектују

Циљани УЗ игра додатну улогу када се маса или асиметрија уочи на мамограму. Он може помоћи да се диференцира цистично ткиво од чврстих лезија и искључи или идентификује чврста маса која се налази испод асиметрије. У присуству кластер калцификација, нарочито код кластера који су већи од 10 mm, ултразвуком се могу уочити тубусне промене или интрацистичне лезије, цисте и микроцисте које могу бити од круцијалног значаја за дијагнозу [36].

4. Процена лезија које детектује MRI

Додатна дијагностика – *second look* УЗ – 46% до 71% лезија откривених магнетном резонанцом могу се идентификовати циљаним ултразвучним прегледом.

5. Локално-регионални стејџинг

Код жена код којих се сумња на канцер дојке, било да је детектован ултразвуком или неким другим средствима, цела дојка са сумњивом лезијом, испилатерална аксила и контралатерална дојка се морају прегледати ултразвуком, као и супра и инфраклавикуларна регија.

6. Евалуација ефеката неоадјувантне терапије

Ултразвучни преглед има своју улогу у праћење ефеката NAT.

Магнетна резонанција дојки

Магнетна резонанција дојки (MRI) – напредна, морфо-функционална визуализациона техника, која се рутински примењује у дијагностиковању лезија у дојкама дуже од 25 година. MRI дојки је метода без примене јонизујућег зрачења и има највећу сензитивност у детекцији карцинома од свих расположивих имиџинг модалитета (Se>90%), уз варијабилну специфичност у зависности од индикација и дијагностичког протокола (Sp=30–90%) [37]. Код пременопаузних пацијенткиња, MRI дојки се обавља у периоду од 5 до 12 дана од почетка менструалног циклуса.

1. Дијагностички MRI дојки

MRI дојки се не примењује у рутинској пракси без претходног клиничког прегледа и дијагностичких прегледа конвенционалним радиолошким техникама (мамографија и УЗ), изузев у случају скрининга и у посебним случајевима [41].

Табела 2. *Индикације за MRI дојки (ниво доказа А, степен препорука I)*

Бр.	Индикација	Напомене
1.	Процена терапијског одговора код пацијенткиња на неоадјувантној хемиотерапији	а) Процена туморског одговора дефинисана је на основу мерног инструмента: RECIST 1.1: MRI дојки се у оквиру процене туморског одговора на NAT реализује како следи: - Иницијални MRI – пре почетка NAT - I контролни MRI – на половини планиране NAT (или после IV циклуса NAT по режиму AC) - II контролни MRI – по завршетку планиране NAT – две недеље по обустављању протокола, који подразумева примену лекова са потенцијалним ефектом супресије неоангиогенезе. **Напомена:** Између иницијалног и I контролног MRI, може да се реализује бар две недеље након II циклуса NAT – MRI преглед са циљем ране процене туморског одговора б) Постоји неопходност пласирања титанијумских маркера пре почетка NAT (у истом акту када се реализује биопсија), како би се дефинисала адекватна локализација и екстензивност тумора у случају комплетног одговора [43, 44].
2.	Процена локалне проширености болести, преоперативна припрема и преглед ипсилатералне, односно контралатералне дојке код хистопатолошки верификованог карцинома	У контексту доношења одлука о даљим дијагностичким и/или терапијским поступцима, неопходно је узети у обзир следеће: а) Није занемарљив број лажно позитивних налаза на дијагностичком MR дојки б) Неопходна је хистопатолошка верификација суспектних и недетерминисаних MRI детектованих

3.	Процена рецидива болести код пацијенткиња након завршеног конзервативног хируршког лечења (ожиљак, гранулома, *fat necrosis*)	лезија, нарочито у контексту измене терапијског плана, када се на основу детекције и потврде постојања нових лезија, одлука о поштедној хируршкој интервенцији мења у испилатералну, контралатералну или билатералну мастектомију [41]. в) MRI дојки се може сматрати за независни фактор ризика за мастектомију г) Евалуација у контексту преоперативног MRI дојки прецизно дефинише однос тумора према фасцији и грудном мишићу и ангажмана анатомских структура *(M. pectoralis maior, M. serratus anterior, Mm. intercostales)* [48]. д) Још увек не постоје убедљиви докази да MRI дојки утиче на: - редукцију броја реексцизија - стопу рекурентне болести или укупно преживљавање (OS – *overall survival*), код пацијенткиња са инвазивним карциномом или DCIS [49]. ђ) У случају неконклузивних налаза клиничког, као и конвенционалних радиолошких прегледа (мамографија и УЗ) у сумњи на рекурентну болест, сматра се да MRI дојки поуздано диферентује природу лезије [50].
4.	Неконклузивни налаз конвенционалних радиолошких метода	
5.	Евалуација стања у дојкама код метастаза примарног карцинома непознатог порекла	а) Код карцинома дојке непознате примарне локализације, где је дијагноза постављена на основу хистопатолошке потврде метастаза у лимфним нодусима аксиле, односно у удаљеним метастазама, а код клинички инапарентних и мамографски недетектабилних лезија у дојкама, очекује се да ће MRI дојки детектовати иницијални тумор у дојкама у нешто више од половине пацијенткиња [51].
6.	Перкутане процедуре под контролом MRI	а) Вакуум-асистирана биопсија лезија у дојкама, односно обележавање лезија под контролом MRI дојки су неопходне перкутане процедуре за све центре који рутински спроводе дијагностички и скрининг MRI дојки. б) Користи се за хистопатолошку верификацију свих лезија у дојкама, које се у оквиру *second look* прегледа не могу да детектују на УЗ дојки, или као груписане микрокалцификације на мамографији. в) У случају дискордантности радиолошко-патолошког налаза, предлаже се хируршка ексцизија [41, 52, 53].
7.	Скрининг код жена са високим ризиком за настанак карцинома дојке (>=20%), укључујући и генске мутације	Жене са високим ризиком за рак дојке, нарочито са потврђеним штетним мутацијама на BRCA1/2 или TP53, захтевају скрининг од 30. односно 20. године живота MRI прегледом.

8.	• Предложене индикације у персонализованом приступу (ниво доказа B, степен препорука IIa): • Исцедак из брадавице • Процена лезија са недефинисаним малигним потенцијалом – тзв. лезија са високим ризиком (B3) • Евалуација инфламаторних промена	а) Потребно је размотрити MRI дојки и у случајевима када постоји клинички суспектан налаз, а када се на основу конвенционалног имиџинга (мамографија и УЗ) не диферентују суспектне промене у дојкама, укључујући и крвав исцедак из мамиле (унилатерални налаз), посебно у контексту супериорности MRI (Se=92%, Sp=97%) у односу на галактографију [40, 41, 54]. б) Не постоји консензус о рутинској примени MRI код постојања исцетка из брадавице, у контексту искључивања карцинома на основу негативног MRI дојки, те се ова индикација може да препоручи само у контексту персонализованог приступа [40, 41, 54]. 1. MRI дојки може се изузетно применити у евалуацији инфламаторних промена у кутису/субкутису, односно у контексту сумње на инфламаторни карцином дојке у случају постојања суспектног клиничког налаза, а уколико су претходни прегледи: конвенционални имиџинг (мамографија и УЗ), односно биопсија кутиса – негативни, превасходно у контексту персонализованог приступа [41]. 2. Препорука је да се начини преоперативни MRI код патохистолошки верификованог лобуларног карцинома – мења терапију за 28%, а и значајно смањује број реоперација 3. Преоперативни MRI је користан у процени екстензије DCIS

Контраиндикације/мере опреза/препоруке за одступање од MRI дојки [40, 41, 55]:

1. У контексту постојања апсолутних и/или релативних контраиндикација за MRI (присуство феромагнентих материјала, пејсмејкер, клаустрофобија, ризик апликације контрастног средства на бази гадолинијума…) препоручује се дефинисање процедура, могућност реализовања прегледа на основу контрастне мамографије (КМ).
2. MRI дојки са применом контрастног средства не реализује се код пацијенткиња на бубрежној дијализи и само уз појединачну процену односа „корист/ризик" код пацијенткиња са GFR <30 mL/min/1,73 m^2, услед ризика од системске нефрогене склерозе.
3. Контрастно средство се не примењује у току трудноће/лактације.
4. MRI дојки се не препоручује у периоду до шест месеци након хируршке интервенције, односно 12–18 месеци након радиотерапијског модалитета лечења, изузев у посебним случајевима, уз консултацију са специјалистом радиологије.
5. MRI дојки не налази примену у рутинском скринингу код асимптоматских пацијенткиња са ризиком дефинисаним за општу популацију.
6. MRI дојки није и не може бити замена за скрининг мамографију (не може се

применити у евалуацији микрокалцификација, код пацијенткиња са радиофобијом и сл.).

7. MRI дојки не може заменити биопсијску процедуру код мамографски, сонографски и /или клинички детектованих лезија у дојкама.
8. MRI дојки не може бити ни замена за биопсијску процедуру у цитолошким налазима (C3), односно не може служити са прецизну и поуздану евалуацију аксиларних лимфних нодуса и никако није метода за евалуацију бола у дојкама.

ПРЕПОРУКА

Одлуку о MRI дојки након клиничког прегледа, конвенционалних дијагностичких метода (мамографија и УЗ) и хистопатолошке верификације малигног тумора, доноси радиолог на основу процене „корист/ризик" уз сагласност пацијенткиње, а у контексту могућег постојања лажно-позитивних налаза, повећања вероватноће ипсилатералне и контралатералне мастектомије, као и продуженог времена до почетка лечења, односно уз процену потенцијалне анксиозности пацијенткиње.

2. MRI дојки у скринингу код пацијенткиња са високим ризиком

Због високе сензитивности, MRI дојки се сматра поузданим имиџинг модалитетом у скринингу. У поређењу са мамографијом, додатни MRI преглед дојки повећава степен детекције тумора у раном стадијуму, који су нодус-негативни, са стопом детекције од 15,5/1000 MR прегледа [57].

Услед ранијег настанка наследног карцинома дојки у компарацији са спорадичним, код пацијенткиња са високим ризиком (целоживотни ризик за настанак карцинома дојке већи од 20%), подразумева се годишњи мамографски и MRI преглед већ након навршене 30. године живота и то код пацијенткиња код којих постоје [58]:

- генске мутације (BRCA1– целоживотни ризик 50–85%, BRCA2 – целоживотни ризик 45%), као и код нетестираних пацијенткиња чије су рођаке у првој линији сродности носиоци мутација BRCA гена, односно код пацијенткиња ашкенаског порекла, код којих постоји већи ризик за настанак мутација на BRCA генима [59];
- следеће генске мутације и синдроми, као и код њихових сродница у првој линији:
  - TP53 и CHEK2 са Sy. *Li-Fraumeni*
  - PTEN са Sy. *Cowden* и Sy. *Bannayan-Riley-Ruvalcaba*
  - CDH1 са дифузним карциномом желуца
  - STK11 са Sy. *Peutz-Jeghers*
  - PALB2 (у интеракцији са BRCA2)
  - ATM са Sy. атаксија-телеангиектазија;
- анамнестички податак о лечењу радиотерапијским модалитетом (chest mantle) у регији грудног коша пре навршене 30. године живота (нпр. код пацијенткиња са Hodgkin-овим лимфомом, кумулативни ризик износи 20–25%, као и код пацијенткиња са Wilms-овим тумором), као и доза зрачења >=20 Gy у I и II

деценији живота, односно код пацијенткиња које су примиле кумулативну дозу од најмање 10 Gy пре навршене 30. године живота;

- породично оптерећење – више сродница прве линије са карциномом дојке.

Сензитивност MRI у детекцији карцинома дојке је значајно већа у односу на остале имиџинг модалитете [52]. У групи пацијенткиња са мутацијом на BRCA генима и групи испитаница са целоживотним ризиком >=20%, сензитивност MRI у детекцији карцинома дојке износи 90,0%, у односу на сензитивност мамографије/УЗ од 37,5% у наведеним групама [60].

Дефинисане су препоруке за годишњи MR преглед дојки, поред мамографског за пацијенткиње са повећаним ризиком услед постојања наведених генских мутација, укључујући и нетестиране сроднице прве линије, као и пацијенткиње лечене радиотерапијским модалитетом у регији грудног коша пре навршене 30. године живота, односно испитанице са целоживотним ризиком већим од 20% (на основу модела дефинисања ризика: BRCAPRO, *Claus model, Gail model, or Tyrer Cuzick*) [58, 61].

MRI дојки у скринингу код пацијенткиња са умереним ризиком (15–20%) за настанак карцинома дојке

Досадашње препоруке за рано откривање карцинома дојке код пацијенткиња са умереним целоживотним ризиком за настанак карцинома дојке (15–20%) биле су различите, неретко контрадикторне по питању MRI дојки као препоручене радиолошке методе у оквиру годишњег праћења/раног откривања карцинома поред мамографије, укључујући и пацијенткиње са анамнестичким податком о претходном постојању карцинома дојке, пацијенткиње са хистопатолошки потврђеном лобуларном неоплазијом *in situ* (LCIS) или атипијом, или код испитаница са дензном грађом дојки [52].

ПРЕПОРУКА

У контексту стратификације ризика, актуелни су ставови да се MRI дојки предлаже као допунски преглед поред мамографије код пацијенткиња са повишеним ризиком за настанак карцинома, те је потребно нагласити значај MRI и поред повећаног броја биопсија у овој подгрупи.

Интервентне процедуре на дојци

Циљ успешне дијагностике болести дојке је да обезбеди довољно података за мултидисциплинарни тим (МДТ) да донесе адекватну препоруку и план лечења за сваког пацијента понаособ.

Скрининг центри, као и центри за дијагностику болести дојки треба да омогуће радиолошки вођену биопсију дојке оном методом којом је промена евидентирана (УЗ, мамографски или MRI).

ПРЕПОРУКА

Све радиолошки вођене интервенције треба да буду документоване одговарајућим снимцима, а услови узорковања треба да буду прецизно описани: локализације промена (квадрант, сат, удаљеност од брадавице и коже и сл), апаратура, игла, позиција клипса уколико је пласиран итд.

Радиолошким методама вођене биопсије

Пожељно је да узимање узорка буде вођено неком радиолошком методом, без обзира да ли је промена палпабилна или не.

- **Ултразвучно вођена биопсија** дојке и регионалних лимфонодуса се препручује за све промене које су јасно уочљиве на ултразвуку. Најчешће се користи термин *core* биопсија (CB) дојке.
- **Мамографски (стереотаксично) вођена биопсија** дојке се препоручује за све непалпабилне промене у дојкама које се не евидентирају на ултразвуку (најчешће за микрокалцификације). Суспектне промене које се евидентирају само на томосинтези (углавном нарушена структура паренхима) треба циљати томосинтезом (уколико постоји могућност).
- **MR вођене биопсије** се изводе уколико се суспектна промена евидентира само на контрастном MR прегледу, а не може се евидентирати на ултразвучном или мамографском прегледу. Узорак се узима увек вакуум-асистираном методом (пиштољем) са обавезним маркирањем титанијумским клипсом након процедуре.

Врсте биопсије

FNA – аспирациона биопсија танком иглом, *core* биопсија или вакуум-асистирана биопсија су изузетно значајне за планирање терапије. Цитологија је брза, јефтина и једноставна метода, али недовољно поуздана због великог броја лажно негативних и лажно позитивних налаза, због неадекватног узорка и зато што не даје довољно података за планирање лечења. Из ових разлога се дијагностика солидних промена не треба радити помоћу FNA, већ се ова метода користи за евакуацију течних колекција (цисте, серома, апсцеса…). FNA се не користи за испитивање микрокалцификација, јер не омогућује добијање адекватног узорка, нити се евентуално присуство микрокалцификација у узорку може верификовати. Изузетно се може радити када је потребна само потврда да се ради о малигнитету у смислу брзе оријентације.

Core биопсија је биопсија широм иглом (>14 G), омогућава добијање тачног патохистолошког налаза и имунохистохемијских параметара.

Вакуум-асистирана биопсија (VAB) је златни стандард за испитивање микрокалцификација, осим уколико су промене веће од 10 mm, када и класична *core* биопсија (CB) може бити довољна за добијање адекватног узорка.

У циљу потврде присуства микрокалцификација у узорку, обавезна је *specimen* радиографија ткивног цилиндра који се добије биопсијом. Присуство калцификација

у узорку се мора навести у извештају. Уколико се калцификације не евидентирају у узорку на *specimen* радиографији, биопсија се не сматра репрезентативном. Тада се биопсија мора поновити методом вишег нивоа поузданости: ако је претходно рађена CB, ради се VAB, а ако је рађена VAB, саветује се отворена, ексцизиона биопсија.

Ширина игле за узимање узорка *core* биопсијом је 12–14 G. Игле од 12 G треба користити за узорковање суспектних *in situ* карцинома и микрокалцификација. За VAB се препоручују игле од 7 до 9 G.

Ниједна од ових метода није довољна за дефинитивну дијагнозу: папиларних лезија, атипичне дукталне хиперплазије (ADH) и других B3 лезија. Потребна је хируршка ексцизија читаве промене и њихова комплетна хистолошка анализа. У случају *in situ* карцинома, биопсије не могу са сигурношћу искључити присуство инвазивне компоненте тумора.

У случају да CB не успе из било ког разлога, процедура се треба поновити истом или боље вакуум-асистираном биопсијом.

Након биопсије је неопходно да лекар корелира радиолошки и патохистолошки налаз и у случају непоклапања одлучити се за понављање процедуре или праћење на шест месеци у зависности од радиолошког степена сумње.

Током преоперативне дијагностике се може десити да промена биопсијом буде уклоњена у целини (промене мање од 10 mm), због чега се место одакле је узет узорак мора маркирати клипсом.

Радиолошки протоколи у одређеним случајевима

Клинички бенигни тумор

- Ако је олеозна некроза налаз на мамографији и УЗ, 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.
- У случају новоформиране, клинички бенигне промене, све жене старије од 40 година подлежу мамографској експлорацији.

Циста у ултразвучном налазу

- Асимптоматске просте цисте: аспирација није индикована.
- Симптоматске просте цисте: индикована пункција, цитолошка анализа сходно карактеру пунктата.
- Комплексна циста у УЗ налазу (синоними: семисолидна промена, семицистична промена, интрацистична пролиферација), солидну компоненту патохистолошки верификовати *core* биопсијом.
- Цитолошка анализа је индикована у случајевима када је аспирисани садржај хеморагичан.

Секреција из брадавице

Секреција из више каналића

- Нема индикација за радиолошку дијагностику или цитолошку анализу секрета
- Жене животне доби 40 година или више, индикована је мамографија и УЗ

Спонтана секреција из једног каналића

- Обавезна цитолошка анализа секрета, без обзира на животну доб
- Жене које имају 39 година и млађе – УЗ
- Жене које имају 40 или више година – обавезна мамографија и ултразвук
- Хеморагична секреција из једног каналића, мамографија без обзира на године

Промене на брадавици – *Morbus Paget*

Сумња на *M. Paget* на основу клиничког налаза – УЗ и мамографија, затим биопсија промене.

Мушка дојка

- Већина мушкараца са проблемима од стране дојки нема индикације за радиолошки преглед дојки. УЗ дојки и *core* 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 биопсију.
- Унилатерална гинекомастија код мушкараца животне доби 40 година или веће – УЗ дојки и мамографија по потреби, са следственом биопсијом у случају BI-RADS 4 или 5 налаза.

Жене у току трудноће и лактације

- Клинички преглед и УЗ дојки су основни видови прегледа.
- MR мамографија није индикована због израженог постконтрастног паренхимског појачања, што девалвира ниво тумачења и даје лажно негативне резултате.
- Индикација за *core needle* биопсију мора да има нижи праг него за општу популацију жена, уз узимање најмање три узорка.
- 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, потребно је праћење у краћим временским интервалима на 3–6 месеци.

Лезије недефинисаног малигног потенцијала – B3

Лезије недефинисаног малигног потенцијала (B3 лезије) представљају хетерогену групу лезија са укупним ризиком за настанак малигнитета од 9,9 до 35,1% након ексцизије *in toto* [63]. Поједине B3 лезије називају се „лезијама индикаторима”, због

учестале удружености са лезијама вишег степена атипије, нпр. лобуларне неоплазије [64].

У току протекле деценије, одустаје се од устаљене праксе да се свака лезија у домену B3 након хистопатолошке верификације – ексцидира, полазећи од постулата да је вакуум-асистирана биопсија (VAB), односно вакуум-асистирана ексцизија (VAE) лезија, на основу волумена ткива упоредива са ексцизијом [65]. Присуство малигних лезија у B3 лезијама варира до чак 35% и повезано је најпре са величином лезије и хистопатолошки потврђеним присуством атипије, у већој мери него са мамографским налазом [66].

Препоручује се да одлука о даљем поступању, по добијању патохистолошког налаза са закључком: B3 лезија, буде у домену мултидисциплинарног тима Конзилијума за туморе дојке и сл. [67, 68].

Препоруке за лечење B3 лезија дате су у табели 3.

Табела 3. *Препорука за лечење B3 лезија*

Хистопатолошка дијагноза B3 лезија	Процена ризика	Препорука (6)*
Атипична дуктална хиперплазија (*Atypical Ductal Hyperplasia*, енгл. ADH)	а) нискоградусна интрадуктална пролиферација (=<2 mm екстензивности, са хистолошким, као и имунофенотипским карактеристикама нискоградусног DCIS) б) диференцијална дијагноза између ADH и DCIS се поставља на основу димензија лезије в) ADH може да представља периферни део DCIS г) димензије, бројност и мултифокалност лезија повећава вероватноћу малигне природе	- хируршка ексцизија
Равна епителијелна атипија (*Flat epithelial atypia*, енгл. FEA)	а) незнатно повећан ризик за настанак карцинома (1–2 пута) б) лезије детектоване поред FEA након CNB, најчешће укључују ADH и нискоградусни DCIS, ређе инвазивни карцином	- VAB након CNB - учестало праћење након VAB
Лобуларна неоплазија (Лобуларни карцином *in situ* – LCIS, атипична лобуларна неоплазија – ALH) (*Classical lobular neoplasia*, енгл. LN: LCIS/ALH)	а) некохезивне пролиферације са атипичним А и/или В епителним ћелијама са умереном нуклеарном атипијом у око 85% б) необлигатни прекурсор инвазивног карцинома в) 8–10 пута повећан ризик за настанак инвазивног карцинома у односу на општу популацију, са дугорочном кумулативном стопом од >20% у току 15 година	- VAB уколико је лезија радиолошки детектабилна - учестало праћење уколико не постоји дискордантност

		Напомена: варијанта LIN3, плеоморфни LCIS и флоридни LCIS су лезије B5a и захтевају хируршки третман
Папиларне лезије (*Papillary lesions*, енгл. PL)	а) хетерогена радиолошка слика интрадукталних папилома (солидне, цистичне, калцификоване лезије) б) Према WHO подела подразумева сл. ентитете: - папиломи (солитарни <2 mm, B2) - папиломи - папиломи са атипијом (ADH, LN) - папиломи са DCIS - папиломи у оквиру екстензивног DCIS (B5a) - солидни папиларни карцином (B5b)	- ексцизија већих лезија
Филодни тумор (*Phyllodes tumors*, енгл. PT)	а) према WHO, дефинисани су као: - бенигни фиброепителијални тумори (B3) - бенигни и *borderline* филодни тумори (B3) - малигни филодни тумор (B5b)	- хируршка ексцизија након CN
Комплексна скелрозирајућа лезија – Радијални ожиљак (*Complex sclerosing lesion*, енгл. CSL; *Radial scar*, енгл. RS)	а) централна зона лезије са спектром ожиљне промене, са једним или више дуктуса са облитеративном мастопатијом и стелатном конвергенцијом дуктуса б) RS *per se* представља бенигну промену, али удружен са атипијом (FEA, ADH, LN) подразумева даљи поступак према препорукама за лезије са атипијом	- VAB након CNB, уколико се лезија диферентује радиолошки

[*] Ниво доказа C, степен препорука IIa.

Имиџинг методе у посттерапијском праћењу пацијенткиња са карциномом дојке

ПРЕПОРУКЕ

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 (шест месеци) код млађих пацијенткиња са индиферентним налазом (BI-RADS 3), код пацијенткиња са биолошки агресивним тумором (G3, висок Ki 67, TN тумори и HER2 3+ тумори).

MRI дојки код пацијенткиња са инконклузивним мамографским/УЗ налазом (дензна дојка, изразито постирадијационо измењена дојка, екстензиван ожиљак).

MRI дојки код пацијенткиња које имају G3 патохистолошки налаз и лимфонодални статус са више од шест позитивних лимфних чворова, без обзира на налаз мамографије/УЗ, једном годишње.

Литература

1. Sardanelli F, Helbich TH, European Society of Breast Imaging (2012) Mammography: EUSOBI recommendations for women's information. Insights Imaging 3:7–10
2. Sardanelli F, Aase H, Álvarez M et al. (2016) Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland, and Turkey. Eur Radiol Nov 2 [Epub ahead of print]
3. Feig SA (2014) Screening mammography benefit controversies: sorting the evidence. Radiol Clin N Am 52:455–480
4. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group et al (2015) Breast Cancer Screening—viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 372:2353–2358
5. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA (2015) Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. BMJ 351:h4901
6. Kaplan HG, Malmgren JA, AtwoodMK, Calip GS (2015) Effect of treatment and mammography detection on breast cancer survival over time: 1990–2007. Cancer 121:2553–2561
7. Prummel MV, Muradali D, Shumak R et al (2016) Digital compared with screen-film mammography: measures of diagnostic accuracy among women screened in the Ontario breast screening program. Radiology 278:365–373
8. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. (2006) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. Available at: http://www.euref.org/europeanguidelines.Accessed on Sept 10, 2016
9. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMAworking group. Eur J Cancer 46:1296–1316
10. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition et al (2015) Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. Eur Radiol 25:3669–3678

11. Drossaert CHC, Boer H, Seydel ER (2002) Monitoring women's experiences during three rounds of breast cancer screening: results from a longitudinal study. J Med Screen 9:168–175
12. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas). Reston, Va, USA: American College of Radiology; 2013. At: http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS. Accessed on 9 Sept 2016.
13. Törnberg S, Kemetli L, Ascunce N et al (2010) Apooled analysis of interval cancer rates in six European countries. Eur J Cancer Prev 19:87–93
14. Carbonaro LA, Azzarone A, Paskeh BB et al (2014) Interval breast cancers: absolute and proportional incidence and blinded review in a community mammographic screening program. Eur J Radiol 83:e84–e91
15. Yaffe MJ, Mainprize JG (2011) Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. Radiology 258:98–105
16. Hauge IH, Pedersen K, Olerud HM, Hole EO, Hofvind S (2014) The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50–69 years is minimal. Acta Radiol 55:1174–1179
17. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K et al (2007) Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: a systematic review. Lancet Oncol 8:1129–1138
18. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW, EUROSCREEN Working Group (2014) European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 23:1159–1163
19. Semturs F, Sturm E, Gruber R, Helbich TH (2010) Physical aspects of different tomosynthesis systems. Radiologe 50:982–990
20. Diekmann F, Bick U (2011) Breast tomosynthesis. Semin Ultrasound CT MR 32:281–287
21. Kopans DB (2014) Digital breast tomosynthesis from concept to clinical care. AJR Am J Roentgenol 202:299–308
22. Skaane P, Bandos AI, Eben EB et al (2014) Two-view digital breast tomosynthesis screeningwith synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with fullfield digital mammographic images. Radiology 271:655–663
23. Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM et al. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. Insights Imaging. 2019; 10:76.
24. Philips J, Mihai G, Hassonjee SE et al. Comparative Dose of Contrast-Enhanced Spectral Mammography (CESM), Digital Mammography, and Digital Tomosynthesis. AJR 2018; 211: 839-846.
25. Evaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein. Note de cadrage. Haute Autorité de Santé, Paris, 2020. pp. 36
26. Perry H, Phillips J, Dialani V, Slanetz PJ, Fein-Zachary VJ, Karimova EJ, Mehta TS. Contrast Enhanced Mammography: A Systematic Guide to Interpretation and Reporting. AJR Am J Roentgenol 2019; 212: 222-231.
27. Sorin V, Sklair M. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography (CESM) for breast cancer screening. Quant Imaging Med Surg. 2019; 9(11): 1914-1917.
28. Lalji UC, Houben IP, Prevos R, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. Eur Radiol 2016; 26(12): 4371-4379.
29. Lewin J, Jochelson M. Contrast Enhanced Digital Mammography. White paper. Society of Breast Imaging, Reston, VA, 2017.
30. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, et al. for the European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with Language Review by Europa Donna—The European Breast Cancer Coalition. Mammography: An Update of the EUSOBI Recommendations on Information for Women. Insights Imaging 2017; 8: 11–18.

31. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, Sklair-Levy M. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts.AJR Am J Roentgenol 2018; 211: W267-W274.
32. Kim G, Phillips J, Cole E, Brook A, Mehta T, Slanetz P, Fishman MDC, Karimova E, Mehta R, Lotfi P, Resteghini N, Raj S, Dialani V. Comparison of Contrast-Enhanced Mammography With Conventional Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Pilot Study. J Am Coll Radiol 2019; 16: 1456-63.
33. Klang E, Krosser A, Amitai MM, et al. Utility of routine use of breast ultrasound following contrast-enhanced spectral mammography. Clin Radiol 2018;73(10):908.e11–908.e16.
34. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. Radiology 2021; 299: 36-48.
35. Berg WA, Leung JWT. Diagnostic Imaging: Breast. 3nd ed. Altona, Manitoba, Canada: Elsevier Science Health Science (2019))
36. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2008;299(18):2151–63.
37. Milošević Z. (urednik poglavlja), Nadrljanski M. Radiologija dojke. U: Radiologija. Urednici: Mašulović D, Stević R, Milošević Z, Sagić D. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, 2021; str. 203-8.
38. Milošević Z, Bogdanović-Stojanović D, Nadrljanski M. Radiološka dijagnostika oboljenja dojki i interventne procedure. U: Rak dojke. Urednici: Džodić R, Nešković-Konstantinović Z, Gudurić B. Zavod za udžbenike, Beograd, 2014; str. 69-99.
39. American Society of Breast Surgeons (ASBS). Consensus guideline on diagnostic and screening magnetic resonance imaging of the breast. Columbia, MD: ASBS; June 22, 2017.
40. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer. 2013; 109(6): 1528-36.
41. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. Journal of the National Cancer Institute. 2013; 105(5): 32-333.
42. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta- analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(19): 3248-3258.
43. Lehman CD. Clinical indications: what is the evidence? Eur J Radiol. 2012;81 Suppl 1:S82-84
44. Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, Pinna A, Cottu P, Houssami N. Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. Br J Surg. 2015; 102(8): 883-93.
45. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 2008; 18:1307–18.
46. Chevrier MC, David J, Khoury ME, Lalonde L, Labelle M, Trop I. Breast Biopsies Under Magnetic Resonance Imaging Guidance: Challenges of an Essential but Imperfect Technique. Curr Probl Diagn Radiol. 2016; 45(3): 193-204.
47. Berger N, Luparia A, Di Leo G, et al. Diagnostic Performance of MRI Versus Galactography in Women With Pathologic Nipple Discharge: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR. American journal of roentgenology. 2017; 209(2): 465-71.
48. American College of Radiology. ACR Practice Parameter for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast 2018 (Resolution 34).
49. Baltzer P, Mann RM, Iima M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast – a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. Eur Radiol. 2020; 30: 1436-50.
50. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. Radiology. 2017;283(2):361-70.
51. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer

Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR - Journal of the American College of Radiology. JACR, 2018; 15(3): 408-14.
52. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer Screening in the United States, 2019: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. Ca Cancer J Clin. 2019; 69: 184-210.
53. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea M-KM, et al. Triple-Modality Screening Trial for Familial Breast Cancer Underlines the Importance of Magnetic Resonance Imaging and Questions the Role of Mammography and Ultrasound Regardless of Patient Mutation Status, Age, and Breast Density. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(10):1128-35.
54. Lee CS, Monticciolo DL, Moy L. Screening Guidelines Update for Average-Risk and High-Risk Women. American Journal of Roentgenology AJR. 2020; 214: 316-23.
55. Schacht DV, Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H. Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. AJR Am J Roentgenol. 2014; 202(2): 289-92.
56. Weinstock C, Campassi C, Goloubeva O, Wooten K, Kesmodel S, Bellevance E, et al. Breast magnetic resonance imaging (MRI) surveillance in breast cancer survivors. Springerplus. 2015; 4:459.
57. Cho N, Han W, Han BK, Bae MS, Ko ES, Nam SJ, et al. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. JAMA Oncol. 2017.
58. Dialani V, Tseng I, Slanetz PJ, et al. Potential role of abbreviated MRI for breast cancer screening in an academic medical center. Breast J. 2019; 25(4): 604-11.
59. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection—a novel approach to breast cancer screening with MRI. Journal of Clinical Oncology. 2014; 32(22): 2304-10.
60. Hernández ML, Osorio S, Florez K, Ospino A, Díaz GM. Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature. Eur J of Radiol Open. Vol. 8, 2021: 100307.
61. Abbreviated Breast MRI and Digital Tomosynthesis Mammography in Screening Women with Dense Breasts. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02933489
62. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. Radiology. 2019; 292: 520-536.
63. Bianchi S, Caini S, Renne G, et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy. Breast 2011; 20(3): 264–70.
64. Momenimovahed Z, Taheri, Tiznobaik A. Do the fertility drugs increase the risk of cancer? A review study. Front Endocrinol 1−13, 2019
64. O'Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. Clin Radiol. 2010; 65(4): 259–70.
65. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. Cancer. 2007; 109(3): 487–95.
66. Carballo MM, Munoz-Nunez I, Martin-Diaz M, Lignini L, Bueno-Cavanillas A, Khan KS. Shared decision making in breast cancer treatment guidelines: Development of a quality assessment tool and a systemic review. Health Expectations. 2020; 23: 1045-64.
67. Rageth CJ, O'Flynn EA, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Research and Treatment. 2019; 174: 279-96.
68. Preibsch H, Wanner LK, Staebler A, Hahn M, Siegman-Luz KC. Malignancy rates of B3-lesions in breast magnetic resonance imaging – do all lesions have to be excised? BMC Med Imaging. 2018; 18: 27.

5. ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ РАКА ДОЈКЕ

Обавезна преоперативна дијагностика

Дијагностика сваке лезије у дојци која је суспектна на карцином подразумева:

- Анамнезу, која обавезно обухвата личну и породичну историју болести, са посебним освртом на постојање рака дојке и јајника, као и менопаузални статус пацијента (по потреби измерити нивое серумског естрадиола и фоликуло-стимулишућег хормона)
- Комплетан физикални преглед који подразумева инспекцију и бимануелну палпацију дојке и регионалних лимфатика, са одређивањем постојања инфилтрације коже, локализације тумора у дојци, величине тумора у милиметрима, и статуса лимфних нодуса аксиларних и супраклавикуларних јама, као и навођењем клиничког закључка, односно радне дијагнозе.
- Ултразвучни преглед дојки и регионалних лимфатика (локализације тумора у дојци, величине тумора у милиметрима, и статуса лимфних нодуса аксиларне, супраклавикуларне и инфраклавикуларне јаме) код свих пацијената, уз навођење ултразвучне дијагнозе и BI-RADS класификације.
- Обострану мамографију код жена старости изнад 40 година, док се код жена од 30 до 40 година живота, на препоруку радиолога и на основу густине ткива дојке, може урадити мамографија и/или MR мамографија
- Индикације за преоперативну MR мамографију:
  - BRCA штетне мутације (ниво доказа A, степен препорука I)
  - лобуларни тип рака дојке (A,I);
  - дензне дојке (B,II);
  - сумња на мултифокалне/мултицентричне туморе (A,I);
  - значајна дискрепанца између клиничког и радиолошких налаза (C,II);
  - пре започињања неоадјувантне системске терапије (NAT), као и за евалуацију одговора на NAT у случају да се планира поштедна хирургија (B, I);
  - претходни радиолошки налази неконклузивни или контрадикторни (нпр. позитивна аксила са окултним тумором дојке) (C, I);
  - у случају претходно уграђених имплантанта у дојкама (опционо) [1].
- *Core* биопсију тумора дојке са одређивањем хистолошког типа и градуса тумора, рецепторског (ER, PR, HER2) и Ki67 статуса
- FNAC или CNB клинички и/или радиолошки суспектних лимфних чворова (LČ). У случају дискрепанце налаза, поновити CNB, увек ултразвучно или стереотактично вођено. Након два неуспешна покушаја, препоручује се отворена хируршка биопсија. (У случајевима када се има >10% дискрепанце дијагностичких налаза обавезна је поновна едукација!)

У случају мултифокалних или мултицентричних тумора препоручује се MR мамографија, а обавезна је биопсија свих описаних промена (A,I). Уколико за то нема техничких могућности (недоступност MR вођене биопсије, немогућност биопсије из

других разлога), одлука се доноси тимски (мултидисциплинарни тим или тимови дијагностичара и хирурга).

Процена постојања удаљених метастаза (кости, јетра, плућа и неуролошко испитивање) није потребна код свих пацијената јер су асимптоматске метастазе ретке, те нема користи за пацијента од свеобухватних лабораторијских испитивања (укључујући и тумор маркере) [2], као и радиолошког стажирања (C,III), сем ако постоји високо туморско оптерећење, биолошки агресиван тумор или постоје симптоми сугестивни на метастатску болест.

Сви пацијенти пре започињања било какве терапије морају проћи онколошки Конзилијум за дојку.

Компјутеризована томографија (CT) грудног коша, CT/UZ/MRI абдомена и сцинтиграм костију се не користе рутински, али се могу размотрити код нодус-позитивних тумора, тумора преко 5 cm, неповољних биолошких маркера или клиничких симптома, лабораторијских налаза који упућују на постојање метастаза (C,I).

PET/CT може бити од помоћи када су друге радиолошке методе неконклузивне (C,I), а такође може бити од користи за високоризичне пацијенте (C,II). Код процене локорегионалног стадијума нема значаја због ниске сензитивности.

Код пацијената где се планира NAT са антрациклинима и HER2 блокаторима неопходна је процена функције срца помоћу ултразвука (A,I).

Постоји више нових радиолошких дијагностичких метода, како за скрининг тако и за дијагностику, као што су 3D-мамографија, томосинтеза, 3D-ултразвук, еластографија, спектрална мамографија, али се рутински још увек не примењују, мада могу помоћи у дијагностици дензних дојки.

Стадијум болести се одређује на основу TNM класификације предложене од стране AJCC *(American Joint Committee on Cancer)* [3]. Седма верзија је била чисто анатомска, користила је величину тумора (T), захваћеност LČ аксиле (N) и постојање удаљених метастаза (M), и била је базирана на клиничким и патохистолошким налазима. Биологија тумора, односно одређивање биолошких прогностичких маркера (ER, PR, HER2 и Ki67) објаснили су зашто исти стадијуми болести могу имати различите исходе лечења. Најновија 8. верзија TNM класификације обухвата и молекуларне маркере, а тиме прецизније процењује прогнозу болести [4, 5].

ПРЕПОРУКЕ

Радиолошко снимање дојке подразумева билатералну мамографију код жена старости >40 година живота, као и ултразвук дојки и регионалних лимфатика у свим случајевима (A,I).

Магнет дојки се препоручује у случајевима дискрепанце налаза након стандардних радиолошких евалуација дојке, и у неким специфичним случајевима (A,I).

Патохистолошка потврда подразумева хистолошки налаз из примарног тумора дојке,

цитологију и/или хистологију аксиларних чворова ако постоји сумња на метастазу (A,I).

Патохистолошки налаз треба да обухвата хистолошки тип, степен диферентованости (градус) тумора, ER, PR, HER2 и пролиферативни маркер Ki67 (A,I). Туморе треба груписати у сурогат интринцичне подтипове на основу претходних података (A,I).

Генетско саветовање и тестирање на BRCA1 и BRCA2 мутације треба да буде доступно пацијентима са високим ризиком (B,I).

Лечење

Лечење пацијената са раком дојке у за то специјализованим центрима, институтима за онкологију, клиникама или одељењима где се лечи велики број пацијената (најмање 150 нових пацијената са раком дојке/годишње), доприноси бољим исходима лечења у смислу преживљавања без знакова болести (DFS – *disease-free survival*), укупног преживљавања (OS – *overall survival*), али и бољем квалитету живота (QoL – *quality of life*) и због тога су за сваку препоруку (C,I).

Такви центри за дојку би требало да буду сертификовани од стране акредитационог тела (C,I). Такав начин лечења пацијената са раком дојке је препорука и Европског парламента и Европске комисије [6, 7].

ПРЕПОРУКЕ

Рак дојке треба лечити у специјализованим центрима за дојку. Одлуке о начину лечења доносе чланови мултидисциплинарног тима. МДТ треба да обухвата најмање интернистичног онколога, хирурга, радиолога, радиотерапеута, патолога и сестре који се баве лечењем рака дојке (C,I).

Центар треба да има пластичног хирурга, психолога, психотерапеута, физијатра, физиотерапеута и генетичара или да има опцију за консултацију и упућивање код тих лекара, када је то потребно (C,I).

Пожељно је имати посебно обучену сестру (навигатор) за праћење пацијената у склопу мултидисциплинарног лечења (C,II).

Обавеза информисања пацијента и укључивање у доношење одлука

Саопштавање дијагнозе рака дојке увек доводи до одређеног нивоа стреса и страха, и те реакције се разликују од пацијента до пацијента, захтевајући индивидуални приступ. Саопштавање информација мора да буде континуирано, с обзиром да се информације често забораве. Најбоље их је саопштавати усмено, али и у писаној форми, дајући пацијенту довољно времена да их схвати, а потом се сложи са планом лечења.

Оснажити пацијенте преко удружења пацијената едукацијом која би била неформална, али са уверењем које им омогућава едукацију (едукација пацијената од самих, претходно едукованих пацијената).

ПРЕПОРУКЕ

Саопштавање дијагнозе и плана лечења треба учинити у више наврата усмено, али и у писаној форми на начин који ће пацијент најбоље разумети, индивидуално прилагођен свакоме посебно (C,I).

Потребно је користити информаторе за пацијенте, брошуре, веб-сајтове или друге постојеће изворе информација оријентисане ка пацијентима (C,I).

Пацијенти треба да буду активно укључени у доношење свих одлука (C,I).

Оснаживање пацијената кроз удружења у форми неформалног едуковања одраслих (едукација пацијената за едукаторе) (C,II).

Начин лечења рака дојке може бити локалног карактера, као што су хирургија и радиотерапија, системска (хемиотерапија, хормонотерапија, молекуларна циљана терапија) и супортивна. Избор одређене терапије и редослед истих зависи од прогностичких маркера као што су ER, PR, HER2 и Ki67 статус, али и одобрених геномских тестова.

Посебна пажња треба да се посвети лечењу код младих жена у смислу очувања фертилитета обавезно пре започињања било које системске терапије. Поред тога треба обратити пажњу да не буду „претретиране" због млађе животне добе, као што треба обратити пажњу на „старије" да не буду подтретиране само због животне доби. Доб живота сама по себи не може бити одлучујући критеријум за избор терапије [8–10]).

Препорука минимума обраде преоперативно или пре системске терапије је комплетна крвна слика, тестови јетрене и реналне функције, ниво калцијума, алкална фосфатаза (C,I).

ПРЕПОРУКЕ

Лечење треба да буде засновано на: локализацији и величини тумора (највећи дијаметар), броју туморских фокуса (мулти-фокални и мулти-центрични са екстензијом тумора), захваћености лимфних чворова (број одстрањених/број захваћених), биологији тумора (патохистолошки маркери, биомаркери, експресија штетних гена), као и животној доби са перформанс статусом и избору пацијента (C,I).

Животна доб се разматра заједно са другим прогностичким маркерима, али сама по себи не може бити разлог препоруке или непрописивања одређене терапије (C,I).

Код млађих пременопаузалних жена по жељи пацијенткиња треба предочити могућности очувања фертилитета пре започињања системске терапије (C,I).

Хируршко лечење рака дојке

Циљ хирургије је да обезбеди адекватну локорегионалну контролу болести и локорегионално стажирање. Поред клиничког стажирања потребно је узети у обзир и биолошке карактеристике тумора у одабиру адекватног хируршког лечења.

За хируршко лечење раног карцинома дојке се препоручују поштедне операције дојке (BCT – *breast conserving treatment*). У последњих тридесетак година хирургија дојке постаје све конзервативнија, тако да поштедне операције чине 70–80% свих операција. Усвојен је концепт „минимално ефективне хирургије" уместо „максимално толерабилне". Такође, поштедне операције немају смисла без адекватно постигнутог козметског ефекта. Квалитет живота пацијента се мора узети у обзир, као и информисано мишљење пацијента при одабиру типа операције (поштедна *vs* ампутациона).

За локално узнапредовалу болест, HER2 позитивне и троструко негативне туморе преко 20 mm и/или позитивну аксилу, увек треба претходно размотрити могућност преоперативне/неоадјувантне системске терапије (NAT) (B,I).

Наше препоруке су дате на основу раније донетог Националног водича за рак дојке Србије [11], 4. Консензус конференције о раку дојке Мађарске у склопу Прве централно-источноевропске Консензус конференције о раку дојке [12], као и најновијих интернационалних студија и препорука [13–20].

Индикације за поштедне операције дојке

- Клинички стадијум I и II рака дојке
- Величина унифокалног тумора T1-T2, опционо T3 код оптималног односа величине дојке/величине и локализације тумора, оптимална могућност ексцизије.
- Опције онкопластичне хирургије се требају узети у обзир када конвеционална поштедна хирургија није могућа.
- Увек узети у обзир жељу пацијента!
- Поштедна операција се може урадити и након NAT. Један од циљева NAT је редукција величине примарног тумора *(downsizing)*, а тиме омогућујемо да пацијент постане кандидат за поштедну операцију (видети поглавље о Примарној системској терапији рака дојке).
- Статус лимфних чворова: N0, N1, без удаљених метастаза: M0 (могућ изузетак – олигометастазе).
- Да постоји одговарајућа и доступна радиотерапија која је прихваћена од стране пацијента као обавезан део третмана након адекватног информисања.
- Да постоји адекватна опрема и квалификовани радиолози за потребу преоперативне маркације, интраоперативне специмен радиографије/мамографије или ултразвучног прегледа.

Контраиндикације за поштедну операцију

- Неповољан однос величине тумора у односу на величину дојке, који не омогућује адекватан онколошко козметски исход чак и уз примену онкопластичних процедура.
- Локални рецидив или нови примарни тумор након претходне поштедне операције ако није могућа поновна радиотерапија *(salvage mastectomy)*. Поновљена BCT са парцијалном или ирадијацијом целе дојке може бити алтернатива мастектомији у селектованим случајевима [21].
- Екстензивни и/или мултицентрични дуктални карцином *in situ* (DCIS) са инвазивним тумором (видети поглавље за *in situ* карциноме и Посебна разматрања за извођење поштедних операција дојке)
- Маститис карциноматоза
- Мултипле малигне лезије (>2 тумора у различитим квадрантима) (видети Посебна разматрања за извођење поштедних операција дојке)
- Тумор у претходно озраченој регији, а није могућа даља зрачна терапија
- Трудноћа (видети поглавље Рак дојке код трудница)

Релативне контраиндикације за поштедну операцију дојке (могуће радити у одређеним околностима)

- Мултифокални или мултицентрични тумори (видети поглавље Посебна разматрања за извођење поштедних операција дојке) [22].
- Тумори већи од 50 mm (или NAT – *downsizing* или онкопластичне процедуре под условом да се може постићи адекватан онколошки/козметски ефекат).
- Тумор непосредно испод NAC *(nipple-areolar complex)* дојке, одговарајуће величине – тзв. *cone* ресекција је могућа са поштедом NAC (видети поглавље Посебна разматрања за извођење поштедних операција дојке); потребна је интраоперативна, *frozen section* биопсија како би се искључила захваћеност коже, односно дукталног система.
- Штетне BRCA мутације (видети и поглавље Јувенилни рак дојке). Пацијенти са раком дојке и штетном BRCA мутацијом имају повећан ризик од појаве новог карцинома у истој дојци, али и за појаву рака у контралатералној. Поштедна операција је могућа, мада се сви фактори ризика морају узети у обзир. Ампутација није прерогатив за овакве пацијенте, али ипак носи највећи бенефит код младих жена. Ризици се морају адекватно предочити, а одлука пацијента је неопходна у одабиру одговарајућег хируршког третмана. Ампутациона хирургија уз превентивну мастектомију и контралатералне дојке са непосредном или одложеном реконструкцијом је такође избор лечења [23].

Посебна разматрања за извођење поштедних операција дојке

Показатељи успешности поштедних операција рака дојке су проценат локалних рецидива (<10% у 10 година праћења) и козметски ефекат. Избор између поштедне и ампутационе хирургије захтева посебну пажњу код мултифокалних (MF) или мултицентричних (MC) тумора дојке. Код MF постоје најмање два фокуса

инвазивног и/или *in situ* (DCIS) тумора у истом квадранту, раздвојени очуваним „нормалним” ткивом дојке, док се код МС фокуси налазе у различитим квадрантима (више од 4 cm удаљености). Са хируршке тачке гледишта ово је важно јер MF тумор обично можемо уклонити из једног реза, док је за МС често потребно више.

Онкопластичне процедуре су од велике помоћи у оваквим случајевима, уз адекватно искуство хирурга и прецизне дијагностичке технике локализације фокуса тумора. Основна процедура је уклањање свих фокуса тумора са интактном ресекционом маргином, наравно ако то дозвољава величина саме дојке. Новија испитивања иду и у правцу озрачивања лежишта тумора код MF или МС тумора када постоји индикација. Магнетна резонанца дојки је од велике помоћи и потребна је у овим случајевима. Циљ је да се проценат локалних рецидива сведе на минимум, што би чинило овакве интервенције прихватљивим.

Поштедна операција MF и МС тумора никако није рутинска процедура. Све детектоване промене *imaging* техникама се морају верификовати биопсијама. У случајевима да биопсија није изводљива (нпр. MRI вођена биопсија није доступна, немогућност биопсије из других разлога), одлука се мора донети тимски (мултидисциплинарни тим, хирурзи и дијагностичари заједно). За сада постоје само лимитирани подаци о исходима оваквих операција [24].

Поштедне онкопластичне процедуре

Онкопластичне процедуре уопштено комбинују онколошке хируршке технике са пластичним/реконструктивним техникама (редукције, пексије, релокације и/или репозиционирања преосталог ткива), са циљем да се омогући већи број поштедних операција, уз истовремено поштовање онколошких принципа и постизање оптималног козметског ефекта.

Онкопластичне процедуре дојке су препознате на *St. Gallen* Консензус конференцији 2009. године [25]. Ове процедуре захтевају посебне вештине хирурга, као и одговарајуће искуство, што омогућава изузетне резултате [26], као и уклањање од 20 до 50% ткива дојке. Подразумева се да неке технике захтевају непосредну или одложену контралатералну симетрализацију. Овакве обимне ресекције ткива даље редукују проценат захваћености ресекционих маргина, компликације су сличне онима код класичних поштедних операција, тако да не продужавају време за мултидисциплинарно лечење, нити компликују праћење. Ипак, овакве интервенције често захтевају дуже трајање операције.

Посебну важност код онкопластичних процедура има маркација лежишта тумора (титанијумски клипсеви), не само због планирања радиотерапије, већ и због евентуалних потреба за реексцизијом. Успешност класичних поштедних операција и оних онкопластичних је упоредива у односу на мастектомије; додуше, и у овом пољу имамо тек лимитиране податке о дуготрајном праћењу [27–29].

Упркос чињеници да су поштедне операције све више прихваћене, све већи број пацијенткиња се опредељује за билатералну мастектомију када оболе од унилатералног рака дојке, позивајући се на ризик од добијања рака друге дојке [30].

Овакве ситуације се морају пренебрегнути и пацијентима предочити резултати поштедних операција у смислу чак бољег преживљавања у односу на ампутације [31–33].

Класична мастектомија и онкопластичне мастектомије

Поред обичне мастектомије или ампутације дојке постоји и класична супкутана мастектомија/*skin-sparing mastectomy* (SSM) која подразумева очување кожног покривача дојке са ексцизијом брадавице и ареоле (*nipple areolar complex* – NAC) са непосредном или одложеном реконструкцијом. Оваква мастектомија се препоручује код екстензивних DCIS-а, инвазивних тумора који не инфилтришу кожу, као и код неких централно положених тумора. Супкутана мастектомија са очувањем NAC/*nipple-sparing mastectomy* (NSM), комплетни кожни покривач дојке је сачуван заједно са брадавицом и ареолом, док је код супкутане мастектомије са конзервацијом ареоле/*areola-sparing mastectomy* (ASM), сама брадавица уклоњена са исподлежећим каналићима и жлезданим ткивом.

Маркација ретромамиларног дела је неопходна за потребну патохистолошку обраду, док је интраоперативна *ex tempore* дијагностика или постоперативна хистолошка обрада ретромамиларног простора обавезни део оперативног плана. Ако се потврди малигнитет на *ex tempore* или одложеном, постоперативном хистолошком налазу, ексцизија NAC је мандаторна, а иста се може извести и у условима дневне болнице.

Индикације за NSM су се последњих година проширили и еквивалентне су са SSM, али пружају много бољи козметски ефекат. SSM/ASM/NSM се данас не могу поредити са ранијим супкутаним мастектомијама, које су остављале значајнију количину ткива дојке [34].

Реконструкција дојке

Без обзира на све већи проценат поштедних операција, мастектомије још увек представљају опцију код значајног броја пацијенткиња. У тим случајевима свим пацијентима је неопходно дати усмену и писану информацију о могућностима реконструкције пре хируршког лечења. Треба размотрити све могућности, индикације и контраиндикације (нпр. инфламаторни рак дојке) за реконструктивну хирургију, као и оптимално време извођења исте од стране мултидисциплиарног тима (онколошка комисија са хирургом онкопластичарем или специјалистом реконструктивне хирургије) заједно са пацијентом.

Када се реконструкција индикује, потребно је направити план сарадње онколошког и пластичног хирурга уколико не постоји онкопластични хирург обучен за реконструктивну хирургију дојки. Реконструкција дојке може бити непосредна – у истом акту са хирургијом тумора дојке, а може бити и одложена.

Онколошки исходи реконструктивних операција, непосредне или одложене реконструкције, SSM, ASM, NSM су слични исходима класичне мастектомије [35]. Њих је званично прихватила и одобрила *St. Gallen* Консензус конференција 2013. године [36]. Супкутане мастектомије треба изводити само у случајевима када постоји

план за непосредну или непосредно одложену реконструкцију дојке. Реконструкција дојке није апсолутна индикација за хирургију, али представља есенцијални део лечења рака дојке у смислу побољшања квалитета живота кроз психичку рехабилитацију и осећај целине тела *(body image)* [37].

Нема доказа да реконструисана дојка утиче на одлагање других видова онколошког третмана, не отежава дијагностику локалних рецидива, нити омета праћење болести, па тако не утиче на исход лечења. Није оправдана честа изјава хирурга да треба сачекати годину-две пре реконструкције, иако неке жене ипак неће хтети реконструкцију.

Избор хируршке технике за реконструкцију је одговорност онколошког, односно реконструктивног хирурга, уз разматрање сваког посебног случаја узимајући у обзир очекивања пацијента, а зависи од:

- Конституције пацијента (BMI), односно величине дојке
- Коморбидитета (дијабетес) и животног стила (пушење)
- Типа мастектомије (SSM, NSM)
- Квантитета и квалитета преосталог ткива
- Плана онколошког третмана (хемиотерапија, зрачна терапија)
- Перформанс статуса пацијента
- Искуства хирурга.

У односу на време извођења, реконструкције могу бити:

- Непосредне, када се изводе у исто време са хирургијом рака дојке
- Непосредно-одложене, када се након SSM, ASM, NSM постави експандер суб- или супрапекторално, док се заврше адјувантни третмани, након чега се исти замени силиконским имплантом или аутологним ткивом
- Одложена, када се реконструкција ради више месеци или година након хируршког и адјувантног лечења.

Прве две реконструкције последњих година постају све више коришћене с обзиром на значајно бољи козметски, психолошки и економски ефекат у односу на одложене [38]. Реконструкција волумена се може постићи аутологним ткивом у виду слободних или петељкастих флапова (TRAM, DIEP, LD), као и локалним флаповима или имплантима (експандери, силиконски флапови).

Када се планира адјувантна зрачна терапија и реконструкција имплантима тада треба користити непосредну одложену реконструкцију експандером због могућих компликација у виду капсуларних контрактура, фиброзе, продуженог стварања веће количине серома, асептичне некрозе коже. Импланти се постављају након консолидације ткива и то најмање шест месеци након завршене зрачне терапије (тзв. хибридне реконструкције). Реконструкција силиконским имплантима може захтевати коришћење различитих синтетских биолошких материјала *(mesh, acellular dermal*

matrix) за стабилност и јачање доњег пола дојке, нарочито код препекторално положених импланата где су неопходни [39].

Зрачна терапија такође делује негативно на аутологне флапове (*shrinkage* – скупљање флапа) мада је мање осетљива, док су подаци често и контрадикторни [40]. За реконструкције праћене зрачном терапијом не постоје установљени и опште прихваћени стандарди.

Хируршке ресекционе маргине

Ове маргине су детерминанте за појаву локалних рецидива, а дефинише их патолог као растојање од ивице рака дојке до ивице ресекције специмена. У случају „захваћене" маргине, малигне ћелије присутне на рубу ресекције, индикована је реексцизија као додатна хируршка интервенција у за то одговарајућим случајевима. Ове додатне интервенције имају утицаја на даљи третман, а тиме истичу важност одређивања оптималне ресекционе маргине за обезбеђење оптималног онколошког лечења, смањење морбидитета од хирургије и потенцијално одлагање планиране адјувантне терапије. Захтев за широке ресекционе маргине би често доводио до додатне хирургије, која би могла бити беспотребна, а преуске би могле довести до већег процента појаве локалних рецидива.

Прегледом литературе нису нађене контролисане рандомизиране студије нити контролисане нерандомизиране студије са најмање 100 пацијената и праћењем од пет година [41–46].

Онколошки прихватљива ресекциона маргина је она где на патохистолошком налазу на истима нема малигних ћелија (без туморских ћелија на тинтом обележеној ресекционој маргини). Ова препорука је прихватљива и у случајевима постојања мултифокалних /мултицентричних тумора *(St. Gallen Consensus Conference of 2019)* [16].

Шире од описаних маргина нису оправдане ни код:

- млађих пацијената <40 година
- присуства екстензивне интрадукталне компоненте
- инвазивног лобуларног карцинома или тумора са неповољним биолошким параметрима.

Што се тиче DCIS-а, препорука за ширину ресекционе маргине је 2 mm, како од стране европског ESMO *(European Society of Medical Oncology)* [17] тако и америчког NCCN *(National Comprehensive Cancer Network)* [20].

Интраоперативна специмен радио/мамографија, *ex tempore* анализа и/или ултразвук се могу користити у постизању интактне ресекционе маргине. Такође, прецизна оријентација узорка је мандаторна (нпр: латерална, медијална, супериорна) било бојом, концем или титанијумским клипсевима. Маркирање лежишта тумора је од есенцијалне важности са титанијумским клипсевима, и то свих зидова, са четири до седам клипсева.

Извештај патолога мора садржати информације о ивицама ресекције, како макроскопски тако и микроскопски. У случају да је маргина позитивна, локализација, природа (инвазивни, односно *in situ* тумор) и дужина захваћености у милиметрима треба бити описана. Важно је да постоји компарација преоперативних и интраоперативних имиџинга са патохистолошким извештајем.

Реексцизија је неопходна у случајевима позитивне једне или више маргина. Прецизна маркација реексцидираног материјала је иста као и за специмен, а извештај патолога такође треба да садржи претходно описане детаље. У случајевима код поштедних операција где се реексцизијом не могу добити негативне маргине, или је даља реексцизија немогућа, препоручује се мастектомија.

У случајевима када је DCIS са маргином мањом од 2 mm (више од 0 mm, а мање од 2 mm) потребно је проценити како бенефит тако и ризик од даље реексцизије или мастектомије, а у циљу да се минимализује могућност појаве локалног рецидива. Такође треба узети у обзир жеље пацијента, коморбидитете, карактеристике тумора, али и размотрити могућност коришћења радиотерапије.

У случајевима захваћености фасцијалне границе ка мишићима, а када је уклоњена и сама фасција грудног мишића (што је неопходно документовати у опису операције), поновна ексцизија није потребна, већ се препоручује зрачна терапија лежишта тумора.

Уколико су на ресекционој маргини описане лобуларне неоплазије (раније LCIS), то није индикација за реексцизију. Плеоморфна и флоридна варијанта лобуларне неоплазије, због лоше прогнозе, ипак захтева реексцизију ако је потврђена на ресекционој маргини [47].

Сви центри који се баве хирургијом дојке морају редовно регистровати и контролисати проценат локалних рецидива након третмана.

Хирургија непалпабилних тумора

Напалпабилни тумори увек захтевају преоперативну и/или интраоперативну маркацију. Најчешће коришћене методе су маркација жицом, тзв. *hook wire* или радиовођена локализација, ROLL – *radioguided occult lesion localization*, мада постоје и друге методе као што су маркација карбоном или другим бојама, радиоактивно семе, интраоперативни SLNB. Све методе имају своје предности и недостатке. ROLL се показала као прецизнија метода са бољим козметским ефектом, а истовремено омогућава и биопсију лимфног чвора стражара (*sentinel lymph node biopsy*, SLNB; SNOLL) код непалпабилних малигних или сумњиво малигних промена, ако се таквим докажу [48]. Супротно томе, маркација жицом је погоднија за обележавање микрокалцификација, *in situ* промена, *radial scar* и комплексних склерозирајућих лезија, где се не планира SLNB [49, 50]. Слично као и код палпабилних тумора лежиште се мора обележити клипсевима, специмен се такође обележава због адекватне оријентације. Специмен мамографија, радиографија или УЗ су обавезни део хирургије непалпабилних промена и неопходни су за процену адекватног уклањања лезије из дојке и у процени ресекционих маргина. Метода коју ћемо

користити зависи од природе промене, техничке опремљености установе, као и искуства радиолога, хирурга и патолога.

Хирургија редукције ризика

Профиласктичка билатерална мастектомија са реконструкцијом је индикована код жена са високим ризиком за рак дојке (носиоци штетних мутација одређених гена, претходна зрачна терапија због лимфома).

Панел експерата *St. Gallen* Консензус конференције 2021. године донео је препоруку за профилактичку мастектомију код жена носилаца штетне мутације гена (BRCA1, BRCA2, TP53, и PALB2), а за штетне мутације мањег ризика праћење, мамографско и/или MR мамографија (BARD1, CHEK2, CDH1, STK11) [19].

Контралатерална профилактичка мастектомија код жена оболелих од карцинома дојке које носе штетну генетску мутацију је такође индикована. Просечан кумулативни ризик за рак дојке код носилаца штетних BRCA мутација до 80. године живота износи 83% (±7%) за BRCA1 и 76% (±13%) за BRCA2, али треба имати на уму да се карактеристично јавља у раној животној доби (<40. године живота) [51–53]. Билатерална профилактичка мастектомија смањује вероватноћу појаве рака дојке за 90 до 95%, али се до сада није доказало боље преживљавање код здравих носилаца BRCA1 и 2 штетне мутације (C,I) [54], док постоји значајно боље преживљавање код носилаца штетне мутације који већ имају унилатерални рак дојке [53].

Жене са штетним мутацијама морају бити информисане о разним могућим терапеутским опцијама, које подразумевају блиско праћење, психоонколошко саветовање, породични скрининг на штетне гене, промену стила живота, саветовање у вези са репродуктивним здрављем, хемопревенцију и профилактичку мастектомију, билатералну оофоректомију, пожељно у специјализованим центрима за лечење рака дојке [54, 55].

Најчешће се испитују BRCA мутације, међутим ако је присутна јасно позитивна породична анамнеза могу се тестирати и други гени (*Li-Fraumeni* синдром: p53 мутација; *Cowden*-ов синдром: PTEN мутација; ATM мутација; *Lynch*-ов синдром: MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PMS2, RAD51, BRIP1, PALB2, CHEK2 мутације; *Peutz-Jeghers*-ов синдром: STK11 мутација, CDH1).

Профилактичка мастектомија подразумева обичну, односно субкутану мастектомију: SSM, ASM, NSM (C,II). Тип мастектомије коју изводимо може зависити од карактеристике и жеље пацијента, величине дојке или других критеријума онкопластичне хирургије, са примарном или одложеном реконструкцијом експандером или силиконским имплантима (C,II).

Рутинско одређивање лимфног чвора стражара није индиковано!

Последњих година у САД, нешто мање у Европи, расте број жена оболелих од рака дојке које захтевају ампутациону хирургију, али и профилактичку мастектомију контралатералне здраве дојке, а нису носиоци штетних мутација. Бенефит од

профилактичке мастектомије у случајевима када нема штетних генетских мутација није доказана [53–55]. Саветовање тих пацијената у том смислу је есенцијално.

ПРЕПОРУКЕ

Поштедне операције дојки су метода избора код раног карцинома дојке и у комбинацији са онкопластичним процедурама код технички захтевнијих случајева у циљу постизања доброг онколошког исхода, као и одговарајућег козметског ефекта (A,I).

Хируршке маргине треба да су без малигних ћелија на бојом обележеној ивици, а >2 mm је пожељно за DCIS (A,I).

Реконструкција дојке треба бити препоручена и доступна свим пацијенткињама које се лече ампутационом хирургијом сходно индикацији или се саме опредељују за мастектомију (C,I).

Непосредна реконструкција након ампутационе хирургије је препорука за већину пацијената, сем код инфламаторног карцинома (C,I).

Контралатерална профилактичка мастектомија, у одсуству штетних мутација, није показала боље преживљавање. Штавише, показано је да су резултати поштедне операције рака дојке, праћене радиотерапијом, у смислу преживљавања бољи у односу на мастектомију (C,I).

Хирургија редукције ризика (профилактичка билатерална мастектомија са реконструкцијом) треба да буде понуђена свим пацијентима са штетном мутацијом BRCA1 и BRCA2 и онима које су имале зрачну терапију грудног коша у младости. Психосоцијална консултација је потребна, уз коју се мора предочити и опција интензивног праћења уместо хирургије (C,I).

Хирургија аксиле

Модерна хирургија аксиле постаје све мање екстензивна, али и на даље пружа информације о:

1. Статусу лимфних чворова аксиле, чиме усмерава одлуку о системској терапији као и адјувантну зрачну терапију
2. Доприноси комплетној хируршкој ресекцији болести
3. Омогућава дуготрајну локорегионалну контролу болести
4. Омогућава бољу процену прогнозе болести
5. Утицај дисекције аксиле на укупно преживљавање је упитан.

Дијагностика аксиле подразумева обавезну палпацију аксиле и аксиларни УЗ са FNAC *(fine needle aspiration citology)* и/или *core* биопсију код свих сумњивих случајева на метастазу у лимфним чворовима.

SLNB је стандард хирургије аксиле код cN0 карцинома дојке. Ова метода је поуздана и сигурна код пацијената са раним карциномом дојке [56, 57] и има мање нуспојава

него класична аксиларна дисекција (AD). Лимфедем се појављује и до 25% након дисекције, до 15% након само зрачне терапије и до 10% код SLNB [58, 59]. Индикације за AD су сужене захваљујући проспективним мултицентричним студијама, док је зрачна терапија аксиле постала прихватљива алтернатива у одређеним ситуацијама [60].

Мултидисциплинарни тим доноси одлуку о потреби и врсти даљег третмана, узимајући у обзир дефинитивни патохистолошки налаз SLN, тип хируршког лечења, биолошке особине тумора и став пацијента.

Технички гледано, SLNB се најчешће изводи заједно са операцијом примарног тумора дојке. Ако је примарни тумор већ одстрањен или дефинитивни хистолошки налаз говори о инвазивном или микроинвазивном тумору, SLNB се може урадити и у другом акту.

Методе обележавања SLN:

1. Витална боја
2. Радиоизотоп (колоидни албумин обележен са 99 mTc)
3. Флуоресцентна боја (*indocyanine green* – ICG)
4. Намагнетисане партикуле наноколоида које садрже гвожђе оксид (*superparamagnetic iron oxide*, SPIO; код нас познатији као Sentimag).

Проценат идентификације SLN изотопом је значајно већи у односу на обележавање бојом. SLNB дуплим контрастом *(double labelling)* је метода избора заједно са ICG и SPIO, где проценат идентификације износи до 97%, а лажно негативни налази и проценат локалних рецидива у аксили су прихватљиви (<10%) и због тога се сматрају стандардним процедурама [61, 62]. Успешност SLNB зависи од утренираности хируршког тима.

При SLNB, поред активних и обојених чворова, треба уклонити и оне који нису обојени и/или активни, али су сумњиви палпаторно или визуално и означити патологу као non-SLN.

У случају да се након обележавања не приказују активни нити обојени SLN, а клинички и радиолошки је аксила негативна, тада се може урадити *sampling* првог нивоа аксиле у смислу одстрањивања најмање четири лимфна чвора [63].

У случају приказа парастерналних SLN ексцизија истих је могућа, али се мора истаћи да резултат нема битнијег утицаја на даљу терапију, стога се рутинска дисекција тих чворова не може оправдати [64].

Што се тиче интра-мамарних лимфних чворова (*intra-mammary lymph nodes* – IMLNs) то су нодуси који су комплетно окружени са ткивом дојке, било масним или фиброгландуларним, а хистолошки се налази присуство терминалних дуктуло-лобуларних јединица у непосредној околини или друге пролиферативне промене (нпр. фиброцистична болест) [65].

Локализација IMLN може бити било где у дојци, мада је најчешће у спољњем горњем квадранту. Проценат доказаних IMLN се креће између 1–28% [66]. Клинички значај је до данас остао неразјашњен и контроверзан [65].

Седма едиција AJCC *(American Joint Committee on Cancer*, AJCC *staging system)*, изједначила је аксиларне и IMLN у стажирању, тј. сматрају их исто као да су аксиларни лимфни чворови. Пацијенти који имају хистолошки верификовани IMLN, изузев микрометастаза, сматрају се да су у другом стадијуму болести, са позитивним регионалним лимфним чворовима, иако су аксиларни лимфни чворови без метастаза. То значи да присуство метастазе у IMLN може променити стадијум болести на горе и утиче на одлуку о избору терапије [67].

По неким подацима MD *Anderson* Центра за рак, преживљавање без знакова болести (*disease-free survival*; DFS) и укупно преживљавање (*overall survival;* OS) су значајно различити код пацијената са раком дојке и захваћеним IMLN било да су изоловане или заједно са захваћеношћу аксиларних нодуса [66]. Други радови су нашли да су пацијенти са IMLN-захваћеним/AxLN негативним чворовима имали бољу прогнозу него IMLN негативни/AxLN позитивни [68].

Није до данас потпуно јасно да ли урадити аксиларну дисекцију у случајевима када је IMSLN метастатски, а SLN аксиле је негативан. Неке студије показују да захваћен IMLN са сигурношћу не предвиђа појаву аксиларних метастаза и да се одлука о типу хирургије аксиле доноси индивидуално за сваког пацијента. Њихова препорука је да се уради дисекција I нивоа аксиле у случајевима када је IMLN метастатски, а у аксили се не детектује SLN [69]. Ове студије тврде да хирургија аксиле треба да буде заснована на статусу SLN аксиле, што би значило да када је IMLN захваћен а аксиларни SLN се нађе и нема метастазу, тада би се могло одустати од дисекције аксиле [69, 70, 71].

Индикације за биопсију лимфног чвора стражара

- T1-T2 тумори
- Рак дојке код мушкараца
- Без клинички и/или радиолошки (УЗ) сумњивих лимфних чворова у аксили или у случају да их има а исти нису потврђени цитолошки/хистолошки (FNAC, *core* биопсија)
- У случају када се планира ампутациона хирургија код DCIS
- Након примарне/неоадјувантне системске терапије (NAT) у случају негативне аксиле пре започињања третмана.

SLNB у посебним случајевима:

- мултицентрични или мултифокални тумори
- тумори величине T3
- након претходне хирургије аксиле
- након аугментације дојке

- за време трудноће користећи нискодозни (≤10 MBq) изотоп (боја је контраиндикована у трудноћи!)
- након NAT у случајевима када дође до комплетне регресије болести (видети поглавље Неоадјувантна и адјувантна системска терапија – опште напомене).
- код жена >70 година живота са клинички негативном аксилом и луминал А туморима [72].

Контраиндикације за SLNB

- Инфламаторни рак дојке
- Метастаза у лимфном чвору доказана FNAC/*core* биопсијом
- T4 тумори

Три студије су у току, *Sentinel Node Versus Observation After Axillary Ultrasound* (SOUND, NCT02167490), *Intergroup-Sentinel-Mamma* (INSEMA) [73], и студија у којој су клинички нодус негативни пацијенти са раком дојке предвиђени за поштедну операцију: прва грана и за биопсију лимфног чвора стражара у односу на само праћење (BOOG 2013-08) [74], које процењују да ли пацијенти са негативним аксиларним нодусима на ултразвуку требају уопште хирургију аксиле. Резултати ће указати на саму потребу ултразвучног стажирања аксиле, и можда даље смањити потребу за аксиларном хирургијом код рака дојке са ултразвучно негативном аксилом.

ПРЕПОРУКЕ

SLNB је стандард за евалуацију аксиларног статуса код клинички негативне аксиле раног карцинома дојке (B,I).

Позитивни SLN са изолованим малигним ћелијама и микрометастазама не захтевају AD.

1–2 позитивна SLN са макрометастазама такође не захтевају аксиларну дисекцију ако се иста озрачи постоперативно, студија Z-0011 (B,I).

Озрачивање аксиле је валидна алтернатива за SLN позитивне пацијенте без обзира на тип операције дојки (B,I).

Дисекција аксиле

Дисекција аксиле подразумева најмање 10 прегледаних лимфних чворова нивоа I и II аксиле. Лимфни чворови (LČ) III нивоа аксиле се не дисекују рутински (сем када се ради о измењеним LČ), с обзиром да њихово уклањање не утиче значајно на укупно, нити на преживљавање без знакова болести.

Индикације за дисекцију аксиле

- Изводи се заједно са хирургијом дојке у случајевима када је преоперативно доказано постојање метастаза у лимфним чворовима (FNAC, core).

- Након SLNB, у случајевима када су захваћена до два SLN (макрометастазе), а нису испуњени критеријуми из студије Z-0011 (T1-T2, N0M0, клинички негативна аксила на физикалном и УЗ прегледу, да се планира поштедна операција дојке са постоперативном радиотерапијом целе дојке, до две макрометастазе у SLN без екстракапсуларне пропагације и предвиђеним системским третманом).
- Када се планира мастектомија са SLNB, а без планиране постоперативне радиотерапије (чак и ако само један SLN садржи макрометастазу).
- У случајевима када је FNAC/core потврдила метастатски измењене LČ, а након NAT клинички и УЗ налаз показује и даље измењене LČ.
- Када SLNB након NAT потврђује метастазу у LČ (мишљења су подељена када се ради о изолованим малигним ћелијама или микрометастази, може се размотрити озрачивање аксиле).
- У случају да не дође до обележавања ниједног SLN може се урадити тзв. „ограничена" аксиларна дисекција (limited axillary dissection) са уклањањем бар четири LČ из нивоа I аксиле.

Услови који морају бити испуњени су:

- хистолошки верификован тумор у дојци
- клинички и ултразвучно негативна аксила
- одсуство сумњиво увећаних LČ при операцији.

Када се може избећи аксиларна дисекција?

Код клинички и ултразвучно негативне аксиле, негативног FNAC/*core*, а резултат SLNB је pN0 (B,I):

- pN0(sn), нема метастазе у SLN/чворовима
- pN0(i +)(sn), у SLN се налазе само изоловане малигне ћелије
- pN1mi(sn), садржи само микрометастазу <2 mm [75]
- pN1a(sn), само 1 или 2 SLN садрже макрометастазе, испуњени критеријуми студије Z-0011 [76]
- када су метастатски LČ потврђени пре NAT, а након тога дође до потпуне регресије болести у аксили SLNB је ypN0(sn). Да би се избегао виши ниво лажно негативних резултата (FNR – false negative rate), треба одстранити најмање три SLN, обавезно користити обележавање дуплим контрастом. Ако се нађе мање од три SLN, а исти су негативни, AD се може заменити зрачењем аксиле [77]
- код cN0 када су 1–2 SLN метастатски измењени, AD се може заменити ирадијацијом аксиле [78].

Интраоперативна дијагностика лимфних чворова стражара

Индикације за интраоперативну процену статуса SLN се смањују са ограничавањем индикација за AD, а не само из разлога што захтевају дуже оперативно време, већ могу представљати и оптерећење за здравствени систем. Нови водичи све више промовишу алтернативно озрачивање аксиле тако да се AD све мање индикује (<10% пацијената).

Интраоперативна патохистолошка анализа лимфних чворова стражара је индикована:

- у свим ситуацијама када мења одлуку о опсегу хируршке интервенције,
- када се планира мастектомија без постоперативне зрачне терапије,
- након NAT када се морају прегледати најмање три SLN у ситуацији cN1-ycN0.

Хирургија локорегионалних рецидива

Рецидив након поштедне операције дојке

Број локалних рецидива након поштедних операција и следствене зрачне терапије је око 5% захваљујући и системској терапији [79]. Од ових пацијената око 6–7% ће бити иноперабилни [80, 81], док ће 5–10% имати истовремено и метастатску болест [82, 83]. Ако се постави дијагноза локалног рецидива *core* биопсијом, препорука је најчешће урадити мастектомију. Постоји могућност и непосредне реконструкције ако за то постоје услови у смислу вијабилне коже, могућности R0 ресекције, нарочито када се може урадити супкутана мастектомија уз очување NAC. У неким се случајевима може урадити поновна поштедна операција, према *St. Gallen* Консензус конференцији из 2021. године. Ипсилатерални локални рецидив се може лечити поштедном хирургијом и постоперативном зрачном терапијом, ако временски период од иницијалне операције то дозвољава. Фактори који дају предност поновљеној поштедној операцији су мали тумори, добре биолошке карактеристике тумора (луминал А), односно постоји могућност реирадијације дојке, као и могућност давања системске терапије [84, 85].

Посебно је важно одвојити категорију правог рецидива од новог примарног тумора. Критеријуми за диференцијацију та два су локализација рекурентног тумора у дојци, позитивна маргина при ексцизији примарног тумора и патохистолошке карактеристике тумора. Нови примарни тумори обично имају дужи период преживљавања без знакова болести, а рецидив често није у близини примарног тумора. Ипак, дужи период од последње терапије, тзв. TFI *(treatment free interval)* је најбољи прогностички фактор који уједно и указује на биолошке карактеристике рецидива [86, 87].

ПРЕПОРУКЕ

- Препоруке за поштедну операцију локалног рецидива након претходне поштедне хирургије рака дојке:
  - тумор мањи од 20 mm
  - солитарна лезија
  - могућност поновне зрачне терапије
  - захтев пацијента (тада објаснити да се може очекивати већи проценат локалних рецидива) (C,I).
- Препоруке за рецидив након ампутације дојке:

Рецидиви након ампутационе хирургије се ексцидирају за суфицијентним заштитним рубом уз евентуалну зрачну терапију.

- Препоруке за хирургију аксиле након ипсилатералног рецидива дојке:
  - у случају да је претходно рађена SLNB или AD са мање од 10 уклоњених LČ, а пацијент је cN0, индикована је поновна SLNB (дисекција ако је SLN са метастазом) или AD. У случају cN+ индикована је AD.
  - У случају раније AD (уклоњено више од 10 LČ), а аксила је cN0 тада се не препоручује било каква аксиларна хирургија. Случајеви cN+ захтевају експлорацију аксиле и уклањање преосталих LČ.
- Препоруке за хирургију аксиле након ипсилатералног рецидива аксиле:
  - AD након SLNB са експлорацијом нивоа III аксиле и интерпекторалних LČ
  - Експлорација аксиле након AD и уклањање рецидива – R0 ресекција

Рецидиви испод и изнад кључне кости се биоптирају по индикацији, док се препоручује зрачна или системска терапија.

Хирургија почетног рака дојке (*in situ* карциноми/неинвазивни/интрадуктални)

In situ карциноми дојке обухватају дуктални *in situ* карцином (DCIS) и Пагетову болест. DCIS се сматра необавезним прекурсором инвазивног рака дојке [88]. Према новој TNM класификацији, LCIS *(lobular carcinoma in situ)* више се не убраја у облигаторне прекурсоре инвазивног рака дојке без обзира на повећан релативни ризик (RR: 5,4–12) и не захтева ексцизију, нити се више користи назив LCIS, већ лобуларна неоплазија (LIN). Плеоморфни тип лобуларне неоплазије се понаша слично DCIS-у, па се тако и третира [89].

Инциденција DCIS-а у неким земљама прелази и 20% захваљујући скрининг програмима [90]. Ризик за прогресију у инвазивни карцином износи 30–50% након 10–20 година за нетретирану групу пацијената. Користан алат је тзв. *University of Southern California/ an Nuys* Прогностички индекс [91]. Овај индекс користи параметре као што су хируршке маргине ресекције, доб пацијента, величину лезије и степен малигности у процени прогнозе и појаве локалног рецидива. *In situ* карциноми не захтевају SLNB, сем када се планира мастектомија! Микроинвазија код DCIS корелира са величином промене; ако је присутна захтева SLNB.

Дијагноза ове болести се најчешће поставља мамографски код асимптоматских жена у форми микрокалцификација разних облика и распрострањености (сензитивност

87–95%). MR мамографија може помоћи код прецизног одређивања проширености DCIS, са сензитивношћу методе од 73 до 100%, а самим тим и планирању екстензивности хирургије.

Клинички симптоми у смислу палпабилног тумора или исцетка из мамиле су присутни само у 5–10% случајева. За потврду дијагнозе неопходна је SVAB (стереотактична вакуум-асистирана *core* биопсија), с обзиром да користи игле ширег промера него код *core* биопсије, а сигурније је да ће садржати и микрокалцификације, јер се биопсија која је немалигне природе а не садржи микрокалцификације не сматра репрезентативним узорком.

Хируршки третман DCIS-а

Третман DCIS-а је често конфузан с обзиром на недовољно познат природни ток болести, нити се зна механизам који би објаснио прогресију болести. Истовремено је морталитет изузетно низак, а сам модалитет терапије не утиче битније на исти.

Нема разлике у преживљавању између пацијената са DCIS у односу на тип хируршког третмана, ампутациона хирургија *vs* поштедна операција са радиотерапијом целе дојке [92, 93]. С обзиром да је већина лезија непалпабилна, хируршка ексцизија се ради након маркирања жицом (брекетирање), радиоизотопом, радиоактивним семеном, на основу налаза биопсије. Уколико је биопсија технички неизводљива или је понављано негативна, одлука о отвореној биопсији се доноси тимски (дијагностичари и хирурзи).

Код поштедних операција, хируршка ексцизија захтева да ресекционе маргине треба да буду најмање ширине од 2 mm због тзв. дисконтинуираног начина раста оваквих тумора. То је и разлог шире слободне маргине него код инвазивних тумора [17–20].

Одлука о типу операције (ампутациона, поштедна, онкопластична) највише ће зависити од тих карактеристика, као и од односа величине тумора и величине дојке ради постизања оптималног козметског ефекта. Треба имати на уму каналикуларно ширење лезија ка мамили, тако да би SSM или ASM имали предности. Уколико нема проширености процеса на дуктални систем (интраоперативна *ex tempore* анализа) NSM је такође метода избора и омогућава најбоље козметске резултате. За овакву индикацију не постоје докази нивоа А препорука.

Хирургија аксиле код неинвазивног тумора (DCIS)

Како по дефиницији неинвазивни карциноми не могу имати метастазе у регионалним лимфним чворовима, SLNB у таквим случајевима није индикована. У светској литератури, међутим, постоје подаци да се исте могу јавити у изузетно малом проценту, а највероватније у случајевима када се није могла доказати инвазија или микроинвазија. С обзиром на то, SLNB је индикована у случајевима када постоји микроинвазивни карцином или се планира мастектомија или уклањање аксиларног продужетка дојке (Спенсеров режањ). У два последња случаја, SLNB је индикована с обзиром да ако дефинитивни хистолошки налаз покаже микроинвазивни или инвазивни карцином, тада би SLNB накнадно била онемогућена [94]. Евентуална

одлука да се ипак уради SLNB треба да се донесе на основу ризика од инвазивног процеса (онколошка комисија). Тај ризик може бити од 20 до 38% и расте ако постоји палпабилан тумор, повећан дензитет гландуларног ткива на мамограму, лоше диферентован DCIS на биопсији, млађа животна доб и екстензивне микрокалцификације.

Ако дефинитивна хистологија покаже микро или инвазивни карцином, SLNB треба урадити у другом акту.

ПРЕПОРУКЕ

Поштедне операције дојке са зрачном терапијом целе дојке (WBRT – *whole breast radio terapy*) или мастектомија су опције хируршког третмана за DCIS (A,I).

Ресекциона маргина од најмање 2 mm је задовољавајућа код поштедних операција DCIS уз WBRT (B,II).

SLNB није индикована код DCIS, сем када се планира мастектомија, изузетно код великих, преко 5 cm и оних лоше диферентованих карцинома (C,III).

Пагетова болест

Пагетова болест захвата кожу ареоле и/или брадавице и често је удружена са DCIS или инвазивним карциномом дојке испод промене централно. Често може бити праћена и *in situ* и инвазивним туморима без симптома и у другим деловима дојке.

Доказује се хируршком биопсијом целе дебљине коже NAC. Комплетна дијагностичка еваулација је обавезна и подразумева физикални преглед, УЗ, мамографију и MR мамографију због евентуалне детекције ипсилатералне или контралатералних лезија.

За искључиво *in situ* лезије хируршка ексцизија је довољна са негативним ресекционим маргинама и ексцизијом NAC комплекса. У случајевима када постоји и инвазивни тумор у дојци препоруке су као за инвазивни карцином дојке истог стадијума.

Хирургија B3 лезија

У случајевима дијагностике B3 лезија – атипичне дукталне хиперплазије (ADH), *flat epithelial atypia* (FEA), папилома (>10 mm, атипични, мултипли, периферно локализовани), *radial scar*, комплексне склерозирајуће лезије, филодес тумори, атипични или брзорастући фиброаденоми, екстензивне или симптоматске псеудоангиоматозне стромалне хиперплазије, комплетна хируршка ексцизија је препорука. За ове лезије, сем ADH и филодес тумора, могућа је и ексцизија помоћу SVAB и редовно праћење ако постоје технички предуслови [95–97].

Филодес тумори

Ови тумори фиброепителијалног порекла могу бити бенигни, *borderline* и малигни по форми. Без обзира на ту хистолошку поделу, сваки филодес тумор (чак и бенигни)

има потенцијал за метастазирање и локални рецидив [98]. *Core* биопсија није адекватна за овакве промене; ексцизиона биопсија је обавезна због хетерогености тумора ради адекватне хистолошке класификације.

Хирургија подразумева поштедну операцију за тумор до 50 mm са ресекционом маргином ширине око 10 mm. SLNB се не препоручује с обзиром да се ови тумори првенствено шире хематогено, а не лимфогено. AD је индикована у случајевима када имамо преоперативну потврду метастазе у аксили (FNAC/*core*). Мастектомија се предлаже за екстензивне лезије преко 50 mm или када је радикалност упитна. Ако се ради ампутациона хирургија, непосредна реконструкција се може размотрити.

Поштедна операција је препорука за бенигне, као и за *borderline* промене са праћењем чак и за микроскопски позитивне маргине, мада одлуке треба донети индивидуално, уз разматрање радиотерапије. За малигне форме, мандаторна је ексцизија са негативним маргинама, као и адјувантна радиотерапија у случају поштедних операција.

Код појаве рецидива, екстензивна реексцизија је могућа или се препоручује ампутација дојке, реирадијација ако је могућа, док хемиотерапија нема своју улогу у лечењу [99].

Инфламаторни рак дојке

Прогноза ове врсте рака је јако неповољна. Клинички изглед је последица инвазије лимфних судова коже малигним ћелијама, што доводи до манифестације болести у виду маститиса (упале). Клинички тријас за неопходну дијагнозу су едем коже типа наранџине коре *(peau d'orange)*, црвенило које захвата бар трећину дојке и топлина коже дојке (T4d). Дијагностика подразумева УЗ, мамографију и налазе *core* биопсије, поузданије биопсију коже (*punch* биопсија). У време постављања дијагнозе око 80% пацијената има метастазе у аксиларним лимфним чворовима (N1–N3), а удаљене метастазе 25%. Потребно је урадити комплетно стажирање пре започињања лечења. Примарно лечење није хируршко. Ако је системска терапија успешна, мастектомија је хирургија избора да би се постигла RO ресекција. SLNB је контраиндикована с обзиром да је FNR и до 40%, стога је AD препоручљива [100]. Непосредна реконструкција је контраиндикована, а одложена је могућа након најмање 12 месеци по завршетку лечења [101].

ПРЕПОРУКЕ

Примарно лечење инфламаторног рака дојке није хируршко (A,I).

Могућа мастектомија након успешне системске терапије ако се може постићи R0 (C,II).

SLNB је контраиндикована (A,II).

Непосредна реконструкција је контраиндикована (A,II).

Рак дојке код трудница

Рак дојке код трудница или гестациони рак дојке је онај који се јавља за време трудноће или током дојења (до 12 месеци након порођаја). Инциденција таквог рака дојке је 1:3000. Дијагноза често касни, самим тим је прогноза лоша. Лечење је исто као и код осталих пацијената узевши у обзир стадијум болести. Наравно, радиотерапија је контраиндикована за време трудноће, док је хемиотерапију могуће ординирати у другом и трећем триместру трудноће релативно безбедно (видети поглавље Неоадјувантна и адјувантна системска терапија – опште напомене). Трудноћа није контраиндикација за хируршки третман. Прекид трудноће није индикован када се дијагностикује рак дојке у првом триместру трудноће, а такође треба избегавати и евентуални превремени порођај. Препорука је да се труднице са раком дојке лече у специјализованим центрима за дојку. Хируршко лечење може да се спроведе у било ком триместру трудноће, NCCN препоручује мастектомију, док се Европске препоруке донекле разликују. Поштедна операција је прихватљива у случајевима када се зрачна терапија може одложити до иза порођаја. Мастектомија се препоручује ако је дијагностикован рак дојке у првом триместру, јер би зрачна терапија била значајно временски одложена. Хирургија аксиле је класична на негативну аксилу, SLNB је прихватљива ниско дозним изотопом (≤10 MBq 99mTc), праћено непосредно са операцијом која подразумева и ексцизију места инокулације трејсера. Тиме се минимализује ризик за фетус и сматра се прихватљивом процедуром у трудноћи, мада не постоје велике рандомизиране студије због релативно малог броја случајева [102]. Давање патент плавог је контраиндиковано у трудноћи. *St. Gallen* препоруке дају могућност за непосредну реконструкцију са експандерима, мада је одлука донета са малом већином. Мора се имати на уму да екстензивније и дуже операције носе више компликација са собом.

Рак дојке откривен за време дојења се лечи по препорукама за одређени стадијум болести након прекида лактације.

ПРЕПОРУКЕ

Да се труднице са раком дојке лече у специјализованим центрима за дојку (A,I).

Хируршко лечење може да се спроведе у било ком триместру трудноће (A,II).

Мастектомија је препорука, поштедна операција је прихватљива у случајевима када се зрачна терапија може одложити до иза порођаја (C,II).

SLNB је прихватљива ниско дозним изотопом (≤10 MBq 99 mTc), праћено непосредно са операцијом која подразумева и ексцизију места инокулације трејсера MBq 99mTc.

Патент плава боја је контраиндикована у трудноћи (A,II).

St. Gallen препоруке прихватају непосредну реконструкцију са експандерима.

Аксиларне метастазе код окултног рака дојке

Окултни рак дојке се јавља у свега 0,5% случајева. Рак дојке се не може доказати у дојци ни клинички, ултразвучно, мамографски нити MR мамографијом али се налази(е) метастатски LČ у истостраној аксили, а FNAC или *core* биопсијом се добије налаз који потврђује порекло метастазе из карцинома дојке. PET/CT се препоручује ради искључивања другог примарног тумора [103].

Хирургија подразумева или само обичну AD са накнадном зрачном терапијом дојке или адјувантном системском терапијом или заједно са мастектомијом. Када се не уради мастектомија, тумор може постати детектабилан и/или симптоматичан и до 20–30% случајева, и због тога захтева адекватно праћење и одговарајући хируршки третман [104].

ПРЕПОРУКА

Препорука за окултни рак дојке је аксиларна дисекција и WBRT *(whole breast radio terapy)* (C,II).

Јувенилни рак дојке

Рак дојке је ретка болест код деце или адолесцената. Мање од 1% пацијената са раком дојке је млађе од 30 година, док је инциденција рака дојке код млађих од 20 година 1:1.000.000 [105].

Јувенилни рак дојке по дефиницији подразумева рак дојке код жена млађих од 40 година. Већина ових пацијената има симптоматску болест (90%) са лошим прогностичким параметрима, биолошки агресивним формама као што су троструко негативни тумори. Ово потврђује и чињеница да су укупно преживљавање, као и преживљавање без рецидива болести нижи у овој добној групи. Такође је већа могућност за постојање породичног и наследног рака дојке. Из тих разлога генетска консултација и скрининг су неопходни за носиоце BRCA1 и 2 мутација у акредитованој лабораторији.

St Gallen Консензус панел је у 2021. закључио, са већином од 67%, да ако се користи тестирање генским панелом исти треба да садржи: BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, STK11, RAD51C, RAD51D, и TP53 гене.

Принципи хируршког лечења код јувенилог рака дојке су исти као и код других, мастектомија нема предности у односу на поштедне операције уз зрачну терапију дојке, ни у преживљавању, нити у броју локалних рецидива.

Међутим, носиоци штетних мутација треба да буду детаљно информисани у центрима за дојку о свим аспектима различитих терапијских опција узимајући у обзир психосицијалне, сексуалне и све друге околности. Треба расправити могућност и време реконструктивне хирургије ако за то постоје услови. Остали модалитети хируршког третмана су исти, за рани карцином поштедна операција са зрачном терапијом. Друга опција су једнострана или обострана мастектомија са или без

реконструкције (могућа и непосредна) које смањују могућност појаве поновног карцинома, а дугорочно продужују преживљавање без знакова болести али и укупно преживљавање.

ПРЕПОРУКЕ

Принципи хируршког лечења код јувенилог рака дојке су исти као и код других (A,II).

Носиоци штетних мутација треба да буду детаљно информисани у центрима за дојку о свим аспектима различитих терапијских опција узимајући у обзир психосоцијалне, сексуалне и све друге околности (C,I).

Карцином дојке код мушкараца

Инциденција је мала и износи око 0,2% свих малигнитета код мушкараца. Однос мушкараца и жена је 1:200 [106]. Било би за очекивати да се рак дојке код мушкарца открије раније. Међутим можда и због мање жлезданог ткива, кожа и NAC комплекс буду чешће захваћени, а тиме је и прогноза лошија без обзира што нема разлике у просечној величини тумора при дијагнози. Дијагностичка процедура и стажирање је исто као и код жена. Мушкарци са дијагностикованим раком дојке би били кандидати за генетско саветовање, а у случају постојања индикација упућени на BRCA тестирање.

Хирургија дојке треба да узме у обзир честу централну локализацију тумора, као и однос величине тумора и количине жлезданог ткива. Избор је најчешће ампутација са дисекцијом аксиле ако су лимфатици захваћени [107]. У смислу реконструктивне хирургије недостатак коже може представљати изазов у појединачним случајевима код рака дојке мушкараца.

ПРЕПОРУКА

Лечење карцинома дојке код мушкараца се спроводи као и код жена у односу на стадијум болести.

Примарна системска (неоадјуванта, преоперативна) терапија

- Смањује величину тумора у дојци или доводи до cPR *(complete patological regression)*, а тиме омогућава већи % поштедних операција [108]
- Смањује вероватноћу захваћености аксиле, чиме проширује могућност коришћења SLNB
- Омогућава процену туморског одговора *in vivo* на терапију – информације о прогнози
- Омогућава индивидуализацију терапије проценом ефекта терапије у току лечења као и пост-неоадјувантног третмана
- Патохистолошка комплетна регресија корелира са бољом прогнозом, посебно у подгрупама (HER2-позитивни TNBC, HR+/HER2 негативни/Grade3) [109]

Очекивани исход болести (DFS и OS) је сличан након неоадјувантне и адјувантне системске терапије када се дају исти режими и број циклуса. NAT код примарно операбилног рака дојке доводи до минималног али повећаног броја локалних рецидива (B,I) [79].

Индикација за NAT су рак дојке стадијума IIA, IIB и T3N1M0, када се не може урадити поштедна операција због неповољног односа величине тумора/дојке и/или када пацијент одбија мастектомију. Постоје докази за бенефит NAT код тумора II стадијума пре свега за ER/PR, HER2-негативни (троструко негативни) и HER2-позитивни тумор величине преко 2 cm и/или позитивном аксилом, као и за ER-позитивни тумор код постменопаузалних жена где је проценат pCR, *down-staging*/*sizing* значајно виши. Млађа животна доб, нелобуларни тип тумора и брз клинички одговор су мање значајни показатељи за постизање бенефита након NAT.

Мониторинг за време NAT подразумева: палпацију, УЗ дојки, мамографију, MRI, док је PET/CT од мањег значаја.

Учинак NAT треба контролисати:

- Сваких 6–8 недеља
- При промени режима терапије EC-T
- На крају NAT, а пре хирургије
- Ако тумор брзо расте треба мењати режим контроле
- Покушати и тражити истог радиодијагностичара за истог пацијента.

Неопходни критеријуми за хирургију код NAT:

- Након *core* биопсије обавезно је постављање клипса у центар тумора
- Уколико маркер није постављен за време биопсије обавезно се мора поставити пре започињања NAT, алтернативно ако нема техничких могућности, локализацију тумора исцртати на кожи дојке у позицији као на операционом столу и фотографисати (сликом вођена ексцизија лежишта тумора)
- Обавезна FNAC/*core* биопсија лимфних чворова клинички и/или УЗ сумњивих на метастазу
- Клипсовање метастатски измењених/сумњивих LČ се препоручује код лимитиране захваћености аксиле, када се очекује cN−ycN0 (видети TAD)
- MR мамографија је пожељна за праћење NAT и доношење одлуке о хируршком плану, ради адекватне процене величине и локализације евентуалне резидуалне болести
- Индикација за NAT, мониторинг и препоруке за онколошко/хируршки третман се требају донети индивидуално за сваког пацијента од стране мултидисциплинарног тима/онколошка комисија [110].
- Тип хируршког третмана зависи од ефективности NAT, узимајући у обзир однос величине резидуалног тумора/величине дојке,
- Маргине као и код примарних операција *no tumour cells on the inked margin*
- Могућност постизања доброг козметског ефекта
- Пожељно је урадити интраоперативну специмен радиографију/мамографију
- Лежиште тумора обавезно клипсовати

- У изабраним случајевима, поштедна операција може да се изведе и у случају мултифокалних и/или мултицентричних тумора ако се могу постићи хистолошки негативне маргине [22, 24].

ПРЕПОРУКЕ

Препоруке за хирургију дојке након NAT су исте као и за рани карцином дојке, узимајући у обзир карактеристике тумора као и исход након NAT (B,I).

Када се предвиђа поштедна операција након NAT, маркација лежишта тумора је мандаторна (C,I), пре и након терапије MR мамографија је пожељна (B,I).

Хирургија аксиле након NAT

- NAT доводи до *downstage*-а аксиле, pCR и до 40% (претходно позитивни постали негативни) [111]
- Додавањем анти HER-2 агенса постиже се додатно побољшање код HER2-позитивних тумора
- Иделано би било да пацијенти са позитивним нодалним статусом постигну pCR, а негативна SLNB би значила да дисекција аксиле није потребна.

SLNB се може урадити и пре и након спроведене NAT [112]. Када се уради пре резултат је сигурнији, проценат идентификације чвора стражара је већи, дисекција се може урадити одмах. Недостатак је да пацијент има додатну хирургију пре системске терапије, што економски значајно утиче на здравствени систем, али главни недостатак је да не користи евентуални бенефит од комплетне хистолошке регресије измењених лимфних чворова аксиле након терапије [113]. Када се SLNB ради након NAT, хирургија дојке и аксиле се уради у једном кораку, дисекција аксиле се може избећи у значајном броју случајева (половина пацијената са захваћеном аксилом има метастатски измењен само један лимфни чвор), то јест може узети у обзир постигнуту регресију болести у аксили. Недостатак методе је мањи проценат идентификације SLN, као и већи проценат лажно негативних случајева, нешто већи проценат рекурентне болести у аксили и да код позитивне аксиле ипак морамо урадити дисекцију исте [114]. Међутим, неколико проспективних радомизованих студија је показало да употребом дуплог маркирања SLN (боја+изотоп), уклањањем бар три лимфна нодуса стражара метода може бити прихватљива код ypN0 статуса након терапије. ACOSOG Z1071 студија је доказала да је лажно негативни налаз аксиларног статуса одређеног са SLNB мањи од 10% када се одстране три или више сентинел чворова, који се одређују са дуалним *tracer*-ом (радиоизотоп+боја), док се најмањи FNR добија када се одстрани и биопсијом доказан захваћени лимфонодус обележен клипсом или радиоактивним семеном [115–119]. За сада недостају резултати вишегодишњих праћења.

С обзиром на ове доказе, препорука је да је SLNB оправдана након NAT за процену статуса аксиле.

Клинички/ултразвучно позитивна аксила:

- AD (аксиларна дисекција) је препорука у случају када су пре NAT FNAC/*core* биопсијом потврђене метастазе у LČ, а након NAT су остале позитивне клинички и/или FNAC/*core* биопсијом доказане.
- Ако је *core* биопсија/FNAC клинички сумњивог LČ негативна, може се урадити SLNB пре NAT, ако је SLN позитиван, AD треба урадити након NAT.
- Ако је *core* биопсија/FNAC клинички сумњивог LČ негативна, а није рађена SLNB пре NAT, иста може бити урађена по завршетку NAT обавезно са дуплим контрастом ако је аксила и даље негативна клинички и радиолошки; позитиван SLN значи обавезну AD. У случајевима када су присутне само изоловане малигне ћелије или микрометастаза у једном лимфном чвору, мишљења се разликују (видети нову *St. Gallen* препоруку 2021. ypN0(i+) i ypN1(mi) [120].
- Ако је аксила клинички позитивна (cN1) уз негативан *core*/FNAC, а након NAT постане клинички негативна, може се урадити SLNB са најмање три уклоњене SLN уместо AD. У случају да су сва три без метастазе, даља аксиларна хирургија није потребна. Ако се одстране само два или један SLN, а исти су негативни хистолошки, може се размотрити озрачивање аксиле уместо дисекције.
- Ако су *core*/FNAC потврђене метастазе у LČ, а исти су маркирани (клипс или друго маркирање) пре NAT, а потом ексцидирани као такви (*targeted axillary dissection* –TAD), а хистолошки су без метастазе заједно са још 1 или 2 SLN, AD се може изоставити.
- Пацијенти са инцијалним cN2-3 треба да добију AD заједно са регионалним озрачивањем након NAT, без обзира на степен регресије.

Клинички/ултразвучно негативна аксила:

- SLNB се може радити и пре и после NAT. Ако се ради након NAT, обавезно са дуплим контрастом.
- Ако се не налазе SLN у аксили након NAT на лимфосцинтиграфији нити помоћу техника мапирања SLN (изотоп+боја) може се урадити *sampling* аксиле са уклањањем најмање четири LČ, ако су хистолошки негативни може се изоставити AD.
- У ситуацијама које су различите од горе описаних, мултидисциплинарни тим – онколошка комисија треба да одлучи о типу адјувантног третмана на индивидуалној бази.

ПРЕПОРУКЕ

Код клинички негативне аксиле SLNB се може урадити пре или после NAT, пожељно после NAT (B,I).

Позитивна аксила која постаје cN0 након NAT је индикација за SLNB у селектованим случајевима, а када је негативна AD се може изоставити (B,II).

Идентификација туморских депозита након NAT у SLN је индикација за AD (B,II).

Палијативни третман рака дојке

Поред одговарајућег лечења већ од момента постављене дијагнозе пацијенту треба обезбедити адекватну психосоцијалну, психолошку помоћ поред интервенција у смислу симптоматске терапије. Ова врста помоћи се пружа на индивидуалној бази, а најбоље да одлуку донесе мултидисциплинарни тим.

Палијација у смислу отклањања примарног тумора у случајевима метастатског облика болести у моменту дијагнозе неће продужити преживљавање, изузетно може помоћи само код коштаних метастаза [121, 122]. Рандомизована студија EA2108 је показала да хирургија код *de novo* метастатске болести не поспешује укупно преживљавање, те су одбачени налази опсервационих студија, док су подаци ранијих рандомизираних студија давали контрадикторне податке у смислу потенцијалног бенефита од локалног хируршког третмана [123]. Студија BOMET MF 14-01 је доказала да је бенефит хирургије код стадијума IV рака дојке пре или након системске терапије сличан као и код само системске терапије [124].

Хирургија код метастатске болести се може размотрити у смислу побољшања квалитета живота и наравно, одлука пацијента се увек треба узети у обзир. Ако се одлучи за хирургију, одстрањење примарног тумора треба да је радикално. У одабраним случајевима када се ради о олигометастатској болести, која добро реагује на системску терапију и постигне се комплетна регресија, локорегионална хирургија може бити разматрана.

У студији ECOG-ACRIN 2108, метастатска болест је лечена системском терапијом, 4–8 месеци без прогресије, потом је рандомизовано у групу где се наставила системска терапија, док је друга уз терапију добила и локалну [125]. Већина пацијената је имала луминалну/негативну болест, 37,9% је имало само коштане метастазе, а 53,8% је примило прво системску терапију. Студија није показала разлику између група у смислу OS (HR 1,09; 95% CI 0,80–1,49); у подгрупи пацијената са mTNBC, локални третман је имао штетан утицај (ризик од смрти HR 3,5; 95% CI 1,16–10,57). Закључак је да додатна локорегионална терапија не може бити прихваћена као стандардни третман за лечење метастатског рака дојке.

Потребне су додатне проспективне студије ради процене онколошког значаја локорегионалног третмана код IV стадијума рака дојке.

Хирургија је индикована само у смислу превенције крварења, улцерације или инфекције, такозвана хирургија „из комфора”.

Хирургија удаљених метастаза

Метастатска болест је неизлечива, медијана преживљавања је три године, петогодишње преживљавање је око 25% [126].

Удаљене метастазе су локалне манифестације системске болести, одстрањивање метастатских промена није довољно да се постигне боље преживљавање, потребан је мултимодални приступ. Хируршки третман треба да се разматра само у

олигометастатској болести, што подразумева солитарну или до пет метастаза, не искључиво у једном органу [127].

Метастазектомија и/или зрачна терапија су индиковане код млађих пацијената, који су у добром општем стању, са малим туморским оптерећењем, дугачким DFS, без локалног рецидива где је могућа R0 ресекција са добром реакцијом на системску терапију, луминалним туморима [128].

Хистолошка верификација метастатских промена је мандаторна, чак и оних нересактабилних због хетерогености тумора, могуће промене рецепторског статуса, као и због доказивања евентуалног другог примарног тумора.

Хирургија метастаза јетре

Пацијенти са метастазама јетре имају петогодишње преживљавање од 3,8 до 12% (медијана преживљавања од 4 до 21 месеца). Нема доказа да ресекције метастаза јетре имају било каквог онколошког ефекта, сем за изоловане метастазе у појединачним добро одабраним случајевима што треба да одлучи мултидисциплинарни тим са претходним описаним условима за метастазектомију (C,II) [129, 130].

Плућа

Исти услови треба да су испуњени, мада се код малог броја пацијената може постићи бољи DFS и OS (C,II) [131].

Метастазе плеуре

Захтевају системску терапију, потребна је торакоцентеза, цитолошка верификација, дренажа у случају значајног хидроторакса или плеуродеза са талком (C,II).

Метастазе костију

Најчешће захваћене кости су кичмени пршљенови, ребра, кости карлице, фемур. Клиничке студије су показале да примена бисфосфоната код болесника са коштаним метастазама смањује ризик од коштаних компликација (фрактуре, компресија кичмене мождине, хиперкалцијемија), што смањује потребу за операцијама и зрачењима захваћених костију. Нема доказа да спречавају настанак копштаних метастаза нити да продужавају преживљавање, док је неупитан утицај на квалитет живота [132–134]. Резултат тих студија је да су бисфосфонати у већини европских земаља постали стандард третмана од саме појаве метастаза у костима па све до значајног пада перформанс статуса пацијента [135]. Хирургија је индикована код патолошких прелома или високог ризика за исти, обично праћена зрачном терапијом. Неуролошки симптоми због компресије кичмене мождине су хитна стања која траже хируршку декомпресију и/или зрачну терапију. Хируршке интервенције су обично праћене циљаном зрачном терапијом, као и системском. Када нема ризика за фрактуру зрачна терапија је препорука (A,I).

Метастазе CNS-а

Промене у мозгу ће имати 10–30% пацијената са метастатским раком дојке, док ће 10–20% њих бити солитарне промене [136, 137]. Хирургија омогућава патохистолошку верификацију, смањује туморску масу и смањује едем [138]. Међутим, хирургија је недовољна за локалну контролу болести у поређењу са хирургијом и радиотерапијом заједно [139]. Код операбилних, солитарних метастаза мозга хирургија и радиотерапија (WBRT – *whole brain radiotherapy*) заједно омогућују боље клиничке исходе у односу на само WBRT, и то потврђују три рандомизоване студије [140–142]. *Churilla et al.* су доказали да стреотактична радиоаблација или хирургија до две метастазе у мозгу мање од 4 cm дају сличну локалну контролу болести (HR 1,15; 95% CI, 0,72–1,83) [143] (A,II). Озрачивање читавог CNS-а смањује појаву локалних рецидива и продужава OS (A,II).

ПРЕПОРУКЕ

Хируршки третман треба да се разматра само у олигометастатској болести, што подразумева солитарну или до пет метастаза, не искључиво у једном органу (C,II).

Метастазектомија и/или зрачна терапија су индиковане код млађих пацијената, који су у добром општем стању, са малим туморским оптерећењем, дугачким DFS, без локалног рецидива где је могућа R0 ресекција са добром реакцијом на системску терапију, луминалним туморима (C,II).

Хистолошка верификација метастатских промена је мандаторна, чак и оних нересактабилних због хетерогености тумора, могуће промене рецепторског статуса, као и због доказивања евентуалног другог примарног тумора (A,II).

Литература

1. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B., et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group.*Eur J Cancer.* 2010; 46: 1296-316.
2. Krop I., Ismaila N., Andre F. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update.*J Clin Oncol.* 2017; 35: 2838-47.
3. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017.
4. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. Eur J Breast Health 2021; 17(3): 234-8.
5. Giuliano A.E.Connolly J.L.Edge S.B.et al.Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.*CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 290-303.
6. Cardoso F, Cataliotti L, Costa A.et al.European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units.*Eur J Cancer.* 2017; 72: 244-50.
7. Wilson A.R., Marotti L., Bianchi S. et al. The requirements of a specialist breast centre.*Eur J Cancer.* 2013; 49: 3579-87.
8. Paluch-Shimon, S.; Cardoso, F.; Partridge, A.H.; Abulkhair, O.; Azim, H.A.; Bianchi-Micheli, G.; Cardoso, M.-J.; Curigliano, G.; Gelmon, K.A.; Harbeck, N.; et al. ESO–ESMO

4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann. Oncol.* 2020, *31*, 674–696.
9. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, Cosso M, Fregatti P, Del Mastro L, Lambertini M. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers*. 2020; 12(12):3616.
10. Kunkler I.H. Williams L.J. Jack W. et al. Abstract GS2-03: prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women =/> 65 years with early invasive breast cancer: 10 year results, in General Session Abstracts. *Am Assoc Cancer Res.* 2021; 81.
11. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Rak dojke.Klinički vodič 13/12. Beograd 2013.
12. Lázár G, Kelemen P, Kósa C, Maráz R, Paszt A, Pavlovics G, Sávolt Á, Simonka Z, Tóth D, Mátrai Z Modern surgical treatment of breast cancer. 4th Breast Cancer Consensus Conference]. Magy Onkol. 2020;64(4):329-46.
13. Mátrai Z, Kelemen P, Kósa Cs, Maráz R, Paszt A, Pavlovics G, Sávolt A, Simonka Zs, Tóth D, Kásler M, Kaprin A, Krivorotko P, Vicko F et al. on behalf of the Central-Eastern European Academy of Oncology (CEEAO) International Professional Panel. Modern Breast Cancer Surgery 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer.POR.GUIDELINES published: 15 June 2022 doi: 10.3389/pore.2022.1610377
14. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol 2015;26:1533–46.
15. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v8–30.
16. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol 30:1541–57.
17. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:1194–220.
18. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the Consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. Breast Care 2019;14:103–10.
19. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021.Ann Oncol. 2021;32(10):1216-35.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Breast Cancer. www.nccn.org Version 2.2022
21. Mo C, Ruan W, Lin J, Chen H, Chen X. Repeat Breast-Conserving Surgery Versus Salvage Mastectomy for Ipsilateral Breast Tumour Recurrence After Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Nov 23;11:734719.
22. Nijenhuis MV, Rutgers EJ. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer. Breast 24(Suppl 2):2015;S96–9.
23. M. Co, T. Liu, J. Leung, C.H. Li, T. Tse, M. Wong, *et al.*Breast conserving surgery for BRCA mutation carriers-A systematic review.Clin Breast Cancer, 20 (3):2020; pp. e244-e50.
24. Winters ZE, Bernaudo L. Evaluating the current evidence to support therapeutic mammoplasty or breast-conserving surgery as an alternative to mastectomy in the treatment of multifocal and multicentric breast cancers. Gland Surg. 2018 Dec;7(6):525-35.
25. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009;20:1319–29.
26. Rubio IT, Wyld L, Esgueva A, et al. Variability in breast cancer surgery training across Europe: An ESSO-EUSOMA international survey. Eur J Surg Oncol 2019;45:567–72.
27. Hennigs A, Hartmann B, Rauch G, et al. Long-term objective esthetic outcome after breast-conserving therapy. Breast Cancer Res Treat 2015;153:345–51.

28. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, et al. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. Ann Plast Surg 2014;72:145–9.
29. Kelemen P, Pukancsik D, Újhelyi M, et al. Comparison of clinicopathologic, cosmetic and quality of life outcomes in 700 oncoplastic and conventional breast-conserving surgery cases: A single-centre retrospective study. Eur J Surg Oncol 2019;45:118–24.
30. Albornoz C.R,Matros E,Lee C.N et al.Bilateral mastectomy versus breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: the role of breast reconstruction.*Plast Reconstr Surg.* 2015; 135: 1518-26.
31. van Maaren M.C,de Munck L,de Bock G.H et al.10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study.*Lancet Oncol.* 2016;17:1158-70.
32. Lagendijk M,van Maaren M.C,Saadatmand S et al.Breast conserving therapy and mastectomy revisited: breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int J Cancer.* 2018;142:165-75.
33. Gentilini O.D,Cardoso M.J,Poortmans P.Less is more. Breast conservation might be even better than mastectomy in early breast cancer patients.*Breast.* 2017;35:32-3.
34. Weber WP, Haug M, Kurzeder C, Bjelic-Radisic V, Koller R et al. Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy. Breast Cancer Res Treat. 2018;172(3):523-37.
35. Fu, M., Chen, Q., Zeng, L. et al. Prognosis Comparison Between Nipple-Sparing Mastectomy and Total Mastectomy in Breast Cancer: A Case-Control Study After Propensity Score Matching. Ann Surg Oncol 2022;29:2221–30.
36. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol 2013;24:2206–23.
37. Wei C.H,Scott A.M,Price A.N et al.Psychosocial and sexual well-being following nipple-sparing mastectomy and reconstruction. Breast J. 2016;22:10-7.
38. Nava MB, Benson JR, Audretsch W, Blondeel P, Catanuto G, Clemens MW at al. International multidisciplinary expert panel consensus on breast reconstruction and radiotherapy. Br J Surg. 2019 Sep;106(10):1327-40.
39. Potter S, Conroy EJ, Cutress RI, et al. Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): a multicentre, prospective cohort study. Lancet Oncol 2019;20:254–66.
40. Senkus-Konefka E,Wełnicka-Jaśkiewicz M,Jaśkiewicz J,Jassem J.Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation.Cancer Treat Rev. 2004;30:671-82.
41. Dick A W, Sorbero M S, Ahrendt G M, Hayman J A, Gold H T, Schiffhauer L, Stark A, Griggs JJ. Comparative effectiveness of ductal carcinoma in situ management and the roles of margins and surgeons. Journal of the National Cancer Institute, 2011,103;92-104.
42. Behm E C, Beckmann K R, Dahlstrom J E, Zhang Y, Cho C, Stuart-Harris R, Craft P, Rezo A, Buckingham J M. Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: An analysis of 10-year data from the breast cancer treatment quality assurance project. Breast, 2013,22;839-44.
43. Houssami N, Macaskill P, Marinovich M L, Morrow M.. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Annals of Surgical Oncology, 2014,21;717-30.
44. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris J R, Khan S A, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson P L, Morrow M. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Annals of Surgical Oncology, 2014,21;704-16.
45. Zee K J, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. Annals of surgery, 2015, 262; 623-31.

46. Shaikh T, Li T, Murphy C T, Zaorsky N G, Bleicher R J, Sigurdson E R, Carlson R, Hayes S B, Anderson P. Importance of Surgical Margin Status in Ductal Carcinoma In Situ. Clinical breast cancer, 2016,16; 312-8.
47. Flanagan MR, Rendi MH, Calhoun KE, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: Radiologic-pathologic features and clinical management. Ann Surg Oncol 2015;22:4263–9.
48. 48.Takács T, Paszt A, Simonka Z, et al. Radioguided occult lesion localisation versus wire-guided lumpectomy in the treatment of non-palpable breast lesions. Pathol Oncol Res 2013;19:267–73.
49. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, et al. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. Cochrane Database Syst Rev 12:CD009206, 2015.
50. 50.Garzotto F,ComorettoRI,MichielettoS,Franzoso G,Mele M, Gregori D et all.Preoperative non-palpable breast lesion localization, innovative techniques and clinical outcomes in surgical practice: A systematic review and meta-analysis. The Breast 2021,58:93-105.
51. 51. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117–30.
52. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v103–v10.
53. Kuchenbaecker K.B,Hopper J.L,Barnes D.R et al.Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317:2402-16.
54. Ludwig K.K,Neuner J,Butler A et al.Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review.*Am J Surg.* 2016;212:660-9.
55. Heemskerk-Gerritsen B.A,Rookus M.A,Aalfs C.M.et al.Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis.*Int J Cancer.*2015;136:668-77.
56. Krag D.N, Anderson S.J, Julian T.B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 927-33.
57. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 4;1(1):CD004561. doi: 10.1002/14651858.CD004561.pub3. PMID: 28052186 Review.
58. Che Bakri NA, Kwasnicki RM, Khan N, Ghandour O, Lee A, Grant Y, Dawidziuk A, Darzi A, Ashrafian H, Leff DR. Impact of Axillary Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Biopsy on Upper Limb Morbidity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.Ann Surg. 2023 Apr 1;277(4):572-80.
59. Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T. et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96: 1131-9.
60. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1303-10.
61. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 4104-11.
62. Douek M, Klaase J, Monnypenny I, Kothari A, et al. on behalf of the SentiMAG Trialists Group. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG multicentre trial. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(4):1237-45.

63. Sato, K. , Tamaki, K. , Takeuchi, H. , Tsuda, H. , Kosuda, S. , Kusano, S. , Hiraide, H. & Mochizuki, H. (2001). Management of the Axilla in Breast Cancer: a Comparative Study Between Sentinel Lymph Node Biopsy and Four-node Sampling Procedure. Japanese Journal of Clinical Oncology, 31 (7), 318-21.
64. Qiu PF, Wang YS. ASO Author Reflections: Internal Mammary Sentinel Lymph Node Biopsy-Time for the Back of Internal Mammary Staging? Ann Surg Oncol 2020; 27:384-5.
65. Eagan RL, McSweeney MB. Intramammary lymph nodes. Cancer. 1983;51(10):1838–42.
66. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, Krishnamurthy S, Singletary SE, Kuerer HM, et al. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma. Cancer. 2004;101(6):1330–7.
67. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer staging manual, seventh edition (2010) published by Springer International Publishing.
68. Cox CE, Cox JM, Ramos D, Meade TL. Intramammary sentinel lymph nodes: what is the clinical significance? Ann Surg Oncol. 2008;15(5):1273–4.
69. Diaz R, Degnim AC, Boughey JC, Nassar A, Jakub JW. A positive intramammary lymph node does not mandate a complete axillary node dissection. Am J Surg. 2012;203(2):151–5.
70. 70.Tytler I, Hayes A, Kissin M. Intramammary sentinel nodes in early breast cancer: can we find them and do they matter? Eur J Surg Oncol (EJSO). 2003;29(1):6–8.
71. Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, Trifiro G, Rotmensz N, Gentilini OD, et al. When sentinel lymph node is intramammary. Ann Surg Oncol. 2008;15(5):1304–8.
72. Choosing Wisely. Society of Surgical Oncology. Don't routinely use sentinel node biopsy in clinically node negative women ≥70 years of age with early stage hormone receptor positive, HER2 negative invasive breast cancer. Available at: https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/sso-sentinel-node-biopsy-in-node-negative-women-70-and-over/ (Accessed on June 28, 2022).
73. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. Geburtshilfe Frauenheilkd 2017; 77:149.
74. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). BMC Cancer 2017; 17:459.
75. Dosani M, Truong PT. Controversies in locoregional management of breast cancer with low volume pN0(i+) and pN1mi nodal disease. Expert Rev Anticancer Ther. 2019 Sep;19(9):803-10.
76. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-26.
77. Rutgers EJ, Donker M, Poncet C, et al.. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023) [abstract]. Cancer Res 2019; 79:GS4.
78. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol 2017; 43:672.
79. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al.. Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Node-Positive Adjuvant Breast Cancer Trials. J Clin Oncol (2006) 24:2028–37.
80. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al.. Local Recurrence After Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy. Frequency, Time Course, and Prognosis. Cancer (1989) 63:1912–7.

81. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S, et al.. Reoperation for Locally Recurrent Breast Cancer in Patients Previously Treated With Conservative Surgery. Br J Surg (1999) 86:84–7.
82. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al.. Prognostic Factors of Breast Recurrence in the Conservative Management of Early Breast Cancer: A 25-Year Follow-Up. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1989) 17:719–25
83. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al.. Local Recurrences and Distant Metastases After Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy for Early Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1999) 43:25–38.
84. Mo C, Ruan W, Lin J, Chen H, Chen X. Repeat Breast-Conserving Surgery Versus Salvage Mastectomy for Ipsilateral Breast Tumour Recurrence After Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Nov 23;11:734719.
85. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al.. Chemotherapy for Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer (CALOR): A Randomised Trial. Lancet Oncol (2014) 15:156–63.
86. Su Y, Guo R, Xue J, Chi Y, Chi W, Wang J, et al.. Increased Mortality With Repeat Lumpectomy Alone After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. Oncologist (2019) 24:e818–818e827.
87. Yoshida A, Takahashi O, Okumura Y, Arima N, Nakatsukasa K, Tanabe M, et al.. Prognosis After Mastectomy *Versus* Repeat Lumpectomy in Patients With Ipsilateral Breast Cancer Recurrence: A Propensity Score Analysis. Eur J Surg Oncol (2016) 42:474–80.
88. Park, T.S.; Hwang, E.S. Current trends in management of Ductal Carcinoma In Situ. Oncology 2016, 30, 823–31.
89. Wong SM, King T, Boileau JF, et al. Population-Based Analysis of Breast Cancer Incidence and Survival Outcomes in Women Diagnosed with Lobular Carcinoma In Situ. Ann Surg Oncol. 2017;24(9):2509–17.
90. Neal, C.H.; Joe, A.I.; Patterson, S.K.; Pujara, A.C.; Helvie, M.A. Digital mammography has persistently increased high-grade and overall DCIS detection without altering upgrade rate. AJR Am. J. Roentgenol. 2021, 216, 912–8.
91. Silverstein MJ, Lagios MD. Treatment selection for patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) prognostic index. Breast J. 2015 Mar-Apr;21(2):127-32.
92. Ryser MD, Weaver DL, Zhao F, Worni M, Grimm LJ, Gulati R, et al. Cancer outcomes in DCIS patients without locoregional treatment. J Nat Cancer Inst. 2019;111(9):952-60.
93. Worni M, Akushevich I, Greenup R, Sarma D, Ryser MD, Myers ER, et al.Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst. 2015;107(12):djv263
94. Zhang G, Li C, Tian G, Cheng X, Li Y, Ma L. Comparison of breast ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion, and analysis of axillary lymph node metastasis. Medicine (Baltimore). 2020 Dec 24;99(52):e23593.
95. Pinder S.E., Shaaban A., Deb R., Desai A., Gandhi A., Lee A.H.S., Pain S., Wilkinson L., Sharma N. NHS Breast Screening Multidisciplinary Working Group Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Lesions of Uncertain Malignant Potential on Core Biopsy (B3 Lesions) Clin. Radiol. 2018;73:682–92.
96. Rageth C.J., O'Flynn E.A.M., Pinker K., Kubik-Huch R.A., Mundinger A., Decker T., Tausch C., Dammann F., Baltzer P.A., Fallenberg E.M., et al. Second International Consensus Conference on Lesions of Uncertain Malignant Potential in the Breast (B3 Lesions) Breast Cancer Res. Treat. 2019;174:279–96.
97. Lucioni M, Rossi C, Lomoro P, Ballati F, Fanizza M, Ferrari A, Garcia-Etienne CA, Boveri E, Meloni G, Sommaruga MG, Ferraris E, Lasagna A, Bonzano E, Paulli M, Sgarella A, Di Giulio G. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? Eur Radiol. 2021 Feb;31(2):920-7.
98. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. Arch Pathol Lab Med. 2016 Jul;140(7):665-71.

99. Ruiz-Flores L, Ebuoma LO, Benveniste MF, Nagi C, OrtizPerez T, Benveniste AP. Case Report: Metastatic Phyllodes Tumor. Semin Ultrasound CT MR. 2018 Feb;39(1):122-6.
100. Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, Krishnamurthy S, Le-Petross H, Bidaut L, Player AN, Barsky SH, Woodward WA, Buchholz T, Lucci A, Ueno NT, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. CA Cancer J Clin. 2010 Nov-Dec;60(6):351-75.
101. Nair AG, Ko GTY, Semple JL, Lim DW. Breast Reconstruction Use and Impact on Surgical and Oncologic Outcomes Amongst Inflammatory Breast Cancer Patients-A Systematic Review. Curr Oncol. 2023 Jul 13;30(7):6666-81.
102. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, Rossi A, Smeets A, Galimberti V, Luini A, Tosi G, Paganelli G. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol. 2004 Sep;15(9):1348-51.
103. Liu M, Liu B, Song Y, Ding L, Dong L. FDG PET/CT reveals the primary tumor in a patient with occult breast carcinoma undetected by other modalities. Clin Nucl Med. 2014 Aug;39(8):755-7.
104. Wang R, Yang HX, Chen J, Huang JJ, Lv Q. Best treatment options for occult breast cancer: A meta-analysis. Front Oncol. 2023 May 12;13:1051232.
105. Simmons P S, Jayasinghe Y L, Wold L E, Melton L J III. Breast carcinoma in young women. Obstet Gynecol. 2011;118(3):529–36.
106. Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. Curr Oncol Rep. 2016 Jan;18(1):1.
107. Yalaza M, İnan A, Bozer M. Male Breast Cancer. J Breast Health. 2016 Jan;12(1):1-8.
108. Spring LM, Bar Y, Isakoff SJ. The Evolving Role of Neoadjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Jun;20(6):723-34.
109. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, Smith BL, Alexander B, Moy B, Isakoff SJ, Parmigiani G, Trippa L, Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 2020 Jun 15;26(12):2838-48.
110. Earl H, Provenzano E, Abraham J, et al. Neoadjuvant trials in early breast cancer: pathological response at surgery and correlation to longer term outcomes – what does it all mean? BMC Med 2015; 13: 234.
111. Glaeser A, Sinn HP, Garcia-Etienne C, et al.. Heterogeneous responses of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy are common and depend on breast cancer subtype. Ann Surg Oncol. 2019;26(13):4381-9.
112. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al.Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 609-18.
113. Simons JM, Koppert LB, Luiten EJT, et al.. De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: a Dutch population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2020;180(3):725-33.
114. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, Group AT the ALMANAC Trialists Group Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer—results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 99: 203-8.
115. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg 2016; 263:802.
116. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. Cancers (Basel) 2021; 13.
117. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al.. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation

of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. J Clin Oncol. 2016;34(10):1072-8.
118. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, et al.. A novel less-invasive approach for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer by combining radioactive iodine seed localization in the axilla with the sentinel node procedure (RISAS): a Dutch prospective multicenter validation study. Clin Breast Cancer. 2017;17(5):399-402.
119. Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al.. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. Ann Surg. 2015;261(2):378-82.
120. van Nijnatten TJ, Simons JM, Moossdorff M, et al.. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. Breast Cancer Res Treat. 2017;163(1):159-66.
121. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD011276.
122. Dinh, K.H., Soran, A. (2021). Surgical Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Breast Cancer. In: Rezai, M., Kocdor, M.A., Canturk, N.Z. (eds) Breast Cancer Essentials. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73147-2_56
123. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, Julian TB, Pockaj BA, Lee CA, Razaq W, Sparano JA, Babiera GV, Dy IA, Jain S, Silverman P, Fisher CS, Tevaarwerk AJ, Wagner LI, Sledge GW. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). J Clin Oncol. 2022 Mar 20;40(9):978-87.
124. Soran A, Dogan L, Isik A, Ozbas S, Trabulus DC, Demirci U, Karanlik H, Soyder A, Dag A, Bilici A, Dogan M, Koksal H, Sendur MAN, Gulcelik MA, Maralcan G, Cabioglu N, Yeniay L, Utkan Z, Simsek T, Karadurmus N, Daglar G, Yildiz B, Uras C, Tukenmez M, Yildirim A, Kutun S, Ozaslan C, Karaman N, Akcay MN, Toktas O, Sezgin E. The Effect of Primary Surgery in Patients with De Novo Stage IV Breast Cancer with Bone Metastasis Only (Protocol BOMET MF 14-01): A Multi-Center, Prospective Registry Study. Ann Surg Oncol. 2021 Sep;28(9):5048-57.
125. Luz P. Results of ECOG-ACRIN E2108 Trial: Is This the End of Primary Surgery in Metastatic Breast Cancer? Eur J Breast Health. 2020 Dec 24;17(1):84-5.
126. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al.. Combined-Modality Treatment for Isolated Recurrences of Breast Carcinoma: Update on 30 Years of Experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and Assessment of Prognostic Factors. Cancer (2005) 104(6):1158–71.
127. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol (1995) 13(1):8–10.
128. van Ommen-Nijhof A, Steenbruggen TG, Schats W, Wiersma T, Horlings HM, Mann R, et al.. Prognostic Factors in Patients With Oligometastatic Breast Cancer - A Systematic Review. Cancer Treat Rev (2020) 91:102114.
129. Ruiz A, van Hillegersberg R, Siesling S, Castro-Benitez C, Sebagh M, Wicherts DA, et al.. Surgical Resection Versus Systemic Therapy for Breast Cancer Liver Metastases: Results of a European Case Matched Comparison. Eur J Cancer (2018) 95:1–10.
130. Sundén, M, Hermansson, C, Taflin, H, Andersson, A, Sund M. et al. (2020). Surgical treatment of breast cancer liver metastases: A nationwide registry-based case control study EJSO, 46(6):1006-12.
131. Ludwig C, Stoelben E, Hasse J. Disease-Free Survival After Resection of Lung Metastases in Patients With Breast Cancer. Eur J Surg Oncol (2003) 29(6):532–5.
132. G.N. Hortobagyi, R.L. Theriault, L. Porter, D. Blayney, A. Lipton, C. Sinoff, *et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group New England Journal of Medicine, 335 (1996), 1785-91.
133. R.L. Theriault, A. Lipton, G.N. Hortobagyi, R. Leff, S. Gluck, J.F. Stewart, *et al.*Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic

bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group, Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 17 (1999), 846-54.

134. M.H. Wong, M.R. Stockler, N. Pavlakis. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) (2012), p. 2(CD003474).

135. M. Clemons, K.A. Gelmon, K.I. Pritchard, A.H. Paterson. Bone-targeted agents and skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases: the state of the art. Current Oncology, 19 (2012), 259-68.

136. Martin, A.M.; Cagney, D.N.; Catalano, P.J.; Warren, L.E.; Bellon, J.R.; Punglia, R.S.; Claus, E.B.; Lee, E.Q.; Wen, P.Y.; Haas-Kogan, D.A.; et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer. JAMA Oncol. 2017, 3, 1069.

137. Heitz, F.; Rochon, J.; Harter, P.; Lueck, H.J.; Fisseler-Eckhoff, A.; Barinoff, J.; Traut, A.; Lorenz-Salehi, F.; Du Bois, A. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: Disease-specific risk factors and survival. Ann. Oncol. 2011, 22, 1571–81.

138. Ewend, M.G.; Morris, D.E.; Carey, L.A.; Ladha, A.M.; Brem, S. Guidelines for the Initial Management of Metastatic Brain Tumors: Role of Surgery, Radiosurgery, and Radiation Therapy. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2008, 6, 505–14.

139. Patchell, R.A.; Tibbs, P.A.; Regine, W.F.; Dempsey, R.J.; Mohiuddin, M.; Kryscio, R.J.; Markesbery, W.R.; Foon, K.A.; Young, B. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain. JAMA 1998, 280.

140. Patchell, R.A.; Tibbs, P.A.; Walsh, J.W.; Dempsey, R.J.; Maruyama, Y.; Kryscio, R.J.; Markesbery, W.R.; Macdonald, J.S.; Young, B. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. N. Engl. J. Med. 1990, 322, 494–500.

141. Vecht, C.J.; Haaxma-Reiche, H.; Noordijk, E.M.; Padberg, G.W.; Voormolen, J.H.; Hoekstra, F.H.; Tans, J.T.; Lambooij, N.; Metsaars, J.A.; Wattendorff, A.R.; et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann. Neurol. 1993, 33, 583–90.

142. Mintz, A.H.; Kestle, J.; Rathbone, M.P.;Gaspar, L.;Hugenholtz, H.; Fisher, B.;Duncan, G.; Skingley, P.;Foster, G.;Levine, M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996;78,1470–6.

143. Churilla, T.M.; Chowdhury, I.H.; Handorf, E.; Collette, L.; Collette, S.; Dong, Y.; Alexander, B.M.; Kocher, M.; Soffietti, R.; Claus, E.B.; et al. Comparison of Local Control of Brain Metastases with Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection. JAMA Oncol. 2019, 5, 243.

6. МЕДИКАЛНА ОНКОЛОГИЈА

ОСНОВНИ БИОЛОШКИ ПОДТИПОВИ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Рак дојке је хетерогена болест која се манифестује разноврсношћу на молекуларном, хистолошком и клиничком нивоу, што је резултирало класификацијом у подтипове. Сврха класификације карцинома дојке је да се одреди оптимални план лечења пацијената, на основу познате повезаности основне туморске биологије и осетљивости на лечење.

Актуелни приступ класификацији карцинома дојке, који ову болест сврстава у клиничке подтипове, заснован је на детекцији рецептора естрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), хуманог рецептор епидермалног фактора раста 2 (HER2) и маркера пролиферације Ki67. Ово се манифестује кроз хетерогеност терапијских одговора и исхода унутар клиничких подтипова.

- Најчешћи подтип карцинома дојке је HR+ (хормон рецептор позитивни) карцином дојке који показује експресију за ER и/или PR, и који се региструје у око 70–75% раног карцинома дојке. Ови тумори имају најбољу прогнозу и генерално добро реагују на хормонску терапију, међутим, стопе одговора варирају у складу са градијентом ER експресије.
- HER2-позитиван рак дојке: који је дефинисан као ER-негативан, PR-негативан и HER2-позитиван (HR-, HER2+). Отприлике 20–25% карцинома дојке широм света показује појачање ERBB2 гена и прекомерну експресију HER2. Повећање присуства HER2 на мембрани је у вези са високим градусом тумора, високим митотичким индексом и позитивним лимфним чворовима који су лоши прогностички фактори. Увођењем савремене анти-HER2 терапије прогноза ових тумора је значајно измењена.
- Троструко негативан рак дојке (TNBC) кога чине око 10–15% свих карцинома дојке а који је дефинисан као ER-негативан, PR-негативан и HER2-негативни (ER-, PR-, HER2-). Обично имају најгору прогнозу и лече се системском хемиотерапијом на коју реагују боље од других подтипова. Због малог броја познатих молекуларних мета за терапију, TNBC је популација од интереса за клиничка испитивања са новим приступима лечењу.
- ER-позитиван, PR-позитиван и HER2-позитиван (HR+, HER2+) рак дојке: који се такође назива троструко позитиван. HR+, HER2+ тумори су типично повезани са интермедијерном прогнозом и могу се лечити комбинацијом хормонске терапије, хемиотерапије и/или анти-HER2 третманом.
- Луминални А – подтип је ниског градуса и има високу експресију ER, PR и ниску експресију HER2 рецептора, низак Ki 67 <10%. Луминални А тумори генерално имају добру прогнозу и добро реагују на хормонско/ендокрино лечење. Из ових разлога се пацијенти са луминалним А туморима узимају у обзир за деескалацију хемиотерапије.
- Луминални В – су високог градуса и високог пролиферативног индекса (KI 67 >30%), имају ниску ER и PR експресију у поређењу са туморима луминалног А и имају лошију прогнозу, али у поређењу са свим подтиповима његова прогноза је средња. Како је овај подтип више пролиферативности, третмани који укључују

и хемиотерапију и хормонско лечење ће бити од користи [1]. Гранична вредност за ER и PR од 1% позитивних ћелија је контраверзна: ER од 1 до 9% (<2% свих карцинома дојке) уз HER2 негативност имају лошију прогнозу од тумора са ER<10%, имају генски профил као *basal-like* тумори и одговарају на хемиотерапију као троструко негативни карциноми дојке, а ових тумора је око 6%.

Према резултатима најновијих истраживања, прогноза и терапија иноперабилног, локално узнапредовалог (енгл. *locally advanced breast cancer*, LABC; тумор који захвата пекторалну мускулатуру и остале структуре грудног коша, а. мамариу интерну, предео испод грудне кости, жлезде на врату...) и метастатског карцинома дојке (енгл. *metastatic breast cancer*, MBC) се не разликују. Савремене смернице сугеришу да се LABC+MBC данас разматрају као један ентитет, узнапредовали карцином дојке (енгл. *advanced bresat cancer*, ABC).

Око 6–10% пацијенткиња већ у тренутку постављања дијагнозе има метастатски стадијум карцинома дојке (*de novo* MBC). Даље, у зависности од више фактора прогнозе, код најмање 30% пацијенткиња са раним карциномом дојке, упркос примарном лечењу (хирургија ± радиотерапија ± адјувантна терапија), болест ће се поново јавити, односно карцином дојке ће ући у метастатску фазу болести.

Оптимална терапија за сваког пацијента зависиће од подтипа тумора, анатомског стадијума тумора и преференције пацијента [2].

Литература

1. Szymiczek A, Lone A, Akbari M,Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review, Clin Genet 2021 May;99(5):613-637.
2. Waks AG, Winer EP,Breast Cancer Treatment: A Review, JAMA 2019 Jan 22;321(3):288-300.

НЕОАДЈУВАНТНА И АДЈУВАНТНА СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА – ОПШТЕ НАПОМЕНЕ

Неоадјувантна системска терапија се односи на примену системске терапије преоперативно код пацијената са неметастатским карциномима дојке.

Досадашње студије показале су да је исход лечења пацијената еквивалентан без обзира на то да ли је хемиотерапија примењена преоперативно или постоперативно. Недавно је објављена мета-анализа 10 рандомизованих студија у којој су обрађени индивидуални подаци за 4756 жена [1]. Све студије започете су до 2002. године и поредиле су неоадјувантну са адјувантном хемиотерапијом, при чему је коришћен исти терапијски режим. Више од 80% пацијената примало је антрациклинску хемиотерапију, а парцијални или комплетни одговор постигнут је код 69% пацијената. Резултати показују да је значајно већи број жена лечених неоадјувантном хемиотерапијом подвргнут поштедној операцији у односу на жене које су примале адјувантну хемиотерапију (65% према 49%). Међутим, код ових жена забележена је већа петнаестогодишња стопа локалних рецидива у односу на жене које су примале адјувантну хемиотерапију (21,4% према 15,9%, апсолутна разлика 5,5%, 95% CI 2,4–8,6; *rate ratio* 1,37, 95% CI 1,17–1,61, p=0,0001). Истовремено, нема значајне разлике у петнаестогодишњем ризику за појаву удаљеног релапса болести између неоадјувантне и адјувантне групе пацијенткиња (38,2% према 33,7%; RR 1,06, [95% CI 0,92–1,14]; p=0,66) и смртног исхода без обзира на узрок смрти (40,9% *vs* 41,2%; 1,04 [95% CI 0,94–1,15]; p=0,45).

ПРЕПОРУКЕ

Сврха неоадјувантне системске терапије је смањење примарног тумора које омогућава боље хируршко лечење и пружање информације о одговору на терапију.

Локално узнапредовали карцином дојке (стадијум III) који није иницијално операбилан, односно код кога није сигурно да би се могло постићи радикално одстрањење тумора и регионалних аксиларних лимфних чворова, традиционална је индикација за неоадјувантну примену системске терапије. Циљ неоадјувантне терапије у овом случају је тзв. *downstaging* (превођење болести у нижи стадијум да би могла да се уради радикална операција).

Индикација за неоадјувантну хемиотрапију проширује се и на иницијално операбилне туморе, када однос између величине тумора и величине дојке не дозвољава поштедну операцију. Циљ неоадјувантне терапије у овој индикацији је тзв. *downsizing*, односно смањење тумора у дојци које омогућава парцијалну ресекцију дојке са тумором.

Неоадјувантном системском терапијом може да се постигне деескалација хируршког лечења регионалних лимфатика. Ако се потврди да је дошло до комплетног повлачења иницијално позитивних аксиларних лимфних чворова након

неоадјувантне терапије, то омогућава да се уради биопсија стражарских лимфних чворова уместо дисекције лимфних чворова аксиларне регије.

Међутим, највећа корист од неоадјувантне терапије јесте информација какав је терапијски одговор. Постизање комплетног одговора (CR), који се најчешће дефинише као патохистолошко потврђено одсуство инвазивног тумора у дојци и нодус-негативни статус аксиларних лимфних чорова, за већину пацијената прогностички је повољно јер је показано да они имају дуже преживљавање у односу на пацијенте код којих није постигнута комплетна ремисија болести (детаљи ће бити приказани у посебним поглављима подељеним према биологији тумора). У зависности од биологије тумора, магнитуда смањеног ризика од смртног исхода је различита. Тако, постизање pCR смањује ризик од смртног исхода за 84% код троструко негативних тумора, за 92% код HER2 позитивних тумора и за 71% код луминалних HER2 негативних тумора градуса 3 [2].

Присуство резидуалног тумора показује да постоје рефрактерне туморске ћелије које нису биле ерадициране неоадјувантном системском терапијом и та информација је важна јер је код неких биолошких подтипова тумора (HER2 позитивни или троструко негативни карциноми дојке) показано да наставак примене другачије системске терапије у адјувантном лечењу даје предност у преживљавању без прогресије болести. Калкулатор резидуалне болести (енгл. *residual cancer burden*) пружа стандардизовану процену проширености инвазивног тумора у пределу туморског лежишта и аксиларних лимфних чворова. Подељен је у четири класе, с тим што pCR 0 и класа I (минимална резидуална болест) представљају прогностичке факторе бољег десетогодишњег преживљавања без релапса болести у поређењу са non-pCR (RCB класа III и IV) [3]. Стратификација ризика за релапс болести базирана на постизању pCR током неоадјувантне терапије представља основу за оптимизацију пост-неоадјувантног лечења [4], што је нашло своју рутинску примену у лечењу HER2 позитивних и троструко негативних карцинома дојке.

Иако постизање комплетне ремисије, потврђено патохистолошким прегледом (pCR) на индивидуалном нивоу, већини пацијената доноси предност у преживљавању, бројне студије су показале да она није сурогат дефиниција продуженог преживљавања за целу групу пацијената који примају ону неоадјувантну хемиотерапију која је у већем броју пацијената довела до pCR. То значи да код групе пацијената лечених неоадјувантном хемиотерапијом која је постигла већу стопу pCR нема предности у преживљавању у односу на групу пацијента који су примили неоадјувантну хемиотерапију са нижом стопом постигнуте pCR. Због тога се искристалисало експертско и опште стручно мишљење да pCR није поуздан циљ на основу којег ће се дефинисати нови стандарди у неоадјувантном лечењу пацијената са карциномима дојке, већ да су у ту сврху преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање много прикладнији крајњи параметри истраживања [5].

Литература

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol. 2018;19(1):27-39.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul;384(9938):164-72. Epub 2014 Feb 14.
3. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol. 2017;35(10):1049. Epub 2017 Jan 30.
4. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans O, Regan MM et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol 2021; 32(10):1216-35.
5. Fabio Conforti, Laura Pala, Isabella Sala, Chiara Oriecuia, Tommaso De Pas,Claudia Specchia, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogateendpont in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2021;375:e066381

HER2-ПОЗИТИВНИ РАНИ И ЛОКАЛНО УЗНАПРЕДОВАЛИ (НЕМЕТАСТАТСКИ) КАРЦИНОМ ДОЈКЕ (ст. I–III)

Неоадјувантна и адјувантна системска терапија

Код око 10–20% карцинома дојке присутан је туморски поремећај у виду повећане синтезе протеина HER2 рецептора на површини ћелије и/или амплификација HER2 гена у једру. Присуство HER2 рецептора на површини туморске ћелије се одређује имунохистохемијском методом (IHH) и изражава као 0, 1+, 2+ и 3+. HER2-позитивним карциномом дојке сматра се резултат означен IHH методом 3+ (више од 30% туморских ћелија показује хомогено и интензивно бојење ћелијске мембране). HER2 резултат означен као IHH 2+ представља туморе чији је HER2 статус непоуздан, што захтева ретестирање методом *in situ* хибридизације, коришћењем метода за обележавање броја генских копија HER2 и центромера хромозома 17 (CEP17), при чему већина испитивања прихвата однос HER2 и CEP17 од најмање 2.0 као позитиван (A,I) [1].

ПРЕПОРУКЕ

Патолошки извештај треба да садржи хистолошки тип, градус тумора, IHH – имунохистохемијску анализу ER, PR (за инвазивни карцином), HER2 (за инвазивни карцином) и вредност маркера пролиферације (нпр. Ki67) (A,I). Туморе треба груписати у сурогат интринзичне подтипове, дефинисане рутинском хистопатолошком и имунохистохемијском проценом (A,I).

Стадијум болести се процењује према AJCC TNM систему стадирања (A, I).

Анти-HER2 терапија у лечењу раног и локално одмаклог карцинома дојке

ПРЕПОРУКА

Анти-HER2 терапија, примењена у комбинацији са хемиотерапијом, окосница је неоадјувантног лечења HER2-позитивног карцинома дојке.

Панел експерата снажно подржава примену неоадјувантне системске терапије (NST) као преферентног приступа у стадијумима 2 или 3 HER2-позитивних тумора (табела 1) [2], из сличних разлога као код троструконегативног карцинома дојке (TNBC): у циљу побољшања хируршких опција, у циљу да се омогући ефикасан системски третман агресивних подтипова карцинома дојке, као и да се добију прогностичке информације у циљу прилагођавања терапије према степену резидуалне болести (A, I) [3].

Трастузумаб, хуманизовано моноклонално рекомбинантно HER2 циљано антитело, инхибира HER2 сигнализацију, инхибира пролиферацију, окидач је ћелијске цитотоксичности, и може допринети прилагођавању и развоју адаптивног имунитета [4].

Пертузумаб је моноклонско антитело – инхибитор димеризације са другим HER рецепторима и у комбинацији са трастузумабом остварује свеобухватнију блокаду HER2 сигнала. Трастузумаб емтанзин (TDM1) је конјугат трастузумаба и потентног цитотоксичног лека емтансина, а нератиниб је иреверзибилни инхибитор пан-HER тирозин кинасе.

Препозната је неопходност континуиране HER2 блокаде током примене адјувантне и неоадјувантне терапије и прилагођавање врсте HER2-усмереног агенса стадијуму болести и факторима ризика за релапс, те сви међународни водичи дају обједињене препоруке за примену адјувантне и неоадјувантне терапије HER2-позитивног раног и локално одмаклог (у литератури често нематастатског) HER2-позитивног карцинома дојке.

Адјувантна примена трастузумаба

Неколико значајних студија је довело до закључка да укључивање трастузумаба у адјувантне режиме значајно побољшава исходе карцинома дојке у односу на примену искључиво хемиотерапије [5, 6].

ПРЕПОРУКЕ

Предлаже се примена трастузумаба уз адјувантну хемиотерапију за HER2-позитивне туморе ≥ T1bN0 (B,IIa).

Трастузумаб би требало примењивати конкомитантно са неантрациклинским делом хемиотерапије, радије него секвенцијално након комплетне хемиотерапије (A,I).

Горе наведена индикација није у потпуности у складу са Листом лекова РФЗО, јер је у Србији адјувантни трастузумаб одобрен код пацијената са нодус-позитивним (N+) карциномом дојке, као и код оних са нодус-негативним туморима (N0) који су већи >1 cm, али не и за N0 туморе ≥ 5 mm за које је показано да имају релативно висок ризик од релапса.

У међународном, мултицентричном, отвореном, рандомизованом истраживању фазе 3, HERA, спроведеном на 5102 пацијенткиње са HER2-позитивним раним раком дојке показано је после дуготрајног праћења да примена годину дана адјувантног трастузумаба уз хемиотерапију за рани HER2-позитивни карцином дојке редукује вероватноћу релапса и морталитета за трећину [5].

Примена анти-HER2 терапије је драматично променила исходе пацијената са HER2-позитивним раним карциномом дојке, с тим да је корист трастузумаба у великој мери независна од карактеристика пацијената и тумора, као и од статуса хормонских рецептора. То је потврђено EBCTCG мета-анализом која је обухватила 13.864 пацијента укључена у периоду 2000–2005. године у седам кључних рандомизованих студија са трастузумабом (HERA, NSABP B-31, NCCTG студија N9831, BCIRG 006, NOAH, FinHER, PACS 04) [4, 5]. Наведена мета-анализа потврђује да се релапс карцинома дојке и морталитет могу смањити за трећину додавањем трастузумаба

током једне године адјувантној хемиотерапији код пацијената са раним стадијумом HER2-позитивног карцинома дојке. Иако су пропорционална смањења ризика била слична између различитих група, апсолутна петогодишња корист од трастузумаба у погледу смањења појаве релапса била је највећа код пацијената са већим бројем чворова (N0: 5,7%; 1–3 LN: 6,8%; 4+ LN: 10,7%). Што се тиче статуса хормонских рецептора, релативне користи су биле сличне за пацијенте са ER-позитивном (HR 0,67) и ER-негативном болешћу (HR 0,62), са уоченим апсолутним смањењем десетогодишњег ризика од релапса који је био нешто већи за ER- (10,1%) него за ER+ подтипове (7,8%). ER-тумори су имали веће стопе релапса у прве две године, док су ER+ тумори били повезани са већим стопама релапса касније, у годинама 5–9 [6]. Ова различита динамика појаве релапса током времена може бити важна како за клиничко праћење тако и за дизајн будућих испитивања у HER2-позитивном раном карциному дојке.

Неоадјувантна HER2 блокада

Важност неоадјувантног приступа код HER2-позитивног карцинома дојке је установљена 2010. године на основу резултата студије NOAH, који су показали да неоадјувантна примена трастузумаба уз хемиотерапију у HER2-позитивном локално узнапредовалом карциному дојке (LABC) доводи до значајног побољшања како клиничког и патолошког туморског одговора – стопе патолошког комплетног одговора (pCR), тако и дугорочног исхода – EFS *(event-free survival)* [7]. Резултати неоадјувантних студија наредне генерације код HER2-позитивног карцинома дојке (NeoSphere) су показали да примена двојне HER2 блокаде, трастузумаб плус пертузумаб, уз хемиотерапију, остварује боље исходе у односу на само неоадјувантно примењени трастузумаб уз хемиотерапију (A,I) [8].

ПРЕПОРУКА

Препоручује се примена неоадјувантне хемиотерапије засноване на антрациклинима, алкилирајућим агенсима и таксанима у комбинацији са терапијом на бази трастузумаба и пертузумаба као стандардни приступ за стадијуме 2 или 3 HER2-позитивних карцинома дојке, било у адјувантном или неоадјувантном приступу.

Данас је неоадјувантна терапија постала стандард лечења за већину пацијената са раним HER2-позитивним карциномом дојке јер се клинички одговор на неоадјувантну терапију, посебно статус pCR након операције, може користити за индивидуализацију адјувантне системске терапије [9, 10].

Хемиотерапијске опције

- Стандардни хемиотерапијски режим који се комбинује са трастузумабом ± пертузумабом је секвенцијална примена антрацилин-базираног режима (AC, EC) и таксана (паклитаксел, доцетаксел)
- Могуће је применити и неантрациклинске режиме као што су доцетаксел плус карбоплатин [11, 12]

Успостављени неоадјувантни режими у HER2-позитивном раном карциному дојке су или антрациклин-таксан секвенца уз трастузумаб и пертузумаб или доцетаксел-карбоплатин уз двоструку HER2 блокаду (TCbHP). У оквиру студије TRAIN пацијенти су рандомизирани на девет неоадјувантних циклуса паклитаксел/ карбоплатин или три циклуса FEC, следствено шест циклуса паклитаксел/ карбоплатин. Трогодишње стопе EFS-а биле су 93,5% у антрациклинском, односно 92,7% у неантрациклинском режиму; трогодишње стопе OS биле су 98,2% у антрациклинској и 97,7% у неантрациклинској грани. Студија TRAIN-2 је указала да додатак антрациклина режиму паклитаксел/карбоплатин уз дуалну HER2 блокаду не додаје значајну ефикасност ни у погледу pCR, као ни у погледу дуготрајног исхода у односу на режим који садржи таксан-платину са двоструком блокадом антитела [12]. Треба имати у виду да је студија TRAIN-2 укључила мали број пацијената, само 438 пацијената, али докази да можемо применити анти-HER2 терапију уз неантрациклинске режиме се налазе и у знатно већим студијама као што су TRYHAENA и BCIRG 006 које такође показују сличну ефикасност за режиме без антрациклина у односу на режиме који садрже антрациклине заједно са стандардном анти-HER2 терапијом [13].

Упркос примени оптималне стандардне адјувантне/неоадјувантне анти-HER2 терапије, код одређеног процента пацијенткиња са раним HER2-позитивним карциномом дојке постоји и даље вероватноћа да ће се јавити релапс болести, због чега се разматрају ескалационе терапије, а са друге стране, неке пацијенткиње имају добру прогнозу чак и након примене деескалационе терапије.

Ескалациона адјувантна анти-HER2 терапија

Ескалационе анти-HER2 стратегије су данас прихваћене опције лечења и подразумевају примену адјувантне дуалне анти-HER2 блокаде у високоризичних пацијенткиња или примену продужене *(extended)* примене лека нератиниб.

ПРЕПОРУКА

Предлаже се примена адјувантне дуалне анти-HER2 терапије уз хемиотерапију код нодус-позитивних HER2-позитивних карцинома дојке (A,I).

Резултати студије APHINITY након шест година праћења потврђују корист примене адјувантне дуалне HER2 блокаде [14]. Дугорочна корист од додавања пертузумаба не зависи од статуса хормонских рецептора примарног тумора. Наведено значи да нодус-позитивност, независно од хормонског статуса одређује индикацију за примену адјувантне дуалне HER2 блокаде. На основу шестогодишњих података APHINITY студије, ESMO *Magnitude of Clinical Benefit Score* (ESMO-MCBS), односно процена магнитуде користи за адјувантни приступ пертузумаб-трастузумаб у HER2-позитивном EBC је недавно надограђен на ‘A’, што је највиши могући резултат за режим који има куративни циљ.

Недавно су приказани најновији резултати APHINITY студије након 8,4 година праћења, где је потврђен јасан тренд у погледу OS користи у нодус-позитивних пацијената (осмогодишњи OS је 91,1% у грани са пертузумабом *vs* 89,2%, у грани без пертузумаба, HR 0,80) [A,I; ESMO-MCBS v1.1 *score*: B] [15].

ПРЕПОРУКА

Препоручује се примена лека нератиниб у адјувантном приступу, након једногодишње примене трастузумаба, посебно у групи пацијената HER2-позитивним и ER-позитивним карциномом дојке са високим ризиком за релапс [B,I; ESMO-MCBS v1.1 *score*: A].

Нератиниб се може разматрати у одабраним ситуацијама код пацијената са високим ризиком за релапс, ER-позитивним, уз неопходну профилаксу и лечење дијареје, на основу резултата фазе 3 ExteNET студије, која је обухватила 2840 пацијената. Показана је корист од додатне једногодишње примене анти-HER2 терапије нератинибом, након претходно годину дана примене неоадјувантне/адјувантне терапије засноване на трастузумабу [16]. За сада није познато да ли се ова корист односи и на пацијенте који су претходно примили двоструку блокаду са трастузумабом и пертузумабом.

Деескалациона адјувантна анти-HER2 терапија и хемиотерапија

ПРЕПОРУКА

Примарно хируршко лечење се препоручује пацијентима са ниским туморским оптерећењем (cN0 cT1). За наведену нискоризичну подгрупу, препорука је примена 12 недеља адјувантне хемиотерапије паклитакселом у комбинацији са трастузумабом током једне године.

Наведено је у корелацији са одличним дуготрајним исходом, као што је показано седмогодишњом анализом APT студије, чији резултати сугеришу да пацијенти са нодус-негативним HER2-позитивним карциномом дојке имају минималан ризик од релапса болести и имају повољну дугорочну прогнозу, која се превасходно односи на OS. APT студија је укључила укупно 410 пацијената у периоду 2007–2010. године. Након медијане праћења од седам година, добијени су следећи резултати у погледу дуготрајних исхода: стопа DFS *(disease free survival)* је износила 94%, интервал без релапса болести је износио 97,5%, а седмогодишња стопа укупног преживљавања је била чак 95% [17, 18]. Закључци студије јасно указују да је и након дужег периода праћења, адјувантна терапија паклитакселом и трастузумабом удружена са одличним дугорочним исходом HER2-позитивне болести и подразумева безбедну примену адјувантног режима без антрациклинске терапије код пацијената са HER2-позитивним нодус-негативним туморима мањим од 2 cm.

Дужина трајања анти-HER2 терапије

ПРЕПОРУКА

Са аспекта дужине трајања адјувантне терапије у HER2-позитивној болести, сугерише се да стандардна терапија и даље подразумева примену годину дана лечења заснованог на трастузумабу уз адјувантну хемиотерапију.

Неколико студија је анализирало примену краћу од 12 месеци адјувантне терапије засноване на трастузумабу у раној фази HER2-позитивног карцинома дојке (B, I) [19]. На основу података из наведених студија, показан је тренд граничне користи краће примене трастузумаба, али стандардни приступ остаје годину дана HER2 блокаде уз хемиотерапију.

У оквиру HERA студије није доказана додатна корист за примену трастузумаба током две године у адјувантном приступу, али је примена трастузумаба током две у односу на стандардну једну годину додатно повећала стопу кардиотоксичности [20].

Адјувантна терапија на основу оствареног патолошки процењеног резидуалног статуса (pCR *vs* non-pCR)

ПРЕПОРУКЕ

Након неоадјувантне стандардне терапије, даља адјувантна терапија се може индивидуализовати на основу патолошки одређеног статуса резидуалне болести. Код пацијената са pCR, адјувантна анти-HER2 терапија се састоји од трастузумаба до укупно годину дана примене анти-HER2 терапије.

Пацијенти са иницијално нодус-позитивном болешћу (cN+) требало би да наставе адјувантну примену двојне HER2 блокаде (трастузумаб плус пертузумаб) до укупно годину дана примене, уколико се оствари pCR статус.

Још увек постоји резидуални ризик од релапса болести код пацијената код којих се применом неоадјувантне терапије постигне pCR, посебно код оних са великим туморским оптерећењем при постављању дијагнозе, као што је показала обједињена анализа GBG5 неоадувантних студија (GeparTrio, GeparQuattro, GeparQuinto, GeparSixto, GeparSepto), која је обухватила 2188 пацијената са постигнутим pCR [21, 22]. Екстраполацијом резултата испитивања адјувантне терапије у оквиру APHINITY студије, у пацијената са HER2-позитивним карциномом дојке и постигнутим pCR након примењене неоадјувантне терапије, закључено је да иницијални стадијум и подтип тумора утичу на прогнозу. Стога, када се код cN+ HER2-позитивног карцинома дојке постигне pCR неоадјувантном терапијом која садржи пертузумаб и трастузумаб, оба анти-HER2 моноклонска антитела би требало применити и у адјувантном приступу.

Код пацијенткиња са резидуалним инвазивним HER2-позитивним карциномом дојке (non-pCR) након NST са режимима заснованим на трастузумабу или на трастузумабу и пертузумабу, примена 14 циклуса трастузумаб емтанзина као адјувантне терапије се снажно препоручује на основу резултата студије KATHERINE [23, 24] (A,I) (табела 1). Резултати студије објављени 2023. године, након праћења од 8,4 године (101 месец), указују да је већи проценат пацијенткиња у групи са трастузумабом доживео инвазивни релапс у поређењу са онима у T-DM1 групи, (HR 0,54; 95% CI 0,44–0,66; p<0,0001), што указује на достигнуту апсолутну корист од 13,7% у погледу IDFS након седам година. Примена адјуватног трастузумаб-емтанзина омогућава значајну клинички и статистички значајну предност и у погледу OS (HR 0,66; 95% CI 0,51–0,87; p=0,0027), односно доноси апсолутну корист у погледу укупног преживљавања од 4,7% након седам година, уз значајно смањење ризика од смртног исхода за 34%.

- За пацијенткиње стадијума 1 HER2-позитивног карцинома дојке нема довољно доказа који би подржали примену адјувантног T-DM1 уместо стандардне паклитаксел плус трастузумаб базиране терапије, а на основу резултата студије фазе 2 ATEMPT, која је поредила примену T-DM1 и режима паклитаксел у комбинацији са трастузумабом у стадијуму 1 HER2-позитивног карцинома дојке у погледу редукције токсичности и постизања клиничке користи. Наведена студија није показала статистички значајну предност примене T-DM1 у односу на паклитаксел и трастузумаб комбинацију [25].

Табела 1 приказује препоруке *St. Gallen* панела експерата за примену системске терапије код раног HER2-позитивног карцинома дојке, а табела 2 приказује савремени алгоритам лечења раног/локално узнапредовалог HER2-позитивног карцинома дојке [22]. Од марта 2024. године, Листа лекова РФЗО у Србији подржава примену лека T-DM1 (трастузумаб емтанзин) у условима резидуалне болести након неоадјувантне терапије (non-pCR).

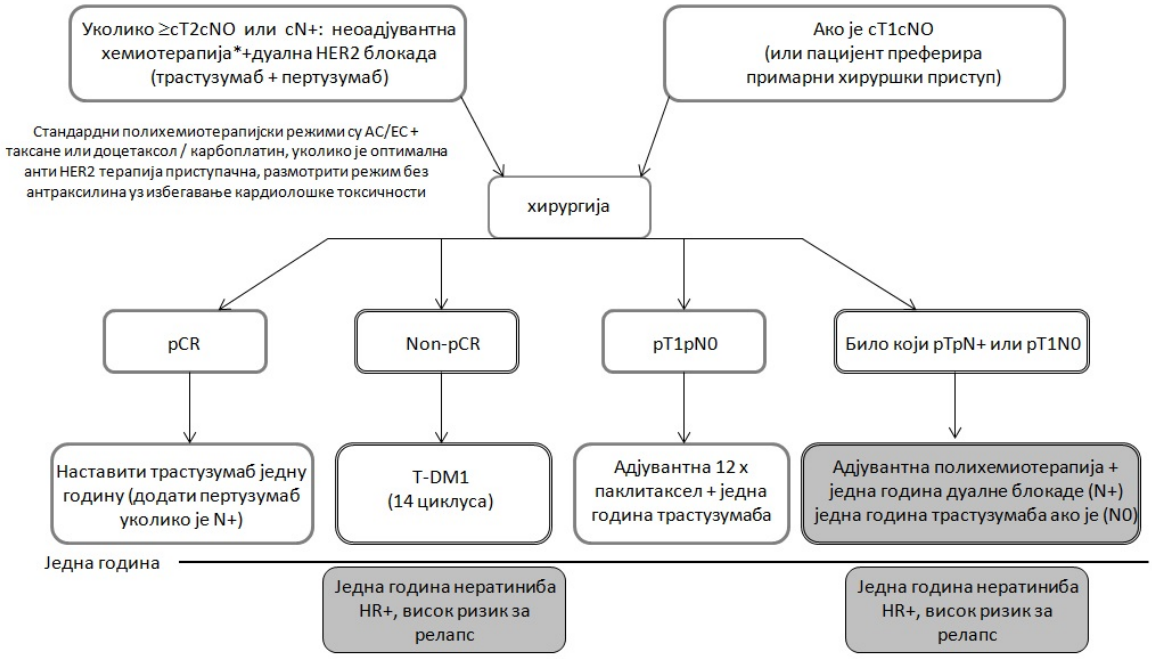
Табела 1. *Системска терапија за HER2-позитивни карцином дојке*

Системска терапија за HER2-позитивни карцином дојке		
Анатомски стадијум		Туморски подтип HER2+
Стадијум I Адјувантна терапија	T1a T1b T1c	TH – у индивидуалним случајевима TH TH
Стадијум II Преферира се неоадјувантна терапија		AC/TH или TCH са додатком P уколико је неоадјувантна t hi/ или нодус-позитивна болест
Стадијум III Преферира се неоадјувантна терапија		AC/THP или TCHP[a]

Резидуална инвазивна болест након неоадјувантне терапије		трастузумаб емтанзин

А – антрациклини као што су *doxorubicin* или *epirubicin*; С – *cyclophosphamide*; Н – *trastuzumab*; HER2-*human epidermal growth factor* 2; Р – *pertuzumab*; Т – *taxane*, TNBC – *triple negative breast cancer*

[a] Размотрити додатак нератиниба након трастузумаба уколико је тумор ER позитиван и уколико има ≥4 позитивна лимфна чвора, али панел је указао да нема података у корист примене нератиниба код пацијената који су примали пертузумаб или трастузумаб емтансин



Шема 1. *Алгоритам лечења раног/локално узнапредовалог HER2-позитивног карцинома дојке*

Начин примене анти-HER2 терапије

- Пертузумаб и трастузумаб треба да се примењују узастопно и могу се давати било којим редоследом. Када се примењује са пертузумабом, препорука је да се трастузумаб примењује на три недеље: iv инфузија са иницијалном дозом трастузумаба од 8 mg/kg телесне тежине, праћена сваке три недеље након тога дозом одржавања од 6 mg/kg телесне тежине или примена фиксне субутане администрације трастузумаба инјекцијом (600 mg) сваке три недеље, без обзира на телесну тежину пацијента. Код пацијената који примају таксан базирану терапију, пертузумаб и трастузумаб треба применити пре таксана.
- Фармакокинетика трастузумаба у дози од 600 mg, која се примењује на три недеље субкутаним путем, упоређена је са интравенским путем (8 mg/kg пуна доза, 6 mg/kg одржавање сваке три недеље) у студији фазе 3 BO22227. Фармакокинетички резултати су показали неинфериорност субкутаног херцептина у поређењу са интравенском дозом херцептина прилагођеном телесној тежини.
- FDA (јуна 2020) и EMA (новембра 2020) одобриле су лек *Phesgo* који представља субкутану формулацију комбинације фиксних доза пертузумаба и трастузумаба са

хијалуронидазом, и који се примењује супкутаном (SC; испод коже) инјекцијом у комбинацији са интравенском (iv) хемиотерапијом, за лечење раног и метастатског HER2-позитивног карцинома дојке [26].

Одобрење за лек *Phesgo* је засновано на резултатима студије фазе 3 FeDeriCa и студије фазе 2 PHranceSCa. У FeDeriCa студији *Phesgo* је показао неинфериорне нивое пертузумаба у крви током датог интервала дозирања (C *trough*) у поређењу са iv применом пертузумаба. Безбедносни профил лека *Phesgo* са хемиотерапијом био је упоредив са iv применом перјете, херцептина и хемиотерапије, и нису идентификовани нови безбедносни сигнали [27]. Студија PHranceSCa је показала да је 85% пацијената који су примали терапију за рани HER2-позитивни карцином дојке преферирало субкутану у односу на интравенску примену анти-HER2 терапије, а као најважнији разлог наведено је краће задржавање у клиници и комфорније лечење [28]. Лек *Phesgo* се од маја 2024. налази на Листи лекова РФЗО и може се примењивати у свим приступима лечења HER2-позитивног карцинома дојке, неоадјувантном, адјувантном и метастатском, када је индикована примена двојне HER2 блокаде трастузумабом и пертузумабом.

Безбедоносни профил анти-HER2 терапије

Трастузумаб се обично добро подноси, иако може доћи до срчане дисфункције, обично реверзибилне.

ПРЕПОРУКА

Одређивање базичне срчане функције (изражене ејекционом фракцијом леве коморе) је неопходно пре почетка лечења и обавезно је периодично праћење срчане функције (обично свака 3–4 месеца) током лечења (A,I).

Због његове кардиотоксичности, трастузумаб не би требало рутински да се примењује истовремено са антрациклинима. Комбинација са таксанима је безбедна и показало се да је ефикаснија у односу на секвенцијални третман [14]. Трастузумаб се такође може безбедно комбиновати са радиотерапијом и ендокрином терапијом. Комбинована HER2 блокада, односно додатак пертузумаба трастузумабу, не доводи до погоршања кардиолошких нежељених дејстава, односно не долази до продубљивања нежељених ефеката који се односе на срчану функцију. У оквиру APHYNITI студије, пријављена је већа инциденца дијареје у пацијената који су лечени пертузумабом (71,2%) у поређењу са плацебом (45,2%). Дијареја ≥3 степена пријављена је код 9,8% пацијената у групи са пертузумабом у односу на 3,7% у групи која је примала плацебо. Већина пријављених догађаја била је степена 1 или 2 по тежини. Највећа инциденца дијареје (свих градуса) је пријављена током њене истовремене примене са хемиотерапијом из групе таксана (61,4% пацијената у групи перузумаб према 33,8% пацијената у плацебо групи) [14].

Будућа истраживања

Клиничка испитивања у HER2-позитивном раном карциному дојке тренутно анализирају даљу деескалацију терапије код болести ниског ризика или у пацијената са pCR-ом, док су за пацијенте без pCR-а испитивања ескалационих режима такође у току.

Недавно одобрени лекови за HER2-позитивни метастатски карцином дојке, као што су тукатиниб или трастузумаб-дерукстекан, комбинације имунотерапије или додатак терапије засноване на ендокриној основи у HER2-позитивној/HR-позитивној болести се додатно испитују и у раном карциному дојке [29, 30].

Литература

1. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. HER2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update summary. J Oncol Pract 2018; 14:437–441
2. Burstein1 H, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol 2021; 32(10):1216-1235
3. Loibl S, Poortmans P, Morrow M et al. Breast cancer. Lancet 2021; 397(10286):1750-1769
4. Norton N, Fox N, McCarl C-A et al. Generation of HER2-specific antibody immunity during trastuzumab adjuvant therapy associates with reduced relapse in resected HER2 breast cancer. Breast Cancer Res 2018; 20 (1)
5. Cameron D, Piccart-Gebhart M, Gelber R et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: fifinal analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 2017; 389(10075): 1195–1205
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. Lancet Oncol 2021; 22(8):1139-1150
7. 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(9712): 377-384
8. L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13 (1):25-32
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384(9938):164-172
10. Loibl S, Untch M, Buyse M et al. Pathologic complete response (pCR) and prognosis following neoadjuvant chemotherapy plus anti-HER2 therapy of HER2-positive early breast cancer (EBC). Cancer Res 2020; 80: Abstract P5-06-2
11. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013; 24(9):2278–2284
12. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED et al. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19(12):1630–1640
13. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011; 365(14):1273-1283

14. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al. APHINITY steering committee and investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 Years' follow-up. J Clin Oncol 2021; 39(13):1448-1457
15. Loibl S. Esmo Virtual Planary. Adding pertuzumab to adjuvant trastuzumab-based regimens for patients with HER2+ early breast cancer: does it improve survival outcomes? How much and for whom? July 2022
16. Chan B, Moy, Mansi J et al. ExteNET Study Group Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial Clin Breast Cancer 2021; 21(1):80-91
17. Tolaney S, William T, Chau T et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer NEJM 2015; 372(2):134-141
18. Tolaney S, Guo H, Pernas S et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2019; 37(22):1868–1875
19. Earl H, Hiller L, Vallier A et al. PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial Lancet 2019; 393 (10191):2599-2612
20. Goldhirsch A, Gelber R, Piccart-Gebhart M et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013; 382(9897):1021–1028
21. Huober J, Schneeweiss A, Blohmer J et al. Factors predicting relapse in early breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant therapy: pooled analysis based on the GBG database. Ann Oncol 2019; 30: iii34-iii38
22. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. Breast 2022; 62 (Suppl 1): S12-S16
23. von Minckwitz G, Huang C, Mano M et al. KATHERINE investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer N Engl J Med 2019; 380(7):617-628
24. Loibl S, Mano M, Untch M et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at: 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2023; San Antonio, TX. Abstract GS03-12
25. Tolaney S, Tayob N, Dang C et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol. 2021; 39(21):2375-2385
26. US Food and Drug Administration. Prescribing information for Phesgo
27. Tan A, Im SA, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22:85-97
28. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. Eur J Cancer 2021; 152:223-232
29. Gluz O, Nitz U, Christgen M et al. De-escalated chemotherapy versus endocrine therapy plus pertuzumab+ trastuzumab for HR+/ HER2+ early breast cancer (BC): first efficacy results from the neoadjuvant WSG-TP-II study. J Clin Oncol 2020; 38(Suppl 15): 515-515
30. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) alone or in sequence with THP, versus standard treatment (ddAC-THP), in HER2-positive early breast cancer. ClinicalTrials.gov. Updated November 9, 2021.Accessed December 1, 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05113251?term=DESTINY-Breast11&draw=2&rank=1

ТРОСТРУКО НЕГАТИВНИ РАНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ (НЕОАДЈУВАНТНА/АДЈУВАНТНА СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА)

Троструко негативни карцином дојке (TNBC) је агресивни подтип карцинома дојке који дефинишу туморске ћелије којима недостаје експресија естрогенских, прогестеронских рецептора и HER2 рецептора. Овај тип тумора присутан је код око 15–20% дијагностикованих случајева карцинома дојке. Повезан је са лошијом прогнозом, високом стопом висцералних метастаза и смртних исхода. Чешће се јавља код млађих жена, црне популације и пацијенткиња које имају BRCA 1/2 мутације. Најчешћи хистолошки тип је дуктални инвазивни карцином, високог градуса. И неки посебни хистолошки подтипови као медуларни, апокрини, аденоид-цистични и метапластични су обично троструко негативни карциноми.

Троструко негативни карцином дојке (TNBC) карактерише лошија прогноза, већа склоност ранијим метастазама и краће преживљавање након рекуренце у односу на друге подтипове карцинома дојке [1]. Најчешће место метастаза су плућа, јетра и мозак, а мање честе су коштане метастазе поредећи на пример са луминалним типом карцинома дојке.

Неоадјувантна хемиотерапија TNBC

Неоадјувантна терапија представља стандард у лечењу већине пацијената са троструко негативним карциномом дојке, чак и када је болест операбилна [2, 3]. У прошлости је неоадјувантна системска терапија била резервисана за пацијенте са локално узнапредовалим, иноперабилним карциномом дојке у циљу смањења тумора и могућности за извођење мање опсежне операције. Међутим, улога неоадјувантне терапије се проширила и укључила је и пацијенте са раним, операбилним карциномом дојке [4]. Терапија се препоручује јер се ради о агресивном подтипу карцинома, као и ради добијања потребних информација и идентификације пацијената са резидуалном болешћу који имају потребу за применом додатне адјувантне системске терапије [2]. Неоадјувантна системска терапија је индикована код иноперабилних, локално узнапредовалих карцинома дојке и представља стандард у лечењу инфламаторног карцинома дојке. У стадијуму II или III преоперативна или неоадјувантна системска терапија има клиничке предности, укључујући смањење тумора, што има утицаја на хируршки третман дојке и аксиле [5, 6]. Неоадјувантна терапија доводи и до побољшања у преживљавању без рецидива или укупном преживљавању. Одговор на хемиотерапију и статус патолошког туморског одговора је јак предиктивни фактор ризика од рекуренце [4, 7]. Постизање патолошке комплетне ремисије (pCR) је фактор дужег преживљавања [8, 9].

ПРЕПОРУКА

Панел експерата *(St. Gallen)* преферира примену неоадјувантне терапије у стадијуму II или III за троструко негативни карцином дојке (табела 1) [10]. Терапија се препоручује због агресивног подтипа карцинома, побољшања хируршких опција, као и ради идентификације пацијената и прилагођавања терапије у односу на резидуалну болест (A,I) [2, 10].

Пацијенти кандидати за неоадјувантну хемиотерапију

Преоперативна системска терапија се преферира за већину троструко негативних карцинома дојке.

- Иноперабилни карцином дојке, локално узнапредовали, иноперабилни од самог почетка.
- cT1-4, cN позитиван статус лимфних чворова.
- Селектовани пацијенти са операбилним карциномом дојке

Преоперативна системска терапија се преферира за троструко негативне карциноме дојке: ако је ≥cT2 или ≥ cN1.

Пацијенти са операбилним карциномом

ПРЕПОРУКА

Преоперативна хемиотерапија се препоручује и за T1c/N0 троструко негативни карцином дојке према ESMO препорукама [11] и препорукама NCCN-а [14].

Наоадјувантна терапија је преферирана стратегија у лечењу TNBC, а зависно од постигнутог патолошког одговора примењује се адјувантна терапија. Овакав третман има бенефит на исход болести и побољшава преживљавање пацијената са овим типом тумора. Примена хемиотерапијских протокола се углавном не разликује у адјувантном и неоадјувантном приступу, изузев код пацијената са високим ризиком где се хемиотерапији додаје пембролизумаб *(immuno checkpoinmt inhibitor)*. Додавање пембролизумаба неоадјувантној хемиотерапији омогућава сигнификантно већи проценат патолошког комплетног одговора (pCR) на дефинитивном оперативном налазу. Код пацијената са раним троструко негативним карциномом дојке, неоадјувантна примена пембролизумаба са хемиотерапијом, праћено адјувантном применом пембролизумаба након операције, показује сигнификантно дужи EFS *(event-free survival)* него примена само неоадјувантне хемиотерапије [15]. Додавање пембролизумаба неоадјувантној хемиотерапији (паклитаксел и карбоплатин праћено доксорубицин-циклофосфамид) повећава стопу патолошког комплетног одговора до 64% [16]. Ефекат је био независтан од PDL1 статуса и углавном присутан код нодус позитивног карцинома дојке [16].

Неоадјувантна хемиотерапија за TN карцином дојке

ПРЕПОРУКА

Преоперативна системска терапија се преферира за троструко негативне карциноме дојке: ако је cT1c-T4 или N+ болест TNBC [11]. За туморе <cT2 N0 хемиотерапија, за туморе ≥cT2 или N+ болест хемиотерапија са пембролизумабом (табела 2).

Панел експерата *(St. Gallen International Consenus Guidelines)* преферира примену неоадјувантне хемиотерапије у стадијуму II или III за троструко негативни карцином дојке [10].

У стадијуму I (T1b,T1c) се препоручује примена адјувантне хемиотерапије, T1a у индивидуалним случајевима (табела 1) [10]. Адјувантна хемиотерапија се према најновијим ESMO препорукама препоручује за pT1b pN0 и >pT1b било који N статус (алгоритам лечења, табела 2) [11].

Хемиотерапијски протоколи

У лечењу TN карцинома дојке стандард је примена антрациклина секвенцијално са таксанима, супериорнија је од конкоминатне примене (A,I), осим код примене пембролизумаба у неоадјувантној терапији за пацијенте са високим ризиком [15, 16, 17, 18]. Више клиничких трајала је показало да додавање платинске терапије стандардној хемиотерапији има бенефит и побољшава стопу комплетног патолошког одговора за око 15% [19, 20]. Хемиотерапија без примене *immuno checkpoint inhibitora* (ICI) је секвенцијална, базирана на антрациклинима праћена таксанима или таксан+карбоплатин или обрнуто. Стандардна антрациклинска хемиотерапија је доксорубицин-циклофосфамид (AC) или епирубицин-циклофосфамид (EC) четири циклуса праћена таксанима четири циклуса (A,I) [2, 10]. Карбоплатин хемиотерапија није регистрована за лечење карцинома дојке (није примењиво у Србији изузев *off label*).

Dose-dense преферирана хемиотерапија која укључује антрациклине и *weekly paclitaxel* није примењива у Србији [10, 11].

Шест циклуса неантрациклинске хемиотерапије, таксан базирана хемиотерапија као што је доцетаксел-циклофосфамид или таксан+карбоплатин може се користити као алтернатива за пацијенте којима су антрациклини контраиндиковани [11]. Додавање карбоплатине таксанима побољшава стопу pCR и EFS (*event-free survival* – период без догађаја), али је утицај на OS мање сигуран [19].

Пацијенти са gBRCA1/2m имају добар одговор на стандардну хемиотерапију антрациклин-таксан без обзира на употребу платине [11].

Код пацијената у стадијуму II-III TNBC препоручује се примена хемиотерапије у четири циклуса таксан-карбоплатин праћено AC или EC хемиотерапијом четири циклуса, све у комбинацији са пембролизумабом. Примена пембролизумаба се наставља након операције још девет циклуса у тронедељном режиму (табела 2) [11].

Ова терапија побољшава стопу pCR и EFS [15, 16]. Бенефит примене пембролизумаба је независтан од PD-L1 статуса [16].

Адјувантна хемиотерапија TNBC

Адјувантна хемиотерапија се препоручује за pT1b и већи и било који pN статус (табела 2) [11]. Већина пацијената који имају pT1a pN0 немају бенефит од примене адјувантне хемиотерапије, иако докази о ефикасности адјувантне хемиотерапије за овај стадијум болести нису потпуно јасни. Пацијенти са туморима специфичне хистологије као што су нпр. аденоидно цистични, секреторни, медуларни имају мали или немају бенефит од адјувантне хемиотерапије, мада су доступни подаци лимитирани [12, 13].

Примена адјувантне хемиотерапије се базира на параметрима који укључују висок ризик од релапса болести. Троструко негативни карцином дојке (ER 0, PR 0, HER 2 0) спада у групу тумора са високим ризиком.

Индикација за примену адјувантне хемиотерапије је за троструко негативне туморе ≥pT1b и/или позитиван нодални статус. У односу на величину тумора већина панелиста *(St. Gallen)* сматра да треба размотрити адјувантну хемиотерапију и у стадијуму I, троструко негативног карцинома дојке за *cut-off* од 5 mm [21]. У односу на нодални статус, јасна индикација за примену хемиотерапије је позитиван нодални статус.

Панел експерата *St. Gallen* преферира примену адјувантне хемиотерапије за троструко негативне туморе T1a у индивидуалним случајевима, T1b, T1c (табела 1) (B,IV) [10]. За T1b-TC таксан-циклофосфамид хемиотерапија, за T1c хемиотерапија AC/T (антрациклин-циклофосфамид секвенцијално са таксанима) (табела 1) [10].

Према најновијим ESMO препорукама адјувантна хемиотерапија је индикована за pT1b pN0 и >pT1b и било који pN (табела 2) [11].

ПРЕПОРУКЕ

Пацијенти са троструко негативним карциномом дојке (TNBC) генерално треба да приме хемиотерапију, са могућим изузетком нискоризичних „специфичних хистолошких подтипова" као што су секреторни или аденоидноцистични карциноми или врло рани тумори (pT1a pN0) (A,I) [12, 13, 22].

Стандардна хемиотерапија укључује и таксане у секвенцијалном приступу AC-T (A,I) [10, 11, 22, 23].

Најчешћи антрациклински протокол је AC (адриамицин/циклофосфамид) или EC (епирубицин/циклофосфамид). Може се користити и алтернативни протокол без антрациклина, TC (доцетаксел/циклофосфамид), мада се показао инфериоран у односу на комбинацију антрациклина и таксана (A,I) [10, 24].

Таксански протоколи укључују паклитаксел или доцетаксел.

Резидуална болест након неоадјувантне терапије

ПРЕПОРУКЕ

У случају резидуалне болести након операције наставити пембролизумаб девет циклуса само ако је пембролизумаб дат преоперативно (A,I).

Пацијенти са резидуалном болести који нису примали ICI требало би да приме адјувантни капецитабин 6–8 циклуса (A, I).

Након спроведене неоадјувантне хемиотерапије, код пацијената са TNBC и присутним резидуалним тумором (non-pCR) након операције, индикована је примена капецитабина, базирано на студијама које показују PFS и OS бенефит (A,I) [25, 26, 27]. У студији CREATE-X trial, адјувантни капецитабин побољшава DFS и OS [28]. У Србији ова терапија није примењива у овом контексту (може *off-label*).

ПРЕПОРУКА

Пацијенти са gBRCA1/2 мутацијама и TNBC високог ризика треба да примају адјувантни олапариб годину дана (A, I) (табела 2) [11, 29].

OlympiA студија је показала да примена олапариб адјувантне терапије током годину дана значајно побољшава преживљавање, редукује ризик од рекуренце и прогресије болести код пацијената са високоризичним раним карциномом дојке који имају BRCA1/2 мутације [29, 30].

Генерално у лечењу троструко негативног карцинома дојке тумори преко 2 cm/N+ треба да примају неоадјувантну хемиотерапију са пембролизумабом. Код pCR наставити адјувантно пембролизумаб. Код non-pCR BRCA негативних пембролизумаб, код BRCA позитивних олапариб годину дана. Тумори 1–2 cm N0 – неоадјувантна хемиотерапија. Код non-pCR, BRCA негативних капецитабин. Тумори ≥pT1b, N0 и N+ – адјувантна хемиотерапија.

ПРЕПОРУКЕ

Детаљне препоруке за TNBC:

Троструко негативни тумори карцинома дојке треба да примају хемиотерапију са или без *immuno checkpoint* инхибитора – ICI (пембролизумаб) (A,I), изузев неких нодус-негативних посебних хистолошких подтипова као што су секреторни или аденоидно-цистични карциноми или мали тумори са веома ниским клиничким ризиком (pT1a pN0) (B, II).

Хемиотерапија се даје у периоду 12–24 недеље (4–8 циклуса) зависно од стадијума болести, типа хемиотерапије и да ли се додаје и ICI (A,I).

За cT1c-4 N0 или било који нодус-позитиван TNBC преферира се примена неоадјувантне терапије (A,I).

cT2-4 N0 или N+ болест (стадијум II-III) TNBC треба третирати са неоадјувантном хемиотерапијом плус пембролизумаб, осим ако постоји ризик за примену ICI везано за имунотоксичност (A,I).

Пемболизумаб се апикује у тронедељном режиму као неоадјувантна терапија и девет циклуса након операције независно од pCR статуса (A, I). Потребан је интензиван мониторинг код примене због могућих нуспојава и имунотоксичности (A,V). Пембролизумаб не треба давати само адјувантно без претходне примене у неоадјувантном лечењу (D,V).

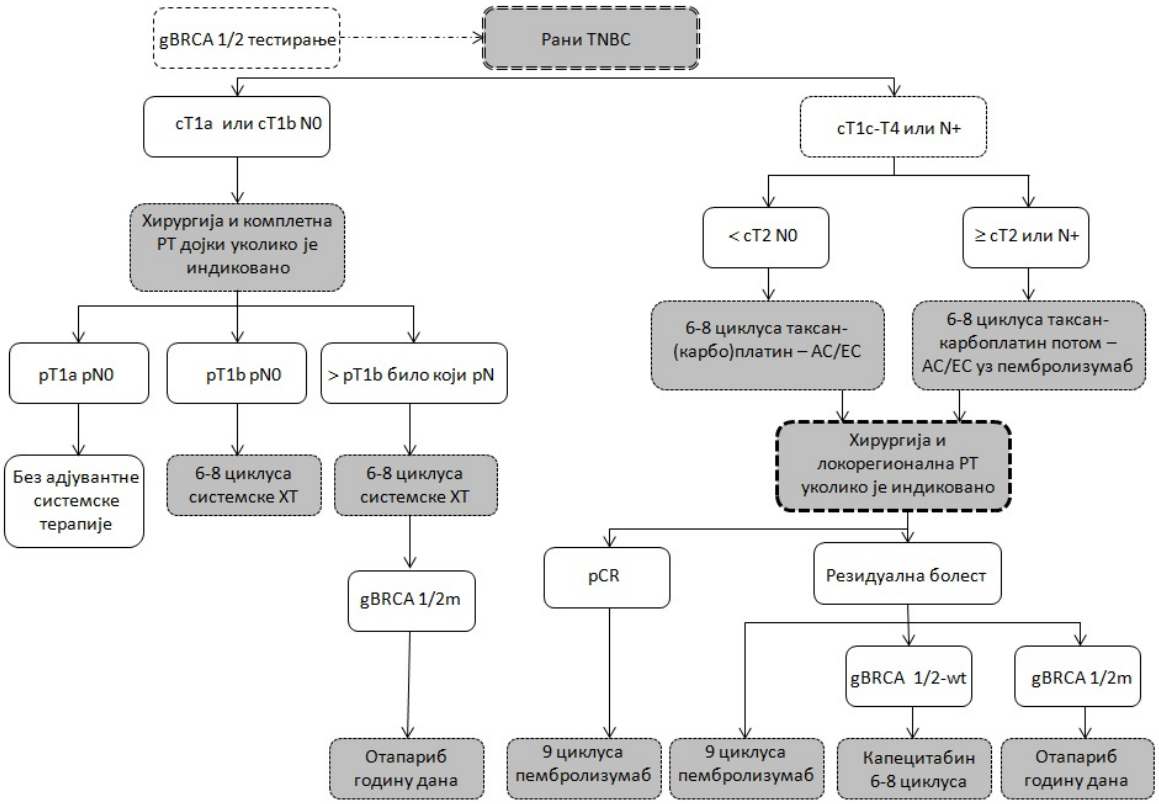
Пацијенти са резидуалном болести који нису примали ICI требало би да приме адјувантни капецитабин 6–8 циклуса (A, I).

Пацијенти који имају gBRCA 1/2 мутације и висок ризик TNBC (non-pCR или патолошки стадијум II-III) треба да примају адјувантно олапариб током једне године (A, I).

Табела 2. *Препоруке St. Gallen панела експерата за примену системске терапије код раног троструко негативног карцинома дојке [10]*

Системска терапија за троструко негативни карцином дојке		
Анатомски стадијум		Туморски подтип TNBC
Стадијум I Адјувантна терапија	T1a T1b T1c	Хемиотерапија – у индивидуалним случајевима TC AC/T хемиотерапија
Стадијум II Преферира се неоадјувантна терапија		AC/T хемиотерапија[a]
Стадијум III Преферира се неоадјувантна терапија		AC/T хемиотерапија[a]
Резидуална инвазивна болест након неоадјувантне терапије		Капецитабин

[a] Неки панелисти фаворизују примену карбоплатине у неоадјувантном приступу за TNBC



Шема 2. *Алгоритам лечења раног троструко негативног карцинома дојке – ESMO препоруке [11, 22]*

Према правилнику од марта 2024. године у Србији је одобрена неоадјувантна/адјувантна терапија и адјувантна примена олапариба, код високог ризика.

Литература

1. Diana A, Carlino F, Franzese E et al. Early Triple Negative Breast Cancer:Conventional Treatment and Emerging Therapeutic Landscape. Cancers.2020;12:819; doi: 10.3390/ cancers 120408.
2. Loibl S, Poortmans P, Morrow M et al. Breast cancer. Lancet 2021; 397:1750-69.
3. Omarini C, Guaitoli G, Pipitone S et al. Neoadjuvant treatments in triple-negative breast cancer patients: where we are now and where we are going. Cancer Management and Research 2018;10:91-103.
4. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for the Breast Cancer: Past, Present, and Future. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2020;14:1-8.
5. Golshan M, Cirrincione CT, Silkov VM et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast.conserving surgery and breast conservation rates:surgical results from CALGB 40603 (Alliance). Ann Surg 2015;262:434-
6. Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy – a systemic review on surgical outcome. Breast cancer Res. Treat 2018;168:1-12.
7. Asaoka M, Narui K, Suganuma N, et al.Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Surg Oncol. 2019;45:2289-2294.
8. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negstive breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26:1275-1281.

9. Nekljudova V, Loibl S, von Minckwitz G, et al. Trial-level prediction of long-term outcome based on pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer (EBC) Contemp Clin Trials. 2018;71:194-198.
10. Burstein1 H, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol 2021; 32(10):1216-1235.
11. Loibl S,Andre F, Bachelot T, Curibgliano G et al. Early breast cancer:ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Published, Available on line 13 december 2023.
12. Kulkarni N, Pezzi CM, Greif JM, et al. Rare breast cancer: 933 adenoid cystic carcinomas from National Cancer Data Base. Ann Surg Oncol.2013;20(7):2236-2241.
13. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer:a National Cancer Centre Database analysis. Eur J Cancer.2018;98:48-58.
14. NCCN Guidelines Version 2.2022. Invasive Breast Cancer. NCCN Breast CAncer v.2.0 2022 (www.ncrc-org)
15. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. N Engl J Med.2022;386(6):556-567.
16. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early tripl-negative breast cancer. N Engl J Med 2020;382:810-21.
17. Korde A. L, Somerfield R. M, Hershman L. D. Use of Immuno Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of high-risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. april 13, 2022. J of Clin Oncol – published online feb. 2022. DOI:10.1200/JCO.22.00503.
18. Mittendorf A.E, Kantor O, Weiss A, Ricghardson E, Garrido-Castro A, Portnow H.L, et al. Nodal-Positivity in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer:Implications for Preoperative Immunotherapy. Ann Surg Oncol 2023;30(1):100-106.
19. Peggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum.based neoadjuvant chemotherapy in tripl-negative breast cancer:a systemic review and meta-analysis. Ann Oncol 2018;29:1497-508.
20. van Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patinets with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto;GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:747-56.
21. Reinert T, de Souza A, et al. Highlights of the 17th St Gallen International Breast Cancer Conference 2021:customising local and systemic therapies. ecancer 2021,15:1236
22. 2023 ESMO. Esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer. Breast Cancer. Pocket Guideline 2023
23. Cardoso F, Kyriakides S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2019;30:1194-1220.
24. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009; 27(8): 1177–1183.
25. Liuch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III tiral of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer.(GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). J Clin Oncol.2020;38:203-213.
26. Li Y, Zhou Y. Mao F, Lin Y et al. Adjuvant Addition of Capecitabine to Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Patients Receiving Standard Chemotherapy: A Meta-Analysis. Breast Cancer Res. Treat. 2020;179:533-542.
27. Agostinetto E, Jacobs F, Debien V, et al. Post-Neoadjuvant Treatment Strategies for Patients with Early Breast Cancer.Cancers 2022;14(21):5467.
28. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376(22):2147-2159.
29. Tutt ANJ, Garber E,Kaufman G, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1-or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384:2394-405.
30. Geyer CE, Garber JE, Campbell C, Tutt ANJ et al. Overall survivsal in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germile pathogenic variants in BRCA ½ and high-risk,early breaast cancer. Ann of Oncol 2022;33(12):1250-1268.

АДЈУВАНТНА СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА HR-ПОЗИТИВНОГ И HER2-НЕГАТИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Одлука о адјувантном лечењу доноси се на основу:

- Менопаузног статуса,
- Процене ризика за релапс болести,
- Ефикасности планиране терапије (сензитивности тумора на терапију),
- Коморбидитета и преференције пацијента.

Менопаузни статус

- Менопауза је трајни престанак менструације удружен са значајним и перманентним смањењем синтезе естрогена у јајницима (30% свих жена са новодијагностикованим карциномима дојке је пременопаузно) [1];
- Системска терапија утиче на менопаузни статус код пременопаузних жена: хемиотерапија (HT) често узрокује секундарну привремену или трајну аменорију (CIA – *chemotherapy-induced amenorrhoea*); тамоксифен (TAM) може узроковати секундарну аменорију без менопаузе; LHRH аналога (LHRHa) индукују привремену аменорију и смањују синтезу естрогена у јајницима без узроковања трајне менопаузе;
- Код CIA потребно је понављати анализе FSH (фоликуло стимулирајући хормон) и естрадиола у серуму да би се одредио менопаузни статус [2].

Дефиниције постменопаузног статуса код пацијенткиња са карциномима дојке [3]:

- Претходна билатерална оваријектомија;
- Старост ≥60 година;
- Старост <60 година са трајањем аменореје у периоду од 12 месеци у одсуству претходне примене HT, TAM и оваријалне супресије (OFS – енгл. *ovarian function supression*) уз истовремено постменопаузне нивое FSH и естрадиола у серуму;
- Старост <60 година: CIA у трајању дужем од 12 месеци са нивоима FSH и естрадиола у постменоапузном опсегу потврђено серијским мерењима;
- Старост <60 година: код пацијенткиња на терапији тамоксифеном са нивоима FSH и естрадиола у постменопаузном опсегу;
- Менопаузни статус се не може одредити код пацијенткиња које примају LHRH у циљу оваријалне супресије.

Адјувантна системска терапија раног HR-позитивног и HER2-негативног карцинома дојке код пременопаузних жена

Адјувантна хормонска терапија (A-ET) индикована је код свих пацијената са HR-позитивним и HER2-негативним карциномима без обзира на нодусни статус и величину тумора, укључујући и микроинвазивни тумор [4–9], да би се смањио ризик за појаву удаљеног релапса, локалног рецидива или примарног тумора контралатералне дојке.

ПРЕПОРУКЕ

Код пацијенткиња код којих је индикована OFS, може се комбиновати са TAM или IA (A,I) [9].

Пацијенткиње са већим ризиком за релапс болести, код којих је индикована и адјувантна HT (A-HT), предност се даје комбинацији OFS+IA (A,I) [8–10].

Код постојања контраиндикација за TAM (нпр. плућна емболија у анамнези, тромбофилије) или неподношење TAM, индикована је примена OFS+IA или само OFS/OA (оваријална аблација).

Детаљне препоруке за аадјувантну системску терапију код пременопаузних жена у стадијуму I/II:

- само TAM – мали ризик за релапс болести (типично у оним случајевима када се не очекује корист од примене A-HT) (A,I): T1/N0, градус тумора 1-2, HR високо експримирани, Ki67 ≤15–20%, старост ≥35–40 година, обрасци генске експресије ниског ризика [70-генски тест; 21-генски RS].[2]
- **OFS+TAM или OFS+IA без A-HT** – средњи ризик за релапс болести (када се процењује да би потенцијална корист од примене HT била делимично или потпуно постигнута секундарном аменорејом, а не директним цитотоксичним дејством на туморске ћелије): T1c-T2/N0-N1 (0–3 позитивна аксиларна лимфна чвора); градус тумора 1-2; старост ≥35 година; повољна биологија тумора (обрасци генске експресије ниског ризика: [70-генски тест или 21-генски RS, високо позитивни ER, градус тумора 1-2, нижи иницијални Ki67].[3]
- **OFS +TAM или OFS+IA са A-HT** – висок ризик за релапс болести (I,A): T1c-T2; N0-N1; градус тумора 2-3; животно доба <35; неповољна биологија тумора (обрасци генске експресије високог ризика [70-генски тест или 21-генски RS)[4] нижа експресија ER, виши иницијални Ki67** (>20–30%)].

Лекови који се користе у A-ET пременопаузних жена:

- Учесталост примене OFS: месечна примена препоручује се код жена <40 година и код комбинације са IA (инхибитори ароматазе) без обзира на старост пацијенткиње;
- Примена само IA је код пременопаузних жена контраиндикована;
- Ако се комбинују OFS и IA, онда се примена IA започиње два месеца после OFS, јер се тада очекује потпуна супресија јајника;

---

[2] *Mammaprint* и *Oncotype* DX (обрасци генске експресије) обрађени су на другом месту овог водича.

[3] Радна група за Ki67 код рака дојке: Ki67≤5% без A-HT, Ki67≥30% увек A-HT код T1-2/N0-1 HR-позитивног/ HER2-негативног тумора [10].

[4] ASCO 2022. препоруке о биомаркерима код раног карцинома дојке: пременопаузне жене са N1 не препоручује се да раде ниједан од тестова образаца генске експресије будући да аутори сматрају да је индикована A-HT+ET [11].

- TAM без OFS се може применити код пременопаузних жена;
- Ако се комбинује OFS и TAM, њихова примена се може започети истовремено.

Колико дуго треба да траје OFS применом LHRHa?

- Не постоје студије које су директно поредиле ефикасност дужег и краћег давања LHRHa у адјувантном лечењу [8] и нема доказа да је оваријална аблација ефикаснија од оваријалне супресије [4, 5, 12–14];
- Препоруке су да се LHRHa примењује пет година у комбинацији са стандардном хормонском терапијом, нарочито код високог ризика за релапс болести (претходна примена A-HT);
- Код ниског ризика за релапс болести примена LHRHa се може скратити на 2–3 године, нарочито код пацијенткиња које лоше толеришу њихову примену;
- Ако се LHRHa комбинује са IA, обавезно је да се примењује пет година, онолико дуго колико се примењује и IA;
- Примена LHRHa >5 година није до сада испитивана и не препоручује се;
- Алтернативно, уместо примене LHRHa може се понудити OA (преферентно билатерална оваријектомија или озрачивање јајника), нарочито код жена старијих од 40 година (дискутовати нежељене догађаје везане за превремену менопаузу) [15];
- Оваријална аблација се не препоручује код жена <40 година (значајни морбидитети везани за касне ефекте ране менопаузе: KVS догађаји, остеопороза) [15].

Продужена (>5 година) примена A-ET код пременопаузних жена

- HR-позитивни карциноми дојке имају тенденцију за касни релапс, што највише зависи од величине тумора и нодусног статуса у тренутку постављања дијагнозе [16];
- A-ET се примењује пет година код ниског ризика (ст. I) где је индикован само TAM (A,I);
- Код ст. II/N0 може се разматрати продужена A-ET код већег ризика за релапс болести (велики тумори, висок градус тумора, висок Ki67);
- Код ст. II/N1 и ст. III индикована је продужена A-ET;
- Код жена које су након пет година A-ET и даље пременопаузне, препоручује се још пет година адјувантне примене TAM (укупно 10 година) (A,I);
- Код жена које након пет година од операције уђу у менопаузу, може се у наставку лечења применити и IA још пет година (укупно 10 година) (A,I);
- Код жена код којих се уради OA (оваријална аблација) код високог ризика за релапс болести може се применити TAM или IA као код постменопаузних жена (A,I).

Позиционирање LHRHa и A-HT

- LHRHa се могу применити истовремено са хемиотерапијом (ради превенције ране менопаузе и код пацијенткиња које желе трудноћу) или секвенцијално, после A-HT ако није постигнута CIA [17] (A,I);
- По завршетку A-HT, уз LHRHa се укључује TAM или IA (A,I);
- Код пацијенткиња са CIA које нису обновиле оваријалну функцију, треба повремено (сваких шест месеци) пратити ниво FSH и E2 ради процене менопаузног статуса у прве две године [18];
- У случају обнављања оваријалне функције у оквиру две године од постизања секундарне аменореје индикована је примена LHRHa (алтернативно OA) уз TAM или IA, јер то побољшава исход лечења (A,I) [18].

Посебни проблеми код пременопаузних пацијенткиња са HR-позитивним/ HER2-негативним карциномима дојке

Лечење жена млађих од 35 година

- Пацијенткиње млађе од 35 година са HR-позитивним, HER2-негативним туморима дојке имају лошију прогнозу од старијих од 35 година;
- Код млађих од 35 година индикована је у првом реду OFS+IA или OFS+TAM (5–7) (A,I);
- A-HT није индикована код свих пацијенткиња млађих од 35 година, само зато што су младе;
- Пацијенткиње <35 година заслужују посебну пажњу ради решавања нежељених ефеката терапије због којих су у већем ризику да прекину самоиницијативно лечење у поређењу са старијом добном групом [5, 6].

Примена IA код пацијенткиња са аменорејом индукованом хемиотерапијом (CIA)

- Код жена са CIA са или без истовремене примене TAM, потребан је опрез код превођења на IA (обавезна је провера FSH и естрадиола сваких 1–2 месеца у првих шест месеци од започињања IA) [19];
- Ако се одржава постменопаузни ниво FSH и E2, наставити са IA;
- Ако се у било ком времену потврди пременопузни ниво FSH и E2, прекинути са IA и разматрати друге опције (вратити се на TAM, урадити билатералну оваријектомију и наставити са TAM или IA, увести LHRHa+TAM или IA у зависности од старосне доби и преференце пацијенткиње и подношења нежељених ефеката терапије).

Неоадјувантна системска терапија

- Неоадјувантна ET се не препоручује код пременопаузних жена;
- Неоадјувантна HT (NAT) је индикована код локално узнапредовалих тумора (ст. III) и иницијално операбилних тумора (ст. I/II) са лошим прогностичким

карактеристикама (нпр. висок градус тумора, висок Ki67 индекс, висок геномски ризик) [9];

- LHRHa се могу комбиновати са NAT ради смањења ризика од ране менопаузе и неплодности;
- Након оперативног лечења после NAT индикована је примена A-ET која укључује LHRHa+TAM или LHRHa+IA, без обзира на одговор на NAT;
- HT режими који се користе у адјувантном и неоадјувантном приступу не разликују се од режима који се примењују код других подтипова карцинома дојке [комбинација антрациклина и циклофосфамида (A/EC), комбинација антрациклина и таксана, комбинација доцетаксела и циклофосфамида (TC)].

Циљана адјувантна терапија

- Код пацијенткиња са високим ризиком за релапс болести индикована је комбинација CDK4/6 инибитора абемациклиба уз стандардну хормонску терапију (LHRH аналог + TAM/IA) (A,I).
- Индикације за адјувантну примену абемациклиба су: све пацијенткиње које имају четири и више позитивних лимфних чворова или 1–3 позитивна чимфна чвора удружено са туморима > 5 cm и/или градусом 3 тумора).
- Абемациклиб се примењује у дози од 2x150 mg *per os* уз стандардну хормонску терапију у току две године; у случају појаве нежељених дејстава, доза се смањује.
- У регистрациону студију (MonarchE) било је укључено 43,5% пременопаузних жена, а резултати у ITT популацији *(Intention to treatment)* су показали да је након медијане праћења од 42 месеца, абемациклиб додат стандардној адјувантној ET значајно смањио ризик за појаву инвазивног релапса рака дојке [HR 0,664 (95% CI 0,578–0,762, p<0,0001)], са апсолутном разликом у четворогодишњој стопи IDFS *(invasive disease-free survival)* од 6,4% у корист гране са абемациклибом (85,8% [95% CI 84,2–87,3] према 79,4% [95% CI 77,5–81,1] [20].
- Најучесталији нежељени догађаји градуса ≥3 били су неутропенија и дијареја.

Литература

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Stat Facts: Female breast cancer. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html (Accessed on April 16, 2019).
2. van Hellemond IEG, Vriens IJH, Peer PGM, et al. Ovarian function recovery during anastrozole in breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian function failure. J Natl Cancer Inst.2017;109.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 1.2022. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on February 15, 2022.
4. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015; 372:436.
5. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014; 371:107.
6. Francis PA, Fleming GF; Lang I, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. J Clin Oncol 2022; DOI https://doi.org/10.1200/JCO.22.01065

7. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol 2022; DOI https://doi. org/10.1200/JCO.22.01064
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol 2022; 23: 382–92.
9. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans O, Regan MM et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol 2021; 32(10):1216-35.
10. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2020;113:808-819.
11. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2022; 40:1816-1837.
12. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 679–91.
13. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol 2015; 26: 313–20.
14. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial. Eur J Cancer 2019; 118: 178–86
15. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. JAMA 2019; 322:2411-21.
16. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. N Engl J Med. 2017;377:1836-1846).
17. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridgee AH, Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. Cancer Treatment Reviews 2019; 72:65–77.
18. Kim HA, Lee JW, Nam SJ, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2020; 38:434.
19. Guerrero A, Gavilá J, Folkerd E, et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. Ann Oncol 2013; 24:674.
20. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24: 77–90.

АДЈУВАНТНА ЕНДОКРИНА ТЕРАПИЈА ХОРМОН РЕЦЕПТОР ПОЗИТИВНОГ (HR+), HER2 НЕГАТИВНОГ (HER2-) КАРЦИНОМА ДОЈКЕ, КЛИНИЧКОГ СТАДИЈУМА I–III, КОД ПОСТМЕНОПАУЗНИХ ЖЕНА

Дефиниција хормон-рецептор позитивности (HR+), хормоносензитивности и менопаузног статуса

Праг позитивности за увођење ендокрине терапије (ET), било у адјувантном или системском приступу, сматра се позитивност на естрогени рецептор (ER) и/или прогестерон рецептор (PR) већа од 1%. На *St. Gallen* Консензус конференцији одржаној 2021. године проценат експерата који је гласао за увођење прага позитивности ER+ ≥1 у односу на ER+ ≥10% износио је 50:50 [1]. Ови резултати су потврђени и на последњој *St. Gallen* конференцији у 2023. години где је више од 50% експерата гласало за примену ендокрине терапије код пацијенткиња чији тумор показује експресију ER≥1%.

Осетљивост на ендокрину терапију или хормоно-сензитивност, осим хормон рецептор позитивног статуса, односно високе експресије рецептора за естроген (ER) и/или прогестерон (PR), може се предвидети и на основу других биолошких карактеристика тумора попут: ниског градуса, ниске експресије пролиферативног маркера Ki67 (луминал *like* А тумори или луминал А подтипу слични тумори), као и HER2-негативног статуса. Осим тога, молекуларни подтипови карцинома дојке (KD) могу се прецизније одредити на основу анализе генске експресије у туморском ткиву помоћу тестова (енгл. *gene expression signatures*), где је луминал А подтип добар предиктор ендокрине сензитивности.

Менопауза се дефинише као одсуство менструалног циклуса у трајању од најмање 12 месеци (≥12 месеци). Жене које су имале последњи циклус менструације унутар 12 месеци се дефинишу као перименопаузне.

Адјувантна ендокрина терапија

Адјувантна ендокрина терапија је индикована код хормон рецептор (HR) позитивног KD с обзиром на то да смањује ризик од локалног рецидива, удаљеног релапса, карцинома контралатералне дојке, и продужава укупно преживљавање. ET је индикована код оба подтипа хормон рецептор позитивног KD, луминал А *like* и луминал В *like* типа, без обзира на величину тумора, укључујући и микроинвазивни карцином или тумор величине 1 mm, и без обзира на нодални статус. Избор ендокрине терапије, осим подтипа тумора, зависи и од клиничког стадијума болести, менопаузног статуса и очекиваног животног века.

ПРЕПОРУКЕ

За жене са карциномом дојке клиничког стадијума I препоручена је ЕТ тамоксифеном или инхибитором ароматазе (IA) у трајању од пет година.

За жена са карциномом дојке клиничког стадијума II, посебно уколико је реч о нодус позитивној болести, или уколико је пацијенткиња претходно примила пет година ендокрине терапије са тамоксифеном, препоручена је продужена адјувантна ЕТ у трајању од 7 до 10 година, с обзиром на то да пацијенткиње са захваћеним лимфним чворовим аксиле имају дуготрајни перзистентни ризик од релапса болести.

За жене са карциномом дојке клиничког стадијума III, препоручена је продужена адјувантна ЕТ у трајању од 10 година.

У извесним околностима, услед општег стања пацијента, придружених болести и/или година живота, једини вид лечења код пацијенткиња са HR+KD може бити адјувантна ЕТ, чак и у одсуству других знакова изразите хормонске сензитивности.

Код постменопаузних жена препоручује се примена инхибитора ароматазе током лечења адјувантном ЕТ, било у примарном приступу (енгл. *up-fron*) или након 2–3 године примене тамоксифена (у секвенци), с обзиром на то да додатно смањују ризик од релапса болести.

Жене са високоризичним HR+KD захтевају започињање адјувантне ЕТ инхибитором ароматазе (И, А); ове пацијенткиње су и кандидати за продужену адјувантну ЕТ у трајању од 7 до 10 година.

За жене са HR+KD клиничког стадијума II и III препоручена је комбинована терапија, адјувантна ЕТ уз абемациклиб. Пацијенткиње кандидати за лечење абемациклибом су пацијенткиње које имају ≥4 позитивна лимфна чвора или 1–3 позитивна лимфна чвора и тумор >5 cm и/или градус тумора 3. Абемациклиб се може комбиновати са тамоксифеном или инхибитором ароматазе. Абемациклиб се примењује орално, 150 mg два пута дневно, континуирано током две године.

Жене са HR+KD, које су носиоци герминативне BRCA 1/2 мутације, и имају III клинички стадијум болести, >4 позитивна лимфна чвора у пазуху (уколико је жена *a priori* оперисана) или нису постигле патолошки комплетни одговор (non-pCR) и CPS EG *scor*≥3 (након неоадјувантне хемиотерапије) су кандидати за адјуванту терапију олапарибом (PARP инхибитором) у комбинацији с адјувантном ЕТ, на основу резултата OlympiA студије (видети табелу 3) [5]. Олапариб се може комбиновати са тамоксифеном или инхибиторима ароматазе. Олапариб се примењује орално, 300 mg два пута дневно, континуирано током годину дана (за више информација погледати поглавље Герминативне или наследне мутације у карциному дојке) [2–4].

Табела 3. *CPS EG scor*

CPS EG *scor*			Бодови
Клинички стадијум (пре лечења)	I	T1N0, T0N1mi, T1N1mi	0
	IIA	T0N1, T1N1, T2N0	0
	IIB	T2N1, T3N0	1
	IIIA	T0-2N2	1
	IIIB	T4N0-N2	2
	IIIC	било који T N3	2
Патолошки стадијум (после лечења)	0	T0/isN0	0
	I	T1N0, T0N1mi, T1N1mi	0
	IIA	T0N1, T1N1, T2N0	1
	IIB	T2N1, T3N0	1
	IIIA	T0-2N2	1
	IIIB	T4N0-N2	2
	IIIC	било који T N3	2
Рецепторски статус	ER +		1
	ER -		2
Хистолошки градус	1 или 2		0
	3		1

Адјувантна циљана терапија инхибиторима циклин зависне киназе 4/6 (CDK 4/6) уз ЕТ

У 2020. години публиковани су резултати три велике рандомизоване клиничке студије које су испитивале да ли додавање инхибитора циклин зависне киназе 4/6 стандардној адјувантној ендокриној терапији код жена са клиничким стадијумом II или III, код HR+ KD, доноси клиничку корист у виду бољег исхода лечења [6–8]. Две студије, PALLAS и PENELOPE-B, у којима је испитиван палбоциклиб, нису показале побољшање преживљавања без болести, док је MonarchE студија, која је испитивала абемациклиб у трајању од две године уз стандардну адјувантну ЕТ (5–10 година) показала значајно побољшање исхода лечења које се огледало у нижој стопи релапса као и тренду бољег укупног преживљавања [8]. Недавно су објављени новији резултати MonarchE студије који потврђују корист примене адјувантног абемациклиба у снижавању стопе релапса болести и тренду бољег укупног преживљавања. Абемациклиб, у горе наведеној индикацији, препоручен је на последњој Консензус конференцији *St. Gallen* 2023. године.

Још једна студија, NATALEE, показала је позитивне резулатате у преживљавању без релапса болести код пацијенткиња са раним HR+ карцином дојке, II и III клиничког стадијума, у којој је ЕТ (тамоксифен или нестеродини инхибитор ароматазе) додат рибоциклиб у трајању од три године у дози од 400 mg дневно (нижа доза лека у односу на дозу од 600 mg која се примењује у лечењу метастатског HR+KD). У односу на MonarchE студију популација пацијената у NATALEE студији је шира и обухватила је и пацијенткиње II клиничког стадијума без захватања лимфних чворова. Први резултати NATALEE студије су недавно објављени у целости [9], а на

конференцији Европског удружења медикалних онколога одржаној 2024. године приказани су и позитивни резултати укупног преживљавања у целокупној популацији пацијенткиња, као и код нодус позитивних и нодус негативних, код II и III клиничког стадијума, и код пацијенткиња млађих од 40 и старијих од 40 година.

Неоадјувантна ендокрина терапија код HR+HER2- карцинома дојке, клиничког стадијума II и III

Неоадјувантна или преоперативна ендокрина терапија може се користити у терапији тумора који показују јаку експресију рецептора за ER и PR, код жена које нису кандидати за иницијално оперативно лечење, а имају туморе чија биологија (луминал A *like*) или хистологија (лобуларни карцином) показује мању осетљивост на хемиотерапију тзв. хемиосензитивност, односно где се очекује да ће неоадјувантна ЕТ пружити већу корист од хемиотерапије. У клиничкој пракси најчешће су то жене старије животне доби са придруженим болестима које отежавају примену хемиотерапије.

За постменопаузне жене са туморима ниског градуса и/или ниског ризика за релапс болести према резултатима анализа генских тестова (енгл. *gene expression signatures*, GES) хемиотерапија није терапија избора (98% експерата се изјаснило на *St. Gallen* гласању 2021. године). Исте године је 73% експерата гласало за извођење генских тестова на узорку из *core* биопсије ради селекције оних пацијената који су кандидати за примену неоадјувантне хемиотерапије *vs* неоадјувантне ендокрине терапије.

Клиничка искуства указују на једнаку стопу клиничког одговора код примене неоадјувантне ендокрине терапије као и неоадјувантне хемиотерапије. Ниједан од ових приступа рутински не постиже стопу патолошког комплетног одговора (енгл. *Pathological complete response* – pCR) већу од 10% [10, 11].

Неколико студија сугерише да је пад вредности пролиферативног маркера Ki67 током примене неоадјувантне ЕТ повољан прогностички налаз, да се тако могу идентификовати они пацијенти са ендокрино сензитивним туморима код којих је мало вероватно да ће имати користи од примене нео и/или адјувантне хемиотерапије [12].

Приликом избора неоадјувантне ЕТ морају се поштовати иста правила као и за адјувантно лечење, узимајући у обзир менопаузно стање и подношљивост лека.

Неоадјувантна ЕТ се примењује од 4 до 8 месеци или до максималног терапијског одговора тумора. ЕТ се наставља након операције, односно у адјувантном приступу. Уколико изостане одговор након 2–4 месеца примене неоадјувантне ЕТ, доноси се одлука о другом модалитету лечења (системска терапија или локални видови лечења, радиотерапија или хирургија).

Постнеоадјувантна терапија након неоадјувантне ЕТ

Постнеоадјувантна терапија подразумева прилагођавање даље терапије резидуалном туморском оптерећењу (примарни тумор и/или аксиларни лимфатици) након спроведене преоперативне терапије (системске терапије и/или локалне терапије,

радиотерапије). Већина жена са HR+KD ће имати резидуалну болест упркос неоадјувантом лечењу, било хемиотерапијом или ендокрином терапијом.

Жене са значајним резидуалним карциномом након спроведене неоадјувантне ендокрине терапије: тумор већи од 5 cm (подржало 77% експерата на последњој *St. Gallen* конференцији 2021), позитивни аксиларни лимфатици (подржало 55% експерата), посебно уколико је број позитивних лимфатика изнад 4 (подржало 91% експерата), са неповољним биолошким карактеристикама: виши градус, виши резултати геномског ризика (подржало 72% експерата), или жене код којих је током примене неоадјувантног лечења ендокрином терапијом дошло до прогресије болести, кандидати су за адјувантну хемиотерапију. У светлу нових резултата MonarchE студије пацијенткиње које имају ≥4 позитивна лимфна чвора или 1–3 позитивна лимфна чвора и тумор >5 cm и/или градус тумора 3 јесу кандидати за примену абемациклиба у комбинацији са ЕТ, без обзира да ли су претходно примиле хемиотерапију.

Продужена адјувантна ендокрина терапија

ПРЕПОРУКА

Продужена адјувантна ендокрина терапија, која укључује инхибиторе ароматазе (AI), у трајању дужем од пет година, индикована је код жена са нодус-позитивном болешћу.

Ову препоруку подржало је 87% експерата на *St. Gallen* конференцији 2021; 34% експерата се изјаснило за додатне 2–3 године (7–8 година укупно), док је 53% гласало за укупно трајање продужене ендокрине терапије до 10 година [1].

Многе жене са нодус-негативном болешћу су потенцијални кандидати за продужену ендокрину терапију, а на основу процене ризика од релапса болести користећи добро познате прогностичке параметре. Међутим, корист од примене продужене ЕТ код ових жена ће бити мања у односу на нодус-позитивне пацијенткиње, те је неопходан индивидуални приступ у дужини трајања ЕТ узимајући у обзир редукцију ризика и подношљивост лека [13].

Жене које имају нодус-негативну болест и низак ризик за релапс према прогностичким параметрима нису кандидати за продужену ЕТ. Корист од примене продужене ЕТ долази услед превенције секундарног или контралатералног карцинома дојке, као и снижавања ризика од удаљеног релапса болести. За сада једина студија која је показала разлику у укупном преживљавању је GIM4 студија [14]. Продужена ЕТ је индикована у укупном трајању до 10 година. У току су студије које испитују трајање продужене адјувантне ЕТ у трајању дужем од 10 година.

За сада експерти *St. Gallena* (2021. године) нису подржали употребу молекуларне дијагностике ради доношења одлуке о продуженој адјувантној ендокриној терапији. Такође, *St. Gallen* Консензус конференција 2023. године потврђује да приликом доношења одлуке о дужини трајања ендокрине терапије треба узети у обзир

клиничко-патолошке параметре попут стадијума болести, градуса тумора, Ki67 и тестове генске експресије наглашавајући да ипак нема, за сада, довољно података како би се користили само подаци о генској експресији у доношењу одлуке о дужини трајања адјувантне ЕТ.

Постало је клинички уобичајено да се користе тестови генске експресије како би се утврдило да ли пацијенткиње са HR+, HER2-негативним карциномом дојке захтевају лечење адјувантном хемиотерапијом, поред адјувантне ЕТ (видети поглавље Тестови генске експресије у раном карциному дојке). Три проспективне студије (MINDACT, TAILORx, RxPonder) су показале да хемиотерапија не побољшава исходе лечења код постменопаузних пацијенткиња чији тумори имају низак геномски резултат. Комбинација ниског градуса и/или низак ниво Ki67, висока експресија ER и/ии PR, као и добар одговор на кратку преоперативну ЕТ може послужити као индикатор повољне биологије и исхода лечења у ситуацијама када геномско тестирање није доступно.

Адјувантна хемиотерапија код HR+ HER2- раног карцинома дојке

ПРЕПОРУКА

Примена адјувантне хемиотерапије у раном HR+HER2-KD није индикована у клиничком стадијуму I и II уколико су присутни повољни биолошки параметри попут ниског или средњег градуса, ниске вредности Ki67 индекса, високе експресије ER и/или PR, ниског ризика за релапс болести сходно резултатима тестова генске експресије: енгл. *recurrence score*≤25 (N+) или 16–25 (N-), или ниског ризика према 70-генском запису (енгл. *low risk*).

Резултати геномског тестирања, (енгл. *gene expression signature*), осим што нам дају прецизнију информацију о биолошком подтипу тумора, они све више доприносе биолошки информисаној одлуци о користи од додавања хемиотерапије женама са HR+HER2-раним карциномом дојке. Студије TAILORx, RxPonder, MINDACT су утицале да се препоруке за примену адјувантне хемиотерапије код ових жена измене [15, 16]. Резултати ових студија су указали на то да рутинска примена хемиотерапије код постменопаузних жена са раним KD, клиничког стадијума I и II (укључујући нодус позитивне, односно до три позитивна лимфна чвора) и ниског ризика за релапс на основу резулата геномских тестова, дефинисан као енгл. *recurrence score* испод 25 (Oncotype®) или низак ризик енгл. *low risk* (Mammaprint®), није индикована. Ово потврђују и резултати дуготрајног праћења клиничких студија TAILORx, MINDACT и RxPonder: нема користи од примене хемиотерапије код постменопаузних жена са туморима који имају нискоризичне геномске резултате, укључујући и жене са нодус позитивном болешћу (до три лимфна чвора).

За сада не постоје подаци о примени геномских тестова у дефинисању улоге хемиотерапије код HR+KD клиничког стадијума III. Историјски стандард је адјувантна хемиотерапија у клиничком стадијуму III, укључујући и лобуларни карцином. У извесним околностима попут повољне биологије тумора, градуса 1,

Ki67 <10%, или енгл. *recurrence score* <11 може се размотрити изостанак примене хемиотерапије.

Хемиотерапијски протокол који представља стандард у лечењу клиничког стадијума III је секвенца антрациклина-таксана. Када је реч о клиничком стадијуму I и II експерти на *St. Gallen* конференцији 2021. године су гласали на следећи начин: таксански режим (TC, 44%), антрациклински режим (AC, 14%), секвенца антрациклина-таксана (42%).

Литература

1. Burstein, H.J., et al., *Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021.* Ann Oncol, 2021. 32(10): p. 1216-1235.
2. Ruhstaller, T., et al., *Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial.* J Clin Oncol, 2019. 37(2): p. 105-114.
3. Howell, A., et al., *Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.* Lancet, 2005. 365(9453): p. 60-2.
4. Pan, H., et al., *20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years.* N Engl J Med, 2017. 377(19): p. 1836-1846.
5. Tutt, A.N.J., J.E. Garber, and C.E. Geyer, Jr., *Adjuvant Olaparib in BRCA-Mutated Breast Cancer. Reply.* N Engl J Med, 2021. 385(15): p. 1440.
6. Loibl, S., et al., *Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial.* J Clin Oncol, 2021. 39(14): p. 1518-1530.
7. Mayer, E.L., et al., *Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study.* Lancet Oncol, 2021. 22(2): p. 212-222.
8. Johnston, S.R.D., et al., *Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE).* J Clin Oncol, 2020. 38(34): p. 3987-3998.
9. Slamon, D., et al., *Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer.* N Engl J Med, 2024. 390(12): p. 1080-1091.
10. Semiglazov, V.F., et al., *Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer.* Cancer, 2007. 110(2): p. 244-54.
11. Kim, H.J., et al., *Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer.* Breast Cancer Res, 2020. 22(1): p. 54.
12. Smith, I., et al., *Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2020. 21(11): p. 1443-1454.
13. Burstein, H.J., et al., *Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update.* J Clin Oncol, 2019. 37(5): p. 423-438.
14. Del Mastro, L., et al., *Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2021. 22(10): p. 1458-1467.
15. Sparano, J.A., *Clinical and Genomic Risk in Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Reply.* N Engl J Med, 2019. 381(13): p. 1290-1291.

16. Piccart, M., et al., *70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age.* Lancet Oncol, 2021. 22(4): p. 476-488.

ОБРАСЦИ ГЕНСКЕ ЕКСПРЕСИЈЕ И ДРУГИ БИОМАРКЕРИ ЗА ОДЛУКУ О ПРИМЕНИ АДЈУВАНТНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ И ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА HR-ПОЗИТИВНИМ И HER2-НЕГАТИВНИМ КАРЦИНОМИМА ДОЈКЕ

Обрасци генске експресије

Поред класичних фактора прогнозе (величина и градус тумора, нодусни статус, ниво ER, PR и Ki67 експресије) у одлуци да ли применити адјувантну хемио-хормонску (A-HT+ET) или само хормонску терапију (A-ET) код пацијената са HR-позитивним и HER2-негативним туморима интермедијерног ризика за релапс болести, комерцијално су доступни тестови образаца генске експресије [1–2]: *Oncotype* DX [21-генски енгл. *recurrence score* (RS) тест] [3–5], *MammaPrint* (Амстердам 70-генски тест) [6], *Endopredict* (EP 12-генски тест) [7], PAM 50 *(Predictor Analysis of Microarray 50)* 50-генски тест [8], BCI *(Breast cancer index)* [9] и IHC4 скор [2].

Ови тестови могу се разматрати као помоћ у одлуци за примену A-HT код пацијената са HR-позитивним и HER2-негативним туморима дојке у следећим ситуацијама:

Oncotype DX 21-генски тест

1. Постменопаузне жене (>50 год) pT1c-2 / pN0–pN1 (1–3 позитивна лимфна чвора):

   а) RS ≥26 – препоручује се A-HT+ET (A,I);

   б) RS <26 – препоручује се адјувантна ET (A,I);

2. Пременопаузне жене (<50 год) pT1c-2 / N0:

   а) RS ≤15 – препоручује се A-ET (A,I);

   б) RS 16–20 – препоручује се A-HT+ET или A-ET (OFS+IA/TAM); не постоји консензус, део експерата сматра да HT има директни цитотоксични ефекат, а део експерата сматра да HT постиже своје ефекат индуковањем секундарне аменореје (A,II); клинички ризик процењен на основу величине и градуса тумора[5] може помоћи у одлуци за примену A-HT (низак клинички ризик – без адјувантне HT);

   в) RS 21–25 – препоручује се A-HT+ET или A-ET (OFS+IA/TAM); не постоји консензус, део експерата сматра да HT има директни цитотоксични ефекат, а део експерата сматра да HT постиже своје ефекат индуковањем секундарне аменореје (A,II); средња апсолутна корист од додавања A-HT износи 6,4–8,7% без обзира на клинички ризик;

   г) RS ≥26 – препоручује се A-HT+ET (A,II).

ASCO 2022. препоруке о биомаркерима код раног карцинома дојке: за пременопаузне жене са pN1 није индикован *Oncotype* DX, јер тест није информативан будући да се препоручује да све жене требе да добију A-HT+ET.

[5] Низак клинички ризик: T≤3 cm, G1; T≤2 cm, G2; T≤1 cm, G3.

***MammaPrint* 70-генски тест**

1. Постменопаузне жене (>50 год), висок клинички ризик pN0-pN1 (1–3 позитивна лимфна чвора):

а) Висок геномски ризик – препоручује се А-НТ+ЕТ (А,I)

б) Низак геномски ризик – препоручује се А-ЕТ (А,I)

2. Пременопаузне жене (<50 год), висок клинички ризик pN0–pN1(1–3 позитивна lnn) (А,IIа):[6]

   а) Висок геномски ризик – препоручује се А-НТ+ЕТ

   б) Низак геномски ризик – препоручује се А-НТ+ЕТ или А-ЕТ (OFS+IA/TAM); не постоји консензус, део експерата сматра да овде НТ има директни цитотоксични ефекат, а део експерата сматра да НТ постиже своје ефекат индуковањем секундарне аменореје)

Endopredict (ЕР) 12-генски тест[7]

1. pN0[8] -pN1 (1–3 позитивна лимфна чвора):

   а) низак скор (≤3,3): препоручује се А-ЕТ;

   б) висок скор (>3,3): препоручује се А-НТ+ЕТ.

***Breast cancer index* (BCI)**

1. Пре/постменопаузне жене, pN0-pN1 (1–3 позитивна лимфна чвора), које су примале А-ЕТх5 година и које су без релапса болести (В,IIа):

   а) низак Н:I однос – не препоручује се продужена ЕТ;

   б) висок Н:I однос – препоручје се продужена А-ЕТ.

Ниједан од наведених тестова генске експресије није на листи анализа које рефундира РФЗО. Изабрани су за национални водич, јер их дуго година препоручују стручни водичи за лечење пацијента са раним HR-позитивним и HER2-негативним карциномима дојке.

Урокиназни активатор плазминогена и инхибитор активатора плазминогена 1 (uPA/PAI-1)

Одређивање интратуморске концентрације uPA/PAI-1 коришћењем ELISA теста на свежем (смрзнутом) узроку тумора индиковано је код А,III [10–13]:

1. Пременопаузне и постменопаузне жене pT>15–50 mm, N0

---

[6] ASCO 2022. препоруке о биомаркерима код раног карцинома дојке: за пременопауузне жене са pN0-N1 није индикован *MammaPrint*, јер тест није информативан будући да аутори сматрају да све жене са N1 треба да добију А-НТ+ЕТ, док код жена са N0 туморима препоручују само *Oncotype* DX тест.

[7] ASCO 2022. препоруке о биомаркерима код раног карцинома дојке: за пременопаузне жене са pN0-N1није индикован ЕР тест.

[8] T1-2/pN0+EP >3,3: низак ЕР скор у N0 подгрупи ставља ове туморе у подгрупу ризика као pT1a-b/N0.

а) uPA ≥3 ng/mg протеина и/или PAI-1≥14 ng/mg протеина – размотрити увођење антрацикллинске А-НТ+ЕТ;

б) uPA <3 ng/mg протеина + PAI-1<14 ng/mg протеина – препоручује се А-ЕТ.

Ова метода није заживела у широкој рутинској пракси због ограничења извођења теста где се користи искључиво свеже (смрзнуто) ткиво тумора. Може да се ради само у центрима који могу да поштују све захтеве. Најновије ASCO 2022. препоруке о биомаркерима у раном карциному дојке [2] и NCCN водич (v 2.0 2022) [1] не сврставају овај биомаркер у препоруке за одлуку о примени А-НТ код пацијената са луминалним HER2 негативним туморима, али се и даље налази у ESMO 2019. и AGO (*Guidelines Breast Version* 2022. 1E) водичима [14–15].

Литература

1. NCCN Brest CAncer v.2.0 2022 (www.ncrc-org)
2. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2022; 40:1816-1837.
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379:111.
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6:367.
5. Sparano RA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380:2395-405.
6. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:717.
7. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. Br J Cancer 2013; 109:2959.
8. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018; 4:545.
9. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. Ann Oncol 2019; 30:1776.
10. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Manfred S. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. Breast Cancer Res. 2014;16(4):428.
11. Iris Noordhoek, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HRþ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. Clin Cancer Res 2021;27:311–9.
12. Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, Cufer T. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. Breast Cancer Res Treat 2010;121:615-24.
13. Jevric M, Matic IZ, Krivokuca AM, Djordjic-Crnogorac MJ, Besu I, Damjanovic AB, Brankovic-Magic MV, et al. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. BMC Cancer 2019; 19: 17.
14. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1194-220.
15. Zusätzlich finden Sie diese alle Erklärungen zu den Empfehlungen in der on-demand Library des State-of-the Art Meetings 2022 unter https://www.ago2022.de.

ПРИМЕНА БИСФОСФОНАТА У АДЈУВАНТНОМ ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА СА КАРЦИНОМИМА ДОЈКЕ

Бисфосфонати успоравају метаболизам костију тако што инхибирају сазревање и активност остеокласта и важни су у превенцији остеопорозе и фрактура везаних за процес старења, у превенцији компликација коштаних метастаза, остеопеније и остеопорозе индукованих применом инхибитора ароматазе (A,I) [1–3]. EBCTCG мета анализа базирана на појединачним подацима укључила је 18.766 жена (18.206 које су биле укључене у рандомизоване студије са 2–5 година примене бисфосфоната *vs* контроле) са медијаном праћења 5, 6 година [4–6]. У групи постменопаузних жена бележи се значајно смањење десетогодишњег ризика за појаву метастаза у костима (aps Δ 2,2%; RR=0,72, 2p=0,0002) и смртног исхода због рака дојке (aps Δ 3,3%, RR=0,82, 2p =0,002). Ова корист независна је од типа бисфосфоната, шеме давања лека, статуса ER у примарном тумору, нодусног статуса и примене адјувантне хемиотерапије. Бисфосфонати смањују ризик за настанак фрактура костију за 1% (7,5% *vs* 6,3%, RR 0,85, 95% CI 0,75–0,97; 2p=0,02). Узимајући у обзир утицај на исход лечења карцинома дојке, постигнути резултати су реда величине апсолутне користи од увођења антрациклина, бисфосфонати су ушли у званичне препоруке за адјувантно лечење постменопаузних жена са карциномима дојке [7].

Препоруке за примену бисфосфоната у адјувантном лечењу раног карцинома дојке [8, 9]:[9]

- Бисфосфонати су индиковани код пацијенткиња са ниским нивоом естрогена које се налазе у менопаузи без обзира на то како је менопауза постигнута (природним путем у трајању од 12 месеци пре започињања адјувантне системске терапије или јатрогено применом LHRH аналога или оваријалном аблацијом код младих жена), без обзира на биологију тумора, нарочито код високог ризика за релапс болести (A,I)
- Корист од примене бисфосфоната зависи од инцијалног ризика за релапс болести; NHS PREDICT алатка може помоћи у доношењу одлуке о увођењу бисфосфоната (https://breast.predict.nhs.uk/tool)
- Бисфосфонати су индиковани код пацијената који примају лекове који доводе до смањења минералне густине костију (нпр. инибитори ароматазе) (A,I)
- Препоручује се да се примена бисфосфоната започне у периоду до три месеца од операције или до два месеца од завршетка ајдувантне хемиотерапије [9](B,I)
- Бисфосфонати који су препоручени у адјувантном лечењу раног карцинома дојке са највишим нивом доказа су:
  а) клодронат тбл 1600 mg дневно x 2–3 године
  б) ибандронат тбл од 50 mg дневно x 3 године
  в) золедронска киселина 4 mg iv сваких шест месеци x 3 године или свака три месеца x 2 године [9] (B,I).

[9] Наведене препоруке нису у сагласности са постојећим индикацијама листе лекова РФЗО.

Безбедна примена бисфосфоната подразумева додатне прегледе у циљу смањења ризика или раног препознавања нежељених дејстава ових лекова:

- преглед стоматолога и обављање свих потребних интервенција у вилици пре примене бисфосфоната су обавезни (ризик за настанак остеонекрозе вилице),
- праћење нивоа калцијума и бубрежне функције пре сваке примене бисфосфоната,
- суплементација са витамином D3 и калцијумом је обавезна (осим у случају контраиндикација),
- бол у оку или губитак вида захтева хитан преглед офталмолога због сумње на инфламаторни процес (увеитис или склеритис)
- не препоручује се примена бисфосфоната код жена са секундарном аменорејом индукованом хемиотерапијом, јер то не значи да су постигнути услови са ниским нивоом естрогена. Такође, код жена <60 година код којих је урађена хистеректомија са конзервацијом јајника, менопаузни статус треба да се потврди мерењем циркулишућег нивоа FSH и E2.

Студије које су испитивале адјувантну примену RANKL инхибитора (деносумаб) нису показале конзистентне резултате да њихова примена смањује ризик од релапса болести [9].

Литература

1. Favus M. Bisphosphonates for osteoporosis. N Engl J Med 2010; 363**:** 2027–35.
2. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29**:** 1221–7.
3. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25**:** 829–36.
4. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(7): 679–91.
5. Coleman R, Cameron D, Dodwell D et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(9): 997–1006.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: metaanalyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015; 386: 1353–61.
7. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2017;35(18): 2062–81.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1194-220.
9. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, Blanchette PS, Clemons MJ, Dhesy-Thind S, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. J Clin Oncol 2022;40:787-800.

ЛЕЧЕЊЕ HER2+ ИНОПЕРАБИЛНОГ ЛОКАЛНО ОДМАКЛОГ И МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Локално узнапредовали, иноперабилни HER2+ карцином дојке

Лечење локално одмаклог (стадијум III) HER2+ карцинома дојке је комплексно и подразумева секвенцијалну примену хемиотерапије + дуалне анти-HER2 блокаде +/- хормонске терапије + хирургије и/или радиотерапије, + постоперативне примене циљане терапије. Инфламаторни карцином дојке (IBC) се сврстава у локално одмакли карцином који је често иноперабилан, а око 30% IBC је HER2+, те ће и лечење овог подтипа бити обухваћено. Болеснице са локално одмаклим кариномом дојке имају лошији исход болести у односу на болеснице са раним, операбилним карциномом дојке.

Основни циљ лечења је смањење тумора, омогућавање хируршке интервенције уз могућност поштедне операције, као и продужење времена до појаве метастатске болести али и укупног преживљавања**.** Успех лечења је непредвидљив и код једног процента болесница, најчешће у стадијуму IIIC, чак и након завршеног системског и радиотерапјског лечења не може да се спроведе хируршка интервенција. Ово је посебно значајно код болесница са HER2+ без прогресије болести, код којих би лечење могло да се настави анти-HER2 терапијом.

Сходно одобреним индикацијама РФЗО у Србији, такве болеснице су тренутно ускраћене за оптимално лечење јер након завршене неоадјувантне хемиотерапије уз трастузумаб и пертузумаб, више не могу да наставе лечење применом анти-HER2 терапије у одсуству метастатске болести. Према ESMO препорукама, које су основ и ових препорука, те болеснице треба лечити на исти начин као метастатски HER2+ карцином дојке и анти-HER2 терапију треба применити што раније у лечењу (I/A) [1, 2, 3], што тренутно није случај за ову подгрупу болесница у Србији.

Препорука код болесница са иноперабилним, локално узнапредовалим HER2+ карциномом дојке које започињу или су већ примиле неоадјувантно лечење али ресектабилност није остварена:

1. Код иницијално *bulky* тумора +/- *bulky* аксиле, +/-N3, када постоји висока вероватноћа да ресектабилност и након примењеног лечења неће бити могућа, од старта треба применити лечење као за прву линију метастатског HER2+ карцинома дојке (таксани + трастузумаб + пертузумаб) +/- ендокрину терапију (након завршене хемиотерапије) а лечење наставити до постизања ресектабилности, појаве метастатске болести, локорегионалне прогресије или неприхватљиве токсичности.
2. Уколико су болеснице претходно већ примале секвенцијалну хемиотерапију (AC или ECx4; доцетаксел x 4 или недељени паклитаксел x 12) + трастузумаб + пертузумаб x 4, а ресектабилност ипак није остварена, треба спровести локорегионалну радиотерапију уз наставак примене трастузумаба + пертузумаба (као наставак прве линије лечења након примењене хемиотерапије) +/- ендокрине терапију (код HR+; ≥1%), а лечење наставити до постизања ресектабилности,

појаве метастатске болести/локорегионалне прогресије или неприхватљиве токсичности.

3. Уколико је током неоадјувантне терапије (хемиотерапија + трастузумаб + пертузумаб) +/- радиотерапије дошло до локорегионалне прогресије (и даље без удаљених метастаза) применити секундарне анти-HER2 терапије (+/- радиотерапију уколико већ није спроведена +/- хормонску терапију код HR+) све до постизања ресектабилности, појаве метастатске болести, локорегионалне прогресије или неприхватљиве токсичности.
4. У случају појаве удаљених метастаза, лечење се наставља анти-HER2 опцијама за другу линију лечења.

Додатне напомене:

- Истовремену примену антрацклина и трастузумаба треба сматрати контраиндикованом због високог процента кардиолошких компликација [4].
- Истовремену примену ендокрине терапије и хемиотерапије треба сматрати контраиндикованом.
- Примена ендокрине терапије и анти-HER2 терапије је дозвољена током спровођења радиотерапије [4].
- Примена одобрених анти-HER2 биосимилара у регистрованим индикацијама је подржана од стране ESMO водича [1, 4].
- МКБ шифра код болесница са нересектабилним локално одмаклим карциномом дојке треба да буде C50.8 (Злоћудни тумор који прелази границе дојке; *Neoplasma malignum mammae, limites transiens*).

Метастатски HER2+ карцином дојке

Метастатски карцином дојке означава инкурабилан стадијум болести, али је у HER2+ карциному остварено значајно продужење преживљавања применом секвенцијалне анти-HER2 терапије. Зато, уколико нема контраиндикација (пре свега кардиолошких), анти-HER2 терапију треба започети рано у лечењу HER2+ карцинома дојке (I/A), а након прогресије лечење наставити расположивим (одобреним) секвенцијалним анти-HER2 опцијама. Оптимална дужина примене анти-HER2 терапије након остваривања комплетне ремисије није довољно испитана и зато се саветује индивидуализација приступа [1, 2, 3, 4].

У Србији нису доступне све нове анти-HER2 терапијске опције, али су ипак наведене сходно индикацијама из ESMO водича. Након одобрења нових анти-HER2 опција биће уведене у Национални водич са јасним препорукама за примену.

Препоруке за прву линију лечења

- Комбинација доцетаксела уз трастузумаб и пертузумаб је стандардна прва линија лечења код болесница са *de novo* метастатском болешћу или релапсом ≥6 месеци од претходног адјувантног анти-HER2 лечења (I,A) [1, 4]. Резултати рандомизоване студије CLEOPATRA потврдили су бољу ефикасност комбинације доцетаксел уз трастузумаб+пертузумаб у односу на доцетаксел+трастузумаб.

Преживљавање без прогресије болести (PFS) продужено је додатком пертузумаба за око шест месеци (18,5 *vs* 12,4; HR 0,62; 95% CI 0,51–0,75 месеци; p< 0,001). Остварен је и позитиван утицај на укупно преживљавање (OS) од 16,3 месеци код болесница које су примиле пертузумаб уз трастузумаб и доцетаксел (HR 0,69; 95% CI 0,58–0,82 месеци), и та разлика се одржава чак и након праћења од осам година [5].

- Доцетаксел се примењује током најмање шест циклуса, а започиње се истовремено уз трастузумаб+пертузумаб.
- У случају контраиндикација или интолеранције на доцетаксел, применити паклитаксел као алтернативну таксанску хемиотерапију (II, A) [4].
- Након завршеног хемиотерапијског дела лечења наставља се са терапијом одржавања трастузумабом и пертузумабом до прогресије болести или неприхватљиве токсичности (I,A).
- Код болесница са HER2+ и HR+ туморима, уз терапију одржавања анти-HER2 дуалном блокадом лечењу се може додати хормонска терапија (+/- OFS) након завршеног хемиотерапијског дела лечења (II,A) [6].
- Код болесница са HER2+ и HR+, са коморбидитетима који спречавају примену хемиотерапије, и/или су лошијег општег стања, прва линија лечења се може спровести применом ендокрине терапије уз трастузумаб, трастузумаб/пертузумаб, трастузумаб/лапатиниб или у комбинацији са лапатинибом (ове опције нису одобрене од стране РФЗО) (II,B) [6, 7, 8, 9, 10].
- Код болесница са HER2+HR негативним туморима и контраиндикацијама за примену хемиотерапије може се применити анти-HER2 терапија са мање токсичним хемиотерапијским опцијама (капецитабин, винорелбин) или без хемиотерапије (ова индикација тренутно није одобрена од стране РФЗО) (III,C) [11].
- Сходно ESMO водичима, након релапса болести у току 6–12 месеци од претходног адјувантног анти-HER2 лечења, лечење се наставља применом одобрене секундарне анти-HER2 терапије (II,B).
- Алтернативно, уколико болеснице у претходном лечењу нису примиле пертузумаб, терапијска опција може бити и примена таксана и трастузумаба+пертузумаба [4].
- У Србији је могуће применити комбинацију таксана уз трастузумаб и пертузумаб уколико је до прогресије болести дошло у интервалу >6 месеци од претходног анти-HER2 лечења (када се сматра првом линијом лечења), а уколико је прогресија констатована у току адјувантног лечења или ≤6 месеци од завршеног адјувантног лечења, примењује се TDM-1 као друга линија лечења.

Препоруке за другу линију лечења

- Адо-трастузумаб емтансин (TDM-1) је тренутно стандард лечења у другој линији одмаклог HER2+ карцинома дојке [1, 4]. Резултати који су добијени у студијама EMILIA и TH3RESA, потврдили су бољи PFS и OS применом TDM-1 у односу на претходни стандард лапатиниб+капецитабин и остале терапијске опције (I,A) [4, 12].
- У Србији је адо-трастузумаб емтансин (TDM-1) одобрен у лечењу прогресије у току првих шест месеци од завршетка примене претходне анти-HER2 терапије или у току (нео)адјувантног лечења, када се TDM-1 примењује као друга линија лечења.
- У последњих годину дана одобрена су два нова анти-HER2 лека (дерукстекан, тукатиниб), који су довели до промене свакодневне праксе у другој и трећој линији лечења одмаклог HER2+ карцинома дојке у земљама у којима су одобрени.
- У студији DESTINY-Breast 03, примена дерустекана у односу на TDM-1, допринела је значајно дужем PFS (PFS на 12 месеци је био 75,8 *vs* 34,1%; HR 0,28; p=7,8x10) [13]. Такође је уочен позитиван тренд у OS (HR 0,56; p=0,007172). На основу тих резултата предложено је да дерустекан буде стандардна друга линија лечења у земљама у којима је одобрен, што помера примену TDM-1 у даље линије лечења (I,A) [4].
- Резултати студије HER2CLIMB потврдили су активност тукатиниба (селективни HER2 ТК инхибитор, са минималном инхибицијом EGFR), а у комбинацији са трастузумабом и капецитабином [14]. У студију су биле укључене болеснице које су претходно примале најмање две линије анти-HER2 терапије, а око 50% је имало претходно лечене, стабилне метастазе у мозгу. Код болесница са метастазама у мозгу остварен је импресиван терапијски ефекат манифестован продуженим PFS и OS (HR 0,32 и 0,58).
- Због проласка кроз хематоенцефалну баријеру, тукатиниб је према ESMO водичима предложен као опција у секундарној анти-HER2 терапији код селектованих болесница са метастазама у мозгу (II, A) [4]. Тукатиниб није тренутно регистрован у Србији.

Препоруке за трећу и остале линије лечења

- Према ESMO водичима [4], након прогресије на претходно лечење, у трећој линији је доступно неколико опција.
- Тукатиниб уз трастузумаб и капецитабин продужава PFS за око два месеца (8,8 *vs* 5,6 месеци; HR 0,54; p <0,001), док је OS продужено на 21,9 *vs* 17,4 месеци (HR 0,66; p=0,005) у трећој и осталим линијама лечења (I,A) [15].
- Трастузумаб дерустекан у трећој и осталим линијама лечења доводи до продужења PFS на 19,4 месеци, док је терапијски одговор (RR) 61,4% [16, 17]. Код одлуке о терапији треба имати у виду и токсичност дерустекана у виду

интерстиналне болести плућа (регистроване код 15,4% болесница,) што може довести до смртног исхода који је у студији регистрован код 2,2% болесница (IIIA) [17].

- Како у Србији за сада нису одобрени ни тукатиниб ни дерустекан, трећа линија лечења своди се на примену TDM-1 или комбинације лапатиниба уз капецитабин, уколико нису примењени у претходном лечењу (I,A).
- С обзиром на позитиван утицај на PFS, требало би омогућити и примену трастузумаб +лапатиниб (HR 0,75; p=0,106) (I,B) [4, 18]. Ова комбинација није одобрена у Србији. Улога лапатиниба иначе је сада мање јасна због увођења у свакодневну клиничку праксу других, ефикаснијих анти-HER2 опција (дерустекан, тукатиниб, нератиниб) у земљама у којима су тренутно ови лекови одобрени.

Два анти-HER2 лека (нератиниб, маргетуксимаб) одобрена су од стране FDA, али нису регистровани у Србији.

- Нератиниб је иреверзабилни пан-HER2 ТК инхибитор, који је FDA одобрен за лечење одмаклог HER2+, претходно леченог карцинома дојке. Одобрење је дато на основу резултата студије NALA у којој је лечење спровођено са капецитабином уз лапатиниб или нератиниб [19]. Резултати су указали да комбинација са нератинибом доводи до бољег PFS (HR 0,76; p=0,0059), али без утицаја на OS (I,C).
- *Margetuximab-cmkb* моноклонско антитело (Fc дериват трастузумаба), FDA одобрен на основу резултата студије SOPHIA у којој су болеснице претходно лечене са најмање две линије анти-HER2 терапије, а које су у прогресији лечење настављале хемиотерапијом са маргетуксимабом или трастузумабом [20]. Комбинација са маргетуксимабом је допринела бољем PFS (5,8 *vs* 4,9 месеци; HR 0,76; p=0,03) али без утицаја на OS (I,B). Експлоративна анализа указала је да је бенефит маргетуксимаба ограничен на болеснице са посебним генетским карактеристикама (F-alel за ген Fc гама рецептора).

У прогресији након треће линије лечења, лечење се наставља расположивим анти-HER2 опцијама. У Србији је тренутно могуће спровести три линије анти-HER2 терапије у одмаклом карциному дојке (трастузумаб+пертузумаб; TDM-1; лапатиниб+капецитабин).

И поред прогесије током анти-HER2 терапије, блокада HER2 сигналног пута остаје важна за контролу болести, те је континуирана блокада увек саветована уколико су те опције доступне и уколико нема контраиндикација. Сходно препорукама из ESMO водича и препорукама из водича Мађарског онколошког удружења, уколико неке од наведених нових опција нису доступне (дерустекан, тукатиниб, нератиниб), даље лечење би требало размотрити секвенцијалном применом трастузумаба у комбинацији са различитим хемиотерапијским агенсима (таксани+карбоплатин, капецитабин, винорелбин) (III,A) [4, 21]. У Србији тренутно није могуће применити

трастузумаб након прве линије лечења нити у другим хемиотерапијским комбинацијама сем са таксанима.

Литература

1. F. Cardoso, S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, et al: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol Volume 31 - Issue 12 – 2020
2. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast. 2014;23(5):489-502.
3. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol. 2014;25(10):1871-1888.
4. A. Gennari, F. André, C.H. Barrios, et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee: ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer PII: S0923-7534 (21) 04498-7 DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019
5. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530.
6. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor- Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36 (28):2826- 2835.
7. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-5537.
8. Yuan Z, Huang J-J, Hua Z, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemo therapy as first-line treatment for metastatic breast cancer with hormone receptor-positive and HER2-positive: The sysucc-002 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):1003-1003(abstract 1003).
9. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):741-748.
10. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5538-5546.
11. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1594-1600.
12. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689-699.
13. Cortés J, Kim S, Chung W, et al. LBA1 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl_5):S1283-S1346.
14. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2- Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-2619.

15. Murthy R, Borges VF, Conlin A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):880-888.
16. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621.
17. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. PD3-06. Updated results from DESTINY- Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium2020.
18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1124-1130.
19. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138 3149.
20. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):573-584.
21. Horváth Z, Boér K, Dank M, et al: Systemic treatment of breast cancer: professional guideline. Magy Onkol64:p-p, 2020.

ЛЕЧЕЊЕ ЛОКАЛНО УЗНАПРЕДОВАЛОГ ИНИЦИЈАЛНО НЕРЕСЕКТАБИЛНОГ (стадијум III) И МЕТАСТАТСКОГ (стадијум IV) ТРОСТРУКО НЕГАТИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Троструко негативни карцином дојке (TNKD) јавља се у око шестине свих болесница са раком дојке, карактерише се најагресивнијим понашањем и најлошијом прогнозом од свих подтипова рака дојке. То је хетерогена болест са специфичним молекуларним карактеристикама и природном динамиком раног повратка и брзе прогресије болести.

Пацијенти са локално одмаклим иницијално нересектабилном 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.

Према важећим ESMO препорукама, лечење иницијално нересктабилног карцинома дојке (стадијума III) се не разликује од лечења метастатске болести.

Лечење локално узнапредовалог иницијално нересектабилног TNKD (стадијум III)

ПРЕПОРУКА

Код локално узнапредовалог иницијално нересектабилног TNKD лечење мора започети неоадјувантом терапијом (A,I) [1–4].

Циљ лечења код стадијума III TNKD је повећање операбилности, односно могућности превођења иноперабилних у операбилне туморе *(downstaging)* и рана контрола удаљених микрометастаза (продужење преживљавања). Основни циљ неоадјувантне терапије је да се постигне патохистолошка комплетна ремисија болести (pCR), јер је pCR независан предиктор дужег преживљавања. Ово оправдава примену најагресивније терапије код локално одмаклог карцинома дојке, односно примену свих терапијских агенаса који су показали највећу активност у карциному дојке.

ПРЕПОРУКЕ

Нема валидираних предиктивних биомаркера који би омогућили персонализацију терапије.

Додавање платинских агенаса (најчешће карбоплатине) неоадјувантној терапији повећава стопу pCR-а код TNBC-а. Подаци о ефикасности платинских агенаса на дуготрајни исход су контрадикторни, посебно код пацијената који су носиоци штетних BRCA1/2 мутација, тако да строге препоруке у смислу селекције пацијената који ће имати корист од додавања карбоплатине нема (A,IIa) [5–8].

Најчешће коришћени режими састоје се од антрациклина и/или таксана, такође код неких пацијената комбинација циклофосфамид/метотрексат/5-флуороурацил се може користити.

Четири циклуса доксорубицина/циклофосфамида (AC) су једнако ефикасни као шест циклуса CMF-а.

Рандомизоване студије фазе III показале су да 5-флуороурацил (5-FU) може бити изостављен из протокола на бази антрациклина зато што повећава токсичност а не доприноси ефикасности, па су стандардни режими на бази антрациклина данас AC (доксорубицин/циклофосфамид) или EC (епирубицин/циклофосфамид) (A,I) [9].

Додавање таксана благо побољшава ефикасност без обзира на године, нодални статус, величину тумора или градус, повећава и некардиолошку токсичност, али најважније дозвољава употребу нижих доза антрациклина у секвенцијалној примени (A,I) [1, 10].

Секвенцијална примена антрациклина и таксана је супериорнија у односу на конкомитантну, као и мање токсична [11] (A,I).

Хемиотерапијски протоколи на бази антрациклина и таксана редукују смртност за једну трећину [10, 12].

Као алтернативе антрациклини-таксан протоколу може се користити четири циклуса по доцетаксел/циклофосфамид протоколу, али је ова комбинација мање ефикасна (TC) (A,I) [13, 14].

Уколико се не постигне операбилност промене, дужина примене хемиотерапије и дозирање, уз евентуалну редукцију доза, зависе од терапијског одговора и подношљивости. Режими са малом токсичношћу могу се примењивати до прогресије. Режими 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.

Хемиотерапијски режими:

- AC (на три недеље) x 4, таксол (на три недеље) x 4
- AC (на три недеље) x 4, таксол недељно x 12
- TC на три недеље (доцетаксел-циклофосфамид) x 4−6
- CMF x 6
- EC x 8
- TAC/TEC x 6

EC уместо AC: У случају претпостављеног повећаног ризика од кардијалне токсичности доксорубицина, може се применити потенцијално мање кардиотоксични антрациклин епирубицин у еквипотентној дози.

Терапија након операције

У случају да се постигне ресектабилност и уради хируршка интервенција, даља терапија зависи од тога да ли постоји резидуална болест или је постигнут комплетан патолошки одговор (pCR). Даље адјувантно лечење је исто као код раног, иницијално операбилног TNKD.

ПРЕПОРУКЕ

Ако постоји резидуална болест у дојци или аксили, оптимално додатно системско лечење пацијената након примене комплетне неоадјувантне хемиотерапије и оперативног захвата може се састојати од додатних 6–8 циклуса капецитабина. Ова терапија резултује у побољшању DFS и OS (A,II) [15].

Уколико је неоадјувантно примењена хемиотерапија у комбинацији са имунотерапијом пембролизумабом, након операције наставља се са имунотерапијом пембролизумаб у трајању од девет циклуса (I,A) [16].

Уколико је код пацијента верификована патолошка gBRCA мутација и резидуална болест након неоадјувантне хемиотерапије, адјувантно треба ординирати олапариб у трајању од годину дана (A,I) [17].

Хемиотерапија

- Антрациклински и таксански режими су савремени стандард хемиотерапије.
- Дуже трајање неоадјувантне хемиотерапије (6–8 циклуса) је ефикасније него краће трајање (3–4 циклуса), те се не препоручује примена мање од шест циклуса неоадјувантне хемиотерапије.
- Секвенцијална неоадјувантна хемиотерапија антрациклинске комбинације и таксана (антрациклински режим→таксан) је показала сличну ефикасност у односу на комбиновану хемиотерапију антрациклина и таксана (AT или TAC), 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 комплетног патохистолошког одговора и дужи DFS и OS постиже се са [Ax4→Tx4] режимима, него са [Ax4+Ax4] режимима.

- пацијенти са незадовољавајућим раним одговором (посебно они са PD) – измена терапије (неукрштени HT режим или RT ако су иноперабилни, или операција).

Лечење метастаског TNKD

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. У врло агресивне облике болести убрајају се и TNKD, 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.

Лечење метастатског TNKD се може поделити у три сценарија: PDL1 позитиван TNKD, gBRCA мутирани TNKD и PDL1 негативан/gBRCA немутирани TNKD.

Хемиотерапија је и даље стандард лечења TNKD (иницијално нересектабилног и PDL1 негатног/gBRCA немутираног).

Лечење PDL1 позитивног метастатског TNKD

Имунотерапија је од недавно нашла своје место у лечењу метастатског PDL1 позитивног TNKD.

Impassion 130 и *Impassion* 131 студија испитивале су ефикасност атезолизумаба са набпаклитакселом или паклитакселом. У *Impassion* 130 студији, у целокупној популацији испитиваних пацијената, атезолизумаб је показао корист у PFS интервалу (7,2 месеци у односу на 5,5 месеци, HR 0,8) са тим што је бенефит био израженији и статистички значајан у времену до прогресије болести у групи PDL1 позитивних пацијената (7,5 месеци *vs* 5 месеци, HR 0,62, p<0,001). Укупно преживљавање није било значајно дуже целој испитиваној популацији (21,3 *vs* 17,6 месеци, HR 0,84), али је субанализа показала да је у популацији PDL1 позитивних пацијената додавање атезолизумаба набпаклитаскелу значајно продужило укупно преживљавање (25 месеци *vs* 18 месеци). На основу ових података комбинација атезолизумаба са набпаклитакселом је одобрена у првој линији лечења mTNKD од стране EMA али изгубила одобрење од стране FDA након објављивања резултата укупног преживљавања и може бити опција код *de novo* регистрованих mTNKD или код оних са DFI дужим од 12 месеци са PDL1 позитивношћу 1% (B,I EMA одобрен, FDA није одобрен) [18].

Impassion 131 студија, рандомизована студија фазе 3 која је испитивала ефикасност паклитаксела са или без атезолизумаба, у првој линији лечења mTNKD није

испунила свој циљ јер није било користи од додавања атезолизумаба паклитакселу у погледу PFS и OS интервала [19].

KEYHOTE-355 је рандомизована двоструко слепа студија, која је испитивала ефикасност пембролизумаба са хемиотерапијом у односу на плацебо и хемиотерапију у првој линији mTNKD. Популација пацијената је била слична као у Impassion 130 студији, осим што су били укључени пацијенти са DFI дужим од шест месеци. Примарни циљ студије је испитиван само у популацији PDL1 позитивних пацијената са скором CPS>10. Корист од додавања пембролизумаба хемиотерапији (набпаклитаксел, паклитаксел или гемцитабин/карбоплатина) је била статистички значајна у погледу PFS интервала (9,7 месеци *vs* 5,6 месеци; HR 0,65) код PDL1 позитивних пацијенета са CPS>10. У финалној анализи пембролизумаб је показао значајну корист и у укупном преживљавању (23,0 месеца *vs* 16,1 месец) са редукцијом ризика од смрти за 27%.

Пембролизумаб у комбинацији са хемиотерапијом је терапија избора у првој линији лечења код *de novo* mTNKD или који су прогредирали најмање шест месеци након (нео)адјувантне терапије код PDL1 позитивних пацијената са CPS>10 (A,I; FDA одобрена, EMA одобрена) [20, 21].

Пембролизумаб је у Србији регистрован и одобрен за прву линију лечења метастатског TNKD.

Лечење mTNKD са присутном герминативном BRCA мутацијом – наследна форма

До сада су две рандомизоване студије, OlympiAD и EMBRACA, код пацијената са HER2 негативним карциномом дојке и верификованом gBRCA мутацијом који су претходно лечени антрациклинима и/или таксанима доказале да PARP инхибитори (олапариб, талазопариб) резултују статистички значајним продужењем PFS интервала у односу на капецитабине, винорелбин, ерибулин или гемцитабине. Укупно преживљавање није било дуже, али је субанализа показала да је корист од лечења олапарибом у погледу OS била значајна у групи пацијената који претходно нису лечени хемиотерапијом у метататској болести. То указује да претходна примена антрациклина и/или таксана смањује ефикасност PARP инхибитора и са овом терапијом треба кренути што раније у лечењу метастатске болести [22, 23].

Карбоплатина је супериорнија од доцетаксела код пацијената са герминативним BRCA мутацијама. Такође, хемиотерапија на бази платине са или без паклитаксела је показала корист у PFS интервалу код ове групе пацијената [24, 25].

Нема студија које су директно поредиле ефикасност PARP инхибитора и платинских агенаса, али је у пивоталним студијама показано да је квалитет живота значајно бољи са PARP инхибиторима у односу на платинске режиме.

Олапариб и талазопариб су у Србији регистровани и одобрени за лечење mTNKD.

Антитело-лек конјугати

У пацијената који су прогредирали на примењену хемиотерапију са или без имунотерапије, антитело-лек конјугати су једна од терапијских опција. Код пацијената са класичним TNKD (ER 0 PR 0 HER2 0) лек сацитузумаб – говитецан (SG)[10] је продужио укупно преживљавање и време до прогресије болести. Студија фазе III ASCENT је испитивала SG код пацијената који су претходно примили просечно 2–17 линија терапије и показала продужење PFS интервала са 1,7 на 5,6 месеци (HR 0,41; 95% CI 0,32–0,52; p<0,001) и продужење OS са 6,7 на 12,1 месеци (HR 0,48; 95% CI 0,38–0,59; p<0,0001) код пацијената који су лечени SG у односу на пацијенте лечене хемиотерапијом (ерибулин, винорелбин, капецитабин или гемцитабин). На основу ових резултата одобрен је сацитузумаб говитецан од стране FDA и EMA. Представља преферирану опцију код класичног TNKD након прогресије на антрациклине и таксане, посебно ако су пацијенти већ лечени карбоплатином и капецитабином у раном TNKD и ако пацијент није носилац gBRCA мутације (ESMO-MCBS v1.1 *score*: 4) [26].

Код пацијенткиња са HER2 статусом ниске позитивности (HER2 1+, HER2 2+ i SISH-негативни), трастузумаб-дерустекан (T-DXd) је опција лечења код претретираних пацијенткиња, након лечења SG. У DESTINY-Breast04 студији T-DXd је статистички значајно придужио PFS и OS код болесница са метастатским HER2 статусом ниске експресије у односу на хемиотерапију према избору лекара. T-DXd је за 50% редуковао ризик од прогресије болести (PFS: 9,9 *vs* 5,1 месец; HR 0,50, 95% CI [0,40, 0,63]; p< ,0001) и за 36% редуковао ризик од смрти (OS: 23,4 *vs* 16,8 месеци; HR 0,64, 95% CI [0,49, 0,84]; p=,0010) [27].

Трастузумаб дерустекан је регистрован у Србији за метастатски рак дојке слабо позитивног HER2 статуса за пацијенте који су претходно примили хемиотерапију за метастатску болест или им се болест вратила током или унутар шест месеци од завршене адјувантне терапије.

ПРЕПОРУКЕ

Прва линија терапије

- PD-L1 позитивни тумори – прва линија терапије је комбинација хемиотерапије са имунотерапијом

У случају да се ради о PD-L1 позитивним пацијентима доказаним на Ventana SP142, атезолизумаб са набпаклитакселом је терапија избора у случају да је DFS дужи од 12 месеци (IIA). Ова терапијска опција није доступна у Србији.

У случају да је CPS>10% пембролизумаб са пацлитакселом, набпацлитакселом или карбоплатина/гемцитабин ако је DFS дужи од шест месеци (I, A). Ова терапијска опција доступна је у Србији од марта 2024. године.

- gBRCAm и PD-L1 негативни тумори – прва линија лечења су олапариб или талазопариб (A,I) или хемиотерапија са карбоплатином (B,I). Олапариб и

[10] *Sacituzumab govitecan* тренуно није регистрован у Србији.

талазопариб доступни су у Србији са новом листом лекова од марта 2024. године.

- PD-L1 негативни и gBRCA немутирани тумори – терапија избора је хемиотерапија, а зависи од претходно примењиваних терапија, слободног интервала болести, проширености болести, коморбидитета.

Монотерапија таксанима је најчешћа опција.

Антрациклини се могу применити у зависности од тога да ли су претходно примењени и да ли ретретман могућ.

У случају висцералне кризе могуће је користити комбиноване хемиотерапијске режиме.

Друга и наредне линије терапије

- Пацијенти који су претходно примали (имуно)хемиотерапију. Уколико су пацијенти gBRCA мутирани, у терапију је могуће укључити PARP инхибитор (олапариб или талазопариб). Пацијенти који нису gBRCA мутирани добијају хемиотерапију коју нису претходно добијали.
- Пацијенти који су претходно примили најмање два линије хемиотерапије (gBRCA немутирани). Пацијенти могу добити терапију антитело-лек конјугатима сацитузумаб-говитецан или трастузумаб-дерустекан (HER2-*low* пацијенткиње). Ове терапијске опције нису на позитивној листи лекова у Србији.

Литература

1. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 2009; 27(15): 2474–2481
2. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy:updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26(5): 778–785.
3. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatinin patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer(GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15(7): 747–756.
4. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol 2015; 33(1): 13–21.
5. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19(4): 497–509.
6. Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative reast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017; 3(10): 1378–1385.
7. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376(22):2147–2159.
8. von Minckwitz G, Untch M, Nu¨esch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat 2011; 125(1): 145–156.

9. Nitz U, Gluz O, Huober J et al. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. Ann Oncol 2017; 28(11): 2899
10. Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; 379(9814): 432–444.
11. Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. Breast 2012; 21(3):389–393
12. 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(9472): 1687–717.
13. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009; 27(8): 1177–83.
14. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al. Anthracyclines in early breast cancer:the ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol 2017; 35(23): 2647–55.
15. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376:2147-59.
16. Schmid P, Cortés J, Dent RA, et al. Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study. Ann Onc. 2023;34(S2):S1256-S1257.
17. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al: Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. N Engl. J Med 2021;(384):2394-405.
18. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(1):44-59.
19. Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131,a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol.2021;32(8):994-1004.
20. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-28.
21. Rugo HS, Cortés J, Cescon DW, et al. LBA16dKEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab þ chemotherapy vs placebo þ chemotherapy for metastatic TNBC. Ann Oncol. 2021;32(suppl_5):S1283-S1346.
22. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2017;377(6):523-33.
23. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med.2018;379(8):753-63.
24. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial.Nat Med. 2018;24(5):628-37.
25. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. Eur J Cancer. 2019;120:20-30.
26. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-41.

27. Modi S, Jacot W, Toshinari Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2022;387:9-20.

ЛОКАЛНО УЗНАПРЕДОВАЛИ НЕРЕСЕКТАБИЛНИ И МЕТАСТАТСКИ HR+HER2- КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

ПРЕПОРУКЕ

Хормонска терапија је терапија избора и за лечење HR+ локално одмаклог, иноперабилног (LABC) и метастатског карцинома дојке (MBC), (за жене у пре- и перименопаузи уз OFS/OFA), чак и уколико постоји висцерална болест, осим у случају висцералне кризе (A,I).

Ако се биологија тумора разликује између примарног тумора и метастатске лезије, препоручује се разматрање примене циљане терапије ET или анти-HER2 терапије када су рецептори позитивни у најмање у једној биопсији (примарног тумора или метастатске лезије) без обзира на проток времена [1]. Биопсија метастатске лезије је пожељна на почетку лечења уз одређивање HR и HER статуса (B, I) [1].

Остали терапијски релевантни биомаркери за процену као део рутинске клиничке праксе обухватају: статус мутације BRCA 1/2 (gBRCAm) код HER2-негативног MBC, PD-L1, каталитичка алфа 3-киназа (PIK3CA) у ER/PgR позитивном, HER2-негативном MBC (A,I) [3].

Интервал између дијагностике и почетка лечења треба да буде до четири недеље. Процена одговора генерално треба да се врши свака 2–4 месеца и зависи од динамике болести, локализације и броја метастатских лезија и врсте лечења (III B).

Интервал праћења болести не би требало скраћивати ако нема утицаја на укупно преживљавање (OS) али и из финанијских разлога (немогућност обављања одређене дијагностике) (C III), могуће је и ређе праћење посебно за индолентну болест [2]. Ако се сумња на прогресију, потребно је урадити додатне тестове благовремено, независно од планираног интервала контрола (II B).

Повољан терапијски одговор на иницијалну хормонску терапију у метастатском карциному дојке је око 50% (при чему се само код око 30% болесница постиже објективна туморска регресија, док се код других 20% болесница постиже продужена стабилна болест). Очувана хормонска респонсивност на прву линију ендокрине терапије омогућава сукцесивну примену неколико хормонских терапијских опција, све док се не исцрпи хормонска сензитивност карцинома дојке [4–6].

Висцерална криза је дефинисана као озбиљна дисфункција органа, уз процену брзог напредовања болести, израженим симптомима болести, и лабораторијским абнормалностима и тада је индикована хемиотерапија у циљу брзе контроле болести. Примери: висцерална криза јетре – брзо повећање билирубина >1,5 од референтних вредности у одсуству *Gilbert*-овог синдрома или опструкције билијарног тракта, висцерална криза плућа – брзи развој симптоматологије диспное у миру, која се не поправља на евентуалну дренажу плеуралног излива [1].

Хормонска резистенција на примењену ендокрину терапију, која се јавља код око 50% болесница лечених првом линијом ендокрине терапије води лошем клиничком

исходу лечења. Примарна хормонска резистенција је дефинисана као релапс болести унутар две године примене адјувантног третмана или унутар шест месеци примене ендокрине терапија за АВС. Секундарна хормонска резистенција се дефинише као релапс болести након прве две године адјувантне терапије, унутар 12 месеци након завршене адјувантне хормонске терапије или након шест месеци након примене прве линије хормонске терапије за прву линију АВС [1].

Неколико механизама је одговорно за развој ендокрине резистенције, а један од дефинисаних је активација система cyclin-CDK4/CDK6-инхибитор CDK4(INK4)-ретинобластома, тумор супресорног протеина (Rb). Инхибиција овог система применом CDK4/CDK6 инхибитора води превазилажењу резистенције на ендокрину терапију и бољем клиничком исходу лечења [7.

ПРЕПОРУКЕ

Једино је тамоксифен опција која се препоручује за пременопаузалне жене које одбијају OFA/OFS (као монотерапија), али је то мање ефикасна опција (I C).

Истовремена примена хемиотерапије и HT не утиче на укупно преживљавање пацијенткиња са хормонопозитивним АВС, те је ова комбинација контраиндикована (II B).

Хормонотерапија се примењује углавном до прогресије, а нежељена дејства углавном нису ограничавајући фактор [1].

Жене у пременопаузи могу се третирати као и постменопаузалне пацијенткиње под условом да имају супресију функције јајника (OFS) или аблацију јајника. Билатерална оофоректомија обезбеђује бржу супресију естрогена него LHRH агонисти.

Прва линија лечења АВС HR+/HER- карцинома дојке

CDK4/CDK6 у комбинацији са IA примењени у првој линији лечења HR+/HER2-АВС-а су показали конзистентно продужење PFS код постменопаузалних пацијенткиња до 25 месеци, уз смањење ризика од прогресије болести за више од 50% у свим студијама, што јесте значајан резултат (PALOMA-2 студија – палбоциклиб+IA и MONALEESA-2 студија – рибоциклиб+IA, MONARCH 3 – амебициклиб, али и комбинација рибоциклиба са фулвестрантом по резултатима из студија MONALEESA-3 (A,I) [8].

Последњих година CDK4/6 инхибитори уз хормонотерапију су се позиционирали као стандард клиничке праксе за прву линију и у пре- и перименопаузалних пацијенткиња. На основу резултата MONALEESA 7 студије CDK4/6 инхибитори су се позиционирали и за лечење пременопаузалних пацијенткиња уз значајно продужено време до прогресије (PFS) за рибоциклиб+тамоксифен или IA и OFA/OFS за HR 0,55 и p< 0,0001 [9]. Медијана укупног преживљавања је значајно дужа у пацијенткиња у рибоциклиб групи, OS је достигло 58,7 месеци, HR 0,76, 95% CI (0,61–0,96). Предност преживљавања је забележена у групи пацијенткиња које су уз

рибоциклиб и OFA/OFS примале IA, а проценат пацијенткиња које су примале накнадну антинеопластичну терапију је био већи у овој групи. Време од рандомизације до прогресије на другу антинеопластичну терапијску линију је било дуже у групи пацијенткиња које су уз рибоциклиб примале IA уз OFA/OFS [9].

Код постменопаузалних пацијенткиња CDK4/6 инхибитори примењени у првој линији терапије хормонопозитивног метастатског карцинома импресивно су променили ток болести и ових пацијенткиња.

На основу резултата MONALESSA 2 рибоциклиб примењен у првој линији са летрозолом значајно продужава време до прогресије и то на 25,3 месеца у односу на групу пацијенткиња која је примала само летрозол HR 0,56 (95% CI, 13,4–18,2), уз постигнуто укупно преживљавање (OS) од 63,9 месеци за HR 0,76 (95% CI, 0,63–0,93) и p=0,008.

Палбоциклиб као други CDK4/6 на основу резултата PALOMA-2 студије за пацијенткиње у првој линији метастатског хормонопозитивног карцинома дојке уз летрозол продужава време до прогресије: за пацијенте који су били на палбоциклибу и летрозолу 27,6 месеци у односу на плацебо групу код које је PFS 14,6 месеци HR 0,56 (95% CI, 0,46–0,69); p<0,0001). Разлика у укупном преживљавању након праћења од 90 месеци није уочена (OS) између групе са палбоциклибом и летрозолом у односу само на летрозол [10, 11, 12, 13].

На основу последњих резултата студија MONALESSA 2 где је постигнута значајна разлика у времену до прогресије али и значајно дуже време преживљавања у групи пацијенткиња са рибоциклибом и летрозолом (OS), а након последњих резултата PALOMA-2 постоји значајна разлика у времену до прогресије код пацијенткиња на палбоциклибу и летрозолу без разлике у укупном преживљавању.

Палбоциклиб и рибоциклиб нису показали ефикасност појединачно и морају се комбиновати са ЕТ, међутим амебицилиб је показао ограничену ефикасност у примени без ЕТ (ESMO – MCBS *score* 3) [18].

CDK4/6 инхибитори са ЕТ имају сличну или бољу ефикасност у односу на хемиотерапију и повезани су са мање нежељених дејстава (AE), што ову комбинацију чини пожељнијим третманом, сем у случајевима када код пацијената постоји висцерална криза [15]. Иако је мало података о примени CDK4/6 инхибитора након прогресије на CDK4/6 уз ЕТ, поновно увођење може бити могуће након интервала без третмана од 12 месеци а на основу ограничених доказа. Комбинација CDK4/6 инхибитора и ЕТ ефикасна је у свим подгрупама пацијената (како у *de novo* ABC-у тако у рекурентној болести) у случајевима примарне или секундарне резистенције [16].

Код пацијената код којих је релапс настао у току адјувантног третмана на IA или унутар 12 месеци након престанка примене адјувантног IA, препоручују се CDK4/6 инхибитори у комбинацији са фулвестрантом (ESMO-MCBS *score* 4).

Само ЕТ у првој линији терапије може да буде резервисана за малу подгрупу пацијената са комрбидитетима лошијег перфоманс статуса (PS), што може да буде контраиндикација за комбинацију CDK4/6 инхибитора и ЕТ [17].

Старија животна доб не треба да буде контраиндикација за примену комбинације CDK4/6 инхибитора и ЕТ, иако може постојати већа инциденца хематолошких нежељених дејстава код ових пацијената.

Код пацијената којима је била неопходна хемиотерапија у првој линији због висцералне кризе или који нису имали прилике да примају комбинацију CDK4/6 инхибитора и ЕТ, могу наставити ову терапију у случају прогресије болести. Генерално, терапија одржавања ЕТ (појединачним агенсом) након хемиотерапије је клиничка опција код стабилне болести а на основу клиничке процене лекара [1, 3].

Друга линија лечења ABC-а HR+/HER2- карцинома дојке

Код пацијената који у првој линији лечења хормонске терапије нису добили CDK4/6 инхибиторе опција лечења је CDK4/CDK6 уз фулвестрант примењени у првој (MONALEESA-3) и у другој линији хормонске терапије (PALOMA 3, MONARCH 2) или некој од наредних линија након прогресије на прву линију хормонске терапије HR+/HER2- метастатске болести (терапија одржавања CDK4/CDK6 инхибиторима није терапијска опција). Након објављивања резултата студија MONALEESA-3 рибоцицлиб уз фулвестрант, примењен у другој линији, продужава укупно преживљавање (OS) пацијенткиња на 39 месеци уз смањење ризика од смртног исхода за 22% у односу на само хормонску терапију фулвестрантом [18].

Оптимална секвенца ендокрино-базиране терапије је неизвесна након прогресије на CDK4/6 инхибиторима. То зависи од терапије коришћене раније пре прогресије болести, трајања одговора претходне терапије (DoR), оптерећења болести, преференције пацијента и доступности терапије [18].

Монотерапију PARP инхибиторима (олапариб или талазопариб) треба узети у обзир код пацијената са BRCA1/2 мутацијама (AI, ESMO-MCBS v11.1 4) и као опцију за оне са соматским мутацијама BRCA1/2 или PALB2.

Олапариб значајно продужава време до прогресије болести и време до друге прогресије болести у поређењу са хемиотерапијом, а на основу резултата OlympiAD. Медијана времена до прогресије за пацијенткиње које су примале две и више терапијских опција за метастатски карцином дојке HER2-негативни у грани са олапарибом је била 7,8 месеци у односу на 3,4 месеца у хемиотерапијској групи. Разлика у преживљавању код групе пацијенткиња које су биле лечене олапарибом је 7,9 месеци у односу на групу која је примала хемиотерпију [20].

На основу резултата EMBRACA студије и PARP инхибитор талазаопариб који је ординиран пацијентима након три претходна терапијска режима за HER2 негативни метастатски карцином дојке и доказаном или сумњивом штетном мутацијом gBRCA 1/2 потврђеном централним тестирањем, медијана времена до прогресије у талазопариб групи је била значајно дужа (PFS) у поређењу са групом пацијената на

хемиотерапији: 8,6 месеци (95% CI 7,2–9,3) према 5,6 месеци (95% CI 4,2–6,7), HR 0,54; 95% CI, 0,41–0,71; p<0,001 [21].

Алпелисиб са фулвестрантом је опција лечења за пацијенткиње са PIK3-CA мутацијом (у егзонима 9 или 20) претходно лечене са IA са одговарајућим нивоом HBA1c, уз бенефит од пет месеци у медијани PFS-а. Одлуку о укључивању алпелисиба донети у складу са укључујућим/искључујућим критеријумима у студији SOLAR-1 (искључени пацијенти са већ постојећим дијабетесом и повишеним почетним нивоом HBA1c, узимајући у обзир и остала нежељена дејства аспелисиба). Ефикасност алпелисиба није поуздана након примене CDK4/6 инхибитора уз ET, јер је само 7% (20 пацијената) укључено у студију SOLAR-1 (B,I, ESMO MCBS 3) [22].

Додавање еверолимуса уз ексеместан или фулвестрант је валидна опција: за пацијенткиње код којих је релапс болести настао током 12 месеци након завршетка адјувантног лечења или за пацијенткиње које су релапсирале током или у року од 1 месеца током/након завршетка лечења ABC-а. За пре и перименопаузалне пацијенткиње уз OFA/OFS, као и за постменопаузалне пацијенткиње које су претходно само примале ET (а у случају да нису примале CDK4/6 инхибиторе у првој линији) уз сигнификантно продужење PFS без утицаја на OS (BI, ESMO MCBS 2).

Тамоксифен и фулвестрант се такође могу комбиновати са еверолимусом [23, 24, 25] (B, II).

Фулвестрант 500 mg са или без анастразола у првој линији лечења ER+/HER2- ABC-а може бити опција лечења у случајевима када постоје изоловане метастазе или само коштане метастазе B,II) [26].

На основу резултата студије студије фазе 3 (DESTINY-Breast04) код пацијенткиња са хормонопозитивним метастатским карциномом дојке и ниском експресијом HER рецепрора (HER2 *low*), а које су претходно примале једну или две линије терапије (хормонопозитивни пацијенти укључени у студију у претходној линији терапије су примали или таргет терапију или неки вид ендокрине терапије или CDK4/6 инхибитор или хемиотерапију) могу бити у индикацији за транстузумаб-дерукстекан (AI, MCBS 4) [27].

Друга генерација SERD-ова такође може бити опција лечења за пацијенткиње у другој или каснијом линијама лечења ове подгрупе пацијенткиња (A,I) [28].

Трећа линија и даље

Трећу линију и даље разматрати узимајући у обзир осетљивост на претходне третмане, време до прогресије, gBRCA мутације, биологију тумора (биопсија метастазе). За пацијенте који се сматрају ендокриносензитивним, наставак ET са агенсима који се раније нису користили у метастатском окружењу може представљати опцију за одлагање времена до хемиотерапије и постизање клиничке користи (B,III).

За пацијенте који се сматрају ендокрино резистентним, хемиотерапија је опција. Ако је хемиотерапија индикована, генерално се преферирају појединачни агенси пре него комбинована хемиотерапија, осим за пацијенте код којих је потребан брз одговор због оптерећења болести. Предност у OS није уочена код примене комбинованих хемиотерапијских режима, а генерално испољавају више нежељених дејстава (AE).

Оптимална ChT секвенца у MBC није установљена. Треба узети у обзир таксане и антрациклине, посебно код пацијената који их раније нису примали или код пацијената са DFI од 12 месеци након употребе ових терапија (B,II). Ако су пацијенти у оквиру ранијих (неоадјувантно/адјувантних или метастатских) сетинга примали антрациклине, треба узети у обзир кумулативну дозу антрациклина [1].

Капецитабин, ерибулин, винорелбин, деривати платине могу бити потенцијалне опције лечења (A,I) [3].

Литература

1. F Cardoso, S Paluch-Shimon , E Senkus et all.5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-49.
2. Howlader N, Altekruse SF, Li Cl et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst 2014; 106 (5): dju055.
3. Gennari A, André F, Barrios CH et al, ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-95.
4. O'Shaughnessy J. Extending survival in metastatic breast cancer. The Oncologist 2005; 10 (suppl 3):20–9.
5. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. Surg Today 2016; 46:821–6.
6. M. Giuliano , F. Schettini , C. Rognoni et all. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):1360-9.
7. Osborne CK, Schiff R. 2011. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. Annu rev Med 62:233-47.
8. R. Tancredi, J. Furlanetto , S.Loibl ,Endocrine Therapy in Premenopausal Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Metastatic Breast Cancer: Between Guidelines and Literature. Oncologist2018 Aug;23(8):974-81.
9. D. Tripathy , S Im , M Colleoni et all. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-15.
10. S.-A. Im, Y.-S. Lu, A. Bardia, N. Harbeck et all. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer N Engl J Med 2019; 381:307-16.
11. Diéras V, Harbeck N, Joy AA et al.Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. Oncologist. 2019 Jun 19. pii: theoncologist.2019-0019.
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et all.. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48.
13. Hortobagyi GN, Salmon S, Howard B et al, Overall survival with Ribociclib plus letrozol in advanced breast cancer, N Engl J Med 2022 Mar 10;386(10):942-50.
14. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017;35:3638−46.
15. Finn R,. Rugo H, Dieras V et all, Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen

receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (HR+/HER2-ABC):Analyses from PALOMA-2. JCO.2022 Abstract .40.17.suppl.LBA 1003.

16. Rossi V, Berchialla P, Giannarelli D et all. First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials.Cancers (Basel). 2019 Oct 26;11(11).
17. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR(þ)/HER2(-) metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5218-24.
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G et all. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival, Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):1015-24.
19. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. Curr Oncol Rep 2019; 21-5.
20. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Sencus E, Xu B, et al.OlympiaAD final overallsurvival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2019;30:558–66.
21. J. K. Litton, S. A. Hurvitz, L. A. Mina, H. S. Rugo, K.-H. Lee, A. Gonçalves,et all, Talazapoarib versus chemotherapy in patients with germline BRCA ½ -mutated HER-2 negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial; Ann Oncol.2020 Nov;31(11):1526-35.
22. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380:1929−40.
23. M. Piccart, G. N. Hortobagyi, M. Campone, Et all. Everolimus plus exemestane for hormonereceptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Annals of Oncology 2014;25: 2357–62.
24. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. J Clin Oncol 2012;30:2718−24.
25. Massarweh S, Romond E, Black EP, et al. A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure. Breast Cancer Res Treat 2014;143:325−32.
26. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;367:435−44.
27. Modi S, Jacot W, Yamashita T et all.Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer;N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20.
28. Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, et all, Orall selective estrogen receptor degraders (SERDs) as a novel breast cancer therapy: Present and Future from a Clinial Perspective.Int J Mol Sci. 2021 Jul 22;22(15):7812.

ДИЈАГНОСТИЧКИ И ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП КОД МЕТАСТАЗА У МОЗГУ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Инциденца паренхимских метастаза у мозгу варира зависно од стадијума болести и молекуларног подтипа карцинома дојке и највиша је код HER2+ и троструко негативног (TNKD) карцинома.

У тим подтиповима најмање трећина болесница (30–50%) добиће метастазе у мозгу које настају у склопу метастатске екстракранијалне болести или као први релапс болести. Најнижа инциденца је код HR+ карцинома дојке (око 15%) [1, 2]. Утицај молекуларног подтипа на инциденцу јасно говори да постоји различита, за сада недовољно проучена способност метастатских ћелија за колонизацију мозга. Молекуларни подтип утиче и на време до настанка метастаза у мозгу које је најкраће код болесница са TNKD карциномима [1]. Појава метастаза у мозгу је лимитирајући фактор за преживљавање, који је код нелечених болесница око четири недеље а након спроведене зрачне терапије целог мозга (WBRT) просечно око шест месеци [1]. Преживљавање се ипак може значајно разликовати зависно од броја метастаза, молекуларног подтипа карцинома дојке, као и статуса екстракранијалних метастаза.

Препоруке за лечење метастаза у мозгу солидних тумора су углавном формулисане на основу консензуса експерата из ове области, а докази су ниског нивоа [3]. Ипак, препоруке се примењују широм света па и код нас, те су инкорпориране у ово поглавље као основна референца. Препоруке за дијагностику, локорегионално и супортивно лечење нису специфичне за карцином дојке и односе се на све солидне туморе компликоване паренхимским метастазама у мозгу.

Ипак, системске терапијске опције се разликују те су овде посебно приказане и коментарисане, нарочито за HER2+ подтип у коме има највише помака у лечењу и продужењу преживљавања након појаве метастаза у мозгу [3, 4, 5]. Удружење америчких клиничких онколога (ASCO) издало је препоруке специфично формулисане за метастазе у мозгу HER2+ карцинома дојке, које су узете као основна референца за препоруке о системском лечењу, јер се те препоруке примењују на глобалном нивоу [4, 5].

Клиничка презентација

Сваки лекар, не само у онкологији, мора бити упознат са симптоматологијом метастаза у мозгу.

Укратко, клиничке манифестације обухватају спектар различитих тегоба, од мучнине, повраћања, вртоглавице, сметње са видом (новонастали страбизам, нистагмус, замућење или губитак вида, поремећај у видном пољу, светлуцање итд), главобоље различитог интензитета и трајања, као и неуролошке дефиците зависно од локализације и величине метастаза. Метастазе у фронталним режњевима доводе често до промене понашања, а епилептички напади су најчешћи код супратенторијалних метастаза у пределу фронталних, темпоралних режњева и таламуса.

Око ~15% болесница које имају метастазе у мозгу може бити без симптома или пак симптоми нису довољно убедљиви да би се поставила сумња на метастазе у мозгу. Трајање асимптоматске/олигосимптоматске фазе није прецизно дефинисано, али са порастом метастаза појава симптома је неминовна.

Скрининг код асимптоматских болесница са карциномом дојке још увек представља недовољно испитан приступ. У EANO/ESMO водичима препоручује се код болесница са HER2+ и TNKD, уз коментар да су докази за такву процедуру слаби (C,II) [3]. Овакав поступак свакако би допринео тачнијем дефинисању процента болесница које и поред постојања метастаза у мозгу немају симптоме, али је за сада утицај ране дијагнозе на преживљавање нејасан.

Према ASCO препорукама скрининг код асимптоматских болесница није индикован, што је у складу и са новим ESMO препорукама [5, 6].

ПРЕПОРУКА

У свакодневној клиничкој пракси било какав симптом сугестиван за настанак метастаза у мозгу треба да буде индикатор за хитну CNS евалуацију, и та препорука треба да буде имплементирана за болеснице у Србији.

Дијагностички стандард за потврду метастаза у мозгу представља магнетна резонанца (MR) са пре и постконтрастним појачањем, проценом FLAIR-а, и дифузионе секвенце (DWI) (C,II) [3].

Компјутерска томографија мозга (CT) је значајно мање сензитивна и ову дијагностику би требало ограничити на болеснице са контраиндикацијама за MR преглед (метални импланти, *pace maker*).

Позитронска емисиона томографија са [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) је супериорна у детектовању екстракранијалних метастаза, али због високог процента преузимања FDG трејсера од стране нормалних ћелија мозга има мањи значај у детектовању метастаза у мозгу [3].

У случају да дијагностика укаже на суспектне лептоменгингеалне метастазе (~5%), требало би спровести испитивање цереброспиналне течности на потврду/искључивање лептоменингеалног захватања (C,II). Лумбална пункција је контраиндикована код болесница са повишеним интракранијалним притиском.

Лечење паренхимских метастаза

Одлука о лечењу доноси се на конзилијуму за дојку. Лечење је комплексно и мултидисциплинарно са основним циљем да се одложи појава или смањи интензитет неуролошких симптома, уз продужење живота и очување квалитета живота када год је то могуће.

Локорегионално лечење, које увек треба размотрити, зависи од броја, величине и локализације метастаза и општег стања болесница.

Системске терапијске опције зависе пре свега од молекуларног подтипа карцинома дојке, претходно спроведеног лечења, постојања екстракранијалних метастаза, доступних терапијских опција и општег стања болесница.

Системско лечење метастаза у мозгу

Два основна проблема у системском лечењу односе се на пропусност хематоенцефалне баријере и постојање различитих других заштитних механизама у хематоенцефалној баријери (али и самим туморским ћелијама, односно тумор-енцефалној баријери) које спречавају улазак и дејство системске терапије на метастазе у мозгу.

То је предмет бројних веома важних истраживања, али неће бити детаљније разрађен у овом поглављу. Код већине метастаза постоји преузимање интравенски датог контраста приликом MR/CT прегледа чак и пре спровођења локорегионалног лечења што наводи на закључак да хематоенцефална баријера ипак нема у потпуности очувану функцију која је нарушена након појаве метастаза и спровођења локорегионалне терапије, те цитотоксични агенси ипак могу имати дистрибуцију унутар мозга [3]. Још увек је делимична дилема да ли и молекуле велике молекуларне тежине, као што је трастузумаб (и слични агенси) могу на исти начин пролазити хематоенцефалну баријеру. Ипак, све анти-HER2 терапијске опције увек се разматрају за лечење метастаза у мозгу HER2+ карцинома дојке, сем у случају постојања контраиндикација [4, 5]. Управо је и највећи помак у лечењу направљен код болесница са HER2+ карциномом дојке и метастазама у мозгу, јер има доказа да анти-HER2 агенси имају одређени степен активности и на метастазе у мозгу.

Поред ASCO водича за ову подгрупу болесница [4, 5] и ESMO водича за лечење метастатског карцинома дојке [6], однедавно су доступне и препоруке експерата из ове области (САД) на ESMO сајту [7]. Зато ће најпре бити размотрене препоруке за системско лечење ове подгрупе болесница, док су препоруке за локорегионално лечење исте као и код метастаза других типова карцинома.

Лечење метастаза у мозгу HER2+ карцинома дојке

Овај молекуларни подтип је удружен са вишим ризиком за настанак метастаза у мозгу, али и генерално бољом прогнозом и дужим преживљавањем након њиховог настанка.

Што се тиче учесталости, код болесница лечених од раног HER2+ карцинома, ризик је 12% на 10 година праћења, док у метастатском стадијуму око 50% болесница развија метастазе у мозгу [7]. Као први релапс након иницијалног лечења раног HER2+ карцинома дојке, метастазе у мозгу се детектују код ~2% болесница након просечног праћења од четири године (искуство из рандомизоване адјувантне студије HERA).

Могућност превенције метастаза у мозгу није потврђена применом трастузумаба, пертузумаба, лапатиниба, адо-трастузумаб емтансина, нератиниба. Ово је испитано проценом учесталости метастаза у мозгу као првог места релапса, које је током

примене (неоадјувантног) лапатиниба било 2%; адјувантног TDM1 5% (као једино место релапса код 4,8% *vs* 2,8% у грани са трастузумабом); а код адјувантног нератиниба 1,3% (*vs* 1,8% у грани са плацебом) [7].

Одлагање појаве метастаза регистровано је током примене адјувантног TDM1 (17,5 месеци *vs* 11,9 месеци у грани са трастузумабом), али и током примене трастузумаб+пертузумаба када је појава метастаза у мозгу била одложена на 15 месеци од почетка лечења у односу на 11,9 месеци током примене само трастузумаба. Одлагање појаве метастаза је вероватно последица дејства терапије на микрометастатске промене у мозгу.

Интракранијални терапијски одговор код већ постојећих метастаза у мозгу оствариван је у распону од 20 до 50% применом: лапатиниба (+капецитабина), TDM1; нератиниба (+капецитабина); нератиниба (+паклитаксела); док се ефикасност трастузумаб+пертизумаб не може проценити јер у студију CLEOPATRA нису биле укључене болеснице са већ постојећим метастазама у мозгу, а у тренутку настанка метастаза у мозгу (код 13%) искључиване су из студије.

У доношењу одлуке о примени системске терапије мора бити узет у обзир статус екстракранијалних метастаза (око половине болесница умире од прогресије екстракранијалних метастаза), као и расположивост терапијских анти-HER2 опција и општег стања болесница.

Сходно ASCO препорукама за лечење метастаза у мозгу HER2+ карцинома дојке и ESMO препорукама за лечење метастатског карцинома дојке, дате су следећи препоруке за лечење метастаза HER2+ карцинома дојке са којим су оба удружења сагласна [4, 5, 6, 7].

ПРЕПОРУКЕ

Уколико су метастазе у мозгу нов моменат у току лечења метастатске болести, а нема прогресије екстракранијалних метастаза, системско лечење које је у току не треба мењати а метастазе у мозгу треба третирати локорегионалном терапијом.

Уколико постоји минимална прогресија метастаза у мозгу у условима објективног одговора екстракранијалних метастаза (или стабилизације), наставити са истом системском терапијом уз одговарајућу локорегионалну терапију метастаза у мозгу.

Уколико постоји прогесија екстракранијалних метастаза у тренутку дијагнозе новонасталих метастаза у мозгу (или прогресија већ постојећих метастаза у мозгу), након локорегионалног лечења метастаза у мозгу треба размотрити примену наредне анти-HER2 терапије сходно одобреним терапијским опцијама.

Уколико су метастазе у мозгу прво и једино место релапса, спроводи се локорегионална терапија, а системско лечење се може наставити применом прве линије анти-HER2 лечења +/- хормонска терапија (за HR+ карциноме), са или без хемиотерапије.

Како нема проспективних студија, следеће препоруке/предлози су дати на основу искуства експерата из САД [7]:

- Уколико су метастазе у мозгу мале, асимптоматске/олигосимптоматске, постоји могућност да се локорегионално лечење одложи уз чешће контроле, а лечење настави применом системске терапије.
- Наредна линија системске терапије (без локорегионалног лечења) може бити опција уколико постоји прогресија већ локорегионално лечених метастаза у мозгу.
- Код репетитивне, брзе прогресије метастаза у мозгу на већ примењено лечење, може се променити системска терапија уз одлагање локорегионалне терапије (у нади да ће нова системска терапија деловати и на метастазе у мозгу). Такви терапијски приступи морају бити индивидуализовани и односе се на селектоване болеснице.

На основу горе изнетих података предлаже се алгоритам лечења метастаза HER2+ карцинома дојке у Србији. Одлука о лечењу мора бити донета у складу са проценом прогнозе и општег стања пацијенткиња и у складу са одобреним терапијским опцијама од стране РФЗО.

Локорегионално лечење (неурохирургија, SRS, WBRT) се увек разматра сходно претходно наведеним индикацијама.

У системском лечењу се примењују анти-HER терапијске линије као за лечење системске болести.

Ендокрина терапија се може додати код болесница са HR+ карциномом.

- **Прва линија:**
  таксан + трастузумаб + пертузумаб
- **Друга линија:**
  TDM1 (или лапатиниб + капецитабин)
- **Трећа линија:**
  лапатиниб + капецитабин (или TDM1 уколико већ није примењен)

ПРЕПОРУКЕ

Све терапијске линије се примењују до прогресије или неприхватљиве токсичности, уз напомену да у случају изоловане интракранијалне прогресије (у условима доброг одговора, стабилизације и одсуства екстракранијалних метастаза) треба спровести додатно локорегионално лечење и наставити са истом терапијом.

Ако постоји прогресија екстракранијалних метастаза, лечење се наставља наредном анти-HER2 линијом, без обзира на статус интракранијалних метастаза. У случају прогресије и у мозгу, размотрити додатно локорегионално лечење.

Процена ефекта саветује се MR прегледом ендокранијума у интервалу од 2 до 4 месеца, зависно од испољене CNS симптоматологије.

Нови анти-HER2 агенси који су показали ефикасност и у лечењу метастаза у мозгу HER2+ карцинома дојке, тренутно нису регистровани/одобрени у Србији (TKI: нератиниб, тукатиниб, пуротиниб; конјугат HT+трастузумаба: трастузумаб дерустекан).

Важно је напоменути да ниједан лек још увек није регистрован специфично за лечење метастаза у мозгу, без обзира на молекуларни подтип карцинома и остварени интракранијални одговор.

Тренутно ће укратко бити коментарисан тукатиниб, који је високо селективан HER2 ТК инхибитор и који се у земљама где је одобрен разматра као преферирана терапија код болесница са метастазама у мозгу HER2+ карцинома дојке. У триплет комбинацији тукатиниб+трастузумаб+капецитабин (рандомизована студија HER2CLIMB) поред утицаја на екстракранијалне метастазе, има и значајан ефекат на метастазе у мозгу (RR 47.3 *vs* 20%) у односу на комбинацију трастузумаб+капецитабин, што је резултовало смањењем ризика од интракранијалне прогресије или смрти за 68% (HR 0,32; 95% CI 0,22–0,48, p<0,0001) [8]. Око половине болесница у тој студији имало је метастазе у мозгу, а све су претходно лечене трастузумабом+пертузумабом и TDM1. Због пенетрације кроз хематоенцефалну баријеру и позитивног терапијског дејства оствареног код претретираних болесница, ова триплет комбинација се сматра пожељном трећом линијом лечења код болесница са метастазама у мозгу HER2+ карцинома дојке. Могућност превенције/одлагања метастаза у мозгу биће испитана у проспективној студији у којој се примењује тукатиниб+TDM1 у компарацији са плацебо+TDM1 код болесница са резидуалним метастазама након неоадјувантног лечења локално одмаклог HER2 карцинома дојке (COMPASSHER2).

Системско лечење метастаза код TN и HR+ карцинома дојке

ПРЕПОРУКА

Код болесница са HR+ или TN карциномом дојке индикована је системска терапија сходно препорукама за лечење метастатске болести.

Већина хемиотерапијских агенаса (циклофосфамид, 5-FU, капецитабин, паклитаксел, метотрексат, цисплатин, винкристин, винорелбин, гемцитабин), пролазе кроз хематоенцефалну баријеру са објективним терапијским одговором до 30% и њихова примена индикована је сходно преходно примењеној терапији и општем стању болесница. Просечна дужина трајања терапијског одговора је око 30 недеља, а просечно преживљавање је 31 недељу.

Што се тиче активности хормонске терапије, концентрација тамоксифена у мозгу је вишеструко већа (46 пута) у односу на концентрацију у серуму, што јасно говори о способности проласка кроз хематоенцефалну баријеру [9]. С друге стране, за инхибиторе ароматазе (који делују индиректно преко блокаде синтезе естрогена код постменопаузних болесница) пролазак кроз хематоенцефалну баријеру није

неопходан да би се остварио евентуални терапијски ефекат. Слична ефикасност регистрована је и током примене фулвестранта.

CDK4/6 инхибитор абемациклиб (тренутно није одобрен у Србији) пролази кроз хематоенцефалну баријеру и на основу прелиминарних резултата студије која је у току (NCT 02308020), код малог броја болесница (2/23) остварен је објективни терапијски одговор интракранијално [10]. Извештаји о активности PARP инихибитора (код болесница са gBRCAmt) као и имунолошке терапије, указују на компарабилан ефекат код болесница са асимптоматским метастазама у мозгу као код болесница без метастаза у мозгу. Студије са овим терапијским опцијама су у току.

Симптоматска терапија метастаза у мозгу

До примене оптималне локорегионалне и системске терапије, код највећег процента болесница је индикована примена симптоматске/палијативне терапије да би се умањиле тегобе изазване метастазама у мозгу.

Примена овог некаузалног лечења је обавезна код свих болесница са симптомима метастаза у мозгу да би се смањио морбидитет али и морталитет.

Око ~15% болесница има асимптоматске метастазе на мозгу и код тих болесница симптоматска/палијативна терапија није индикована. Ипак, највећи проценат метастаза у мозгу доводи до симптоматологије најчешће узроковане *mass* ефектом, односно едемом у можданом паренхиму. Појава едема око метастатских промена је узрок значајног морбидитета са симптоматологијом зависном од величине и локализације метастаза и масивности едема. Најчешћи симптоми су главобоља (нарочито јутарња), мучнина, повраћање, поремећај свести, абдормална покретљивост булбуса, промена изгледа зеница са или без појаве различитих неуролошких испада.

Едем настаје због оштећења хематоенцефалне баријере, са последичном акумулацијом протеинима богате течности у екстрацелуларном простору можданог паренхима. Неконтролисан едем доводи до повишеног интракранијалног притиска, што може резултовати потенцијално фаталним синдромом акутне хернијације. Посебно је проблематичан едем око инфратенторијалних метастаза, када чак и мањи едем може довести до значајне симптоматологије, и када може бити индикована хитна неурохируршка интервенција због могућности настанка хернијације и оштећења структура можданог стабла. Суштина симптоматског/палијативног лечења је у остваривању антиедематозног ефекта, најчешће применом кортикостероида и манитола. Примена кортикостероида доводи до релативно брзог смањења едема и олакшања симптома, а дневна доза зависи од интензитета симптома. На последњем Конгресу неурохирурга дефинисане су препоруке за избор и дозу кортикостероида у симптоматској терапији метастаза у мозгу [11].

- Кортикостероид избора је дексаметазон у дневној дози која зависи од интензитета симптома повишеног интракранијалног притиска и креће се од укупно 4–8 mg/d (подељено у 2–4 дневне дозе) код умерено изражених тегоба, до укупно 16 mg/d (подељено у 2–4 дневне дозе) код болесника са веома израженим тегобама. За

брзо постизање ефекта дексаметазон се примењује интравенски, а одржавање може бити и пероралним дексаметазоном. Дексаметазон треба да се примени у најмањој ефикасној дози, а смањивање дозе треба започети што пре, али тек након остваривања позитивног ефекта. Дексаметазон се примењује уз гастропротекцију.

- Према мишљењу експерата из ове области, уколико постоје контраиндикације за кортикостероиде, може се размотрити iv примена магнезијум сулфата (600 mg/kg) који има исто ентиедематозно дејство и има повољан профил токсичности [12].
- Манитол је осмотски диуретик, примењује се у концентрацији од 20% и дози од 0,5 до 1,5 g/kg, а ефекат се остварује брзо (неколико минута до 1 h). Ефекат обично траје 4–24 h. По потреби, доза се може поновити, али уз опрез због дехидратације и поремећаја електролита.
- Око 20–40% болесница са метастазама у мозгу има епилептичне нападе у време дијагнозе метастаза у мозгу. Код тих болесница индикована је и примена антиепилептика. Превентивна примена антиепилептика није индикована.

Литература

1. Nancy U Lin:Breast cancer brain metastases: new directions in systemic therapy. ecancer 2013, 7:307
2. Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al: The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol. 2021;23(6):894
3. E. Le Rhun, M. Guckenberger, M. Smits, et al, on behalf of the EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee PII: EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours.S0923-7534(21)02214-6.
4. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al: Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline,. J Clin Oncol, 2014.
5. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2018;36(27):2804-7.
6. A. Gennari, F. André, C.H. Barrios, et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee: ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer PII: S0923-7534 (21) 04498-7.
7. E. Stavrou, E. P. Winer & N. U. Lin: How we treat HER2-positive brain metastases. 2059-7029/© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society for Medical Oncology. http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/
8. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. J Clin Oncol 2020: JCO2000775.
9. Lien EA, Wester K, Lønning PE, Solheim E, Ueland PM. Distribution of tamoxifen and metabolites into brain tissue and brain metastases in breast cancer patients. Br J Cancer. 1991;63(4):641–5.
10. Tolaney SM, Lin NU, Thornton D, et al. Abemaciclib for the treatment of brain metastases (BM) secondary to hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(15_suppl):1019.

11. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, et al: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. Neurosurgery 2019, 84:E189–E191.
12. Turkoglu O.F., Eroglu H.,Okutan O.: A comparative study of treatment for brain edema: Magnesium sulphate versus dexamethasone sodium phosphate. Journal of Clinical Neuroscience 15 (2008) 60–5.

ЛЕЧЕЊЕ ОЛИГОМЕТАСТАТСКЕ БОЛЕСТИ

Олигометастатска болест по дефиницији *Hellman*-а и *Weichselbaum*-а из 1995. године представља посебан стадијум карцинома, који се налази између локализоване и дисеминоване метастатске болести [1], те условно као посебан биолошки ентитет заслужује специфичан третман.

Које су то спорне чињенице код олигометастатског карцинома дојке (OMBC), а има их више, попут учесталости, дефиниције OMBC, оптималног дијагностичког средства и садашњих препорука за оптимални третман OMBC.

1. Инциденца OMBC је непозната

Према литературним подацима, 20–30% локализованих карцинома дојке развиће метастатски карцином дојке [2] и поред стандардизованог, куративног примарног лечења. С друге стране, 4–6% (9,6% у Институту за онкологију Србије у 2020. години) карцинома дојке се иницијално дијагностикује у метастатској фази (IV клиничи стадијум). Колики је проценат OMBC од свих MBC није познато. Претпоставке се крећу од 10 до 20%. Укупно преживљавање MBC се креће око 2–3 године, али су резултати ретроспективних *long-term* лонгитудиналних анализа показали да мали проценат пацијенткиња (2–3%) има преживљавање од пет па и 10 година. Неки од ових пацијената имали су ограничен број метастаза, дефинисано као OMBC.

2. Дефиниција OMBC – нема опште прихваћеног консензуса

Нејасноће постоје у погледу броја метастатских лезија у олигометастаткој фази, али се у дизајну клиничких студија, као и у рутинској пракси, сматра да тај број у олигометастатској фази болести може бити до пет. По питању захваћености броја органа, такође постоје дилеме, нема консензуса (један или мање од два органа). Европско удружење за радиотерапију и онкологију (ESTRO) и Европска организација за истраживање и лечење канцера (EORTC), дали су препоруке за карактеризацију и класификацију олигометастатске болести [3]. Историја полиметастатске болести пре развоја олигометастатске болести служи за разликовање индуковане од генуине OMBC (без претходне историје полиметастатске болести). Генуина се даље класификује као *de novo* OMBC или поновљена. *De novo* се даље дели на синхрону (појава метастаза у оквиру шест месеци од дијагнозе примарног карцинома) или метахрону (појава метастаза након шест и више месеци од дијагнозе примарног карцинома). У зависности да ли је OMBC дијагностикована током периода без специфичног лечења или током активне системске терапије, односно да ли на учињеном имиџингу болест прогредира или не, финална субкласификација дефинише олигорелапс, олигопрогресију и олигоперзистенцију болести. Другу дефиницију OMBC дали су Европска школа онкологије (ESO) и Европско удружење медикалне онкологије (ESMO): мали волумен метастатске болести са ограниченим бројем метастатских лезија до пет, које не морају бити у једном органу, али које су

потенцијално погодне за фокални третман, са циљем постизања комплетне ремисије [4].

3. Дијагностика OMBC

Како до данас нема доступног биомаркера који би идентификовао пацијенте са правом олигометастатском болешћу, дијагноза олигометастатске болести се заснива искључиво на резултатима имиџинга, те је PET CT [5] дијагностичко средство избора (ESMO 2021 водич).

ПРЕПОРУКА

Сваки пацијент са OMBC мора имати биопсијом потврђену дијагнозу примарног тумора или метастатске лезије ако је иста доступна биопсији, као и комплетан имиџинг, по ESMO [5] препоруци, PET CT (C,II).

4. Лечење OMBC

Одлука о лечењу се доноси мултидисциплинарно, са индивидуалним приступом (C,II). Мултидисциплинарни тим разматра локализацију метастаза (кости, висцерални органи, локални рецидив, CNS), с обзиром да исте могу захтевати различите терапијске приступе. Уколико је системска терапија први терапијски приступ, увек је потребно доказати и документовати позитиван терапијски одговор, а пре одлуке о даљем лечењу.

ПРЕПОРУКЕ

Мултимодални (мултидисциплинарни) третман који укључује хирургију и/или локалну радиотерапију метастаза (SBRT – стереотаксична радиотерапија или SABR – стереотаксична аблативна радиотерапија), комбиновано са системском терапијом, препоручују се у индивудуалном приступу сходно презентацији OMBC (C,II).

Локална аблативна терапија свих метастатских лезија може се размотрити у индивидуалном приступу, у мултидисциплинарном третману (B,II).

Међутим, нема доказа да ово води бољем укупном преживљавању. Наставак системског лечења, применом системске терапије примењује се као део лечења OMBC.

Примарни тумор и аксила: хируршко лечење [5] може се размотрити код пацијенткиња са OMBC, уколико имају само коштане метастазе, HR+ карциноме, HER2-негативне карциноме, млађе су од 55 година, као и код оних који имају добар одговор на иницијалну системску терапију метастатске болести (B,II).

Локални рецидив: уколико се комплетним рестејџингом искључе друге удаљене метастазе, лечење локалног рецидива [5] је хирушко уколико је исти операбилан (B,II), са следственом радиотерапијом и системском терапијом (хемиотерапијом или

ендокрином терапијом или анти-HER2 терапијом) по принципима адјувантног лечења.

Метастазе у јетри: у недостатку рандомизованих студија, са резултатима из серија високо селектованих пацијенткиња, нема доказа да локална терапија метастаза у јетри има утицај на укупно преживљавање. Локална терапија метастаза у јетри [5] може се размотрити у високо селекционисаним случајевима: пацијенткиња у добром општем стању (PS), ограничена захваћеност јетре без екстрахепатичних метастаза, а након примењене системске терапије која је показала ефикасност у контроли метастатске болести. За сада нема поузданих података у избору најбоље технике за индивидуалног пацијента (хирургија, стереотаксична радиотерапија, интрахепатична хемиотерапја, итд).

Коштане метастазе: види посебно поглавље.

Метастазе у CNS-у: види посебно поглавље.

Литература

1. Helman S, Weichselbaum RR.Oligometastases. J Clin Oncol 1995; 13: 8-10.
2. Howlander N, Noone A, Krapcho M, et al. In: SEER cancer statistics review. Bethesda, MD: National Cancer Institute,1975-2013.
3. Guckenberger M, Lievens M, Bouma AB, et all. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. Lancet Oncol 2020; 20: 20-8.
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et all. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breasr cancer (ABC5). Ann Oncol 2020; 31 (12): 16231649.
5. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et all. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic braestcance. Ann Oncol 2021; 30 (30): 1475-95.

СИСТЕМСКО ЛЕЧЕЊЕ НАСЛЕДНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Наследни (хередитарни) карцином дојке јавља се са учесталошћу од 5 до 10% од свих случајева карцинома дојке. Карактерише га појава карцинома дојке и карцинома јајника у породици у најмање две узастопне генерације (бар три случаја у првом или другом степену сродства) и са бар једним случајем карцинома који се јавио пре 50. године. Овај облик наследне болести, појава карцинома дојке и карцинома јајника у једној породици, назива се синдром наследног карцинома дојке и јајника *(hereditary breast and ovarian cancer)*. Осим ове форме, може постојати само породично накупљање карцинома дојке или карцинома јајника (види поглавље Наследни карцином дојке). Његова појава је удружена са постојањем патогених варијанти одређених гена. У више од 90% случајева патогене варијанте (узроковане генским мутацијама) су детектоване у BRCA1/BRCA2 генима и наслеђују се аутозомно доминантним механизмом (такозване *germ-line*). Како BRCA1/BRCA2 гени спадају у групу супресорних гена који кодирају протеине који имају кључну улогу у поправци грешака у DNK, тзв. процесом хомологе рекомбинације (HR), јасно је да штетна генска мутација у овим генима нарушава функцију протеина, то јест поправку оштећених ланаца DNK, са следственим накупљањем грешака и неконтролисаном деобом ћелија. Гени чије штетне мутације носе високе ризике за појаву карцинома дојке су TP53 ген (*Li-Fraumeni* синдром), PTEN (*Cowden*-ов синдром), STK11 (*Peutz-Jeghers*-ов синдром), као и PALB2 ген.

Клиничко-патолошке карактеристике BRCA патогених варијанти се разликују од спорадичног карцинома дојке. У односу на хистолошки тип, више од 75% BRCA1 патогене варијанте карцинома дојке је дуктални инвазивни карцином и око 10% атипични медуларни карцином, оба високог хистолошког градуса (G3). Код BRCA2 патогених варијанти карцинома дојке, поред дукталног инвазивног (око 75%), атипичног медуларног (мање од 10%), у преко 10% дијагностикују се лобуларни или дуктални карцином са лобуларним подтиповима, најчешће умереног хистолошког градуса (G2). У односу на биолошке маркере (ER, PR и HER2) код 66–100% BRCA1 патогене варијанте јавља се троструко негативни карцином дојке (*triple negative breast cancer* – TNBC) са одсуством рецептора за естроген и прогестерон и HER2 рецептора, у односу на BRCA2 патогену варијанту где се TNBC јавља у око 14–35% случајева, што је слично учесталости TNBC у спорадичном карциному дојке [1]. Прогноза BRCA1/BRCA2 патогених варијанти карцинома дојке је спорна, јер неке студије индикују лошију прогнозу болести, док друге не налазе разлику у односу на прогнозу спорадичног карцинома дојке.

Оптимална хемиотерапија за BRCA1/BRCA2 мутирани карцином дојке (gBRCAm)

Антрациклини, циклофосфамид и платински деривати (карбоплатина), спадају у групу цитостатика који због свог механизма дејства (директно оштећење DNK или инхибиција умножавања DNK), спадају у високо ефикасне хемиотерапијске агенсе у BRCA1/2 мутираном карциному дојке који карактерише оштећен механизам

хомологе репликације (HR), тј. поправке двоструког ланца DNK. С друге стране, постоје литературни подаци о слабијој ефикасности таксана (микротубуларних инхибитора), али само *in vitro*. У клиничкој студији поређења ефикасности таксана и карбоплатине у неоадјувантном приступу код BRCA1/ BRCA2 мутираном карцинома дојке, резултати индикују изузетну осетљивост на карбоплатину [2]. Резултати две клиничке студије су показали да је хемиотерапија базирана на платинским препаратима (моно или комбинована са паклитакселом), удружена са значајно бољим PFS у пацијената са метастатским карциномом дојке и gBRCAm. Третман карбоплатином као првом линијом лечења MBC са gBRCAm зато треба сматрати супериорнијом у односу на третман доцетакселом, иако је медијана PFS била дужа за само 2,6 месеци, без разлике у односу на OS [3].

PARP инхибитори у лечењу BRCA 1/2 мутираног карцинома дојке (gBRCAm)

У нормалној ћелији, PARP (Poly ADP рибоза полимераза) је есенцијални протеин за поправку једног ланца оштећене DNK. Инхибиција PARP-а, код BRCA1/2 мутираног карцинома дојке код кога већ постоји оштећење хомологе репликације (поправке двоструког ланца DNK), води феномену „синтетске леталности" малигне ћелије. PARP инхибитори (олапариб, талазопариб, руцапариб, нирапариб, велипариб) су нашли своје место у лечењу BRCA1/2 мутираног карцинома јајника и дојке (олапариб, талазопариб). Фаза III клиничке студије са олапарибом (OlympiadAD) код пацијенткиња са HER2 негативним, BRCA патогеним варијантама метастатског карцинома дојке, претходно лечених антрациклинима и таксанима [4], показала је дужу медијану преживљавања без прогресије – PFS (7,0 *vs* 4,2 месеца; HR 0,58 за прогресију или смрт; 95% CI 0,43–0,80; p<0,001) у олапариб групи у односу на конвенционалну хемиотерапију. Укупно преживљавање (OS) није било боље, али анализа подгрупа је показала да пацијенти у олапариб групи који нису примали хемиотерапију за лечење метастатске болести имају дуже укупно преживљавање [5]. Фаза III трајала са талазопарибом (EMBRCA) у одмаклом карциному дојке са BRCA патогеном варијантом [6], резултирала је у дужој медијани PFS-а у талазопариб групи у поређењу са конвенционалном хемиотерапијом (8,6 *vs* 5,6 месеци, HR 0,54 за прогресију или смрт; 95% CI, 0,41–0,71; p<0,001). Није било значајне разлике у OS између талазопариба и конвенционалне хемиотерапије. У BROCADE-3 студији, која је испитивала комбинацију PARP инхибитора (велипариба) са платина базираном хемиотерапијом у пацијенткиња са gBRCAm метастатски карциномом дојке, које су након завршетка платинске хемиотерапије а без знакова прогресије болести, наставиле велипариб као терапију одржавања, PFS бенефит је износио 1,5–2 месеца и у HR+ и TNBC [7]. Али, током праћења, након три године, 1 од 4 пацијенткиње на терапији одржавања велипарибом је имала дуготрајни PFS. Иако нема дефинитивних препорука за рутинску клиничку праксу, питање терапије одржавања PARP инхибитором остаје веома интересантно. За сада нема студије која директно пореди PARP инхибиторе са платинском хемиотерапијом, самом или у комбинацији са другим хемиотерапијским агенсима. Нема ни студија које пореде PARP инхибиторе са ендокрином терапијом, самом или у комбинацији са циљаном терапијом.

У адјувантном лечењу, олапариб је тестиран у клиничкој студији фазе III (OlympiA), код пацијенткиња са раним, HER2-, BRCA мутираним карциномом дојке, у високом ризику за релапс. Пацијенткиње које су завршиле локално лечење, неоадјувантну и адјуавнтну хемиотерапију, (њих 1836), рандомизовано је да прими олапариб или плацебо у укупном трајању од једне године [8]. Примарни циљ студије је било преживљавање без инвазивног релапса (IDFS). Након медијане праћења од 2,5 године, трогодишњи IDFS је био 85,9% у олапариб групи у поређењу са плацебом од 77,1% (разлика 8,8%, HR за инвазивни релапс или смрт, 0,58; 95% CI, 0,41–0,82; p<0,001). Трогодишње преживљавање без удаљеног релапса је такође било сигнификантно дуже у олапариб грани у поређењу са плацебом (87,5% *vs* 80,4%) (разлика 7,1%, HR 0,57; 99,5% CI, 0,39–0,83, p<0,001). Није било разлике у укупном преживљавању. Резултати ове студије су показали да адјувантно олапариб код пацијенткиња са раним, HER2-, BRCA патогеним варијантама карцинома дојке у високом ризику за релапс, примењен током 1 године, након завршеног локалног лечења, неоадјувантне и адјувантне хемиотерапије, значајно продужава преживљавање без инвазивног и удаљеног релапса (адјувантни олпариб – *agent score* A-ESMO-MSBS v 1.1, *Scorcardversion*:1).

ПРЕПОРУКЕ

- Препоруке за лечење BRCA 1/2 мутираног (gBRCAm) узнапредовалог карцинома дојке – ABC [9, 10, 11, 12]:

Свакој пацијенткињи са ABC која је HER2 негативна, а која има наследни BRCA 1/2 мутирани карцином дојке (gBRCAm), треба понудити третман PARP инхибитором (олапариб или талазопариб), независно од статуса стероидних рецептора, а као алтернативу системској хемиотерапији (A,I).

Као услов за лечење PARP инхибиторима, није потребна претходна хемиотерапија (антрациклин-таксанска), као ни доказ о постојању комплетне ендокрине резистенције (A,III).

Оптимална секвенца лечења применом PARP инхибитора са другим активним третманима попут хемио-имуно терапије или ендокрино-биолошке терапије, за сада је недовољно дефинисана (A,I).

Пацијентима који се могу размотрити за лечење применом PARP инхибитора мора се урадити генетско тестирање на постојање патогених варијанти BRCA1 и BRCA2 гена, независно од старости, породичне историје и подтипа карцинома дојке (A,I). Само *germ-line* мутације у BRCA1/2 генима имају клинички значај и утицај на терапију (A,I), те се соматске мутације у овим генима не користе у рутинској клиничкој пракси.

Хемиотерапија: платина базирана хемиотерапија пожељнија је у поређењу са таксанима (A,I).

- Препорука за адјувантно лечење раног BRCA 1/2 мутираног (gBRCAm) карцинома

Пацијенткиње које имају наследни BRCA 1/2 мутирани (gBRCAm), HER2 негативни, рани карцином дојке, а у високом су ризику за релапс, кандидати су за примену адјувантног олапариба у трајању од 1 године, а након завршетка локалног лечења, неоадјувантне, односно адјувантне хемиотерапије (*agent score* A-ESMO-MSBS v 1.1, *Scorcardversion*: 1).

Литература

1. Lee A, Moon BI, Kim TH, et all. BRCA1/2 Pathogenic Variant Breast Cancer: tretament and Prevention Strategies. Ann Lab Med 2020; 40: 114-21.
2. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et all. Pathological complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancer after neo-adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol.
3. Tut A, Tovey H, Cheang MCU, et all. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple negative breast cancer BRCAness groups: the TNT Trial. Nat Med. 2018; 24(5): 628-37.
4. Robson M, Im SA, Senkus E, et all. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with germline BRCA mutation. N Engl Med 2017; 377: 523-33.
5. Robson ME, Tung N, Conte P, et all. OlympiADoverall survival and tolerability results: Olaparib verus chemotherapy treatment of physicians choice in patients with germline BRCA mutation and HER-negative metastatic breast cancer. Ann of Onc 2019; 30: 558.
6. Litton JK, Rugo HS, Hurvity SA, et all. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and germline BRCA mutations. N Engl Med 2018; 379: 753-63.
7. Dieras VS, Han HS, Kaufman B, et all. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE 3): a randomised, double-blined, placebo controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21(10): 1269-82.
8. Tutt A, Garber J.E,Kaufman B, et all. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl Med 2021; 384: 2394-405.
9. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et all. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breasr cancer (ABC5). Ann Oncol 2020; 31 (12): 16231649
10. Gennari A, Andre F, Barrios H, et all. ESMO Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2021; 30 (30): 1475-95.
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017;28(10):2340-66.
12. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol. 2018;29(9):1895-902.

СИСТЕМСКИ ТРЕТМАН КАРЦИНОМА ДОЈКЕ КОД МУШКАРАЦА

Карцином дојке код мушкараца је веома ретка болест и чини мање од 1% свих малигних тумора дојке и 0,17% свих малигних тумора у мушкој популацији. Инциденција рака дојке је у сталном порасту код мушкараца. Најчешће се јавља између 60. и 70. године живота, деценију касније него код жена. Због мањег степена појављивања болести не постоје одвојене препоруке за системски третман карцинома дојке код мушкараца. Стога се претпоставља, јер мушкарци не могу да буду укључени у студије, да је принцип третмана сличан као и код женских пацијената. Међутим, повећан број података подржава хипотезу да су карцином дојке код мушкараца и карцином дојке код жена две различите болести [1–4].

Степен појављивања BRCA1 мутације је 1–5% међу мушкарцима, а BRCA2 мутације је 5–10%, а присуство мутације указује на лошију прогнозу. Битно је имати у виду да током праћења болести BRCA мутација чини пацијенте подложним карциному простате и панкреаса [5, 6].

ПРЕПОРУКЕ

Током системске терапије за рани стадијум карцинома (нео)адјувантна хемиотерапија треба да буде бирана према принципима терапије коришћене за карцином дојке код жена. За HER2 позитивне туморе препоручује се 1 година терапије са трастузумабом, као и код жена [2, 3].

Већина карцинома дојке код мушкараца је сензитивна на хормоне и стога је ендокрина терапија есенцијалан део адјувантне терапије. Стандардна терапија је и даље пет година адјувантног тамоксифена, али на основу 36 позитивних података ATLAS студије 5+5 година продужетка може да се користи код ризичних случајева.

Администрација инхибитора ароматазе није препоручљива током адјувантне терапије. Коришћење инхибитора ароматазе може да буде узета у обзир уколико пацијент не подноси тамоксифен, али мора да се комбинује са LHRH аналогом.

Принципи системске терапије који се употребљавају су идентични код мушкараца и код жена.

Уколико је тумор хормонски сензитиван ендокрина терапија је први избор, стандардни први избор је тамоксифен, са очекиваним степеном одговора од 80%.

Уколико дође до прогресије током коришћења тамоксифена или уколико је тамоксифен контраиндикован из другог разлога, онда се примењује ендокрина терапија која се користи код карцинома дојке код жена и инхибитори ароматазе се комбинују са LHRH аналогом[11] (или орхиектомија).

Најновије смернице садрже препоруку стандардне терапије која укључује ендокрину терапију комбиновану са CDK4/6 инхибиторима (инхибитори ароматазе или

[11] LHRH аналог у овом моменту није на листи за мушкарце са карциномом дојке.

фулвестрант) као прву или другу линију терапије за карцином дојке код мушкараца, без висцеларне кризе и у комбинацији са еверолимусом[12] или поновљено коришћење тамоксифена, у зависности од претходног третмана [7].

- Опције ендокрине терапије у каснијим линијама лечења укључују аминоглутетксимид, андрогене, кортикостероиде и LHRH аналогну терапију.
- Као и код карцинома дојке код жена, присуство висцеларне кризе или ендокрине резистенције HR-негативне болести доводи до нужног коришћења хемиотерапије. Принципи третмана су идентични код карцинома дојке код мушкараца и код жена.
- Слична је и препорука и код HER2-позитивног карцинома, коришћење HER2 инхибитора комбинованих по сличном принципу као и код жена.

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 69:7-34, 2019
2. Giordano SH: Breast cancer in men. N Engl J Med 2018;378:2311-20.
3. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al: Management of male breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol
4. Matulonis UA, PensonRT, DomchekSM, et al. Olaparibmono therapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response rates and safety. Ann Oncol 2016;27:1013−9.
5. Deb S, Lakhani SR, OttiniL, et al. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. Histopathology 2016;68:110−8.
6. Johansson I, Ringner M, Hedenfalk I. The landscape of candidate drivergenes differs between male and female breast cancer. PLoSOne8:e78299, 2013
7. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breastcancer: results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol 2018;29:405-17.

[12] Еверолимус такође није на Листи РФЗО.

ПРАЋЕЊЕ БОЛЕСНИЦА НАКОН ЗАВРШЕНОГ ЛЕЧЕЊА РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Зависно од молекуларних карактеристика карцинома и иницијалног стадијума, ризик од релапса може перзистирати дуги низ година након завршеног примарног лечења карцинома дојке, што је и основни разлог дугогодишњег праћења болесница.

Ипак, контролни прегледи не могу да спрече појаву релапса болести. Зато се код асимптоматских болесница не препоручују интензивни прегледи, јер нема доказа да на било који начин позитивно утичу на дефинитивни исход карцинома дојке.

У претходним верзијама Водича нису биле прецизиране методе праћења, те је зато као важан додатак новом Водичу уведено поглавље које дефинише потребне али и непотребне методе праћења код асимптоматских болесница са раним карциномом дојке. Болесници мушког пола са карциномом дојке могу се пратити по истом принципу, иако у цитираним водичима нема прецизних препорука.

Препоруке за праћење болесница са раним карциномом дојке, код којих је спроведена локорегионална терапија (операција+/- радиотерапија) +/- адјувантна хемиотерапија +/- ендокрина терапија +/- анти-HER2 терапија, нису у правом смислу стандардизоване. Зато сва велика светска удружења која се баве карциномом дојке имају своје водиче са конзистентним препорукама. Те препоруке су формиране на основу савремених доказа из литературе и консензуса мишљења експерата. Стога су и ове препоруке за праћење болесница са раним карциномом дојке преузете из светских онколошких водича и минимално модификоване да би се уклопиле у нашу свакодневну праксу [1–5]. Посебно ће бити напоменуте препоруке за болеснице које су у време дијагнозе карцинома дојке биле млађе од 40 година [6].

Примарни циљ ових препорука је рационализација метода праћења а додатни циљ је предлог о постепеном укључивању додатно и специфично едукованих лекара примарне здравствене заштите у праћење асимптоматских болесница лечених од карцинома дојке, као што је годинама пракса у многим земљама [1–5]. Зато ове препоруке могу бити намењене не само онколозима, већ и лекарима примарне здравствене заштите. Едукативни материјал за лекаре примарне заштите је посебан документ који ће бити засебно представљен.

За препоруке су дати нивои доказа [*Level of Evidence*: LOE] као и градуси препорука [GoR], а скраћенице и значење нивоа/градуса доказа налазе се на крају овог текста [2].

Методологија избора препорука

Прегледом литературе посвећене праћењу болесница са раним карциномом дојке издвојене су препоруке Европског удружења медикалних онколога (ESMO) и Америчког удружења клиничких онколога (ASCO) [1–5]. Направљена је синтеза ових препорука да би се што боље обухватили сви аспекти праћења и омогућило уклапање у нашу свакодневну праксу.

Циљеви контролних прегледа болесница са раним карциномом дојке

Основни циљеви су:

- Правовремена детекција потенцијално излечивог релапса болести (изоловани тумор у контралатералној дојци, изоловани рецидив у парцијално ресекованој дојци или оперативном ожиљку након мастектомије).
- Утврђивање постојања симптома сугестивних за удаљени релапс болести.
- Мотивисање болесница за наставак редовне адјувантне ендокрине терапије, као и процена постојања потенцијалних нежељених ефеката адјувантног ендокриног лечења (менопаузални симптоми, тромбоемболијске компликације, остеопороза), последица хемиотерапије (кардиолошке компликације, неуропатија, поремећај когнитивне функције) и последица хируршког +/- радиотерапијског лечења (лимфедем, неуропатски бол).

Учесталост контролних прегледа

Учесталост прегледа зависна је од времена протеклог од дијагнозе, као и процењеног ризика за релапс. Највећи ризик од релапса постоји у прве 2–3 године од дијагнозе, а затим се постепено смањује, те је учесталост прегледа тако и планирана. Ризик од релапса болести перзистира и више од 20 година након дијагнозе, али се индивидуални ризик не може прецизно предвидети нити спречити.

ПРЕПОРУКЕ

Током прве три године од дијагнозе, прегледи се обављају на 3–4 месеца (за болеснице са ниским ризиком и са DCIS, на шест месеци).

Од 3. до 5. године прегледи се обављају на 6–12 месеци.

Након 5. године прегледи се обављају једном годишње.

Прегледи који су индиковани

- Анамнеза и физикални преглед су основа сваког контролног прегледа без обзира на време протекло од дијагнозе, док се додатна дијагностика препоручује само у случају постојања симптома сугестивних за релапс болести [2].
- Уколико је палпаторни налаз у оперисаној и супротној дојци уредан, мамографију +/- УЗ дојки планирати једном годишње.
- Ултразвучни (УЗ) преглед дојки може бити саставни део контролних прегледа код болесница лечених од лобуларног карцинома дојке који се иначе слабије приказује на мамографијама (C,II) [1].
- Магнетну резонанцу (MRI) дојки планирати једном годишње код млађих болесница, нарочито уколико имају „густе” дојке, код болесница са породичном предиспозицијом за карцином дојке, и болесница са ендопротезом дојке (C,II) [1].
- Код болесница под ризиком од остеопорозе (адјувантна примена инхибитора ароматазе код постменопаузних, или након супресије оваријалне фукције код

пременопаузних болесница) индикована је иницијална процена DEXA скеном, који зависно од налаза треба пратити на две године.

- Код болесница на адјувантом тамоксифену, индиковани су гинеколошки прегледи ради праћења статуса ендометријума (C,II) [1]. Гинеколошки УЗ није рутински део прегледа, већ се индикује према процени гинеколога [1].
- Свака болесница треба да буде едукована о симптомима који могу бити сугестивни за релапс болести и локорегионални и удаљени (тумор у оперисаној или супротној дојци, перзистентни болови у различитим деловима тела, кожне и поткожне промене на грудном кошу, увећање лимфних чворова у пазуху, врату, појачано замарање, упоран кашаљ, губитак на телесној тежини, мучнина, повраћање, вртоглавице, сметње са видом).
- Свака болесница треба да буде едукована за самопреглед дојки, који треба да обавља једном месечно [2].

Прегледи који нису индиковани код асимптоматских болесница

- Након завршеног хемиотерапијског лечења, анализе крвне слике и биохемијских параметара нису индиковани код асимптоматских болесница. Изузетак може бити провера липидног статуса код болесница које су у току адјувантног лечења инхибиторима ароматазе који могу имати негативан утицај на метаболизам липида (C,II) [1].
- Туморски маркери (CEA, CEA-15-3, CA 27.9) нису индиковани код асимптоматских болесница.
- Не постоје докази да било која дијагностика код асимптоматских болесница утиче на преживљавање (IA) [1]. Зато код асимптоматских болесница нису индиковани никакви други прегледи (радиографије плућа, коштаног система, сцинтиграфија коштаног система, UZ/CT абдомена, PET-CT).
- Уколико постоје било какав палпаторни налаз суспектан на релапс болести и/или симптоми сугестивни на релапс болести, индикована је додатна дијагностика и поступак сходно налазу (C,I) [1]. Болеснице такође могу имати различите симптоме сугестивне на постојање секундарних малигнитета (карцином ендометријума, дебелог црева, плућа, тиреоидеје), што захтева додатну дијагностику и поступак по налазу.

Додатне интервенције током праћења

Модификације животних навика

- Модификација животних навика може имати позитиван утицај на прогнозу болесница са раним карциномом дојке. Редовне физичке вежбе позитивно утичу на опште стање и побољшану функционалност болесница, смањење ризика од лимфедема, али и на смањење ризика од релапса болести (B,II) [1].
- Гојазност може имати негативан ефекат на исход карцинома дојке, те болеснице треба саветовати о трајном регулисању телесне тежине. Према ESMO водичима, болеснице треба упутити на консултацију са нутриционистом, када год је то потребно и могуће (C,II) [1].

- Зато све болеснице треба мотивисати да модификују животне навике (одржавање здраве телесне тежине, бављење вежбама и физичком активношћу, уздржавање од алкохола и цигарета).
- Хормонска супституциона терапија повећава ризик од релапса карцинома дојке и све болеснице треба да буду са тим упознате. Примену хормонске супституционе терапије треба обесхрабривати (A,III) [1].

Физикална рехабилитација

- Болесницама треба омогућити рехабилитацију са циљем одржавања потпуне покретљивости руке на страни оперисане дојке, превенцију лимфедема, и побољшање правилног држања тела које некада може бити поремећено након учињене мастектомије. Када је индикована физикална рехабилитација, исту не треба ускратити (A,I) [1], јер ниједан вид физикалне рехабилитације не повећава ризик од релапса болести.

Трудноћа након раног карцинома дојке [2]

- Болеснице треба информисати о примени контрацепције током хемиотерапије, анти-HER2 и ендокрине терапије. Уколико дође до трудноће током примене наведене терапије, могу настати штетне последице по плод.
- Болеснице које желе да остваре мајчинство након завршеног лечења раног карцинома дојке, треба да буду упућене у специјализиване амбуланте које се баве онкофертилитетом ради детаљнијих консултација (за детаљније информације види поглавље Лечење карцинома дојке у трудноћи).

Остале мере

Нема доказа да венепункција или мерење притиска на страни оперисане дојке може довести до било каквих компликација (C,III) [1]. У случају појаве израженог црвенила на руци са стране оперисане дојке (целулитис на терену лимфедема), са повишеном температуром, индикована је правовремена примена антибиотика (A,I) [1]. Ово се нарочито односи на болеснице код којих се формирао хронични лимфедем руке и које треба додатно едуковати о заштити руке од повреда и инфекције (рукавице приликом рада у врту, рада са оштрим предметима итд.).

Ко и где обавља контролне прегледе

Првих пет година од постављања дијагнозе раног карцинома дојке, контролни прегледи се обављају у надлежним онколошким установама у којима је лечење и започето.

Након завршеног целокупног лечења раног карцинома дојке, а најраније пет година од дијагнозе, прегледи би могли да се обављају код специфично едукованих лекара примарне здравствене заштите у недлежном дому здравља. Оваква пракса увелико постоји у земљама са највишом инциденцом карцинома дојке, и нема негативан утицај на дефинитивни исход болести, јер појава релапса не зависи од прегледа него

од биологије тумора, инцијалног стадијума, као и од још увек непрепознатих а тиме и недоказивих карактеристика болести [5].

Праћење младих болесница након операције раног карцинома дојке

Око 4% болесница је млађе од 40 година у време дијагнозе карцинома дојке, а мањи проценат болесница дијагностикује се у веома младом узрасту испод 30 година [6]. Болеснице те старосне групе имају лошији исход карцинома дојке. Узрок лошије прогнозе је у већој учесталости неповољнијих карактеристика карцинома (већи проценат карцинома градуса 3, већа учесталост троструко негативног и HER2 позитивног карцинома, лимфоваскуларне инвазије, лимфоцитне инфилтрације, што је последица експресије гена удружених са лошијом прогнозом) [6]. Прогноза је лошија нарочито код луминал А подтипа и то без обзира на иницијални стадијум болести. Поред других могућих узрока ове лошије прогнозе код луминал А подтипа (мања могућност аменореје због хемиотерапије, мања учесталост PIK3CA мутација) важан разлог може бити у мањој комплијанси за дуготрајну ендокрину терапију, о чему треба нарочито водити рачиуна приликом праћења ових болесница.

Код болесница са раним карциномом дојке препоруке за лечење неће бити коментарисане у овом поглављу, а препоруке за праћење су углавном исте као и за болеснице осталих старосних група [6]. Ипак, неки посебно значајни аспекти су посебно истакнути.

ПРЕПОРУКЕ

Код свих болесница са индикацијама за ендокрину терапију приликом сваког прегледа треба инсистирати на важности редовног узимања ендокрине терапије и проверавати комплијансу. Код већине болесница тог старосног узраста, ендокрина терапија је тамоксифен са или без примене GnRh агониста.

Све болеснице треба да буду упознате са неопходном контрацепцијом током примене ендокрине терапије, јер (транзиторна) аменореја током лечења не представља апсолутну заштиту од трудноће. Трудноћа током наведене терапије мора се сматрати контраидикованом (као и током примене анти-HER2 терапије).

Уколико болесница жели да очува фертилну функцију, о опцијама треба да разговара пре почетка лечења са посебним тимом који се бави онкофертилитетом.

Код болесница са BRCA мутацијама мора се предочити могућност процедура које имају за циљ смањење ризика од карцинома оваријума, што свакако утиче на евентуалну планирану трудноћу.

Код болесница са BRCA1 мутацијама, операција којом се уклањају јајници и јајоводи (*risk reducing salpingo-oophorectomy* – RRSO) се предлаже између 35. и 40. године живота.

Код болесница са BRCA2 мутацијама, RRSO се предлаже између 40. и 45. године живота.

Код носилаца осталих гена који повећавају могућност настанка различитих као и гинеколошких малигнитета (RAD51C, p53, BRIP1), а код којих није учињена RRSO, или које желе да RRSO одложе, саветују се гинеколошке контроле сваких шест месеци, почевши од 30. године живота (односно пет година раније од најраније постављене дијагнозе у породици).

Код болесница код којих је очувана функција јајника, оптимално време за контролну мамографију и MR дојки је у првој половини менструалног циклуса (тј. 7–14 дана).

Табела 1. *Кратки преглед индикованих и неиндикованих прегледа у оквиру праћења болесница са раним карциномом дојке*

Препоруке за праћење асимптоматских болесница након лечења раног карцинома дојке			
Године од дијагнозе	Учесталост прегледа	Анамнеза и физикални преглед	Које болеснице
1–3 3–5 >5	3–4 месеца 6–12 месеца 12 месеци	+ + +	Све Све Све
Дијагностичке методе и прегледи			
Мамографија	Годишње	+	Све
+/-УЗ дојки MRI дојки	Годишње Годишње	+	Болеснице са лобуларним карциномом Млађе болеснице, болеснице са дензним, „густим” дојкама, мултицентричним туморима, породичном предиспозицијом за карцином дојке, са ендопротезом дојке
Гинеколошки преглед	Годишње	+	Све
DEXA scan	Иницијално, затим на две године	+	Болеснице под ризиком од терапијом изазване остеопорозе
Прегледи који нису индиковани код асимптоматских болесница			
KKS	-	-	Ни код једне асимптоматске болеснице
Биохемијски налази	-	-	Болеснице на адјувантним инхибиторима ароматазе (липидни статус)
Туморски маркери (CEA, CA 15-3)	-	-	Ни код једне асимптоматске болеснице
Радиографије плућа, коштаног система, сцинтиграфија коштаног система UZ/CT/PETCT	-	-	Ни код једне асимптоматске болеснице

Литература

1. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2019;30: 1194–220.
2. RunowiczCD, Leach CR, Lynn N et al: American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol Vol.4 No. 6 , 2016
3. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al: Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31:961-5.
4. Lam DL, Houssami N,Lee JM: Imaging Surveillance After Primary Breast Cancer Treatment. AJR Am J Roentgenol. 2017;208 (3): 676–86.
5. Kerrigan D, Waters P, Ryan M, et al: Follow-uparrangements for breast cancer patients; is itappropriate to transfer surveillance to general practitioners?Ir Med J 2014;107:273-5.
6. S. Paluch-Shimon1, F. Cardoso, A. H. Partridge1, et al: ESOeESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4) Annals of Oncology Volume 31 - Issue 6, 2020.

ПРЕВЕНЦИЈА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА ПОСЛЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ

У лечењу карцинома дојке, хемиотерапија (НТ) која садржи комбинацију лекова из групе антрациклина и циклофосфамида, тзв. антрациклин (доксорубицин, епирубицин), циклофосфамид (АС) протокол је високо еметогена хемиотерапија (енгл. *highly emetogenic chemotherapy*, HEC-AC). То значи да се очекује да ће око 90% пацијенткиња повраћати 24 h после АС протокола, ако се не примени одговарајућа антиеметичка превенција (тзв. акутна еметогеност). Хемиотерапија по АС протоколу испољава и тзв. одложену еметогеност (мучнина и /или повраћање после 24 h од завршене хемиотерапије, дакле од другог дана НТ циклуса, може да траје 5–7 дана). Ризик за појаву одложене еметогености се креће од 20 до 30%. Стога је од изузетне важности превенција мучнине и повраћања после хемиотерапије (енгл. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV).

ПРЕПОРУКА

За превенцију акутне мучнине и повраћања после високоеметогених АС протокола за карцином дојке препоручује се комбиновани антиеметички протокол од четири лека који садржи антагонист 5HT3 рецептора за серотонин (5HT3RA, ондансетрон, гранисетрон или палоносетрон), антагоност NK1 рецептора за супстанцу P (NK1RA, апрепитант или нетупитант у комбинованом антиеметику NEPA) и дексаметазон у комбинацији са оланзапином (A,I).

Сваки лек даје се у појединачној дози пре НТ. Лек NEPA је први комбиновани антиеметик и представља фиксну комбинацију нетупитанта и палоносетрона [1, 2].

ПРЕПОРУКА

Код пацијенткиња које су за превенцију акутне CINV примиле комбинацију 5HT3RA, дексаметазона, NK1RA и оланзапина, за превенцију одложене мучнине и повраћања препоручује се оланзапин, у појединачној дози од дана 2 до дана 4 НТ циклуса (B,II).

Ако је за превенцију акутне CINV дат апрепитант, апрепитант би требало наставити другог и трећег дана НТ циклуса. Ако је за превенцију акутне CINV дат лек NEPA, његово антиеметичко дејство протеже се и на одложену фазу, тако да нема потребе ни за једним додатним леком за превенцију одложене еметогености [1, 2].

Дозе лекова

NK1RA:

- Апрепитант: за превенцију акутне CINV 125 mg (у једној дози пре хемиотерапије, D1), за превенцију одложене CINV 80 mg (D2, D3 хемиотерапијског циклуса)
- NEPA: 300 mg нетупитант/0,5 mg палоносетрон за превенцију акутне и одложене CINV, орално у једној дози само пре НТ (D1)

5HT3RA:

- Ондансетрон: за превенцију акутне CINV 8 mg PO или 8 mg iv у једној дози пре HT (D1):
- Гранисетрон: за превенцију акутне CINV 2 mg PO или 1 mg iv, у једној дози пре HT (D1)
- Палоносетрон: за превенцију акутне CINV 0,25 mg iv у једној дози HT (D1)
- Дексаметазон: за превенцију акутне CINV 12 mg PO или iv у комбинацији са APR или NEPA; не препоручује се наставак дексаметазона када се користе APR или NEPA
- Оланзапин: за превенцију акутне и одложене CINV 10 mg орално у једној дози (D1-D4)

Код пацијенткиња које имају мучнину и/или повраћају после хемиотерапије упркос оптималној антиеметичкој профилакси, требало би евалуирати могуће друге узроке мучнине и повраћања (малигна болест, придружене болести, конкомитантни лекови). Овим пацијенткињама би као интервентну терапију требало понудити оланзапине (у појединачној дози од 10 mg, током три дана), ако овај лек већ није употребљен за превенцију CINV (B, II) [1].

Напомињемо да наведене препоруке за превенцију мучнине и повраћања после AC хемиотерапије за карцином дојке нису у потпуности у сагласности са тренутно важећом Листом лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања (Листа РФЗО).

Примена лека NEPA (нетупитант, палоносетрон) дозвољена је за превенцију CINV изазване AC протоколима за карцином дојке. Примена лека апрепитант могућа је само за превенцију „акутне и одложене мучнине и повраћања код одраслих, који су повезани са изразито еметогеном хемиотерапијом карцинома заснованом на цисплатину у току три дана хемиотерапије код сваког циклуса”.

Литература

1. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, Aapro M, Dennis K, Hesketh PJ, Navari RM, Schwartzberg L, Affronti ML, Garcia-Del-Barrio MA, Chan A, Celio L, Chow R, Fleury M, Gralla RJ, Giusti R, Jahn F, Iihara H, Maranzano E, Radhakrishnan V, Saito M, Sayegh P, Bosnjak S, Zhang L, Lee J, Ostwal V, Smit T, Zilic A, Jordan K, Scotté F; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference 2022. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open 2024;9(2):102195.
2. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J ClinOncol 2020;38(24):2782–97.

ОНКОФЕРТИЛИТЕТ

Очување фертилитета током лечења карцинома дојке

Онколошко лечење може да доведе до инфертилитета због смањења оваријалне резерве (смањење броја примордијалних фоликула), настанком хормонског дисбаланса, или може да изазове анатомске и функционалне промене на репродуктивним органима (оваријална аблација). Код примене хемиотерапије овај ризик зависи од животног доба жене у тренутку примене хемиотерапије, врсте цитотоксичних лекова и њихове дозе. Осим тога, код свих пацијенктиња са HR позитивним карциномима дојке дијагностикованим у I-III стадијуму болести, након завршетка локорегионалног лечења индикована је адјувантна хормонска терапија у дужем временском интервалу, након којег се шансе за рађањем значајно смањују, нарочито код жена животне доби 40 и више година [1–7].

ПРЕПОРУКЕ

Потребно је свим пацијенткињама са карциномима дојке у репродуктивном добу обезбедити што раније саветовање о могућој оваријалној инсуфицијенцији узрокованој онколошком терапијом, у првом реду хемиотерапијом, као и о расположивим методама очувања фертилитета и планирања трудноће (C,I);

Све пацијенткиње заинтересоване за заштиту фертилитета треба одмах упутити специјалисти репродуктивне медицине ради консултације (C,I);

Технике очувања фертилитета код пацијенткња са карциномима дојке је потребно спровести у тренутку постављања дијагнозе, пре отпочињања онколошког лечења (хемиотерапије) (C,I);

Криопрезервација ооцита (јајних ћелија) или ембриона: ако постоји могућност да се примена хемиотерапије одложи за 2–4 недеље, може се успешно и безбедно спровести пре започињања (нео)адјувантне хемиотерапије (C,I);

Животно доба је основни фактор који одређује успешност процедуре (преферентно до 40. године, јер се после 40. године живота нагло смањује шанса за рађањем) (C,I);

У циљу стимулације овулације пре процедуре криопрезервације јајних ћелија и ембриона, примењују се протоколи контролисане оваријалне стимулације (COS – *controled ovarian stimulation*) који укључују инхибитор ароматазе (летрозол), чиме се превенира супрафизиолошки ниво циркулишућег естрогена током извођења процедуре (C,I);

Према доступним подацима није показано да COS пре започињања неоадјувантне или адјувантне хемиотерапије погоршава исход лечења карцинома (A,I);

Криопрезервација ткива јајника: алтернативни приступ у очувању фертилитета, када није могуће одлагати примену хемиотерапије (C,I), код пацијенткиња до 36. године живота (C,IIa);

Примена агониста гонадотропин ослобађајућег хормона конкомитантно са

(нео)адјувантном хемиотерапијом (LHRH аналози): препоручује се јер смањује ризик за превремену инсуфицијенцију јајника (POF – *premature ovarian failure*), без обзира на подтип карцинома дојке (A,I);

Пожељно је да се примена LHRH аналога отпочне најмање недељу дана пре примене и наставља се континуирано током примене хемиотерапије;

Примена LHRH аналога не може бити замена за етаблиране методе заштите фертилитета (замрзавање ооцита/ембриона), али се могу са њима комбиновати, може се понудити у циљу заштите фертилитета тамо где није могуће извести или није доступна процедура замрзавања јајних ћелија/ембриона (C,IIb).

Трудноћа након лечења карцинома дојке

До сада је објављено више десетина ретроспективних кохортних студија и анализа података из ретроспективних студија које се односе на исходе лечења жена које су се после лечења раног стадијума карцинома дојке породиле [1–4]. Дизајнирана је и једна ретроспективна студија која је показала да нема разлике у преживљавању без знакова болести и укупном преживљавању жена које су затруднеле после лечења рака дојке, укључујући и оне пацијенткиње са HR позитивним туморима [8]. Овакви резултати потврђени су недавно објављеном мета-анализом и систематичним прегледом релевантне литературе [9].

ПРЕПОРУКЕ

Трудноћа након лечења карцинома дојке не повећава ризик за повратак болести, чак ни код пацијенткиња са HR позитивним карциномима дојке (B,I);

Препоручује се да интервал од завршетка примене хемиотерапије до зачећа буде најмање годину дана; најмање три месеца од завршетка примене тамоксифена и најмање седам месеци од завршетка примене анти-HER2 терапије, у првом реду трастузумаба (A,I);

Нема доказа да постоји повећани ризик за релапс болести код жена које су затруднеле коришћењем процедура вештачке оплодње (BMPO) након иницијалног лечења раног стадијума карцинома дојке [3, 4], укључујући и пацијенткиње са HR позитивним карциномима дојке (A,I);

Трудноћа након лечења карцинома дојке захтева појачан надзор пацијенткиње због повећаног ризика за опстетричне и неонаталне компликације (мала телесна маса на рођењу, прематуритет, хитни или елективни царски рез, асистирани вагинални порођај, постпартално крварење), нарочито ако је интервал од завршетка хемиотерапије до зачећа краћи (C,IIa) [10];

Саветује се дојење детета и није индикован прекид лактације (C,IIa);

Постоје подаци да привремени прекид адјувантне хормонске терапије ради рађања не повећава краткорочно ризик за релапс болести, те се код ових пацијенткиња може размотрити привремени прекид хормонске терапије, с тим да се по завршетку трудноће и дојења настави са адјувантном терапијом према водичима (A,I) [11].

Лечење карцинома дојке у трудноћи

Карцином дојке је најучесталији солидни малигнитет који се јавља у трудноћи (једна од 1000 трудноћа компликује се појавом малигне болести, а 40% од њих чини карцином дојке) [1, 2]. Подаци говоре да је исход лечења карцинома који је настао у трудноћи исти као код жена које нису биле трудне у тренутку постављања дијагнозе, а да они карциноми који су настали у пуерперијуму и у периоду после завршетка лактације имају лошију прогнозу [12–15]. Две ретроспективне студије показале су да нема разлике у преживљавању без знакова болести (енгл. *disease-free survival* – DFS) и укупном преживљавању (енгл. *overall survival* – OS) између жена које су лечене у трудноћи [15] и жена које нису биле трудне у периоду лечења. Лечење карцинома дојке у трудноћи има за циљ да се избегне превремени порођај, јер су когнитивне последице забележене код деце рођене пре термина, а не код деце која су била изложена хемиотерапији *in utero* [1, 2], а рођена су у термину (од 37. гестацијске недеље). Све препоруке су практично C,I категорија јер нема рандомизованих студија, али је постигнут консензус експерата на основу ретроспективних кохортних студија и анализа.

ПРЕПОРУКЕ

Лечење карцинома дојке у трудноћи захтева мултидисциплинарни приступ (онколог, хирург, гинеколог/опстетричар, психолог и други);

Могуће је у трудноћи урадити следеће дијагностичке прегледе: УЗ дијагностику, мамографију, RTG плућа, MRI без контраста;

Хируршко лечење карцинома дојке у току трудноће је безбедно током целе трудноће;

Не постоји консензус да ли је биопсија лимфног чвора стражара безбедна процедура (ако се изводи примењује се или радиообележивач Технецијум 199 истог дана када се и ради операција током целе трудноће или метилен плаво боја, али тек од другог триместра због тератогеног ефекта);

Ако се спроводи хируршко лечење карцинома дојке, онда се обим хируршке интервенције планира као за жене које нису трудне;

Радиотерапија је контраиндикована у трудноћи и одлаже са за период после порођаја;

Приликом планирања поштедне операције дојке узети у обзир гестациону старост, јер постоји могућност дужег одлагања постоперативне RT;

Већина лекова који се користе у анестезији могу се безбедно применити у трудноћи;

Хемиотерапија је контраиндикована у првом триместру трудноће, јер је тада повећан ризик од конгениталних малформација (≈20%);

Примена хемиотерапије у трудноћи сматра се безбедном ако се примени у другом и трећем триместру [10–12];

Дозирање цитотоксичних лекова треба базирати на актуелној телесној маси и површини тела;

Последњи циклус хемиотерапије треба планирати према гестационој старости: избегавати примену хемиотерапије после 34. гестацијске недеље да би се избегли ризици за неонаталне компликације, нпр. ризик од сепсе због мијелосупресије (циљ је да се порођај обави у термину, од 37. гестацијске недеље);

У трудноћи је безбедна примена лекова који се користе у лечењу карцинома дојке: антрациклини, циклофосфамид, таксани (доцетаксел и паклитаксел), платински деривати (у првом реду CBDCA);

Ако треба да се примене кортикостероиди у склопу терапијских протокола саветује се да се не користи дексазон, већ метил преднизолон у еквивалентним дозама; примена сетрона (ондансетрон), метоклопрамида, H2 блокатора је безбедна;

Примена хормонске (тамоксифен) (I,A), циљане терапије (трастузумаб, пертузумаб, TDM1 и лапатиниб, CDK4/6 инхибитори), имунске терапије (инхибитори имунских контролних тачака, *check point inhibitors*) и бисфосфоната контраиндикована је у трудноћи (I,B; I,C);

Потребан је појачани надзор и праћење од стране гинеколога/опстетричара због високоризичне трудноће (висок ризик од неонаталних и опстетричких компликација);

Након порођаја лактација се прекида ако се наставља примена системске терапије (хемиотерапија/хормонска/циљана).

Литература

1. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013, 24 (Suppl 6): 160–70.
2. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair A, Azim Jr HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). An Oncol 2020; 31(6):674-96.
3. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018;36:1994-2001.
4. Lambertini M, Peccatori F. A., Demeestere I, Amant F, Wyns, Stukenborg C J.-B., Paluch-Shimon S, Halaska M-J., Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson R. A. 14, Jordan K on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2020;31(12):1664-78.

5. The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA,, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Sousa Lopes C, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation. Human Reproduction Open 2020 (4):1-17.
6. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. Human Reproduction Open, 2019; (4): 1–7.
7. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction 2022, 1–15.
8. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. J Clin Oncol 2012;31:73-9.
9. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol 2021.
10. van der Kooi A-L L.F., Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer 2019; 111: 126-37.
11. Partrige A, Niman SM, Ruggeri M, et al. Pregnancy outcme and safety interrupting therapy for women wit endocrine responsive breast cancer: Primary results from the POSITIVE trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr. G4-09. Presented December 9, 2022.
12. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. J Clin Oncol. 2013;31: 2532-39.
13. Loibl, S.; Schmidt, A.; Gentilini, O.; Kaufman, B.; Kuhl, C.; Denkert, C.; von Minckwitz, G.; Parokonnaya, A.; Stensheim, H.; Thomssen, C.; et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol. 2015;1:1145-53.
14. van Gerwen M, Maggen C, Cardonick E, Verwaaijen EJ, van den Heuvel-Eibrink M, RG Shmakov. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy With Congenital Malformation.JAMA Network Open. 2021;4(6):e2113180
15. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. Cancers 2020, 12, 3616.

СУПОРТИВНА ТЕРАПИЈА КОМПЛИКАЦИЈА КОШТАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Кости представљају најчешће место удаљених метастаза кацинома дојке. Коштане метастазе су присутне код око 50% пацијенткиња у метастатској фази болести. Бисфосфонати и деносумаб, лекови за тзв. циљану терапију коштаних метастаза (енгл. *bone targeted agents*, BTA), су инхибитори остеокласта и моћни инхибитори ресорпције кости. Бисфосфонати, аналози пирофосфата у току коштане ресорпције процесом ендоцитозе улазе у остеокласте и доводе до њихове апопотозе. Поред тога, имају антитуморско и инхибиторно дејство на ангиогенезу. Деносумаб је моноклонско антитело које везано за лиганд рецептора RANKi доводи до брзе супресије коштане ресорпције блокирањем сазревања, функције и преживљавања остеокласта.

Бисфосфонати или деносумаб су индиковани за смањење потенцијалних компликација мултиплих коштаних метастаза, тзв. коштаних догађаја (енгл. *sceletal related events*, SRE): патолошких фрактура, компресије кичмене мождине, хиперкалцемије, потребе за радиотерапијом и хируршким лечењем [1, 2]. Ови лекови смањују инциденцу и одлажу SRE, чиме смањују морбидитет пацијенкиња са коштаним метастазама карцинома дојке. Поред тога, BTA имају значајан додатни ефекат на смањење коштаног бола.

Примена BTA (золедронска киселина, деносумаб) за превенцију компликација коштаних метастаза карцинома дојке

ПРЕПОРУКЕ

Са применом BTA требало би отпочети одмах по откривању коштаних метастаза (остеолитичних и /или остеобластичних), чак и када симптоми нису присутни (A, I).

BTA се примењују када се процени да је очекивано преживљавање пацијенткиње најмање три месеца (B,I).

Бисфосфонат избора је золедронска киселина (золедронат). Лечење би требало да буде трајно или до појаве токсичности. Примена краћа од шест месеци не доноси клиничку корист у смањењу SRE, те се не препоручује. Препорука је да се золедронат настави и у часу када се установи прогресија болести на костима. Наиме, установљено је да наставак золедроната и код ових пацијенкиња има повољан ефекат на смањење SRE и последично морбидитета.

Прекид лечења золедронатом може се размотрити након две године у случају олигометастатске коштане болести или метастатске болести која је добро контролисана онколошком терапијом (B,II).

Пацијенткиње са мултиплим коштаним метастазама и израженим коштаним болом требало би да примају золедронат једанпут месечно (на сваке четири недеље) током првих 3–6 месеци. Након тог периода, саветује се да се дозни интервал продужи на сваких 12 недеља. Све друге пацијенткиње (без екстензивне коштане болести и/или без симптома) требало би од самог почетка да примају золедронат једанпут у три месеца (на сваких 12 недеља) (B,I).

Пре отпочињања лечења золедронатом потребна је процена бубрежне функције. Ако је клиренс креатинина смањен (испод 60 ml/min.) саветује се редукција дозе золедроната а његова примена је контраиндикована у случају тешке бубрежне инсуфицијенције (ClCr мањи од 30 ml/min.) и тада се мора применити деносумаб или ибандронат.

Деносумаб се примењује у дози од 120 mg у виду субкутане инјекције, у четворонедељном режиму. За сада не постоје препоруке да се седозни интервал продужи и да се деносумаб примењује у интервалима дужим од четири недеље због могућих компликација (D,III). Примена деносумаба не зависи од функције бубрега и није ограничена снижењем клиренса креатинина (B,I).

По обустави деносумаба, лечење би требало наставити золедронатом у наредних шест месеци како би се смањио ризик за настанак остеолизе и серијских фрактура кичмених пршљенова. Деносумаб се не инкорпорира у коштани матрикс његова обустава доводи до наглог појачања ресорпције кости (B,III).

У Србији ВТА избора у превенцији SRE је золедронат, због своје цене, једноставности примене и доброг подношења. Деносумабу се може дати предност у случају да је клиренс креатинина трајно снижен (испод 30 ml/min.) или због његове једноставне субкутане примене. Цена деносумаба представља ограничавајући фактор за широку примену овог лека у клиничкој пракси.

Наведене препоруке нису у сагласности са постојећим индикацијама Листе лекова РФЗО. Наиме, лек золедронска киселина о трошку РФЗО се може применити само у случају: 1. хуморалне хиперкалцемије у малигнитету (ННМ) преко 3,0 mmol/l уз терапију одржавања нормокалцемије током пуних шест месеци; 2. хиперкалцемије преко 3,0 mmol/l; 3. хиперкалцемијске коме.

Лек деносумаб је регистрован у Србији али није на листи лекова РФЗО, те се не може применити о трошку РФЗО за индикацију превенција компликација коштаних метастаза код пацијенткња са карциномом дојке.

Режим давања и дозе ВТА су приказане у табели 1.

Табела 1. *Режим давања и дозе ВТА*

ВТА	Режим давања лека
Деносумаб	120 mg SC на 4. недеље
Золедронат	4 mg[1] iv на 12. недеља[2] (уз изузетак)
Ибандронат	6 mg iv[1]

[1] Дозу лека прилагодити клиренсу креатинина.
[2] Интервал дозирања прилагодити клиничкој ситуацији: на 12 недеља за већину пацијенткиња; на четири недеље код мултплих екстензивних симптоматских коштаних метастаза у првих 3–6 месеци, потом на 12 недеља у случају доброг клиничког одговора.

Неопходне су периодичне контроле електролита (калцијум, магнезијум, фосфор), суплементација витамином D3 (800–2000 IJ/дан) и калцијумом (1000–1200 mg/дан) код свих пацијенткиња које су на терапији ВТА (A, I).

Сви пацијенти који се лече золедронатом и деносумабом морају обавити иницијални преглед код стоматолога због ризика за остеонекрозу вилице (A,III).

Остеонекроза вилице је ређа при примени деносумаба и износи око 0,3%. У случају примене золедроната јавља се нешто чешће (1% пацијената на годишњем нивоу) и избегава се продужењем интервала дозирања са месец дана на свака три месеца.

Примена ВТА у терапији хиперкалцемије и коштаног бола

ПРЕПОРУКЕ

У терапији хиперкалцемије (Ca^{2+}≥3 mmol/L) као последице коштаних метастаза примењују се искључиво бисфосфонати (золедронат, ибандронат) у дози прилагођеној клиренсу креатинина уз другу симптоматску терапију (парентерална хидрација, лаксативи, антиеметици). Избор бисфосфоната зависи од функције бубрега. Лек избора је золедронат, препоручена доза је 4 mg iv, доза се мора прилагодити клиренсу креатинина. Золедронат је контраиндикован код пацијената са клиренсом креатинина мањим од 30 ml/min: код тих пацијената, лек избора је ибандронат.

У терапији коштаног бола најбољи резултати постижу се применом комбинације инхибитора остеокласта (бисофосфоната, односно деносумаба) и аналгетика. Инхибитори остеокласта делују као каузална терапија бола и тзв. стабилизатори костију, али се препоручују само као додатак постојећој аналгетичкој терапији а никако не самостално (C, II) [3].

Литература

1. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, Oudard S, Bruland Ø, Flamen P, Kurth A, Van Poznak C, Aapro M, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic

address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1650-63.

2. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-95.

3. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):166-91.

7. РАДИОТЕРАПИЈА РАКА ДОЈКЕ

РАДИОТЕРАПИЈА РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Неинвазивни карцином дојке

Дуктални карцином *in situ* (DCIS)

DCIS представља пролиферацију малигних дукталних ћелија које нису пробиле базалну мембрану, те имајући у виду да је то локална болест, основни циљ терапије је превенција локалног рецидива (LR). Међутим, уколико се начини само локална ексцизија DCIS-а, 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 инвазивог тако и DCIS рецидива. Мета-анализа четири рандомизоване проспективне студије које су поредиле постоперативну RT након ексцизије DCIS са ексцизијом без RT, показала је да RT редукује апсолутни десетогодишњи 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 десетогодишњем преживљавању није било (95% у обе групе). Сличне резултате су показале и велика опсервациона студија SEER *(Surveillence, Epidemiology and End Results)* датабазе пацијената са DCIS, као и кохорт студија аутора из Холандије [4, 5].

Преостало ткиво дојке након ексцизије тумора зрачи се туморском дозом 40–50 Gy у 15–25 сеанси у трајању од три до пет недеља. С 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 [6].

Акцелерисана парцијална ирадијација дојке (APBI – *accelerated partial breast irradiation*) је индикована код пацијенткиња ≥50 година са ниским градусом DCIS или средње диферентованом, дијаметра ≤2,5 cm уколико је ресекциона маргина 3 mm или већа (маргина се односи само када се примењује APBI) [6].

У случајевима када постоји јако низак ризик за појаву релапса болести као што су пацијенти старијег животног доба (≥70 година), дијаметра мањег од 2 cm, са маргинама >10 mm, ниским градусом (G1/G2), може се пак размотрити изостављање RT након ексцизије тумора [6, 7, 8, 9].

ПРЕПОРУКЕ

Постоперативна RT преосталог ткива дојке након учињене поштедне операције (A,I).

У случају мастектомије нема потребе за спровођењем RT (A,I).

Могућност изостављања постоперативне RT након ексцизије тумора у случајевима са врло ниским ризиком за релапс болести (B,II).

Рани инвазивни карцином дојке

Примена постоперативне RT након поштедне операције је у данашње време постала стандард у 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% [9]. Такође је показано да поред тога што има повољан ефекат на локалну контролу болести, постоперативна RT смањује и морталитет од карцинома дојке [10].

Постоперативна RT након поштедне операције раног карцинома дојке

Постоперативна RT након поштедне операције инвазивног карцинома дојке 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.

EBCTCG је у свом извештају из 2005. године показала да постоперативна RT након поштедне операције смањује петогодишњи ризик за појаву LR са 26% на 7% (апсолутна редукција је 19%), док је петнаестогодишњи ризик од умирања од карцинома дојке смањен са 35,9% на 30,5% (апсолутна редукција 5,4%) [11]. Ако се посебно издвоје N0 и N+ пацијенти, стопа LR знатно је већа у N+ пацијената и самим тим је и апсолутна редукција додавањем RT била већа у N+ пацијената у односу на N0 (30,1% *vs* 16,1%) [11].

У својој каснијој анализи из 2011. године, EBCTCG је показала да је додавањем постоперативне RT десетогодишња стопа првог релапса болести (локорегионална или дистална) смањена са 35% на 19,3% (апсолутна редукција 15,7%) [13]. И овде је показана већа апсолутна редукција првог релапса болести код N+ пацијената у односу на N0 пацијенте (21,2% *vs* 15,4%) [13].

ПРЕПОРУКЕ

Зрачење лимфних чворова након поштедне операције инвазивног карцинома дојке код pN0-1mi (sn) није индиковано (A,I).

Радијација аксиле (ниво I/II) се може размотрити када постоји повећан ризик за релапс болести (тумори централне/медијалне локализације, T3 тумори, T2 тумори или са неповољним хистолошким карактеристикама као што су LVI, ER негативни тумори или градуса 3, животна доб пацијенткиње ≤40 година) (B,II) [6, 12].

Уколико је pN0, а рађена је дисекција аксиле и одстрањено је мање од 10 лимфних нодуса, препоручује се ирадијација аксиле (ниво II, III, IV). Уколико је pN1, доказано присуство сентинел макрометастазе (>2 mm) а није начињена аксиларна дисекција (према ACOSOG Z011 критеријумима), препоручује се ирадијација аксиле, с обзиром да је показано да је ризик од метастаза у лимфним нодусима

недисециране аксиле 27–38% (A,I) [14, 15, 16].

Радиотерапија примењена уместо аксиларне дисекције је еквивалентна у смислу нодалног релапса и укупног преживљавања (A,I).

Дојка се зрачи туморском дозом (TD) 40–50 Gy у 15–25 фракција (3–5 недеља). Поред тога у одређеним случајевима може да се дода *boost* – додатна доза на лежиште тумора са TD 10–16 Gy у 4–8 фракција као секвенцијални *boost* или као симултани интегрисани *boost* у дози од 48 Gy у 15–16 фракција уколико се користи VMAT/IMRT техника (A, I) [17].

Према резултатима EORTC студије о додавању *boost*-а на лежиште тумора, показано је да је смањена кумулативна инциденца десетогодишњег LR са 10,2% на 6,2% без значајне разлике у укупном преживљавању [18, 19]. Корист од додавања *boost*-а највише је изражена код пацијената који су млађи од 50 година, где је двадесетогодишња кумулативна стопа LR смањена са 16,4% на 12,0%, као и код пацијената са високим градусом тумора (LR смањен са 18,9% на 8,6%) [19]. Такође додавање *boost*-а се препоручује и код пацијената са позитивним аксиларним лимфним чворовима, лимфоваскуларном инвазијом, градус III тумора, троструко негативни карцином или позитивним маргинама [6, 20].

Како је познато да вероватноћа појаве LR опада са годинама старости, поставља се питање потребе спровођења RT код пацијената старије животне доби са ниским ризиком за релапс болести (стадијум I, 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 или без примене RT уз примену тамоксифена [21, 22, 23]. Резултати PRIME II студије су показали да је петогодишња стопа LR била 1,3% у пацијената са примењеном RT у односу на 4,1% без RT старости изнад 65 година [21]. Није било разлика у регионалним рецидивима, удаљеним метастазама или контралатералним карциномима дојке између група. Петогодишње укупно преживљавање било је исто у обе групе [22]. Сличне резултате су добили сарадници CABG студије [23]. Ипак, према прелиминарним резултатима канадске студије LUMINA (NCT01791829) показано је да је једини значајни предиктор за појаву LR након поштедне операције карцинома дојке молекуларни подтип тумора [24]. Стога се може размотрити изостављање постоперативне RT код старијих пацијената (преко 70 година) који имају добре прогностичке параметре [6].

На основу резултата студије FAST *Forward*, адјувантна радиотерапија раног карцинома дојке може да се спроводи као ултрахипофракционисани режим са дозом од 26 Gy у пет фракција на регију целе дојке (B,I) [25]. Овакав протокол радиотерапије се препоручује код жена старије животне доби ≥70 година са присутним коморбидитетима. Такође, ултрахипофракционисани режим се може примењивати код пацијенткиња млађих од 70 година уколико је индикована радиотерапија дојке без *boost*-а и без ирадијације аксиле, у оквиру клиничке студије.

Још једна могућност зрачне терапије пацијената са раним карциномом дојке (T1-2, N0) старијим од 50 година и ниским ризиком за релапс који су поштедно оперисани

је и акцелерисано парцијално зрачење дојке које замењује зрачење целе дојке и 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 пет недеља и износи 1–10 дана.

За сада се примењује у строго селектованој групи пацијената са повољним прогностичким параметрима (дуктални инвазивни карцином, унифокални и уницентрични тумори ≤3 cm, N0, позитивни ER, пацијенти старији од 50 година, ресекциона маргина ≥2 mm) [26, 27], или у оквиру клиничке студије. APBI је третман који, поред скраћења времена трајања RT, значајно повећава поштеду плућа, срца, дојке и коже, у зависности од технике лечења [28, 29].

У оквиру APBI примењују се технике транскутаног зрачења (фотони, протони), интерстицијалне брахитерапије, брахитерапије базиране на балон-катетеру и интраоперативне технике зрачења (електронима или 50 kV фотонима). Резултати тестирања парцијалног озрачивања дојке код 15.000 регрутованих пацијената у оквиру фазе 3 студија показали су да APBI није инфериорнија метода зрачења у односу на зрачење целе дојке у погледу локалне контроле, DFS (преживљавања без знакова болести) и OS (укупног преживљавања) [30, 31, 32]. Стога се APBI полако уводи у рутинску праксу у пажљиво одабраној групи пацијената са ниским ризиком за релапс болести.

ПРЕПОРУКЕ

Постоперативна RT преосталог ткива дојке у свим случајевима раног инвазивног карцинома дојке (A,I).

Предвиђено је додавање *boost*-а на предео лежишта тумора код свих пацијенткиња које испуњавају услове: ≤50 година, позитивни аксиларни лимфни чворови, лимфоваскуларна инвазија, позитивне маргине или са градусом III тумора, троструко негативни тумор (A,I за све параметре осим троструко негативни тип где је B,II).

Могућност изостављања постоперативне RT код пацијената старијих од 70 година који имају добре прогностичке параметре, уз сагласност пацијента (стадијум I, негативне хируршке маргине, тумор са позитивним хормонским рецепторима) и код којих се примењује адјувантна терапија тамоксифеном (B,II).

Могућност примене акцелерисаног парцијалног озрачивања дојке у групи пацијената са ниским ризиком за релапс болести (A,I).

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.

Сарадници EBCTCG у својој анализи из 2014. године су показали да код N0 пацијенткиња са мастектомијом и аксиларном дисекцијом, RT није имала значајан ефекат на појаву LR или морталитет од рака дојке [31]. У групи пацијената са 1–3 позитивна лимфна нодуса примена RT је смањила десетогодишњу стопу LR са 20,3% на 3,8%, као и двадесетогодишњи морталитет од рака дојке са 50,2% на 42,3%.

Данас се поред стандардне индикације за постоперативну RT зида грудног коша после мастектомије код пацијената са ≥4 позитивна лимфна нодуса, препоручује спровођење и код пацијената са 1–3 позитивна лимфна нодуса, троструко негативне биологије тумора, [34, 35], а такође ако је ресекциона маргина ≤1 mm [6]. Уколико је је pT1-2pN0-1mi и интактне хируршке маргине, ирадијација се може изоставити (A,I).

Публиковане студије указују да код раног карцинома дојке са N0 након мастектомије није потребно спроводити постоперативну RT. За сада се може разматрати спровођење RT у групи пацијената где постоје додатни ризици, као што су: централна/медијална локализација тумора, пацијенти млађи од 40 година, тумори градуса III, лимфоваскуларна инвазија, троструко негативни тумори [6, 34]. Ако је тумор ≥2 cm а уколико је одстрањено мање од 10 лимфних нодуса и барем један негативни прогностички параметар (G3, ER- или LVI), може се размотрити ирадијација зида грудног коша уз укључивање регионалних лимфних нодуса. Фактори који утичу на висок ризик од локалног рецидива код нодус-негативних пацијената су тумор ≥5 cm и позитивна ресекциона маргина.

Зрачна терапија зида грудног коша спроводи се са дозом 45–50 Gy (1,8–2 Gy/фракцији, пет пута недељно у 25 фракција) или 40–42,5 Gy (2,66–2,67 Gy/фракцији, пет пута недељно у 15–16 фракција) [36].

Зрачна терапија регионалних лимфатика спроводи се дозом 45–50 Gy (1,8–2 Gy/фракцији, пет пута недељно у 25 фракција) или 40–42,5 Gy (2,66–2,67 Gy/фракцији, пет пута недељно у 15–16 фракција) [6, 36].

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 [6, 37, 38].

ПРЕПОРУКЕ

Након радикалне мастектомије постоперативна RT код пацијената са повећаним ризиком за релапс болести (A,I)

Спровођење постоперативне RT зида грудног коша код пацијената са 1–3 позитивна лимфна чвора (B,II)

Разматрање постоперативне RT зида грудног коша код N0 и неповољних прогностичких параметара (B,II)

Редослед постоперативне RT и адјувантне HT

Препоручује се да се постоперативна RT започне након зарастања оперативне ране, оптимално 6–8 недеља, а унутар 12 недеља од учињене операције уколико се не примењује адјуватна хемиотерапија (B,II). Уколико се комбинује постоперативна RT са адјувантном HT, редослед њиховог примењивања је прилично контроверзан. Режими који садрже антрациклине и таксане не треба да се дају истовремено са радиотерапијом због потенцијалне повећане токсичности. Препоручује се да се прво примени адјуватна HT, па потом постоперативна RT [6, 39, 40].

РАДИОТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО УЗНАПРЕДОВАЛОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Неоадјувантна системска терапија постаје нови стандард у лечењу локално узнапредовалог карцинома дојке и показује све већу ефикасност повећањем стопе комплетног патолошког одговора. Добар одговор на системску терапију је индикатор смањеног ризика за локорегионални релапс и у селектованим случајевима радиотерапија се може изоставити [34]. Међутим, и даље се индикације за постоперативну радиотерапију постављају на основу клиничких параметара пре започињања неоадјувантне системске терапије и патохистолошког налаза након операције. Након поштедне операције, адјувантна радиотерапија дојке је увек индикована, без обзира на примену неоадјувантне системске терапије. Примена *boost*-а се индикује према истим критеријумима као и код раног инвазивног карцинома дојке. Након мастектомије, адјувантна радиотерапија дојке се препоручује ако је испуњен било који од наведених критеријума: тумор већи од 5 cm, T4 стадијум, позитивне маргине, више од четири позитивна лимфна нодуса, ако је одстрањено <10 лимфних нодуса, Nx, позитиван сентинел нодус а није рађена лимфаденектомија [39]. Адјувантна радиотерапија аксиле (ниво I-IV) је индикована уколико није рађена лимфонодална дисекција или је одстрањено <10 лимфатика (ниво II-IV), уколико постоји рест након дисекције аксиле (ниво I-IV), уколико постоји екстракапсуларно ширење тумора и увек када има четири или више позитивних лимфатика. Ирадијација регије артерије мамарије интерне се препоручује када постоји хистолошки потврђена или клинички (CT/UZ/MR) суспектна метастаза лимфног нодуса ове регије, као и када је тумор локализован централно у дојци или у медијалним квадрантима дојке или и уколико има четири или више позитивних аксиларних лимфонодуса, без обзира на локализацију тумора [6]. Међутим, с обзиром на већи ризик од озрачивања плућа и срца, као и да су ставови о ирадијацији регије артерије мамарије интерне и даље контраверзни, препоручује се индивидуална клиничка процена о индикацији укључивања ове регије у зрачно поље [6].

ПРЕПОРУКЕ

Зрачна терапија зида грудног коша спроводи се са дозом 45–50 Gy (1,8–2 Gy/фракцији, пет пута недељно у 25 фракција) или 40–42,5 Gy (2,66–2,67 Gy/фракцији, пет пута недељно у 15–16 фракција) [36, 42] (A,I).

Зрачна терапија зида грудног коша након примарне реконструкције дојке спроводи се са дозом 45–50 Gy (1,8–2 Gy/фракцији, пет пута недељно у 25 фракција) или 40–42,5 Gy (2,66–2,67 Gy /фракцији, пет пута недељно у 15–16 фракција) [36, 42] (A,I).

Зрачна терапија након неоадјувантне системске терапије и мастектомије (ypN0) спроводи се са дозом 50 Gy (2 Gy/фракцији, пет пута недељно у 25 фракција), ако су негативне маргине, + 10 Gy *boost* (2 Gy/фракцији) уколико су позитивне маргине [36] (B,II).

Зрачна терапија регионалних лимфатика (ниво I–IV) спроводи се са дозом 40–42,5

Gy (2,66–2,67 Gy/фракцији, пет пута недељно у 15–16 фракција) (A,I), за ниво I–III, (C, IIb), за ниво IV или 45–50 Gy (1,8–2 Gy/фракцији, пет пута недељно у 25 фракција) [36, 42].

Зрачна терапија регије артерије мамарије интерне спроводи се са дозом 45–50 Gy (1,8–2 Gy/фракцији, пет пута недељно у 25 фракција) (A,I).

Након поштедне операције, адјувантна радиотерапија дојке код локално узнапредовалог карцинома је увек индикована (A,I)

Након мастектомије, адјувантна радиотерапија дојке се препоручује у свим случајевима када су позитивни лимфни нодуси аксиле, уз регионалну нодалну ирадијацију нивоа који нису обухваћени дисекцијом и постоји барем 1 позитиван лимфни нодус (A,I)

Након неоадјувантне ситемске терапије и мастектомије, адјувантна RT зида грудног коша и регионалних лимфатика је увек индикована код иницијалног стадијума III болести, без обзира на одговор на терапију (B, II)

Палијативна радиотерапија примарног тумора и реирадијација локалног/локорегионалног рецидива

Палијативна радиотерапија има значајну улогу у локалном третману егзулцерисаних малигних тумора дојке [43]. Актуелни водични препоручују да се пацијенти са симптоматским тумором дојке, посебно они са системском болешћу, лече применом системске терапије пре него локалним видом лечења усмереним на примарни тумор [44, 45]. За сада нема проспективних студија које би испитале повезаност клиничких исхода палијативне радиотерапије и примењене дозе и режима фракционисања [43].

Палијативна радиотерапија примарног тумора дојке представља ефикасну методу у третману бола, егзулцерације и крварења (A,II) [44, 47, 48]. Радијациона токсичност је у највећем броју случајева градуса 1–2, на основу доступних ретроспективних студија [41, 44, 48]. Препоручени режими фракционисања су: 20 Gy/5 фракција, 30 Gy/10 фракција, 40 Gy/20 фракција, 39 Gy/13 фракција (A, II) [48]. Претходно спроведена адјувантна радиотерапија исте дојке не повећава значајно радијациону токсичност и не треба да представља контраиндикацију за спровођење палијативне радиотерапије [5].

У случају појаве локорегионалног рецидива, индиковано је спровести одговарајућу хируршку ресекцију, када је могуће (A, II) [45, 49]. Примена радиотерапијског ретретмана је могућа, иако се подаци о акутним и хроничним нежељеним ефектима разликују између публикованих студија [50–52]. NRG Oncology/RTOG 1014 фаза II клиничке студије је показала да, код локалног рецидива, поштедни хируршки захват праћен парцијалном реирадијацијом дојке може бити ефикасна алтернатива мастектомији код пацијенткиња са карциномом у ипсилатералној дојци и клинички негативном лимфним нодусима (N0) а након иницијалне поштедне операције праћене постоперативном зрачном терапијом (C, II) [53].

Дефинитивна одлука о примени радиотерапијског ретретмана као и режиму фракционисања мора узети у обзир претходно примењену дозу, као и касну токсичност здравог ткива (рачунајући претходну и планирану дозу) [45].

РАДИОТЕРАПИЈА МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Палијативна радиотерапија у лечењу метастатског карцинома дојке заузима значајну улогу у мултидисциплинарном третману наведеног ентитета. Палијативни радиотерапијски приступ има за циљ умањење симптома и знакова метастатске болести, било да се ради о третману примарног тумора или метастатским лезијама.

Палијативна радиотерапија удаљених метастатских лезија

Поред улоге у третману примарног тумора односно ретретману локорегионалног рецидива, палијативна радиотерапија има значајну улогу у третману секундарних депозита, посебно у коштаном систему и CNS-у. Изоловани секундарни депозити у јетри и плућима се могу третирати и применом стереотаксичне радиотерапије и радиохирургије.

Термин олигометастатска болест дојке се према ESTRO-ASTRO консензусу из 2020. године дефинише као малигна болест са присуством 1–5 метастатских лезија, са опционом контролом примарног тумора, али у којој све метастатске лезије морају бити лечиве [53].

Карцином дојке најчешће метастазира у скелетни систем (65,1%), плућа (31,4%), јетру (26,0%) и CNS (8,8%). Око 33,5% свих случајева има секундарне депозите у мултиплим органима – у највећем броју случајева су то плућа и скелетни систем (31,0%) [55].

Радиотерапија коштаних метастаза

Коштане метастазе имају широк спектар манифестација – бол, компресију кичмене мождине, хиперкалцемију, патолошке фрактуре и зато њихово адекватно збрињавање захтева мултидисциплинарни приступ.

Радиотерапија пружа ефикасну палијацију болних коштаних метастаза која је праћена ниском стопом нежељених ефеката. Умањење бола применом палијативне радиотерапије се јавља код 50–80% пацијената [56, 57].

Бројне проспективне ранодмизоване студије су показале да, у третману болних коштаних метастаза, сличан ефекат имају примена једне фракције у поређењу са пролонгираним курсом радиотерапије код претходно нетретираних коштаних метастаза [56, 58]. Када се палијативна радиотерапија примењује као ретретман, предност треба дати SBRT [56], посебно када се ради о метастаским лезијама кичме.

Укупна доза као и режим фракционисања зависе од општег стања пацијента, степена дисеминације болести и клиничког бенефита примењеног модалитета лечења [46]. Препоручени режими фракционисања за су (ниво доказа А, категорија препорука II): TD 30 Gy у 10 фракција, TD 20 Gy у 8 фракција, TD 16 Gy у 4 фракције, TD 8 Gy у 1 фракцији или SBRT од 12 до 50 Gy у 1–5 фракција.

Палијативна радиотерапија метастаза у CNS-у

Циљ палијативне радиотерапије секударних депозита је смањење тегоба узрокованих повишеним интракранијалним притиском са последичним смањењем неуролошких тегоба и побољшањем квалитета живота пацијената. Приликом избора технике спровођења палијативне зрачне терапије CNS-а, у обзир треба узети следеће: карактеристике самог пацијента (старост, ECOG PS, коморбидитете) и карактеристике тумора (волумен, број и локализацију лезија, присуство лептоменингеалне дисеминације, присуство и могућност контроле екстракранијалне болести, хистолошки подтип и молекуларни профил тумора) [59].

Примена радиотерапије након неурохируршког лечења метастаза у CNS-у побољшава OS и контролу симптома, у односу на примену искључиво радиотерапије [60]. NCCTG N107C/CEC·3 и JCOG0504 – рандомизоване клиничке студије фазе III су поредиле радиотерапију целог мозга са стереотаксичном радиохирургијом (енгл. *stereotactic radiosurgery*, SRS) након спроведеног неурохируршког лечења секундарних депозита у CNS-у и показано је да је локална контрола болести еквивалентна или боља код пацијената у SRS групи као и нижи ризик од когнитивног оштећења, али без разлике у OS (A, II) [61, 62].

Када неурохируршка ресекција није могућа, индиковано је размотрити могућност спровођења SRS у зависности од карактеристика пацијента, тумора и клиничког бенефита, при чему је укупан волумен лезија фактор који се узима у обзир, пре него укупан број промена (B, II) [63].

Примена WBRT је индикована код пацијената са већим бројем/волуменом лезија у CNS-у, када стереотаксична радиотерапија/радиохирургија нису индиковане.

Најчешће примењивани режими фракционисања су: TD 30 Gy у 10 фракција, TD 20 Gy у 5 фракција (A, II).

ACSO-SNO-ASTRO водич препоручује поштеду хипокампуса, што имплицира нижи ризик од оштећења когнитивне функције у селектованих пацијената [64].

Стереотаксична радиотерапија и радиохирургија

Стереотаксична радиотерапија и радиохирургија представљају софистициране радиотерапијске технике, где SBRT омогућава испоруку високих доза у мали терапијски волумен, обично помоћу више поља, користећи мали број фракција (обично пет фракција или мање), док стереотаксична радиохирургија представља третман у једној фракцији.

Примењују се најчешће за терапију солитарних метастатских фокуса, код олигометастатске болести уколико је очекивано време преживљавања веће од шест месеци и ако је пацијент доброг општег стања (PS ≤3).

Кључно својство SBRT је употреба аблативних доза које се испоручују у малом броју фракција, и чија је биолошки еквивалентна доза (BED) >100 Gy. Поред директног и индиректног утицаја на оштећење ћелије, испорука аблативне дозе (високе дозе по фракцији) у неопластичну лезију превенира туморску репопулацију, изазива

васкуларно оштећење што резултује апоптозом ендотела, ремоделовањем микроваскулатуре, сматра се да индукује имунски одговор на тумор.

Индикације за примену SBRT и SRS су следеће (B, II):

- Метастазе у CNS-у
- Ретретман претходно зрачених метастаза у кичменом стубу и CNS-у
- Солитарне метастазе у кичменом стубу
- Метастазе у плућима
- Метастазе у јетри.

Већи број студија је испитивао примену хипофракционисане радиотерапије и радиотерапијске дозе испоручене у једној фракцији у терапији некомпликованих коштаних метастаза [63]. *Yamada* и сарадници су показали да је, применом радиотерапије метастатских лезија кичме код пацијената који нису оперативно лечени, трогодишња локална контрола болести 98% [63, 65]. У метастатском карциному дојке, изоловане метастазе у плућима или плеуралном простору се могу наћи у 15–24% пацијената. Време до прогресије болести, број метастаза и могућност ресекције представљају позитивне прогностичке факторе [66]. У мултиинституционалној студији фазе I/II једногодишња локална контрола болести, применом SBRT износи 100%, двогодишња 96% [68]. Око половине пацијенткиња са карциномом дојке показује прогресију болести у јетри, а у око 35% случајева се јавља као прва метастатска лезија [67]. Локална аблативна терапија метастаза у јетри није први избор у лечењу због присуства болести и на другим органима. Подаци о примени SBRT у третману метастаза карцинома дојке на јетри су ограничени [63]. У мултиинституционалним студијама, у којима је испитивана примена SBRT у третману метастаза јетре, где је карцином дојке један од испитиваних ентитета, показана је једногодишња локална контрола болести 87%, једногодишње OS 84% уз прихватљив ниво токсичности [68].

Препоручује се примена SBRT у случајевима када пацијенти нису кандидати за оперативно лечење због коморбидитета или су метастазе нересектабилне због локализације, а код индолентне болести, повољног биолошког профила тумора, за третирање 1–5 промена дијаметра ≤ 5 cm.

Препоручене дозе и режими фракционисања су следећи (B,II): 48–60 Gy у 3–4 фракције, 25–70 Gy у 3–6 фракција, 30–45 Gy у 3 фракције, 14–30 Gy у једној фракцији.

Иако постоје рандомизоване студије фазе II које су испитивале примену SBRT у третману метастатских лезија пореклом већег броја примарних тумора, тренутно нема довољно публикованих резултата мултицентричних рандомизованих студија са већим бројем пацијената са метастатским или ологигометастатским карциномом дојке, што отежава оптималну селекцију пацијената са карциномом дојке, за примену SBRT [63].

ТЕХНИЧКИ АСПЕКТИ РАДИОТЕРАПИЈСКОГ ТРЕТМАНА

Планирање зрачног третмана се врши на основу компјутеризоване томографије (CT) у терапијском положају пацијента што представља стандард. CT пресеци се врше од нивоа браде до 5 cm испод видљивог ткива дојки. Три области морају бити обухваћене CT-ом за планирање: дојка или хемиторакс, регионални лимфатици – аксила и супраклавикуларна регија. Позиционирање пацијенткиње на CT симулатору и линеарном акцелератору се врши у супинацији, осим у специфичним околностима када може да се позиционира у пронацији. Могу се користити нека од доступних средстава за имобилизацију (нпр. *Wing-board*, *Wing-board T*, *breast-board*, *thora wedge*, термопластична маска, вакуум јастуци или комбинација два или више средстава). Код радиотерапије леве дојке или када је неопходна боља поштеда органа од ризика, препоручује се симулација у дубоком инспиријуму са задржавањем даха или опционо примена система за активну контролу дисања.

На CT пресецима врши се дефинисање мете и органа од ризика према препорукама ICRU 50, 62 и 83, а на основу клиничког, оперативног, патохистолошког налаза, као и података дијагностичких претрага: UZ, CT, MRI. Волумени које је потребно дефинисати су: клинички волумен мете (енгл. *clinical target volume,* CTV), планирани волумен мете (енгл. *planning target volume*, PTV) и органи од ризика (енгл. *organs at risk*, OAR).

Тродимензионална (3D) радиотерапија је техника зрачења која се стандардно примењује (A, I), док се боља хомогенизација дозе и поштеда органа од ризика може постићи интензитет-модулисаном радиотерапијом (IMRT) или волуменски модулисаном лучном терапијом (енгл. *volumetric modulated arc therapy*, VMAT) у селектованим случајевима (B, II).

Прескрипција дозе и верификација радиотерапијског плана од стране радијационог онколога и медицинског физичара претходе започињању радиотерапије. Након започињања радиотерапије провера адекватног терапијског положаја на апарату за зрачење се спроводи помоћу имиџинга (портал-графија, CBCT) по препоруци прва три дана а потом једном недељно, уколико постоје индикације и чешће.

Литература

1. Early Breast Cancar 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, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast- A systematic review of the randomized 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. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. Jama Oncol. 2015;1(7):888.
5. Van Seijen M, Lips EH, Fu L, et al. Long-term risk of subsequent ipsilateral lesions after surgery with or without radiotehrapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Br J Cancer.2021;125(10):1443

6. NCCN Guidelines Breast Cancer Version 2. 2022
7. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: Fine tuning the University of Sauthern California / Van Nuys prognostic index. JNCI Monogr. 2010,41;193-6.
8. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE. Et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2009;27(32):5319.
9. Senkus E., Kyriakides S et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015; Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30.
10. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-41.
11. 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.
12. Darby S, Mc Gale P, Correa C, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative 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 10,801 women in 17 randomized trials. Lancet. 2011; 378(9804):1707-16.
13. Speers C, Pierce LJ. Postoperative Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A Review.JAMA Oncol. 2016 Aug 1; 2(8):1075-82.
14. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla after a Positive sentinel Node in Breast Cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Non-inferiority Trial. Lancet Oncol (2014) 15:1303–10. doi:10.1016/s1470-2045(14)70460-7 Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year Follow up Result of the OTOASOR Trial: The Optimal Treatment of the Axilla - Surgery or Radiotherapy after Positive sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: A Randomized, Single centre, Phase III, Non-inferiority Trial. Eur J Surg Oncol (2017) 43:672–9.
15. Zhu L, Jin L, Li S, Chen K, Jia W, Shan Q, et al. Which Nomogram Is Best for Predicting Non-sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients? A Meta-Analysis. Breast Cancer Res Treat (2013) 137:783–95.
16. Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, Griffin CL, Sydenham AM, Titley JC. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial.The Lancet 2023;2124-37.
17. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial.Lancet Oncol. 2015 Jan; 16(1):47-56.
18. 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.
19. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated

with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial.Lancet Oncol. 2015 Jan; 16(1):47-56.
20. 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.
21. Skandarajah A. and Mann BG. Do all patients require radiotherapy after breast-conserving surgery? Cancers. 2010, 2;740-51.
22. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Mar; 16(3):266-73.
23. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013; 31: 2382–8
24. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2020 May 23;395(10237):1613-1626.
25. Bane AL, Whelan TJ, Pond GR, et al. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. Ann Oncol 2014; 25: 992–8.
26. 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.
27. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J. et al. Pacient 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.
28. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, Piroth MD, Budach W, Baumann R, Feyer P, Duma MN, Haase W, Harms W, Hehr T, Fietkau R, Dunst J, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation Strahlenther Onkol. 2020 Sep; 196(9):749-63.
29. Lettmaier S, Kreppner S, Lotter M et al. Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. Radiother Oncol.2011.100(2):189–94.
30. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017.390(10099):1048–60.
31. Schafer R, Strnad V, Polgar C et al. Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breastconserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Onco. 2018.19(6):834–44.
32. Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2015. 51(4):451–63.
33. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta –analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383:2127-35.

34. Burstein HJ, Curigliano G, Loibi S. et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St.Gallen International Consensus Guidelines for primary therapy of early breast cancer 2019. Ann of Oncol. 2019;August 00:1-17.
35. Kašák F, Rossier C, Picardi C, Bernier J. Postmastectomy radiotherapy in T1-2 patients with one to three positive lymph nodes - Past, present and future. Breast. 2019 Dec;48:73-81.
36. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, Chorváth M, Ligačová A, Csejtei A, Gábor G, Landherr L, Mangel L, Mayer Á, Fodor J. Radiotherapy of Breast Cancer-Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. Pathol Oncol Res. 2022 Jun 23;28:1610378.
37. Hehr T, Baumann R, Budach W, Duma MN, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Krug D, Piroth MD, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Radiotherapy after skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction in intermediate-risk breast cancer: Indication and technical considerations. Strahlenther Onkol. 2019 Nov; 195(11):949-63.
38. Meattini I, Becherini C, Bernini M, Bonzano E, Criscitiello C, De Rose F, De Santis MC, Fontana A, Franco P, Gentilini OD, Livi L, Meduri B, Parisi S, Pasinetti N, Prisco A, Rocco N. Breast reconstruction and radiation therapy: An Italian expert Delphi consensus statements and critical review. Cancer Treat Rev. 2021 Sep; 99:102236.
39. Cao L, Xu C, Cai G, Qi WX, Cai R, Wang SB, Ou D, Li M, Shen KW, Chen JY. How Does the Interval Between Completion of Adjuvant Chemotherapy and Initiation of Radiotherapy Impact Clinical Outcomes in Operable Breast Cancer Patients? Ann Surg Oncol. 2021 Apr; 28(4):2155-68.
40. Chen SY, Tang Y, Wang SL, Song YW, Fang H, Wang JY, Jing H, Zhang JH, Sun GY, Zhao XR, Jin J, Liu YP, Chen B, Qi SN, Li N, Tang Y, Lu NN, Ren H, Yu ZH, Li YX. Timing of Chemotherapy and Radiotherapy Following Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A Retrospective Analysis. Front Oncol. 2020 Sep 23; 10:571390.
41. Ivanov O. Savremena radijaciona onkologija. 1st ed. Novi Sad:Medicinski fakultet;2020.
42. Yarnold J, Somaiah N, Bliss JM. Hypofractionated Radiotherapy in Early Breast Cancer: Clinical, Dosimetric and Radiogenomic Issues. The Breast (2015) 24:S108–13.
43. Jacobson G, Kaidar-Person O, Haisraely O, Galper S, Rabin T, Dromi Shahadi I, Lawrence YR, Symon Z, Akiva Ben-David M. Palliative radiation therapy for symptomatic advance breast cancer. Sci Rep. 2021 Mar 5;11(1):5282.
44. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. J Clin Oncol. 2014 Sep 10;32(26):2913-9. doi: 10.1200/JCO.
45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
46. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Izdavač: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije 2013.Urednik Goran Milašinović
47. G. Jacobson, S.L. Galper, I. Dromi Shahadi, Z. Symon, T. Rabin, M.A. Ben-David. Palliative Breast Radiation—Effectiveness, Fractionation, and Toxicity. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. Vol 99 (2). Suppl. 2017.
48. Vempati P, Knoll MA, Dharmarajan K, Green S, Tiersten A, Bakst RL. Palliation of Ulcerative Breast Lesions with Radiation. Anticancer Res. 2016 Sep;36(9):4701-5.
49. Buchholz TA, Ali S, Hunt KK. Multidisciplinary Management of Locoregional Recurrent Breast Cancer. J Clin Oncol. 2020 Jul 10;38(20):2321-8.
50. Merino T, Tran WT, Czarnota GJ. Re-irradiation for locally recurrent refractory breast cancer. Oncotarget. 2015;6(33):35051-62.
51. Würschmidt F, Dahle J, Petersen C, Wenzel C, Kretschmer M, Bastian C. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. Radiat Oncol. 2008 Sep 18;3:28.
52. Sayan M, Vergalasova I, Jan I, Kumar S, Chan N, Haffty BG, Ohri N. Toxicities and Locoregional Control After External Beam Chest Wall and/or Regional Lymph Node Re-irradiation for Recurrent Breast Cancer. Anticancer Res. 2022 Jan;42(1):93-6.
53. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty B, Cuttino L, Todor DA, Anne PR, Anderson P, Woodward WA, McCormick B, Cheston S, Sahijdak WM, Canaday D, Brown DR, Currey

A, Fisher CM, Jagsi R, Moughan J, White JR. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Jan 1;6(1):75-82.

54. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, Méndez Romero A, Nevens D, Palma D, Park C, Ricardi U, Scorsetti M, Yu J, Woodward WA. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. Radiother Oncol. 2020 Jul;148:157-66.

55. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, Li LD, Jiang HL, Jin W. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Sci Rep. 2017 Aug 23;7(1):9254.

56. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. 2007 Apr 10;25:1423-36.

57. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W; American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Mar 15;79(4):965-76.

58. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1281-628.

59. Buecker R, Hong ZY, Liu XM, Jaenke G, Lu P, Schaefer U. Risk factors to identify patients who may not benefit from whole brain irradiation for brain metastases - a single institution analysis. Radiat Oncol. 2019 Mar 11;14(1):41.

60. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2010 Jan;96(1):33-43.

61. Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, et al. Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504): a phase III, noninferiority, randomized controlled trial. J. Clin. Oncol. 2018;33:3282–9.

62. Grandhi R, Kondziolka D, Panczykowski D, Monaco EA, Kano H, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases. J. Neurosurg. 2012;117:237–45.

63. Possanzini M, Greco C. Stereotactic radiotherapy in metastatic breast cancer. Breast. 2018 Oct;41:57-66.

64. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, Dunn IF, Gaspar LE, Gatson NTN, Gondi V, Jordan JT, Lassman AB, Maues J, Mohile N, Redjal N, Stevens G, Sulman E, van den Bent M, Wallace HJ, Weinberg JS, Zadeh G, Schiff D. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. J Clin Oncol. 2022 Feb 10;40(5):492-516.

65. Y. Yamada, B.W. Cox, M.J. Zelefsky, D.M. Lovelock, M.A. Kollmeier, M. Tam, K. Chan, Z. Fuks, J.M. Zatcky, M.H. Bilsky, An Analysis of Prognostic Factors for Local Control of Malignant Spine Tumors Treated with Spine Radiosurgery, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Vol 81 (2), Suppl 2011, S132-S133.

66. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, Putnam JB, Toomes H; International Registry of Lung Metastases, London, England. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Sep;22(3):335-44.

67. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. Breast Cancer Res Treat 2006;97(3):237e44.

68. Méndez Romero A, Schillemans W, van Os R, Koppe F, Haasbeek CJ, Hendriksen EM, Muller K, Ceha HM, Braam PM, Reerink O, Intven MPM, Joye I, Jansen EPM, Westerveld H, Koedijk MS, Heijmen BJM, Buijsen J. The Dutch-Belgian Registry of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Clinical Outcomes of 515 Patients and 668 Metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 Apr 1;109(5):1377-86.

8. РЕХАБИЛИТАЦИЈА ОБОЛЕЛИХ ОД РАКА ДОЈКЕ

Онколошка рехабилитација (ОР) се дефинише као комплекс рехабилитационих интервенција дизајнираних у циљу превенције потенцијалних оштећења интегритета структуре органа и функција, реституције или максимално могућег побољшања функционалних оштећења, адаптације на околину, као и обезбеђивање пуне партиципације у активностима дневног живота и животних улога, у условима које условљава малигна болест и/или њена терапија [1], односно квалитетнији живот оболелих од рака [2, 3].

Онколошка рехабилитација код оболелих од рака дојке се спроводи у свим фазама болести, од момента постављања дијагнозе, у раном постоперативном периоду (превентивна ОР), код развијених функционалних оштећења где се очекује потпуни функционални опоравак (реституитивна ОР), или оптимизација функционалног статуса код пацијенткиња са перманентним оштећењима (супортивна ОР), као и у терминалном стадијуму рака дојке, где се примењују принципи палијативне онколошке рехабилитације [4].

Препоруке за рехабилитацију код оболелих од рака дојке су засноване на литературним подацима [5–7], клиничком искуству и приказаним резултатима [8–10].

1. Рехабилитациони интердисциплинарни тим сачињавају:

- физијатар
- физиотерапеут
- психолог
- неуролог
- **психијатар**
- дефектолог
- социјални радник
- пацијент и његова породица.

Чланови рехабилитационог тима уско сарађују са здравственим особљем које учествује у дијагностици, терапији и праћењу оболелих од рака дојке (хирурзи, радиотерапеути, интернисти, медицинске сестре/техничари, итд).

2. Очекиване нуспојаве током и након терапије рака дојке су наведене у табели 1.

Табела 1. *Нуспојаве током и након терапије рака дојке [11]*

Терапија	Нуспојаве током терапије	Нуспојаве више месеци или година након терапије
операција	• смањен обим покрета у раменом зглобу • бол • хипо/хипер/дисестезије	• смањен обим покрета у раменом зглобу /AWS* • BCRL** • бол
радиотерапија	• смањен обим покрета у раменом зглобу • бол • CRF*** • BCRL	• фиброза меких ткива и последично смањен обим покрета у раменом зглобу • CRF • BCRL • неуропатија/плексопатија • бол
хемиотерапија	• CRF • CIPN**** • бол • BCRL	• CIPN • CRF • остеопороза
тамоксифен	• полинеуропатија • миалгија • артралгија • CRF	• полинеуропатија • миалгија • артралгија • CRF • остеопороза
инхибитори ароматасе	• миалгија • артралгија • CRF	• остеопороза/ризик фрактуре

**Axillary Web Syndrome* (синдром траке/врпце); ***Breast Cancer Related Lymphedema*; ****Cancer-Related Fatigue*; *****Chemotherapy Induced Polyneuropathy*

2.1. Лимфедем руке повезан са раком дојке (енгл. *breast cancer related lymphedema*, BCRL) је релативно честа нуспојава терапије рака дојке. Просечна инциденција BCRL је 16–20%, у прве две године након терапије је 13,5%, до пет година око 30,2%, док је 10 година након завршене терапије инциденција BCRL око 40% [12–14].

Фактори ризика за појаву BCRL се деле на факторе повезане са терапијом рака дојке и оне који се не повезују са терапијом. Процењено је да је ризик развоја BCRL четири пута већи код аксиларне дисекције у односу на операцију без дисекције аксиле. Ризик се повећава код примене зрачне терапије супраклавикуларне и аксиларне регије, без обзира да ли је операција са или без дисекције аксиле [15]. Нема консензуса за повезаност BCRL и реконструкције дојке, као и BCRL са хемиотерапијом и хормонском терапијом [15].

На основу израђеног модела [3], литературних података [2, 3, 5, 16–20], клиничког искуства [10, 21–24] и постојећих могућности, сачињене су препоруке за превенцију (табела 2), контролу и терапију BCRL (табела 3).

Табела 2. *Препоруке за превенцију BCRL [14]*

	Препоруке	Ниво доказа; степен препоруке [16]
Преоперативна мерења – опционо [3]	- мерење обима покрета у зглобу рамена обе руке (изражено у степенима) - мерење обима обе руке центиметарском траком на пет симетричних места (разлика ≥2 cm на најмање једном мереном нивоу је дијагноза BCRL) [2]: • преко ручја • преко RC зглоба • 10 cm испод олекранона • преко олекранона • 10–15 cm изнад олекранона	B,V
Рана – постоперативна рехабилитација [3]	Програм вежби [17, 25]: - започиње другог постоперативног дана: - активне вежбе за стимулисање лимфног тока и активирање „мишићне пумпе” и повећање/одржавање обима покрета у раменом зглобу: - о вежбе са активним и активно-потпомогнутим покретима у раменом зглобу - о вежбе дубоког дисања; - о вежбе истезања: покретање врата, подизање руке. - Вежбе се спроводе свакодневно током хоспитализације Контраиндикације за спровођење вежби: - опште: фебрилност, акутна инфекција, хипертензија, акутни флебитис/тромбофлебитис – до санирања - о локалне промене: акутни целулитис ипсилатералне руке, маститис – до санирања - о бол при функцији интензитета NRS ≥5 - о пацијент/кињa одбија. Едукација пацијената: - о препоруке за фаворизовање протективних фактора и елиминација фактора ризика [18] - о препоруке за тоалету коже ипсилатералне руке - о едукација за регистровање промена на кожи руке, постоперативном резу (самоконтрола). Препоруке за кућне услове: - научене вежбе се спроводе у кућним условима - препорука је да се раде три пута дневно, 5–10 понављања.	B,I B,I B,V

Табела 3. *Препоруке за контролу и терапију BCRL [14]*

	Препоруке	Ниво доказа; степен препоруке [16]
Контроле и праћења	Контроле: • прва контрола 1–2 месеца након операције - мерења: - обим покрета у оба рамена зглоба - обим оба екстремитета на пет симетричних нивоа (у cm) - ММТ* (оцена 1–5) - препоруке за аеробне вежбе и вежбе са отпором (до 1–2 kg, или еластичне траке) [17] • еластични рукав • наредне контроле свака три месеца током прве године • потом два пута годишње наредних пет година	A,V A,I
Терапија BCRL	I – фаза редукције (траје неколико месеци): • KDFT** [2, 19, 25, 26]: - тоалета коже ипсилатералне руке - вежбе - мануелна лимфодренажна масажа - краткоеластична вишеслојна бандажа - едукација • KDFT+SEPC*** (пресотерапија) [20] – опционо II – фаза одржавања (када је постигнута редукција BCRL): • KDFT • KDFT+SEPC (пресотерапија) [20] – опционо • еластични рукав - у фази одржавања може се едуковати за самомасажу руке у кућним условима [25]	B,I A,I B,I B,I B,II B,II A,I
Целулитис – превенција	Тоалета коже ипсилатералне руке	A,I

*мануелни мишићни тест; **комплексна деконгестивна физикална терапија; ***секвенцијална екстерна пнеуматска компресија

2.2. Замор везан за рак (енгл. *cancer related fatigue*, CRF) се разликује од других облика замора због тежине и што се не редукује или елиминише након спавања или одмора. Критеријум за дефиницију CRF је губитак енергије, повећана потреба за одмором и симптоми физичког, емоционалног и когнитивног оштећења, уз искључивање активних психопатолошких обољења. Инциденција CRF код оболелих од рака је 65%. Код две трећине оболелих се описује као тежак замор у првих шест

месеци, док је код једне трећине присутан више година након терапије. Око 40% оболелих има CRF у моменту постављања дијагнозе рака, 80–90% током хемиотерапије и/или зрачне терапије, а код хормонске, таргет или имунотерапије инциденција CRF је до 37% [27–29].

Препоруке за скрининг, дијагнозу и терапију CRF су приказане у табели 4.

Табела 4. *Препоруке за скрининг, дијагнозу и терапију CRF [27]*

CRF	Интервенције	Ниво доказа; степен препоруке [27]
скрининг	Fatigue NRS*	B,II
дијагноза	- клинички подаци: стадијум, врста терапије, прогресија - процена CRF: почетак, трајање, фактори који утичу на појаву, или смањују симптоме - - присуство других тегоба: бол, емоционални дистрес, когнитивни поремећај, поремећај спавања	B,II
терапија	- едукација пацијента и чланова породице - физичка активност: - о вежбе са отпором и физичка активност умереног нивоа - о аеробне вежбе, вежбе у кућним условима и шетња	B,II B,I B,II

**Fatigue Numeric Rating Scale* (скор 0–10)

2.3. Полинеуропатија изазвана хемиотерапеутицима (енгл. *chemotherapy induced polyneuropathy*, CIPN) се региструје код 57% оболелих који су примали хемиотерапију и присутна је неколико година након завршене терапије. Степен CIPN зависи од примљене дозе, врсте и комбинације лекова и укупне, кумулативне дозе. Најчешће се ради о сензитивној и аксонској неуропатији, али могу бити захваћена и моторна влакна и влакна аутономног нервног система. Обично се симптоми јављају током терапије, потом се интензивирају, често се стабилизују након завршене терапије, а код одређеног броја оболелих могу да се и интензивирају [27, 31–33].

Дијагноза CIPN се поставља на основу клиничке слике и електромионеурографског испитивања (EMNG) [34].

Препоруке за превенцију и нефармаколошку терапију CIPN су приказане у табели 5.

Табела 5. *Препоруке за превенцију и нефармаколошку терапију CIPN [31]*

CIPN	Активности	Ниво доказа; степен препоруке [31]
нефармаколошка превенција	• вежбе: - о аеробне вежбе - о вежбе са отпором - о вежбе баланса и координације • акупунктура • компресивна терапија (примена нпр. хируршких рукавица) • криотерапија - хладне чарапе - хладне рукавице • информисаност о превенцији	C,II E,II C,III C,II B,V
нефармаколошка терапија	• вежбе: - аеробне вежбе - вежбе са отпором - вежбе баланса и координације • акупунктура • TENS* • помоћ у ADŽ**	B,II C,II D,II B,V

*Транскутана електронервна стимулација; **Активности дневног живота (тоалета, храњење, трансфери)

2.4. Остеопороза је губитак коштане масе и нарушавање структуре и интегритета коштаног ткива са последичним ризиком прелома кости [35]

Фактори ризика за остеопорозу (потребно најмање два фактора) [35]:

- ≥65 година
- T скор < -1,5
- пушење (актуелно или прекинуто)
- BMI <24
- породична анамнеза за прелом кука
- лична анамнеза о прелому <50 година
- употреба оралних глукокортикоида >6 месеци.

Препоруке за превенцију и процену остеопорозе су приказане у табели 6 и табели 7.

Табела 6. *Препоруке за превенцију остеопорозе [35]*

Опције	Активности	Ниво доказа; степен препоруке [35]
терапија која редукује коштану масу	храна богата калцијумом, или суплементација: 500–1000 IU свакодневно	
терапија која редукује коштану масу + фактори ризика	процена фактора ризика вежбе	A,V
	суплементација калцијума и D витамина	B,I
	деносумаб или бисфосфонати	B,I
	DEXA** – сваке две године	A,*I
	контроле код стоматолога (ризик остеонекрозе вилице)	A,V

* препоручено код жена које примају инхибиторе ароматазе или оваријске супресије >6 месеци;
** *Dual Energy X ray Absorptiometry* (остеодензитометрија)

Табела 7. *Препоруке за процену остеопорозе [35]*

Т скор < -2,0	Ниво доказа; степен препоруке [35]	Т скор > -2,0 – нема фактора ризика	Ниво доказа; степен препоруке [35]
процена фактора ризика	A,V	Вежбе	B,I
вежбе	B,I	узимање калцијума и D витамина	B,I
узимање калцијума и D витамина	B,I	DEXA – у интервалима 1–2 године	A,V
деносумаб или бисфосфонати	A,I	мониторинг фактора ризика сваких 1–2 године	A,V
DEXA – сваке две године	A,V		
контрола код стоматолога			

3. Превенција и рано откривање функционалних оштећења уз адекватну примену рехабилитационих интервенција су неопходне за што већу самосталност у свакодневним активностима и квалитетнији живот пацијенткиња са дијагнозом рака дојке.

Препоруке за процену квалитета живота (функционални аспект) и процену симптома (бол и CRF) код оболелих од рака дојке су приказане у табели 8.

Табела 8. *Тестови за процену квалитета живота и симптома [11]*

Скала/тест	Сврха	Садржај	Резултат/тумачење
DASH *The Disability of the arm, Shoulder and Hand* (10 мин.) [21]	мерење функције сегмената горњих екстремитета	30 питања; 25 се односи на стил живота, а 5 питања у вези са симптомима (скор 0–5)	већи скор ↓ слабија функционалност
Quick DASH	скраћена верзија	11 питања	већи скор ↓ слабија функционалност
UEFI *Upper Extremity Functional Index* (3-4 мин.) [22]	мерење функције горњих екстремитета	20 питања (скор 0–4)	већи скор ↓ боља функционалност
FACT-B *The Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* (10 мин.) [23]	мултидимензионални тест квалитета живота (QoL)	36 питања (скор 0–4)	већи скор ↓ бољи QoL
FACT-B+4 *The Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast +4* (10 мин.) [24]	мултидимензионални тест QoL и 4 питања о функцији горњих екстремитета	40 питања (скор 0–4)	већи скор ↓ бољи QoL
FAS *Fatigue Assessment Scale* (3 мин.) [36, 37]	евалуација симптома хроничног замора везаног за рак	10 питања (скор 1–5)	нижи скор ↓ мањи замор
Fatigue NRS *Numeric Rating Scale* (1 мин.) [27]	мерење интензитета CRF код одраслих	нумеричка скала (0–10)	0 – нема CRF 1–3: благи CRF 4–6: умерени CRF 7–10: тешки CRF
NRS *Numeric Rating Scale* (1 мин.) [38]	мерење интензитета бола код одраслих	нумеричка скала (0–10)	0 – нема бола 10 – најјачи бол

Литература

1. Gilhrist SL, Galantino LM, Wampler M, Marchese GV, Morris GS, Ness KK. A framework for assessment in oncology rehabilitation. Phys Ther. 2009;89(3):286-306.
2. Scibilia G, Capobianco S, Bonifacino A, Santilli V, Paolucci T. Breast cancer rehabilitation: a critical review of clinical practice guidelines and evidence-based medicine in literature. J Rehab Ther. 2019;1(1):11-20.
3. Stouth LN, Binkley MJ, Schmitz HL, Andrews K, Hayes CS, Campbell LK et all. A prospective model for rehabilitation for women with breast cancer. Cancer. 2012;118(8 suppl):2191-200.
4. Cheville A, Khemka V, O'Mahony S. The role of cancer rehabilitation in the maintance of functional integrity and quality of life. In book: Choices in Palliative Care. Springer US; 2007:62-83.
5. Kim MY, Kim YD, Chun HM, Jeon YJ, Yun JG, Lee SM. Cancer rehabilitation: experiences, symptoms and needs. J Korean Med Sci. 2011;26(5):619-24.
6. Galantini LM, Marchese V, Ness K, Gilchrist SL. Oncology physical therapy research: a need for Collaboration and the Quest for quality of life in cancer survivors. Rehab Oncol. 2005;23(3):10-6.
7. Thorsen L, Gjerset MG, Loge HJ, Kiserud EC, Skovlund E, Flotten T. et all. Cancer patients needs for rehabilitation services. Acta Oncol. 2011;50:212-22.
8. Popović-Petrović S, Vasović M, Nedeljković M. Prevention and treatment of secondary lymphedema of arm in breast cancer. Arch Oncol. 2002;10(2):77-8.
9. Popović-Petrović S, Nedeljković M, Kordić V, Hemun S, Tomić S, Babić M. Onkološka rehabilitacija kod malignih tumora dojke u Institutu za on kologiju Vojvodine. Zbornik radova VI Kongresa fizijatara Srbije i Crne Gore sa medjunarodnim učešćem, 2006 nov 1-4; Vrnjačka banja, Srbija, 2006
10. Popović-Petrović S, Tomić S, Nedeljković M, Popović L, Matovina G. Early rehabilitation in patients operated for breast carcinoma. Vojnosanit Pregl. 2013;70(4):407-10.
11. Kahan Zs, Szanto I, Dudas R, Kapitany Zs, Molnar M, Koncz Zs et al. Breast cancer: long term care, rehabilitation, psycho-oncology. Magy Onkol. 2020;64:384-93.
12. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: a systematic review and meta analysis. Lancet Oncol. 2013;14(6):500-15.
13. Pereira ACR, Koifmann RJ, Bergmann A. Incidence and fisk factors of lymphedema after breast cancer treatment:10-years of follow up. Breast. 2017;36:67-73.
14. Davies C, LevenhagenK, Ryans K, Perdomo M, Gilchrist L. Interventions for breast cancer related lymphedema: clinical practice guidelines from the Academy of oncologic physical therapy (APTA). Phys Ther. 2020;100(7):1163-79.
15. Gillespie CT, Sayegh EH, Brunelle LCh, Daniell MK, Taghian GA. Breast cancer related lymphedema: risk factors, precautionary measures and treatments . Gland Surg. 2018;7(4):379-403.
16. American Physical Therapy Association. APTA Clinical Practice Guideline Process Manual. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association; 2018.
17. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T. Exercise for people with cancer: a clinical practice guidelines. Curr Oncol. 2017;24(1):40-6.
18. Cemal Y, Pusic A, Mehrara B. Preventive measures for lymphedema: separating fact from fiction. J Am Coll Surg. 2011;213(4):543-51.
19. Baumann FT, Reike V, Schumann M, Hallek M, Taffe DR et al. Effect of physical exercise on breast cancer related secondary lymphedema: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2018;170:1-13.
20. Harris S, Schmitz KH, Campbell KL, McNeely ML. Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation. Cancer. 2012;118(8):2312-24.
21. Bojinović D, Popović-Petrović S, Tomić S, Markez S, Živanić D. Upper extremity function and quality of life in patients with breast cancer related lymphedema. Vojnosanit Pregl. 2016;73(9):825-30.

22. Novakov I, Popović-Petrović S. What contributes the most to the breast cancer patients quality of life during therapy- clinical factors, functional and affective state or social support? Vojnosanit Pregl. 2021;78(4):445-55.
23. Kovač A, Tovilović S, Bugarski Ignjatović V, Popović-Petrović S, Tatić M. The role of cognitive emotion regulation strategies in health related quality of life of breast cancer patients. Vojnosanit Pregl. 2020;77(10):961-7.
24. Popović-Petrović S, Kovač A, Kovač N, Tovilović S, Novakov I, Ćulibrk D. Secondary lymphedema of the arm, perception of disease, self-efficacy and depression as determinants of quality of life in patients with breast cancer. Vojnosanit Pregl. 2018;75(10):961-7.
25. McLaughlin AS, Brunelle LCh, Taghian A. Breast cancer related lymphedema: risk factors, screening, management and the impact of regional treatment. J Clin Oncol. 2020;38(20):2341-50.
26. O'Donnell FT, Allison MG, Iafrati DM. A systematic review of guidelines for lymphedema and need for contemporary intersocietal guidelines for the rmanagement of lymphedema. J Vasc Surg Venous Lym Dis. 2020;8:676-84.
27. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2020;31(6):713-23.
28. Horneber M, Fisher I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Cancer- related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatmen. Dtsch Arztebl Int. 2012:109(9):161-72.
29. Morrow GR. Cancer- related fatigue: causes, consequences and management. Oncologist. 2007;12(1):1-3.
30. Cardoso F, Kyriakidis S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(8):1194-220.
31. Jordan B, Margulies A , Cardoso F, Cavaletti G , Haugnes HS et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMOeEONSeEANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(10):1306-19.
32. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs GP, Trubowitz Ph, Dieckmann FN, Stoyles S et al. Falls functioning and disability among women with persistent symptoms of chemotherapy induced peripheral neuropathy. J Clin Oncol. 2017;35(23):2604-12.
33. Kleckner IR, Kamen Ch, Gewandter SJ, Mohile AN, Heckler ECh, Culakova E et al. Effect of exercise during chemotherapy on chemotherapy induced peripheral neuropathy: a multicenter. Randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2018;26(4):1019-28.
34. Chung T, Prasad K, Lloyd T. Peripheral neuropathy- clinical and electrophysiological consideration. Neuroimaging Clin N Am. 2014;24(1):49-65.
35. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2020;31(12):1650-63.
36. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure the fatigue assessment scale. J Psychosom Res. 2003;54:345–52.
37. De Vries J, Van der Steeg A, Roukema J. Psychometric properties of the Fatigue Assessment Scale (FAS) in women with breast problems . Int J Clin Health Psychol. 2010;10(1):125-39.
38. Caraceni A, Brunelli C, Martii C, Zecca E, De Conno F. Cancer Pain Assessment in Clinical Trials. A Review of the Literature (1999–2002). J Pain Symptom Manage. 2005;29:507–19.

9. ПСИХООНКОЛОГИЈА

Увод

Психоонкологија (ПО) је научна и клиничка дисциплина која је усмерена на тзв. хумане аспекте у оквиру мултидимензионалног изучавања и лечења малигних болести. Ова област онкологије интегрише медицину и здравствену психологију, и усмерена је на две психолошко/психијатријске димензије [1, 2]:

1. Изучавање психичких реакција онколошких пацијената и чланова њихових породица од тренутка постављања дијагнозе, у току специфичног онколошког лечења, након завршеног лечења до потпуне социјалне интеграције, у периоду контрола и праћења (енгл. *follow up*), у терминалној фази болести и/или у периоду туговања након губитка члана породице.

2. Изучавање психолошких, социјалних и бихејвиоралних фактора који утичу на појаву малигне болести, утицајем ових фактора на успешност онколошког лечења, квалитет живота и дужину преживљавања.

Последњих година, у оквиру савремене психоонкологије издвојила се и грана која је усмерена на бригу и заштиту менталног здравља здравствених радника и сарадника који раде у онколошким установама [2, 3].

Психоонколошки стандарди квалитета

Резултати међународних истраживања су показали да 30–50% пацијената оболелих од рака развије психичке поремећаје, укључујући клинички значајан психосоцијални дистрес и/или непрепознате и нелечене психичке тегобе као последицу малигне болести [4–6]. Доказано је да психосоцијалне тегобе и проблеми оболелих значајно утичу на појаву маладаптивних понашања током лечења и у односу са околином, те доводе до лошије адаптације на лечење, продужавају време опоравка, те генерално утичу на лошији квалитет живота пацијената [7, 8] (A,II).

Међународно удружење за психоонкологију (енгл. *International Psycho-oncology society, www.ipos-society.com*) предложило је 2009. године нови стандард у квалитету лечења рака [9] који су подржали и усвојили UICC (енгл. *Union for International Cancer Control*) и водеће међународне организације и стручна онколошка удружења, који наводе да [10–12]:

1. Психосоцијална заштита оболелих од рака треба да буде призната као универзално људско право;
2. Савремено онколошко лечење мора да интегрише психосоцијалне аспекте у рутинско онколошко лечење;
3. Психосоцијални дистрес треба мерити као шести витални знак после температуре, крвног притиска, пулса, дисања и бола.

У Србији, психоонкологија је препозната али још увек недовољно развијена дисциплина. У клиничкој пракси за сада није могуће у потпуности спровести међународне препоруке и интегрисати стандарде из домена психоонкологије највише услед недостатка стручног кадра. У националној стратегији „Србија против рака” наглашено је да је у нашој земљи неопходно ангажовати одговарајући број психолога

у свим специјализованим установама у којима се лече и дијагностикују особе оболеле од малигних болести у циљу имплементације стандарда квалитета лечења [13].

Интердисциплинарни тим

Психоонкологијом се бави интердисциплинарни тим стручњака кога чине психолози, психијатри, социјални радници, дефектолози, више медицинске сестре. Придружени чланови могу бити: лекари различитих специјалности, духовници, волонтери, чланови удружења пацијената (A,II).

Психосоцијално функционисање пацијената са раком дојке

Иако се захваљујући савременим методама дијагностике и лечења у онкологији рак дојке све успешније лечи, само сазнање да особа болује од малигне болести, а потом и даљи ток дијагностике, лечења, контрола и праћења, утиче на појаву различитих тегоба и проблема (емоционалних, когнитивних, бихејвиоралних, социјалних и телесних), који значајно утичу на квалитет живота оболелих и чланова њихових породица [8, 14–18] (A,II).

Најчешће психосоцијалне тегобе и проблеми у различитим фазама болести и лечења рака дојке [18–21]:

- Окупираност симптомима болести и телесним симптомима (нпр. бол, проблеми са спавањем, замор)
- Страх од метастаза и/или рецидива болести
- Узнемиреност у вези са медицинским процедурама и нежељеним ефектима лечења (нпр. страх од бола, мучнине, промене телесног изгледа)
- Осећај рањивости и несигурности
- Доживљај губитка контроле
- Стигматизација
- Егзистенцијалне бриге и страх од смрти
- Снижено самопоштовање и самопоуздање (нпр. промене у доживљају слике тела и телесног интегритета, промене у социјалном функционисању)
- Проблеми на плану интимних односа, сексуалности и фертилитета
- Нарушавање породичне хомеостазе и промена улога у породици
- Промене у социјалним релацијама и комуникацији.

Посебну пажњу треба усмерити према вулнерабилним групама оболелих од рака дојке, код којих су правовремена процена и ране интервенције од посебног значаја за заштиту менталног здравља [19–23].

Фактори који утичу на интензитет психосоцијалних тегоба оболелих од рака дојке

- Млађе особе; без партнера; немају децу или имају малолетну децу; имају финансијске тешкоће
- Одмакли стадијум болести; присуство метастаза; рецидив болести; терминална фаза болести
- Присуство коморбидитета; нежељених ефеката лечења
- Црте личности: неуротицизам, песимизам, потреба за контролом
- Кумулативни стресни животни догађаји и губици
- Лоша адаптација на стрес; избегавајући механизми адаптације на кризне ситуације
- Постојање ранијих психијатријских тегоба и поремећаја (афективни поремећаји, злоупотреба алкохола и психоактивних супстанци и сл.)
- Без подршке породице и других значајних особа [19–23].

Психоонколошка процена

Скрининг

Психоонколошки скрининг потребно је спроводити рутински код свих пацијената, валидираним и поузданим инструментима за скрининг, у одговарајућим интервалима. Препоручени инструменти за психоонколошки скрининг приказани су у табели 1. Циљ скрининга је да се идентификују особе којима је потребна помоћ, да се сагледају основне тегобе и проблеми пацијента, и уколико је потребно да се пацијент усмери на компетентног стручњака из области менталног здравља [20–25]. Препорука је да се скрининг спроводи помоћу једноставних инструмената за самопроцену, од стране лекара или медицинских сестара, у периодима повишене вулнерабилности, и то:

- Непосредно након постављања дијагнозе
- На почетку специфичног онколошког лечења (хирургија, хемиотерапија, радиотерапија, хормонска терапија)
- Периодично у току специфичног онколошког лечења (нарочито уколико дође до компликација лечења, промена у протоколу лечења, релапса и/или прогресије болести)
- На крају специфичног онколошког лечења
- Периодично у току контрола и праћења (енгл. *follow up*)
- У терминалној фази болести и транзицији на палијативно збрињавање [18, 20, 22, 24].

Дистрес представља кључни индикатор свеобухватних тегоба код онколошких пацијената, који по међународним препорукама треба мерити као „шести витални параметар”. Дефинише се као мултифакторски непријатан психолошки доживљај (емоционални, когнитивни, бихејвиорални) који може да наруши способност особе да се носи са малигном болешћу, симптомима и лечењем.

Дистрес треба сагледати дуж континуума који се креће од уобичајених и очекиваних емоционалних стања (страх, туга, узнемиреност) до озбиљних проблема и психичких поремећаја (најчешће анксиозних и депресивних) који могу и потпуно да онеспособе пацијента. Може се јавити у свим фазама болести и лечења, те је препорука да се спроводи редован скрининг и праћење како на почетку болести и лечења тако и у потенцијалним кризним периодима, с обзиром на високу учесталост и утицај на ток лечења и квалитет живота оболелих [8, 21, 24–26] (A,I).

Табела 1. *Препоручени инструменти за психоонколошки скрининг*

Назив инструмента	Опис инструмента
DT – Дистрес термометар, Листа проблема [22]	- На нумеричкој скали од 0 до 10 пацијент процењује интензитет дистреса (0 – нема дистрес, 10 – највећи могући степен дистреса). Уколико пацијент оцени интензитет дистреса 4 и више, упућује се на даље консултације код компетентног стручњака за ментално здравље. - Листа проблема има сврху да пацијент идентификује актуелне проблеме (емоционалне, социјалне, породичне, практичне, духовне, соматске). - Потребно време за попуњавање инструмента је 2–3 минута.
ET – Емоционални термометар [27]	- На пет визуелно-аналогних нумеричких скала од 0 до 10 (0 – без симптома, 10 – симптоми максималног интензитета), пацијент процењује интензитет симптома у четири емоционална домена (дистрес, анксиозност, депресивност, љутња) и једном домену који се односи на потребу за помоћи. - Уколико скорови прелазе вредности 4 и више, пацијент се упућује на даље консултације код компетентног стручњака за ментално здравље. - Потребно време за попуњавање упитника је око 2–3 минута.

ESAS – Едмонтонска скала за процену тежине симптома [28]	- На нумеричкој скали од 0 до 10 (0 – без симптома, 10 – симптоми максималног интензитета), пацијент процењује интензитет девет симптома (бол, умор, мучнина, депресија, анксиозност, поспаност, апетит, дисање, благостање), а процена десетог симптома се односи на симптом специфичан за пацијента. - Уколико скорови прелазе вредности 4 и више за депресивност и/или анксиозност, пацијент се упућује на даље консултације код компетентног стручњака за ментално здравље. - Потребно време за попуњавање упитника је 2–3 минута.

Психолошка процена

Након спроведеног скрининга (уколико је субјективна процена тегоба пацијента већа од дефинисаног *cut-off* скора) и/или уколико пацијент самоиницијативно искаже потребу да разговора са стручњаком из области менталног здравља, упућује се на консултацију код клиничког психолога ради даље евалуације. Узимајући у обзир целокупно здравствено стање пацијента, стадијум болести и модалитет онколошког лечења, клинички психолог прилагођава клиничку психолошку процену и психодијагностику, те индикује даљи психолошки третман. Уколико оболели показује симптоматологију која досеже психопатолошки ниво функционисања, индикује се преглед психијатра. По завршетку примењене психолошке интервенције и психолошког третмана, клинички психолог периодично спроводи контролну процену психолошког функционисања пацијента [7, 21, 22, 24]. У табели 2 приказани су препоручени инструменти за психолошку процену код онколошких пацијената који су валидирани и културолошки адаптирани на српски језик.

Циљ је да се дијагностикују психопатолошке манифестације и стања која нарушавају пацијентово свакодневно функционисање, да се направи персонализован план подршке и/или спроведе лечење.

Процена депресивности

Преваленца симптоматологије из спектра депресивних поремећаја код оболелих од рака дојке је висока и према најновијим подацима досеже и 32,5% [4].

Депресивна симптоматологија код оболелих од рака дојке најчешће се испољава сниженим расположењем, анхедонијом и губитком интересовања за ствари које су им раније причињавале задовољство. У току клиничког интервјуа може бити присутна плачљивост или немогућност да заплачу, осећај кривице, раздражљивост, пацијенти се жале на сметње у пажњи и концентрацији. Често су присутни проблеми са спавањем и психомоторна успореност, социјално повлачење, смањење тежине, замор и/или бол. Такође, могућ је доживљај губитка смисла и појава суицидалних мисли, које је код оболелог увек потребно пажљиво испитати.

Депресија може да утиче како на ток тако и на исход лечења, јер су депресивни онколошки пацијенти најчешће безвољни, изгубљене вере и наде у могућност позитивног исхода лечења, слабије остварују комплијансу, склони су регресивном понашању и ређем пријављивању нових симптома малигне болести, те уопште маладаптивним обрасцима понашања у суочавању са малигном болести и лечењем, што све захтева правовремено препознавање и обавезан третман [4, 24, 29–31]. Стога процена симптома дистреса као раних показатеља вулнерабилности за депресивни поремећај треба да буде вршена што раније и периодично, а што је такође препорука ESMO [8] (A,I).

Процена анксиозности

Преваленца симптоматологије из спектра анксиозних поремећаја код оболелих од рака дојке такође је врло висока, и према најновијим подацима досеже скоро 42% [6].

Само сазнање да се болује од животно угрожавајуће болести може код оболелог провоцирати снажну анксиозност, а код оних вулнерабилнијих може достићи ниво психопатолошких манифестација које могу отежати комплијансу и само лечење основне болести [7]. Оболели су најчешће стално окупирани мислима о болести и могућој патњи, појаву и безазлених телесних симптома могу интерпретирати као појаву метастаза или прогесију болести, често прецењују вероватноћу негативног исхода лечења, уз истовремени доживљај недостатка контроле над ситуацијом. Симптоми анксиозности се најчешће јављају непосредно након сазнања дијагнозе, када се доносе важне одлуке у вези са лечењем, или током чекања важних дијагностичких анализа нпр. оних који ће указати да ли је дошло до регресије или прогресије болести.

Оболели могу доживети симптоме паничног напада (палпитације, краткоћа даха, доживљај пропадања, презнојавање), бити у изразитом немиру, раздражљиви, сан је често поремећен, праћен ноћним морама, брига може досећи патолошки ниво и бити присутна током већег дела дана. Могу се јављати доживљај недостатка даха, нарочито ноћу, осећај „кнедле у грлу” која отежава гутање, главобоље, као и абдоминалне тегобе. Такође, могућ је развој специфичних фобичних реакција (нпр. од игала, затвореног простора и сл.). Симптоми често могу бити интензивирани болом који се тешко контролише, поремећајима метаболизма, као и медикаментима чији престанак узимања провоцира симптоме апстиненције [24, 29, 32]. Како је учесталост симптома анксиозности код онколошких пацијената врло висока, препорука ESMO је да се већ у раној фази болести врши процена сиптома анксиозности [8] (A,I).

Процена неурокогнитивног функционисања

Познатији под термином *chemobrain*, неурокогнитивни дефицит се према налазима истраживања може регистровати код сваке четврте оболеле особе [33]. Најчешће се манифестује сметњама у егзекутивним функцијама, пажњи и концентрацији, вербалном учењу и памћењу, брзини процесирања информација и другим когнитивним тегобама на које се жале оболели, нарочито током и након лечења

терапијом цитостатицима. На плану понашања оболели може извештавати и/или остављати утисак слабије способности да се организује, да истовремено обавља две или више ствари једнако спретно као и раније, немогућности да нађе одговарајућу реч у датом моменту, или да се сети нечијег имена или назива предмета. Такође може бити присутна брза ментална заморљивост. Иако је неурокогнитивни дефицит најизраженији током и непосредно по завршеном лечењу, у блажем облику когнитивне сметње могу бити присутне и годинама касније, што се нарочито одражава на квалитет живота оних пацијента који се по завршеном лечењу враћају својим професионалним обавезама, када когнитивне захтеве доживљавају већим у односу на период пре болести.

Имајући у виду утицај когнитивног дефицита на пацијентову комплијансу, нарочито код пацијената старијег животног доба, као и на значајно смањење квалитета живота код оболелих код којих је изражен, важно је правовремено препознавање и укључивање пацијента у неки од програма когнитивне рехабилитације [33–36].

Специфична психолошка процена

Иако знатно ређе, код оболелих од рака дојке могу се дијагностиковати или су дијагностиковани и пре започињања лечења други психијатријски поремећаји (поремећаји личности, болести зависности, психотични поремећаји и др.), који с обзиром на могућност егзацербације током лечења малигне болести, захтевају правовремену и адекватну примену психотерапије и/или психофармакотерапије. Узимајући у обзир свеобухватно здравствено стање пацијента и фазу болести и лечења, а ради утврђивања природе поремећаја, индикована је свеобухватна клиничка психолошка процена. Комплекснија клиничка психолошка процена може пружити јаснији увид у целокупно психолошко стање пацијента, функционисање личности, адаптивне механизме, те јасно диференцирати нормална од патолошких испољавања код оболелог, што може бити од великог значаја за онкологе јер доводи до јаснијег разумевања телесних и психосоцијалних тегоба у току лечења [38–39].

Табела 2. *Препоручени инструменти за психолошку процену*

Психолошка стања и поремећаји	Инструменти
Процена депресивности [24, 30, 31]	- HADS, Болничка скала за процену симптома анксиозности и депресије - PHQ9, Скала за процену симптома депресивности - BDI II, Бекова скала депресивности - DASS-21, Скала за процену депресивности, анксиозности и стреса
Процена анксиозности [24, 32]	- GAD7, Скала за процену симптома генерализованог анксиозног поремећаја - HADS, Болничка скала за процену симптома анксиозности и депресије - BAI, Беков инвентар анксиозности

	- STAI, Спилбергерова скала анксиозности - DASS-21, Скала за процену депресивности, анксиозности и стреса
Процена неурокогнитивних функција [33–36]	- MMSE, Мала скала за процену менталног статуса - MoCa, Монтреалска процена когниције - TVP, Тест визуелног памћења - FACT-COG, Упитник за функционалну процену терапије карцинома – когнитивне функције - TMT, Тест прављења трагова - RAVLT, Рејов тест аудитивног и вербалног учења и памћења - ROCF, Рej-Остеритова сложена фигура - WCST, Висконсин тест сортирања карата - WAIS-IV, Векслеров тест за процену интелигенције код одраслих - WMS-IV, Векслерове скале памћења
Клиничка психолошка процена [37–39] (личност, механизми суочавања са стресом, адаптација на болест, специфична психопатологија и диференцијална дијагностика)	- MMPI-202, Минесота мултифазни инвентар личности - MT-CLJF, Маховер тест људске фигуре - TNR, Тест недовршених реченица - TAT, Тест тематске аперцепције - RTM, Роршахов тест мрља - други психолошки инструменти у зависности од комплексности и сврхе процене, као и од компетенција клиничког психолога

Социјална процена

Уколико се након скрининга психосоцијалних тегоба евидентирају тешкоће у социјалном функционисању пацијента, социјални радник успоставља контакт са пацијентом, чланом породице или особом која брине о пацијенту. Разговор са социјалним радником може да предложи лекар, медицинска сестра, психолог, сâм пацијент или члан породице.

Процена социјалних потреба пацијента са раком дојке је процес систематичног прикупљања података о њиховом личном, породичном и друштвеном функционисању, а ради утврђивања врсте подршке и помоћи која је потребна за превазилажење тешкоћа или задовољавања социјалних потреба.

У социјалној процени се користи мултиметодски приступ који обухвата натуралистичке методе и документацију (интервју, опсервација понашања, увид у медицинску, личну, и другу документацију). Процена укључује и значајне квалитативне податке као што су на пример мотивација, квалитет сарадње и субјективни доживљај пацијента о тешкоћама са којима се суочава. Након спроведене социјалне процене, дефинишу се циљеви и план подршке. Социјална подршка може бити континуирана или по потреби пацијента или члана породице на индивидуалном, породичном или групном нивоу [22, 49, 50].

Психоонколошка подршка

Након психоонколошке процене, а узимајући у обзир психосоцијалне тегобе и потребе оболеле особе, њено опште стање, стадијум болести, модалитет онколошког лечења, стручњаци из области психоонкологије, а у договору са пацијентом, праве персонализован план психоонколошке подршке. План стручне подршке подразумева укључивање једног или више стручњака различитих профила (психолог, психијатар, социјални радник, дефектолог, виша медицинска сестра, духовник). Психоонколошка подршка може да се спроводи континуирано или периодично, по потреби пацијента или породице. Психосоцијалне интервенције могу бити индивидуалне, породичне или групне [40, 48] (A,I).

Не постоји један опште прихваћен модел психоонколошке подршке, тако да су код пацијената са дијагнозом рака дојке препоручене различите психосоцијалне интервенције које су приказане у табели 3.

Табела 3. *Препоручене психосоцијалне интервенције*

Назив интервенције	Кратак опис
Психоедукација [40, 47]	Информисање пацијената о протоколу лечења, дужини и учесталости хоспитализација, нежељеним ефектима терапије, начинима припреме у вези са медицинским процедурама, здравим животним навикама, са циљем смањења страха, неизвесности и враћања доживљаја контроле над ситуацијом. Психоедукација може бити индивидуална или групна. Препоручује се у било којој фази лечења. Психоедукација унапређује адаптивне стратегије превладавања и побољшава квалитет живота, а исто тако је ефикасна у смањењу симптома анксиозности и депресивности.
Интервенције у кризи [20]	Препоручује се у тзв. „кризним" фазама лечења (сумња/постављање дијагнозе малигне болести, почетак лечења, релапс болести, прогресија болести, крај спец. онколошког лечења, терминална фаза болести), када је пацијент у стању акутног снажног стреса. Саветовање у кризним ситуацијама је временски ограничено и фокусирано је на превладавање актуелног проблема. Интервенције у кризи помажу у контроли и ублажавању психичких тегоба (нарочито анксиозно депресивних симптома) и психичкој стабилизацији.
Супортивна психотерапија [1, 40, 47, 48]	Подразумева пружање психолошке подршке пацијенту, и препоручује се као кључни елемент терапијског процеса у току спец. онколошког лечења и током периода контрола и праћења (енгл. *follow up*). Циљ овог приступа јесте оснаживање постојећих снага пацијента (тзв. психоимунитет), као и усвајање адаптивних стратегија. Супортивна психотерапија је нарочито учинковита у процесу суочавања са осећањима анксиозности, депресивности и дистреса.

Когнитивно-бихејвиорална терапија (КБТ) [1, 20, 40, 47]	КБТ је структурисани терапијски приступ у коме се пацијент усмерава на препознавање, оспоравање и промену ирационалних уверења, негативних аутоматских мисли и образаца понашања за које се сматра да узрокују и одржавају психолошке проблеме. КБТ се препоручује у току психолошке припреме пацијента за медицинске процедуре (хирургија, хемиотерапија, радиотерапија), посебно може помоћи пацијентима у ублажавању физикалних симптома као нпр. бола, антиципаторне мучнине и повраћања и/или успостављању емоционалног благостања.
Технике релаксације [41, 47]	Пацијенти се обучавају техникама попут аутогеног тренинга и прогресивне мишићне релаксације. Ове технике се препоручују у оквиру других терапијских приступа и/или самостално. Циљ је превенција стреса, ослобађање од психичке и физичке тензије, редукција анксиозности (посебно када се очекује догађај који ствара страх или медицинска процедура која уноси немир), лакше ношење са нежељеним ефектима терапије (замор, бол, мучнина).
Породично саветовање/психо-терапија [20]	Психосоцијалне тегобе које су последица дијагнозе и лечења рака дојке имају значајан утицај на целу породицу: децу, партнере, родитеље, и друге блиске особе оболелих. Породично саветовање/психотерапија се препоручује у свим фазама лечења, а терапијски циљеви усмерени су на оснаживање сваког члана породичног система како би се адаптирали на промене изазване болешћу, омогућавање међусобног разумевања и подржавања, и коначно враћање нарушене хомеостазе. У фази узнапредовале болести, подршка свим члановима породичног система је од кључног значаја.
Групна психотерапија [42]	Овај вид терапијског приступа помаже оболелима од рака дојке у смањењу осећања усамљености. Чланови групе уз стручно вођење терапеута пружају подршку једни другима кроз међусобно разумевање услед сличног искуства које деле и тиме имају доживљај припадности, а умањује се доживљај изолације и отуђења. Нада је још један значајан продукт групне подршке, нада у то да ће успети да превазиђу изазовне ситуације које онколошко лечење носи са собом.
Неурокогнитивне интервенције [43]	У циљу опоравка когнитивних функција код оних оболелих који захтевају овакву врсту третмана по завршеном онколошком лечењу, све више се примењују различити, најчешће индивидуализовани тренинзи у циљу когнитивне рехабилитације, који су усмерени на стимулацију оних когнитивних функција у којима се региструје дефицит, као и на увежбавање компензаторних стратегија ради постизања оптималног когнитивног функционисања. Програми могу бити примењени индивидуално, или групно, а у последње време се све више примењују и компјутерски асистирани тренинзи које оболели по завршеном лечењу могу да спроводе код куће и који такође показују значајну ефикасност.

Психотерапија усмерена на смисао (енгл. *Meaning-Centred Psychotherapy*) [44, 47]	Психотерапија усмерена на смисао се препоручује код пацијента са узнапредовалном болешћу. Може бити индивидуална или групна. Овај приступ развијен је како би помогао пацијентима који на неповољну прогнозу болести реагују очајем, безнађем и жељом за убрзаном смрћу. Терапија је ефикасна у смањењу осећања депресивности, унапређењу благостања и квалитета живота. Препоручује се за контролу и ублажавање егзистенцијалних, психолошких и духовних тегоба.
Терапија заснована на решавању проблема (енгл. *Problem-Solving Therapy*) [45]	Кратка терапија која подразумева јасно дефинисање проблема, избор алтернатива, доношење одлука и њихову имплементацију. Плански начин решавања проблема може се примењивати самостално или у склопу неке друге интервенције. Препоручује се код пацијента са депресивним и анксиозним тегобама.
Терапија усмерена на сексуалност [20, 46]	Терапијски приступ је усмерен на пацијенте који имају тешкоће у домену сексуалности. Препоручује се код пацијената код којих је дошло до промене телесне шеме као последице спроведених медицинских процедура (нпр. губитак дојке, косе, црвенило коже и сл.). Отворена комуникација о интимности и сагледавање властите сексуалности помажу пацијенту да се прилагоди променама, поврати самопоуздање и оснажи партнерски однос.
Социјалне интервенције [49, 50]	Социјалне интервенције су усмерене на смањење осећаја социјалне изолације и напуштености, планирање и обезбеђивање доступне практичне, организационе и финансијске подршке, и сарадњи са стручним тимовима из области социјалне и здравствене заштите у циљу адекватног збрињавања потреба пацијента и породице (консултације, посредовање, заступање). Нарочито се препоручују код пацијената који имају интензивне проблеме у социјалном функционисању (нпр. старање и брига о себи, насиље у породици, приступачност неге, економска зависност, присуство менталних поремећаја, недостатак контаката и социјалне подршке и др.). Препоручује се у свим фазама лечења.
Фармакотерапија [51]	Када симптоми на психолошком плану досегну клинички значајан (психопатолошки) ниво, те значајно почну да ометају пацијентово свакодневно функционисање, поред психотерапијског и саветодавно супортивног третмана, психијатар уводи одговарајућу терапију психофармацима. Показало се да одређени психофармаци (нпр. неке врсте антидепресива) поред значаја у лечењу психијатријских тегоба код оболелих од рака дојке, имају и значајну улогу у лечењу симптома који нису уско везани за психички статус пацијента, а значајно ометају квалитет живота оболелог (нпр. примена психофармакотерапије у лечењу малигних болести значајно ублажава симптоме бола, замора, те значајно доприноси побољшању сна и апетита оболелих).

ПРЕПОРУКЕ

Дистрес треба мерити као шести витални знак (A,I)

Психоонколошки скрининг потребно је спроводити рутински код свих пацијената (B,III)

Пацијенте са психосоцијалним тегобама потребно је усмерити на психоонколошки тим ради даље евалуације, третмана и праћења (A,II)

Валидиране инструменте треба користити редовно за скрининг и процену анксиозности и депресије у свим фазама лечења (B,II)

Код пацијената са симптомима депресије и анксиозности препоручују се: когнитивно-бихејвиорална терапија, супортивна терапија, психоедукација, психотерапија усмерена на смисао (B,I)

Литература

1. Holland JC, Weiss TR. History of psycho-oncology. In: Psycho-Oncology. Oxford University Press; 2010. p. 3–12.
2. Holland JC, Wiesel TW. Principles of psycho-oncology. In: Holland-Frei Cancer Medicine. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2017. p.1–6.
3. Andrijić M, Tepavčević DK, Nikitović M, Miletić N, Pekmezović T. Prevalence of burnout among healthcare professionals at the Serbian National Cancer Center. Int Arch Occup Environ. 2021; 94(4): 669-77.
4. Pilevarzadeh M, Amirshahi M, Afsargharehbagh R, Rafiemanesh H, Hashemi SM, Balouchi A. Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2019; 176(3):519-33.
5. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology. 2001; 10(1):19-28.
6. Hashemi SM, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T, Badakhsh M, Amirshahi M, Sari M, et al. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer. 2020; 27(2):166-78.
7. Grassi L. Psychiatric and psychosocial implications in cancer care: the agenda of psycho-oncology. Epidemiol Psychiatr Sci. 2020; 9;29:e89.
8. Grassi L, Caruso R, Riba MB, Lloyd-Williams M, Kissane D, Rodin G et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2023;8(2):101155.
9. Holland J, Watson M, Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. Psychooncology. 2011; 20(7):677-80.
10. Albreht T, Martin-Moreno, JM, Jelenc M, Gorgojo L, Harris M. (Eds.). European guide for quality national cancer control programmes. Ljubljana: National Institute of Public Health; 2015.
11. European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borras JM, Albreht T, Audisio R, Briers E, Casali P, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. Eur J Cancer. 2014; 50(3):475-80.
12. Ganz P. Institute of medicine report: recognizing psychosocial health needs to treat the whole patient. J Oncol Pract. 2008;4(3):128-30.
13. http://www.pravno-informacionisistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/vlada/drugiakt /2020/105/1
14. Kovač A, Tovilović S, Bugarski Ignjatović V, Popović- Petrović S, Tatić M. The role of cognitive emotion regulation strategies in health related quality of life of breast cancer patients. Vojnosanit Pregl. 2020; 77(10): 1032-40.

15. Popović-Petrović S, Kovač A, Kovač N, Tovilović S, Novakov I, Ćulibrk D. Secondary lymphedema of the arm, the perception of disease, self- efficacy, and depression as determinants of quality of life in patients with breast cancer. Vojnosanit Pregl. 2018; 75(10): 961-7.
16. Kovač A, Popović-Petrović S, Nedeljković M, Kojić M., Tomić S. Post operative condition of breast cancer patients after surgery from standpoint of psychooncology- preliminary results. Med Pregl. 2014; 67(1-2): 43-8.
17. Jacobsen PB, Holland JC, Steensma DP. Caring for the whole patient: the science of psychosocial care. J Clin Oncol. 2012; 30(11):1151-3.
18. Đurđević A, Berat, S, Popović-Petrović S, Nedeljković M, Klikovac T, Andrijić M. Rehabilitacija obolelih od raka dojke. Psihoonkologija. U: Džodić Z, Nešković Konstantinović B, Gudurić (ur). Rak dojke. Zavod za udžbenike, Beograd, 2014, 279-81.
19. Fiszer C, Dolbeault S, Sultan S, Brédart A. Prevalence, intensity, and predictors of the supportive care needs of women diagnosed with breast cancer: a systematic review. Psychooncology. 2014; 23(4):361-74.
20. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) National Cancer Policy Board. Meeting Psychosocial Needs of Women with Breast Cancer. Hewitt M, Herdman R, Holland J, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004.
21. National Breast Cancer Centre (NBCC). Clinical Practice Guidelines for the Management and Support of Younger Women with Breast Cancer, Australian government; 2004.
22. NCCN Guidelines Version 2. 2023 Distress Management, National Comprehensive Cancer Network, 2023.
23. Ganz PA. Psychological and social aspects of breast cancer. Oncology (Williston Park). 2008; 22(6):642-53.
24. Andersen BL, Rowland JH, Somerfield MR. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. J Oncol Pract. 2015; 11(2):133-4.
25. Howell D, Olsen K. Distress – the 6th vital sign. Curr Oncol. 2011; 18(5): 208–10.
26. Bultz BD, Holland JC. Emotional distress in patients with cancer: the sixth vital sign. Commun Oncol. 2006; 3:311–4.
27. Harju E, Michel G, Roser K. A systematic review on the use of the emotion thermometer in individuals diagnosed with cancer. Psychooncology. 2019; 28(9):1803-18.
28. Watanabe SM, Nekolaichuk CL, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System, a proposed tool for distress screening in cancer patients: development and refinement. Psychooncology. 2012;21(9):977-85.
29. Grassi L, Riba M. (eds) Clinical Psycho-Oncology: An International Perspective. Chichester: Wiley 2012.
30. Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gérin-Lajoie C, Katz MR, Keshavarz H, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. J Oncol Pract. 2016; 12(8):747-56.
31. Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(11):1187-96.
32. Traeger L, Greer JA, Fernandez-Robles C, Temel JS, Pirl WF. Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. J Clin Oncol. 2012; 10;30(11):1197-205.
33. Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. Psychooncology. 2021;30:635-48.
34. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):123-38.
35. Kovač A, Bugarski Ignjatović V, Tovilović S, Boban J, Kozić D. Neurocognitive changes in cancer patients as a current challenge in Psycho-oncology. Med Pregl. 2020; 73(11-12):357-63.

36. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. Ann Oncol. 2019; 30(12):1925-40.
37. Singer S, Das-Munshi J, Brähler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care-a meta-analysis. Ann Oncol. 2010;21(5):925-30.
38. Anuk, D, Özkan M, Kizir A, Ozkan S. The characteristics and risk factors for common psychiatric disorders in patients with cancer seeking help for mental health. BMC Psychiatry 2019; 19(1): 269.
39. Groth-Marnat, G. Handbook of psychological assessment (5th ed.). Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & Sons Inc.; 2009.
40. Guarino A, Polini C, Forte G, Favieri F, Boncompagni I, Casagrande M. The Effectiveness of Psychological Treatments in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020; 12;9(1):209.
41. Lewis EJ, Sharp D. Relaxation and Image Based Therapy in Handbook of psychotherapy in cancer care. First Edition, Ed. Watson M. and Kissane D. John Wiley & Sons, 2011.
42. Group psychotherapy for women with breast cancer. In: Spira J, Ree G. American Psychological Association, Washington, 2003.
43. Von Ah D, Jansen CE, Allen DH. Evidence-based interventions for cancer- and treatment-related cognitive impairment. Clin J Oncol Nurs. 2014;18:17-25.
44. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, Applebaum A, Kulikowski J, Lichtenthal WG. Meaning-centered group psychotherapy: an effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(7):749-54.
45. Blanco C, Markowitz JC, Hellerstein DJ, Nezu AM, Wall M, Olfson M, et al. A randomized trial of interpersonal psychotherapy, problem solving therapy, and supportive therapy for major depressive disorder in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019;173(2):353-64.
46. Berat S. Seksualne disfunkcije kod bolesnica obolelih od raka dojke. Seminar kancerološke sekcije SLD - Beograd, Oktobar 2014. U Rehabilitacija pacijenkinja sa karcinomom dojke. Anali kancerološke sekcije SLD 2014;1(1):71-5. (ISSN 2406-0569)
47. Zimmermann T, Heinrichs N, Baucom DH. "Does one size fit all?" moderators in psychosocial interventions for breast cancer patients: a meta-analysis. Ann Behav Med. 2007; 34(3): 225-39.
48. Fors EA, Bertheussen GF, Thune I, Juvet LK, Elvsaas IK, Oldervoll L, et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. Psychooncology. 2011;20(9):909-18.
49. Jordan C, Franklin C. Clinical assessment for social workers: Qualitative and qualitative methods (2nd ed.). Chicago: Lyceum, 2003.
50. Pockett R, Hobbs K, Araullo R, Dave K. Social work interventions in cancer care. Australian Social Work, 2022; 75(2):137-151.
51. Grassi L, Nanni MG, Rodin G, Li M, Caruso R. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. Ann Oncol. 2018; 1;29(1):101-11.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

618.19-006.6

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ и лечење карцинома дојке : национални водич добре клиничке праксе / [уредник Ференц Вицко]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2025 (Београд : Формат). - 265 стр. : граф. прикази, табеле ; 30 cm

Тираж 200. - Стр. 1-2: Предговор / Љубица Ђукановић. - Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-86-82424-12-3

а) Дојка -- Рак

COBISS.SR-ID 164286217

ISBN 978-86-82424-12-3