

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

NACIONALNI VODIČ  
DOBRE KLINIČKE PRAKSE  
ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE  
RAKA DOJKE

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  
**Urednik:** Prof. dr Goran Milašinović, predsednik Republičke stručne komisije za  
izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse  
**Tehnička priprema:** Agencija Format Beograd

**Radna grupa za izradu vodiča**

**Rukovodilac:**

*Prof. Dr Radan Džodić*  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

**Sekretar:**

*Prim. Dr Jasmina Mladenović*  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

**Članovi radne grupe:**

*Doc. Dr Dragana Bogdanović Stojanović*  
Institut za onkologiju, Sremska Kamenica, Univerzitet u Novom Sadu

*Prof. Dr Slađana Filipović*  
Klinika za onkologiju, KC Niš  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

*Prof. Dr Zorica Milošević*  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

*VNS Dr sc med Mirjana Branković Magić*  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

*Prim. Mr sc med dr Suzana Vasović*  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

*Prof. Dr Tatjana Pekmezović*  
Institut za epidemiologiju medicinskog fakulteta u Beogradu

**Saradnici:**

1. Assist. Mr sc med Ivan Marković
2. Dr Marko Buta
3. Dr Vladan Pošarac
4. NS Dr Zorka Milovanović
5. Prof. dr Maja Jovičić-Milentijević
6. Prim. Dr Dragutin Donat
7. VNS Dr Vladimir Kovčín
8. Dr Jasmina Nedović
9. N. Sav. Dr Zora Nešković-Konstantinović
10. NS Dr Zorica Nikolić-Tomašević
11. Prim. Mr sc med dr Ljiljana Stamatović
12. NS Dr Snežana Šušnjar
13. Doc.dr Darija Kisić Tepavčević

**Zahvalnost svim saradnicima:** Ivan Marković, Marko Buta, Vladan Pošarac, Zorka Milovanović, Maja Jovičić-Milentijević, Jasmina Mladenović, Donat Dragutin, Kovčin Vladimir, Nedović Jasmina, Nešković-Konstantinović Zora, Nikolić-Tomašević Zorica, Stamatović Ljiljana, Šušnjar Snežana, Darija Kisić Tepavčević.

**Recenzenti:**

*Akademik Prof. Emeritus Branimir Gudurić*  
Medicinski fakultet u Novom Sadu

*N. Sav. Dr Zori Nešković-Konstantinović*  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu

*Prim. Dr Mirjana Velimirović*  
Dom zdravlja Savski Venac, član Republičke stručne Komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

**SADRŽAJ**

1. Epidemiologija raka dojke .....	2
------------------------------------	---

Prof.dr.T.Pekmezović

2. Nasledni karcinom dojke .....	4
Mirjana Branković-Magić	
3. Klinički pregled dojki .....	9
Prof Radan Džodić, Ass mr sci Ivan Marković, Dr Marko Buta	
4. Imidžing dojke i perkutane interventne procedure .....	15
Prof Dr Z.Milošević, Doc Dr.D. Bogdanović	
5. Patohistološki protokol (vodič) za tumore dojke .....	33
Dr Sci med dr Zorka Milovanović, Prof. dr Maja Jovičić-Milentijević	
6. TNM Klinička klasifikacija tumora dojke, sedma revizija .....	54
Ass mr sci I.Marković	
7. Hirurške preporuke za dijagnostiku i lečenje karcinoma dojke .....	66
Prof.Dr.Radan Džodić, Ass mr.sci med I.Marković, Dr.M.Buta	
8. Radioterapija karcinoma dojke .....	95
Dr.Jasmina Mladenović	
9. Medikalno lečenje karcinoma dojke .....	105
Donat Dragutin, Filipović Sladjana, Kovčin Vladimir, Nedović Jasmina, Nešković-Konstantinović Zora, Nikolić-Tomašević Zorica, Stamatović Ljiljana, Šušnjar Snežana, Vasović Suzana	

**Prof.dr.T.Pekmezović**

**Epidemiologija raka dojke**

Karcinom dojke je globalni javno-zdravstveni problem, ne samo zbog činjenice da bolest ima epidemijske razmere, već i zato što njene posledice pogađaju praktično sve segmente društva. Godine 2010. godine u svetu je registrovano oko 1,4 miliona novih slučajeva bolesti i preko 450.000 smrtnih ishoda sa ovom dijagnozom. Epidemijski talas ove bolesti pogađa i razvijene i zemlje u razvoju. Ta raspodela, kada je u pitanju broj obolelih, je 2010. godine bila gotovo ravnomerna, dok je broj smrtnih ishoda u zemljama u razvoju bio za oko 40% veći.

Studije opterećenja ženske populacije malignim bolestima, koje se koriste za planiranje zdravstvene službe i drugih resursa u vezi sa zdravljem, kao i za procenu efektivnosti i efikasnosti preventivnih strategija, pokazale su da je karcinom dojke najznačajniji uzrok bremena bolesti kada su u pitanju maligni tumori kod žena, kako na globalnom nivou tako i u našoj zemlji.

Celoživotni rizik, odnosno kumulativna verovatnoća obolevanja od karcinoma dojke, iznosi oko 12,4%, odnosno jedna od 8 žena može očekivati da će tokom svog života oboleti od ove bolesti.

Karcinom dojke u velikom broju zemalja čini oko 25% svih malignih bolesti ženske populacije, u najrazvijenijim zemljama čak 28%, dok u strukturi mortaliteta učestvuje sa oko 14-15%. U Srbiji, 26% svih obolelih i 17,5% svih umrlih žena zbog malignih tumora imaju dijagnozu karcinoma dojke.

Prosečna standardizovana stopa incidencije karcinoma dojke u centralnoj Srbiji u periodu 1999-2009. godine iznosila je 60,8/100.000, a mortalitetna stopa 20,2/100.000. Slične vrednosti incidencije i mortaliteta od karcinoma dojke registruju se i u Vojvodini. U zemljama Evropske unije prosečna godišnja incidencija karcinoma dojke se kreće u rasponu od 57/100.000 (Grčka) do 145/100.000 (Belgija), a mortalitetna stopa od 18,4/100.000 (Španija) do 31,1/100.000 (Irska).

Geografska distribucija karcinoma dojke na globalnom nivou nije ravnomerna. Područja u kojima se registruje najviša učestalost bolesti su zapadna Evropa, severna Amerika, Australija, Novi Zeland i neke zemlje južne Amerike (Argentina), što se pripisuje višoj prevalenciji poznatih faktora rizika za ovu bolest u pomenutim regionima. Evropska populacija je takođe polarizovana u pogledu učestalosti karcinoma dojke. Najviše stope incidencije registruju se u zapadnoj i severnoj Evropi, dok su stope u južnoj i istočnoj Evropi značajno niže.

Nedavno objavljena sistematska analiza obolevanja i umiranja od karcinoma dojke koja je uključivala podatke registara za rak iz 187 zemalja (uključujući i Srbiju), pokazala je da učestalost bolesti na globalnom nivou kontinuirano raste već

30 godina i da taj porast iznosi 3,1% godišnje, dok mortalitet varira. Analiza kretanja incidencije karcinoma dojke u zapadnoevropskim zemljama pokazala je trendove dramatičnog porasta, posebno kod žena starijih od 50 godina, što se delom pripisuje češćem i ranijem otkrivanju bolesti, odnosno efektima organizovanog skrininga, ali i efektima demografske tranzicije, koji vode povećanju broja žena u riziku od bolesti. Kada je u pitanju mortalitet od karcinoma dojke, evidentan je trend opadanja u SAD i razvijenim zemljama. U Evropi, kretanje mortaliteta od karcinoma dojke poslednjih decenija ima različite tendencije, odnosno, kreće se od smanjenja za 30% u Engleskoj do povećanja od 25% u Estoniji. Osim kontinuirane u povećanju incidencije, naročito u starijim uzrasnim grupama, evidentan je i učinak skrininga u snižavanju mortaliteta od karcinoma dojke.

### **Ključne reference**

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

NASLEDNI KARCINOM DOJKE – Mirjana Branković-Magić

#### **PREGLED**

Dok se većina karcinoma dojke javlja slučajno kod žena bez pozitivne porodične istorije (sporadični kancer), između 5 i 10% od svih karcinoma dojke se povezuje sa mutacijama germinativnih ćelija u pojedinačnim visoko penetrabilnim BRCA1 i BRCA2 genima (nasledni kancer). Potomstvo nosilaca mutacije u BRCA1/2 genima ima 50% šanse da nasledi mutirani

genski alel od jednog od roditelja. Osim sporadičnog i naslednog karcinoma dojke, postoji i tzv familijarni kancer koji se opisuje sa najmanje 2 slučaja karcinoma dojke u široj porodici i zahvata oko 20% od svih slučajeva karcinoma dojke. Mutacije u BRCA1/2 genu, sem nasledne predispozicije za karcinom dojke, određuju i naslednu predispoziciju za nastanak karcinoma jajnika. U okviru BRCA1/2 vezanog naslednog kancerskog sindroma dojke moguća je pojava i drugih tumora kao što su karcinom prostate kod muškaraca, karcinom pankreasa, melanom. Oko 65% naslednog karcinoma dojke kod žena je povezano sa prisustvom mutacija u BRCA1/BRCA2 genima, dok je u porodicama sa nakupljanjem karcinoma dojke i jajnika preko 90% slučajeva povezano sa ovim mutacijama (1), što ukazuje na to da se ceo korpus nasledne predispozicije ne obuhvata BRCA1/2 testiranjem. Ne postoji grupisanje mutacija u određenim regionima BRCA1/2 gena, već se mutacije raspoređuju celom dužinom ovih gena. Do sada je otkriveno skoro 2000 mutacija u svakom od ovih gena. Nemaju sve mutacije podjednaki značaj u odnosu na rizik za nastanak karcinoma dojke i/ili jajnika – osim štetnih mutacija, u ovim genima je otkriven i veliki broj benignih polimorfizama (2).

#### ŽIVOTNI RIZIK ZA NASTANAK KANCERA KOD NOSILACA BRCA1/2 MUTACIJA (2,3)

- Rizik za oboljevanje od karcinoma dojke povezan sa pojavom mutacija u BRCA1/2 genu odnosi se samo na maligne tumore dojke epitelnog porekla.
- Identifikacija mutacija u BRCA1/2 genima se može koristiti samo za procenu rizika za nastanak bolesti, obzirom da ne moraju svi nosioci BRCA1/2 mutacija obavezno i da obole.
- Rizik za nastanak BRCA1/2 vezanog karcinoma dojke kod žena iznosi od 45 do 87% .
- BRCA1/2 zavisani karcinom dojke se javlja u mladjem životnom dobu - žene nosioci mutacija imaju 33 do 50% šanse da dobiju karcinom dojke pre 50-te godine života.
- Prisustvo BRCA1/2 mutacija povećava rizik za nastanak bilateralnog karcinoma dojke – za BRCA1 iznosi 64%, a za BRCA2 50% .
- Povećava se i živorni rizik za nastanak muškog karcinoma dojke – rizik vezan za BRCA2 mutacije iznosi 6.9%.

#### KAKO PREPOZNATI OSOBE POD RIZIKOM ZA NASLEDNU FORMU BOLESTI (4,5)

- Prisustvo oštećujućih mutacija u BRCA1/BRCA2 genima ukazuje na mogućnost oboljevanja zdravih osoba

Tabela 1. Kriterijumi za prepoznavanje osoba pod rizikom za BRCA zavisni karcinom dojke. U slučaju da je makar jedan od navedenih kriterijuma ispunjen, preporučuje da se pacijent uputi u Genetsko savetovalište za nasledni kancer.

1.	Pozitivna porodična istorija na karcinom dojke, posebno u mladjem životnom dobu (najmanje dva slučaja karcinoma dojke sa iste strane porodičnog stabla do 50-te godine života)
2.	Pojava karcinoma jajnika (sa pozitivnom porodičnom istorijom u odnosu na karcinom dojke ili karcinom jajnika)
3.	Pojava multiplih kancera kod iste bolesnice (karcinom dojke i karcinom jajnika)
4.	Bilateralni karcinom dojke (prvi otkriven pre 50-te godine života)
4.	Pojava karcinoma dojke kod mladih osoba (do 35 godine života)*, čak i bez pozitivne porodične istorije
6.	Pojava karcinoma dojke kod muškarca
7.	Srodstvo sa nosiocem BRCA1/2 mutacije
8.	Poreklo od Aškenazi Jevreja**

\* smatra se da 20-40% mladih osoba sa karcinomom dojke, a bez pozitivne porodične istorije, nosi BRCA1/2 mutacije

\*\* Aškenazi Jevreji predstavljaju populaciju pod rizikom za nasledni karcinom dojke, jer imaju veću učestalost BRCA1 i BRCA2 mutacija nego ostale etničke grupe

Potreba za genetskim testiranjem nasledne predispozicije za karcinom dojke i/ili jajnika prepoznata je u okviru programa „Srbija protiv raka“, 4. Prevencija, pod 4.6.2. Skrining učestalosti i spektra genskih alteracija koje dovode do nasledne predispozicije za kancer u

Republici Srbiji (korak 26). Ceo proces genetskog testiranja, kao i zbrinjavanje ispitanika sa BRCA1/2 mutacijama nije obuhvaćen zakonskim ili podzakonskim aktima Republike Srbije.

- Genetsko testiranje treba da se izvodi u visoko specijalizovanim ustanovama tercijarne zdravstvene zaštite od strane specijalno obučenog multidisciplinarnog tima.
- Osoba koja treba da se testira se obaveštava o ograničenjima i benefitima genetskog testiranja. Ona daje svoj pristanak za testiranje.
- U prvom koraku (pre-test intervju) se procenjuje rizik za nastanak naslednog kancera uz upotrebu analize rodoslova.
- Rodoslov, po pravilu, treba da sadrži podatke za 3 generacije u porodici i da obuhvata srodnike prvog, drugog i trećeg naslednog reda osobe koja se testira.
- Uz rodoslov se upotrebljava i neki od modela za procenu rizika da bismo odredili da li porodična istorija ukazuje na sporadični ili na nasledni kancer - granica za životni rizik koji se može smatrati visokim varira i najčešće se definiše kao rizik  $\geq 30\%$  što i mi preporučujemo.
- **Obzirom da se u ovom koraku procenjuje i verovatnoća pronalaženja BRCA1/2 mutacija kod osobe pod rizikom za nasledni kancer, preporuka je da se ova dva podatka kombinuju u donošenju odluke za sprovođenje genetskog testiranja.**
- BRCA1/2 testiranje se izvodi iz uzorka periferne krvi ispitanika.
- Mutacije u BRCA1/2 genu se detektuju metodom sekvenciranja (celi kodirajući region). Kao pre-test metoda primenjuje se HRM (High Resolution Melting). Veliki genski rearanžmani se detektuju MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) metodom.
- Rezultat laboratorijskog testiranja BRCA1/2 gena može biti *negativan* (odsustvo mutacija) i *pozitivan* (prisustvo štetnih mutacija).
- Odsustvo BRCA1/2 mutacija u porodici pod sumnjom za nasledni kancer, *nije pravi negativan rezultat*, jer može da postoji rizik vezan za mutacije u zasada nepoznatim genima.
- Ispitanici sa *negativnim* rezultatom iz porodica sa već opisanim štetnim BRCA mutacijama ne nose rizik za nastanak naslednog karcinoma dojke.
- Rezultat testiranja može biti i *neklasifikovana varijanta* čiji je uticaj na nastanak maligne bolesti nepoznat.
- Ispitanici čiji je rezultat testiranja *pozitivan na prisustvo štetnih mutacija* zahtevaju post-test savetovanje vezano za izbor metode za smanjenje rizika ili kliničkog praćenja i posledice po potomstvo koje implikuju testiranje krvnih srodnika.

#### PREPORUKE ZA PRAĆENJE ZDRAVIH OSOBA SA BRCA1/2 MUTACIJAMA (4,5)

- Samopregledi dojke počev od 18 godine života, jednom mesečno.
- Klinički pregledi dojke, počev od 25 godine života, dva puta godišnje
- Radiografski pregledi, od 25 godine života, uključujući i mamografiju jednom godišnje.

- Nema konsenzusa u odnosu na godine otpočinjanja pregleda dojki magnetnom rezonancom – npr od 25-te godine (NCCN preporuke) ili između 30 i 49- te godine života (NICE preporuke).
- Nosioci BRCA1/2 mutacija treba da se podvrgavaju i kliničkom praćenju za karcinom jajnika (žene) i karcinom prostate (muškarci).
- Za karcinom jajnika - ginekološki pregled sa transvaginalnim ultrazvukom i određivanjem CA-125 serumskog markera dva puta godišnje, iznad 35 godine života.
- Metode kliničkog praćenja ne smanjuju rizik od oboljevanja, već samo dozvoljavaju da se bolest otkrije u ranoj fazi, kada je izlečiva.

#### METODE ZA REDUKCIJU RIZIKA OD OBOLJEVANJA KOD ZDRAVIH OSOBA SA BRCA1/2 MUTACIJAMA (5,6,7)

- Promena načina života - adekvatan način ishrane, regulacija telesne težine, fizička aktivnosti i prestanak konzumiranja alkohola smanjuju rizik od oboljevanja.
- Smanjenje rizika primenom lekova koji se inače koriste u endokrinoj terapiji karcinoma dojke (tamoksifen, raloksifen, inhibitori aromataze) još uvek nije rutinsko.

#### *Hirurške metode za redukciju rizika*

- Bilateralna mastektomija redukuje rizik za nastanak karcinoma dojke za najmanje 90%.
- Bilateralno odstranjivanje jajnika, zajedno sa odstranjivanjem jajovoda, smanjuje rizik za nastanak karcinoma jajnika (oko 97%), kao i rizik za nastanak karcinoma dojke (redukcija rizika kod premenopauzних žena od preko 60%) – preporučuje se posle ranijeg završetka reproduktivnog ciklusa (35-ta godina života).
- Žene koje se podvrgavaju ovim metodama treba da budu upoznate sa svim alternativama u lečenju, rizicima i benefitima hirurgije za redukciju rizika, a u slučaju bilateralne mastektomije i sa mogućnostima rekonstrukcije dojki.

#### NOSIOCI BRCA1/2 MUTACIJA OBOLELI OD KARCINOMA DOJKE

- Oboleli od BRCA1/2 zavisnog karcinoma dojke leče u skladu sa klasičnim parametrima prognoze (TNM, gradus tumora, histologija, godine oboljevanja itd) i biomarkerima tumora (receptori za steroidne hormone i Her-2, Ki67 itd). Tumori sa BRCA1/2 mutacijom su osetljiviji na primenu derivata platine.

Na kraju, treba imati u vidu da se znanja iz oblasti molekularne genetike rapidno uvećavaju, kao i da nekada preliminarni podaci veoma brzo nalaze kliničku primenu. Zbog svega toga, u oblasti naslednog kancera je neophodna fleksibilnost pri primeni datih preporuka na individualne porodice pod rizikom za nasledni kancer.

#### LITERATURA

1. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-646.
2. Lindor MM, McMaster M, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; No 38
3. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history – a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5): 1117-1130.
4. Gadzicki D, Evans GD, Harris H et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer – comparison of guidelines and recommendations from UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet* 2011; 2:53-69.
5. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Genetic/Familial high risk assessment. Breast and Ovarian, NCCN.org, version 1.2012.
6. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1055-62.
7. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:80-87.

## ***KLINIČKI PREGLED DOJKI***

Prof Radan Džodić

Ass mr sci Ivan Marković

Dr Marko Buta

Pregledi pre otpočinjanja lečenja treba da omoguće procenu lokalne i regionalne proširenosti bolesti, procenu postojanja metastatske bolesti, prisustvo drugog primarnog tumora i procenu koji vid lečenja treba da se primeni.

Svaki klinički pregled podrazumeva dobro uzetu anamnezu i valjan fizikalni pregled.

Anamneza sadašnje bolesti uzima se hronolškim redom, od pojave prvih simptoma i znakova bolesti do pregleda. Ličnom i porodičnom anamnezom dobijamo podatke o faktorima rizika.

Fizikalni pregled bolesnika svučenog do pojasa treba obaviti u sedećem, odnosno stojećem položaju, sa spuštenim, a zatim i podignutim rukama, kao i u ležećem položaju. Razlog za klinički pregled može biti: poremećaj u razvoju, povreda, bol u dojci, zapaljenje, vlaženje iz bradavice, čvor u dojci, uvećanje limfnih nodusa pazušne jame, sistematski pregled. Pregledu treba da prethodi razgovor sa bolesnikom. Obaveštenja dobijena tokom razgovora su neophodna za postavljanje ispravne dijagnoze i procenu prognoze bolesti.

Pre pregleda je potrebno uzeti anamnezu o sadašnjoj bolesti, ličnu anamnezu, anamnezu menstruacionog ciklusa, i porodičnu anamnezu.

### **ANAMNEZA**

Uvek treba pitati za uzrast i bolesti ili operacije u toku života (lična anamneza). Posebno treba tražiti poznate faktore rizika za rak dojke:

a) genetske (nasledna opterećenost)

- postojanje zloćudnih tumora dojke u porodici po uzlaznoj i bočnoj liniji (majka, sestre, tetke, bake).

b) hormonske (rana menarha, kasna menopauza, neradjanje, kasni prvi porodjaj-posle tridesete godine, dugotrajna upotreba estrogenih hormona)

- uzrast u vreme dobijanja prve menstruacije, regularnost ciklusa,
- hormonski status, menopauza ili ne, datum menopauze;
- dan (period) menstrualnog ciklusa u vreme pregleda;
- postojanje premenstrualnog sindroma dojke (bol u dojka pred menstruaciju);

- prethodno uzimanje hormona u terapijske svrhe (kontracepcija da ili ne), priroda hormona (estrogeni, progestativi, androgeni) precizirati duzinu uzimanja i dozu lekova;
- broj trudnoća i godinu prvog porodjaja;

c) faktori okoline (način ishrane i dugotrajna izloženost stresu)

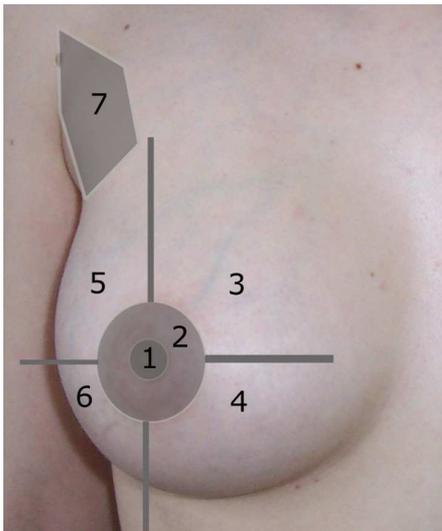
- česta i ekscesivna upotreba životinjskih masti u ishrani, gojaznost, strah
- Ukoliko postoji tumor u dojci, treba saznati vreme proteklo od otkrivanja do pregleda, kako bi se tačno odredilo eventualno uvećanje volumena tumora na osnovu iskaza bolesnika što može pomoći u dijagnostici brzine rasta tumora.

### ***PREGLED***

Pregled se obavlja inspekcijom i palpacijom.

Pregled bolesnice treba uraditi u sedećem odnosno uspravnom položaju sa rukama spuštenim uz telo i potom podignutim iznad glave i u ležećem položaju. Ležeći položaj omogućava da se tkivo dojke " razlije" preko zida grudnog kosa, visinski promer žljezdanog tkiva dojke se smanji što olakšava pregled, posebno kada su dojke voluminozne i/ili hipertrofične.

Dojka je zbog pedantnosti pregleda i potencijalnih patoloških stanja podeljena na sedam regija.



1. mamila
2. centralna zona
3. gornje unutrašnji kvadrant
4. donje unutrašnji kvadrant
5. gornje spoljašnji kvadrant
6. donje spoljašnji kvadrant
7. aksilarni produžetak

*Inspekcijom* se procenjuje asimetrija u veličini, izgledu i obliku dojke, izgled i venski crtež u koži, uvlačenje, zaravnjenost, namreškanoost, otok ili čvorići u koži dojke ili bradavice.

*Palpacija* podrazumeva pregled obe dojke, obe pazušne, natključne i potključne jame. Palpira se šakom položenom na dojku prema zidu grudnog koša. Sadržaj iz izvodnih kanalića istiskuje se pritiskom jagodice prsta na areolu i bradavicu i nanosi na predmetni staklo radi citološkog pregleda.



## **INSPEKCIJA**

### **Inspekcijom se traži:treba tražiti**

- simetrija u volumenu dojki, asimetrično, patološko ili diskretno uvećanje volumena jedne dojke, patološki venski crtež u koži jedne dojke,
- uvlačenje bradavice i/ili areole, što može biti sumnjiv znak; malinast izgled uz pojačano perutanje kože bradavice dojke što može uputiti na postojanja Morbus Paget.
- U nivou kože dojke izvan areole i bradavice: namreskanost, zaravnjenost, kožna jamica, koje se mogu pojačavati angazovanjem grudne fascije, odnosno podizanjem ruku ili pritiskom bokova šakama bolesnice. Ovi znaci ukazuju na zahvaćenost ligamentoznih pregrada između režnjeva dojke tumorom, odnosno na njegov infiltrativni rast.

Otok kože dojke sa izgledom kore pomorandže (p'eau d'orange), udružen sa ili bez rumenila ograničenog na deo dojke ili je zahvata u celini, upućuju na rak dojke u evolutivnoj fazi. Ovakav izgled dojke može postaviti diferencijalno dijagnostički problem sa zapaljenskim procesom dobroćudne prirode, najčešće bakterijske, posebno kod mladih žena ali onda nije praćen asimetričnim uvećanjem limfnih nodusa u pazušnoj jami.

Prisustvo čvorića u samoj koži i pokoži (kao znaka zahvaćenosti kože zloćudnim tumorom), ili satelitskih čvorića, retko je tokom prvog pregleda. Ranice, ulceracije kože koje su posledica razaranja kože malignim tumorom sreću se, najčešće, kod starijih osoba sa uznapredovalim rakom dojke tipa skirusa.

Na žalost, tokom prvog pregleda mogu se videti i veoma uznapredovale forme raka dojke sa velikim, inficiranim ranjavim površinama koje imaju težak zadah, kapilarno krvave ili pak iz patološki izmenjenih krvnih sudova uz uvećane limfne noduse u vratu i/ili udaljenim metastazama. Tada se konstatuje a ne dijagnostikuje proširena bolest sa malim šansama za produženje života bilo kojim vidom terapije.

## **PALPACIJA**

Palpaciju treba otpočeti posle informacije u kojoj dojci je bolesnica napipala eventualni tumor i to uvek od suprotne, uslovno zdrave dojke.

Treba je raditi šakom položenom na dojku prema zidu grudnog koša kako bi se imao osećaj trodimenzionalnosti koji se gubi pri pregledu vrhovima prstiju. Prvo treba odrediti konsistencija i homogenost žljezdanog tkiva dojke.

Palpacijom treba pregledati kompletnu mlečnu žlezdu ne zaboravljajući njen pazušni produžetak ni obod koji, posebno kod "evropskog" tipa dojke, može biti veoma širok.

Ukoliko se palpacijom pronadje jedan ili više tumora u dojci treba im precizirati:

- tačan položaj tumora u odnosu na areolu i kvadrant dojke kome pripadaju i pri tom odrediti udaljenost od areole ili bradavice, najbolje prema zamišljenoj kazaljki na satu a vrednosti izraziti u milimetrima ili centimetrima;
  - oblik (opisno i prepoznatljivo npr: ovalan, režnjevito, nepravilno)
  - veličinu, sve tri dimenzije, merenjem centimetrom, i notiranjem najvećih dijametara (širine, dužine i visine -poslednja aproksimativno);
  - konsistenciju (meko, elastično, tvrdo);
  - površinu i njenu homogenost;
  - odnos prema okolnom žljezdanom tkivu, (jasno ili nejasno razgraničen, utopljen ili urastao u okolno žljezdano tkivo);
  - odnos prema podlozi (pokretan u odnosu na grudnu fasciju ili urastao u fasciju ili grudne mišiće, odnosno fiksiran za zid grudnog kosa);
- 
- odnos prema površini, koži, koja može biti pokretna, nezahvaćena (pasivno povučena) ili prorasla tumorom (aktivno angažovana);
  - osetljivost (bezbolno/ bolno)
  - stanje regionalnih limfnih nodusa (pazušne jame obostrano, nadključne i podključne jame obostrano i hilus jetre).

Curenje iz bradavice dojke krvavog sadržaja bilo da je u pitanju sveža krv, delom hemolizovana, crvenobraon ili crna, (hemolizovana) ili pak bistre tečnosti do gustog,

obično zelenkastog sadržaja ispituje se pritiskom jagodice kažiprsta na areolu oko bradavice tako da se sadržaj iz ispunjenog kanalića istiskuje. Pri tom treba uzeti kap sadržaja na predmetno stakalce i pripremiti ga za citoloski pregled. Obično je moguće ukoliko postoji izraslina u kanaliću ili proširen kanalić isti ispalpirati pregledom izmzdju kažiprsta i palca.kažiprstom i palcem cele mammile. Ukoliko je sekrecija obilna, tj. kanalić dovoljno proširen indikovana je galaktografija ili snimanje kanalića ubrizgavanjem kontrasta u njega.

Prilikom pregleda pazušne jame njen omotač, fascija, treba da je opušten, odnosno grudna muskulatura opuštena, najbolje pridržavanjem podlaktice bolesnice suprotnom rukom lekara. Vrhovima prstiju treba ući prema podključnoj regiji u vrh pazušne jame i blagim pritiskom uz zid grudnog koša povuci limfne noduse nadole sve dok im to njihova peteljka dozvoljava tako da prsti prelaze preko limfnih nodusa. Ovim pregledom treba odrediti broj nodusa, njihov oblik, konsistenciju, veličinu, eventualno srastanje jednih uz druge ("paket") ili njihovu fiksiranost za zid grudnog koša ili grudne mišiće.

Pregled nadključnih jama se obavlja vrhovima prstiju, blagim pritiskom prema vratnim mišićima i iza ključne kosti.

Pregled podključnih jama se izvodi blagim pritiskom sa dve trećine prstiju ispod ključne kosti i preko gornje trećine velikog grudnog mišića (na taj način se mogu pronaći metastaze u limfnim nodusima između velikog i malog grudnog mišića.

Dok su palpabilni limfni nodusi u nadključnim jamama znak sigurnih metastaza i to udaljenih, dotle "normalan" izgled pazušnih limfnih nodusa nije garancija odsustva metastaza u njima.

Pregled suprotne dojke, na koju se bolesnica ne žali, jednako treba da bude pedantan jer se u suprotnoj dojci može pronaći novi tumor koji bolesnica nije primetila a mogao bi da bude zloćudan.

Pregled suprotne pazušne jame je neophodan zbog mogućih ukrštenih limfnih metastaze ili pak metastaza porekla karcinoma istostrane dojke koji bolesnica nije primetila.

Pregled hilusa jetre palpacijom, neophodan je, jer se limfnim putevima pored i duž arterije mamarije interne karcinom može proširiti u hilus jetre a da pri tom ne postoje hematogene metastaze.

Deformitet na spoju rebara i grudne kosti porekla uvećanih limfnih nodusa duž arterije mamarije interne je retkost ali i na njega treba misliti tokom pregleda.

Pažljiv pregled obe dojke, obe pazušne jame, obe nadključne i podključne jame i hilusa jetre je neophodan da bi se odredila lokoregionalna proširenost bolesti.

**Prof Dr Z.Milošević**  
**Doc Dr.D. Bogdanović**

## **IMIDŽING DOJKE I PERKUTANE INTERVENTNE PROCEDURE**

### **SADRŽAJ**

<b>UVOD</b> .....	17
<b>1. PALPABILNA PROMENA</b> .....	22
1.1. KLINIČKI BENIGNI TUMOR .....	23
1.2. KLINIČKI NEDOVOLJNO DEFINISAN TUMOR.....	24
1.3. TUMOR KLINIČKI SUSPEKTAN NA MALIGNITET .....	24
1.4. PALPABILNA ASIMETRIJA PARENHIMA I NODULARNOST PARENHIMA.....	25
1.5.LOKALNO UZNAPREDOVALI KARCINOM DOJKE.....	25
1.6. DALJE ISPITIVANJE DOJKE I AKSILE U SLUČAJU BIOPSIJOM DOKAZANOG KARCINOMA DOJKE.....	26
1.7. OSTALI RADIOLOŠKI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI ZA PRIKAZ PACIJENTA KONZILIJUMU ZA DOJKU .....	26
<b>2. POSEBNI SLUČAJEVI</b> .....	27
2.1. SEKRECIJA IZ BRADAVICE .....	27
2.2. MASTODINIJA.....	27.
2.3. PROMENE NA BRADAVICI/ MO PAGET.....	27

2.4. ZADEBLJANJE/RETRAKCIJA KOŽE.....	27
2.5. MUŠKA DOJKA.....	28
2.6. ŽENE U TOKU TRUDNOĆE I LAKTACIJE .....	28
2.7. TUMOR U DOJCI MOŽE DA NAPIPA SAMO PACIJENT, KLINIČKI PREGLED NORMALAN .....	28
<b>3. RADIOLOŠKE PERKUTANE METODE BIOPSIJE I OBELEŽAVANJA NEPALPABILNIH PROMENA U DOJCI</b> .....	29
3.1. Metode perkutane biopsije nepalpabilnih promena, vodjene imidžing metodama .....	29
3.1.1. Pregled perkutanih metoda biopsije po indikacijama.....	30
3.1.2. Vakuum asistirana biopsija (VAB).....	31
3.2. Metode perkutanog obeležavanja nepalpabilnih promena, vodjene imidžing metodama.....	32
<b>4. IMIDŽING METODE U POSTTERAPIJSKOM PRAĆENJU PACIJENTKINJA SA KARCINOMOM DOJKE.....</b>	32
<b>LITERATURA</b>	

## UVOD

Pre radioloških dijagnostičkih postupaka obavezan je klinički pregled dojki. Klinički pregled obavlja onkolog ili lekar druge specijalnosti koji je obučen za pregled dojki. Na osnovu kliničkog pregleda se vrši podela na:

- žene sa simptomima i znacima oboljenja dojki (»simptomatska« dojka)
- žene bez simptoma i znakova oboljenja dojki (»asimptomatska« dojka)

Radi komunikacije sa radiologom, klinički nalaz (K) u izveštaju onkologa ili lekara druge specijalnosti koji je obučen za pregled dojki treba da bude označen šifrom i to:

K1 = normalan klinički nalaz

K2 = klinički sigurno benigna promena

K3 = nedefinisan nalaz i/ili potrebna biopsija

K4 = suspektna maligna promena

K5 = tipična maligna promena

Radiološki dijagnostički postupci su određeni:

1. simptomima i znacima oboljenja dojki (simptomatska ili asimptomatska dojka)
2. životnom dobi žene

Radiološke metode oboljenja dojke su:

1. vizualizacione (imižing) metode
2. interventne metode obeležavanja ili biopsije nepalpabilne promene.

Vizualizacione (imižing) metode dojke su:

1. mamografija (Mamo)
2. ultrazvuk dojki (UZ)
3. magnetna rezonancija dojki (MRI)

i definišu se na osnovu BI-RADS kategorija.

<b>BI-RADS KATEGORIJE – MAMOGRAFIJA</b>	
BI-RADS 0	<p>Potrebna je dodatna evaluacija i/ili poredjenje sa starim mamografiskim nalazima, jer konačna procena na osnovu aktuelne, standardne mamografije nije moguća. Preporuke za dodatna snimanja uključuju sledeće: specijalne projekcije, snimke sa kompresijom, mamografija sa uvećanjem, pregled ultrazvukom. Kad god je moguće potrebna je komparacija sa starim mamografijama, a radiolog procenjuje kada je komparacija neophodna. Nije neophodna u slučajevima mamografski negativnog nalaza i visoke senzivnosti mamografije u lipomatoznoj dojci</p> <p>Kategorija 0 se obično koristi u mamografskom skriningu, mada ovde ne postoji konsenzus. U dijagnostičkoj mamografiji može da se koristi samo izuzetno.</p>
BI-RADS 1	<p>Negativan nalaz za malignitet. Ne vide se nikakve patološke promene koje treba komentarisati u nalazu. Dojke su simetrične gradje, ne vide se tumorske senke, poremećaji strukture ili suspektne kalcifikacije.</p>
BI-RADS 2	<p>Nalaz benigne promene. Označava uredan nalaz, ali se vide sigurno benigne promene. Odluka je radiologa da li će te benigne promene da pomene u nalazu ili ne. Tipične, sigurno benigne promene su tipične, benigne kalcifikacije (involutivni kalcifikovani fibroadenom, sekretorne, vaskularne, prstenaste kalcifikacije), tipične benigne promene koje sadrže mast (oleozne ciste, lipomi, galaktocele, heterogeni hamartomi, tipični intramamarni limfni čvorovi), zatim implantati i stacionarni ožiljci po tipu narušene arhitektonike na lokalizaciji prethodne operacije. Stoga, kategorije 1 i 2 isključuju mamografski suspektu malignu bolest, s tom razlikom da se kategorija 2 koristi kada se u nalazu opisuje jedna ili više tipičnih mamografskih benignih promena.</p>
BI-RADS 3	<p>Verovatno benigna promena, koja zahteva radiološko praćenje u kratkim intervalima. Ovde spadaju promene koje imaju rizik manji od 2% od maligniteta (na primer: nekalcifikovana oštro ograničena tumorska senka, fokalna asimetrija, grupacija kružnih i punktifornih kalcifikacija). Kod ove kategorije ne očekujemo promenu broja, veličine ili morfologije promene u narednom periodu, ali je preporuka da se stabilnost utvrdi kontrolnim mamografijama na 6 meseci u toku bar 2 godine, uz poredjenje, kada se može da potvrdi stabilnost, a time i definitivna benigna priroda promene. U slučaju promena osobina lezije u toku praćenja, indikovana je biopsija. Ne preporučuje se upotreba BI-RADS 3 kategorije u praćenju palpabilnih lezija, gde je pre indikovana biopsija. Biopsija je indikovana u slučaju mamografske BI-RADS 3 kategorije nepalpabilne lezije, ukoliko je to izričita želja pacijentkinje.</p>

BI-RADS 4 (A,B,C)	Promena niskog (BI-RADS 4A), umerenog (BI-RADS 4B) i srednjeg (BI-RADS 4C) rizika od maligniteta, potrebna biopsija. U ovoj kategoriji su promene koje nemaju tipične karakteristike maligniteta, ali se pretpostavlja veći maligni potencijal nego za lezije BI-RADS 3. Najveći broj preporuka za biopsiju je upravo u kategoriji BI-RADS 4. Podela na potkategorije (A, B, C) je radi boljeg kvantifikovanja rizika od maligne bolesti i lakše zajedničke odluke lekara i pacijentkinje o daljem postupku.
BI-RADS 5	Promena visokog rizika od maligniteta, potrebna biopsija. Rizik u ovoj grupi za maligne lezije je $\geq 95\%$ . Moderan onkološki pristup kod ovih lezija je prethodna perkutana biopsija radi planiranja daljeg lečenja. Za lezije u ovoj grupi alternativa je hirurški zahvat.
BI-RADS 6	Patohistološki verifikovana maligna promena.

#### BI-RADS KATEGORIJE – ULTRAZVUK DOJKI

BI-RADS 0	Potrebna je dodatna evaluacija. UZ dojki je često dopunski pregled posle drugih metoda, prvenstveno mamografije. Ali, ako je UZ dojki prva imidžing metoda, moguće je da se kategorija BI-RADS 0 iskoristi za indikovanje neke druge metode, koja će biti od konačnog, dijagnostičkog značaja. Na primer, ako pacijentkinja mlađja od 30 godina dolazi na UZ pregled dojki zbog palpabilne promene i nadju se UZ karakteristike suspektne na karcinom, indikovana je mamografija. U drugom slučaju, ukoliko je uradjena mamografija, a zatim UZ dojki, pa obe metode ne daju definitivni zaključak, indikovana je MRI dojki.
BI-RADS 1	Negativan nalaz. Ne vide se nikakve patološke promene koje treba komentarisati u nalazu. Dojke su simetrične gradje, ne vide se tumorske promene, poremećaji strukture ili suspektne kalcifikacije i zadebljanja. Korisno je UZ nalaz korelisati sa nalazom mamografije.
BI-RADS 2	Nalaz benigne promene (proste ciste, intramamarni limfni čvorovi, implanti, stacionarni ožiljci, stacionarni nepalpabilni solidni tumori sonografski benignih osobina).
BI-RADS 3	Verovatno benigna promena (rizik za karcinom $< 2\%$ ), preporučuju se kontrolni pregeledi u kraćem vremenskom periodu (nepalpabilni solidni tumori sonografski benignih osobina, asimptomatske komplikovane ciste, grupisane mikrociste).
BI-RADS 4	Suspektna promena sa niskim (A), umerenim (B) i srednjim (C) rizikom od maligniteta, zahteva biopsiju radi citološke ili patološke dijagnoze. U ovoj kategoriji je pretpostavljeni rizik za karcinom 3-94%. Primer je solidna promena

	koja ne zadovoljava UZ kriterijume za benignu promenu.
BI-RADS 5	Promena visokog rizika od maligniteta (rizik za karcinom >95%), zahteva biopsiju.
BI-RADS 6	Patohistološki potvrđena maligna promena.

<b>BI-RADS KATEGORIJE – MRI DOJKI</b>	
BI-RADS 0	Definitivna MRI procena nije moguća. Ova kategorija se primenjuje kada prikaz MRI nije tehnički zadovoljavajući ili kada nedostaju klinički podaci nužni za analizu nalaza MRI. Ako je nalaz MRI tehnički zadovoljavajućeg kvaliteta, nekada je potrebna dodatna mamografija ili ciljani pregled ultrazvukom da bi se potvrdile i dodatno analizirale osobine promene i uradila ciljana biopsija
BI-RADS 1	Negativan nalaz. Ne vide se područja patološke imbibicije kontrastom. Dojke su simetrične gradje, ne vide se tumorske promene ili poremećaj strukture.
BI-RADS 2	Nalaz benigne promene. Nalaz isključuje leziju koja je suspekt na karcinom dojke. U ovu grupu mogu da budu uključeni fibroadenomi koji se ne imbibiraju kontrastom, ciste, stari ožiljci koji se ne imbibiraju kontrastom, lezije koje sadrže masno tkivo (oleozne ciste, lipomi, galaktocele i hamartomi).
BI-RADS 3	Verovatno benigna promena, preporučuje se kontrolno snimanje u kraćem vremenskom periodu. Trenutno ova kategorija nije potpuno definisana u pogledu intervala između kontrolnih MRI pregleda i ukupnog vremena praćenja.
BI-RADS 4	Suspektna promena na malignitet, dovoljna da se preporuči biopsija.
BI-RADS 5	Promena visokog rizika od maligniteta, zahteva biopsiju.
BI-RADS 6	Patohistološki potvrđena maligna promena.

Prema tome, krajnji cilj imidžing metoda dojke je odluka o jednom od tri pristupa:

- a) biopsija (BI-RADS 4 i BI-RADS 5)
- b) praćenje u kraćim vremenskim intervalima (BI-RADS 3)
- c) preventivni pregledi u režimu za datu životnu dob (BI-RADS 1 i BI-RADS 2).

Radiološke imidžing i perkutane procedure treba da se sprovode isključivo ako postoje indikacije na osnovu kliničkog /radiološkog nalaza, uz precizno postavljanje indikacije za određeni vid imidžing ili interventne procedure.

Perkutane procedure vodjene imidžing metodama (stereotaksične, vodjene UZ ili MRI) su u celini u nadležnosti radiologa (postavljanje indikacija i izvodjenje procedura).

Radiološki dijagnostički postupci treba da:

1. pri jednom javljanju pacijenta obuhvate sve neophodne preglede radi odluke o pristupu (biopsija/praćenje/redovne kontrole)
2. budu sprovedeni unutar iste ustanove za sve raspoložive procedure u toj ustanovi
3. budu sprovedeni unutar perioda definisanog Evropskim standardima za skrining i dijagnostiku raka dojke
4. budu primenljivi, kao razvojni kontinuitet, u saglasnosti sa do sada donetim aktuelnim dokumentima u Srbiji

Predloženi algoritam radioloških metoda ima cilj da bude:

1. efikasan i racionalan
2. bezbedan i minimalno invazivan
3. svrsishodan i selektivan, bez procedura koje ne daju doprinos odluci, uključujući i nepotrebne kontrolne radiološke preglede.

Radi provere datih ciljeva, radiološki protokol podleže proveru godinu dana posle zvaničnog usvajanja i primene.

## 1. PALPABILNA PROMENA

1.1. KLINIČKI BENIGNI TUMOR (K2)*		
<b>Žene mlađe od 25 godina</b>  <b>Radiološka dijagnostika:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• samo ultrazvuk</li> <li>• mamografija izuzetno, na preporuku radiologa</li> </ul>	UZ BI-RADS 1 (normalan nalaz)	klinička kontrola za 3 meseca, u drugoj nedelji menstrualnog ciklusa
	UZ BI-RADS 2 (cista)**	FNA simptomatske ciste
	UZ BI-RADS 3 (solidni tu. benignih osobina)	ekscizija ako je tumor veći od 3 cm (razmotriti istu u slučaju manjih dimenzija tumora, ukoliko su dojke male), ako je tumor veličine 1 do 3 cm perkutana biopsija vodjena ultrazvukom, ako je tumor 1 cm ili manji, UZ praćenje u kraćem intervalu
	UZ BI-RADS 4,5 (tu. bez tipičnih benignih osobina)	perkutana biopsija vodjena ultrazvukom, mamografija na preporuku radiologa
<b>Žene od 25 do 39 godina</b>  <b>Radiološka dijagnostika:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primarno ultrazvuk,</li> <li>• mamografija u indikovanim slučajevima na osnovu kliničkog pregleda i UZ dojki</li> </ul> U slučaju klinički benignog tumora u ovoj dobnoj grupi mamografija nije indikovana. Skrining mamografija takodje nije indikovana (očekivana detekcija supkliničkog karcinoma dojke manja od 1:1000)	UZ BI-RADS 1 (normalan nalaz)	kliničko praćenje ili razmatranje indikacije za <i>freehand core needle</i> biopsiju
	UZ BI-RADS 2 (cista)**	FNA simptomatske ciste, eventualna klinička kontrola
	UZ BI-RADS 3*** (solidni tu. benignih osobina u UZ nalazu)	perkutana biopsija vodjena ultrazvukom ili ekscizija tumora ako je veći od 3 cm. Ako je tumor 1 cm ili manji, UZ praćenje u kraćem intervalu
	UZ BI-RADS 4,5 (tu. bez tipičnih benignih osobina)	perkutana biopsija vodjena ultrazvukom. Indikovana je mamografija pre biopsije a posle kliničkog i UZ pregleda
<b>Žene starije od 40 godina sa KLINIČKI BENIGNIM tumorom</b>	Mamo BI-RADS 1, UZ BI-RADS 1 (normalan nalaz)	kliničko praćenje ili razmatranje indikacije za <i>freehand core needle</i> biopsiju

<b>Radiološka dijagnostika:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primarno mamografija,</li> <li>• ultrazvuk u indikovanim slučajevima, na osnovu kliničkog pregleda i mamografije</li> </ul>	Mamo BI-RADS 1 ili 2, UZ BI-RADS 2 (cista)**	aspiracija simptomatske ciste, klinička kontrola posle aspiracije
	Mamo BI-RADS 3, UZ BI-RADS 3 (solidni tu. benignih osobina)	perkutana biopsija vodjena ultrazvukom ili ekscizija tumora ako je veći od 3 cm. Ako je tumor 1 cm ili manji, UZ praćenje u kraćem intervalu
	MamoBI-RADS 4 ili 5, UZ BI-RADS 4,5	biopsija vodjena ultrazvukom ili mamografijom

### 1.1.1. Dodatne napomene

#### 1.1.1.1. Klinički benigni tumor \*

- Ako je oleozna nekroza nalaz na mamografiji i UZ, te postoji jasna anamnestička veza sa prethodnom povredom dojke, biopsija nije indikovana.
- Promene koje kliničkim pregledom odgovaraju lipomu, masnoj komorici kao normalnoj histološkoj strukturi dojke ili promeni na koži nisu indikacija za radiološke metode i biopsiju.
- Ako UZ nalaz odgovara lipomu ili je normalan, nije indikovana biopsija.
- Ako postoje dokumentovani podaci o recidivnim cistama, a novoformirana palpabilna promena ima kliničke osobine ciste, racionalan pristup je FNA pri inicijalnom kliničkom pregledu, bez prethodnih radioloških dijagnostičkih metoda.
- U slučaju novoformirane, klinički benigne promene, sve žene starije od 40 godina podležu mamografskoj ekspiraciji, izuzev ako je prethodna mamografija radjena pre manje od godinu dana.
- Ako postoje multipli tumori i svi u UZ nalazu imaju istovetna, benigna svojstva, biopsiji podleže samo jedan tumor.

#### 1.1.1.2. Cista u ultrazvučnom nalazu\*\*

- Asimptomatske proste ciste: nije indikovana biopsija.
- Simptomatske proste ciste: indikovana FNA, izuzev ako pacijent odbija intervenciju.
- Citološka analiza sadržaja ciste i praćenje pacijenta nisu indikovani, izuzev u sledećim slučajevima:
  - rezidualna palpabilna promena kao sumnja da cista nije bila jedini uzrok palpabilne promene: indikovana klinička kontrola za 2-4 nedelje

- uniformno hemoragičan aspirisan sadržaj: indikovana citološka analiza i klinička kontrola sa nalazima za 2-4 nedelje
- Kompleksna cista u UZ nalazu (sinonimi: semisolidna promena, semicistična promena, intracistična proliferacija)
  - ako je solidna komponentna mala: eksciziona biopsija u uslovima dnevne bolnice
  - ako je solidna komponentna veća: *core needle* biopsija vodjena UZ
- Cista gušćeg sadržaja (sinonim: komplikovana cista): aspiracija iglom od 16 Gauge

**UZ dojki, Stavrosovi kriterijumi za benignu promenu u UZ nalazu \*\*\***

Odsustvo svih narednih 9 kriterijuma za potencijalno malignu promenu:

- spikulirana kontura
- mikrolobulirana kontura
- angulirana kontura
- lezija viša nego šira
- duktalna distribucija
- granajući tip lezije
- hipoehogena lezija
- akustična senka
- kalcifikacije

Pored odsustva svih 9 prethodno navedenih kriterijuma, prisustvo jednog od sledeća 3 kriterijuma:

- homogena ehogenost lezije
- ovalan oblik sa tankim, ehogenim haloom
- makrolobuliran oblik sa tankim, ehogenim haloom

<b>1.2. KLINIČKI NEDOVOLJNO DEFINISAN TUMOR (K3)</b>		
Odnosi se na palpabilnu, klinički nedovoljno definisanu promenu, verovatno benigne etiologije.		
<b>Žene mlađe od 39 godina</b>	1. UZ dojki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>freehand</i> biopsija ako je UZ nalaz normalan</li> <li>• UZ vodjena biopsija</li> </ul>
<b>Žene starije od 40 godina</b>	1. mamografija 2. UZ dojki	
<b>1.3. TUMOR KLINIČKI SUSPEKTAN NA MALIGNITET (K4, K5)</b>		
<b>Žene mlađe od 39 godina</b>	1. UZ dojki 2. mamografija posle konsultacije sa radiologom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>freehand</i> biopsija ukoliko je UZ nalaz normalan</li> <li>• UZ vodjena <i>core needle</i> biopsija ukoliko je promena detektabilna UZ pregledom</li> <li>• UZ pregled istostrane aksilarne jame kod svih žena sa tumorom klinički ili radiološki suspektnim na malignitet.</li> <li>• UZ vodjena FNA patološkog limfnog čvora ili <i>core needle</i> biopsija za veće limfne čvorove</li> <li>• izbor za biopsiju je limfni čvor koji morfološki najviše odstupa od normalne ehoanatomije</li> </ul>
<b>Žene starije od 40 godina</b>	1. mamografija 2. UZ dojki	

1.4. PALPABILNA ASIMETRIJA PARENHIMA I NODULARNOST PARENHIMA*	
Bilateralna i simetrična, klinički benigna rezistencija ili nodularnost parenhima	<ul style="list-style-type: none"> <li>nema indikacija za dijagnostičke postupke ili biopsiju</li> <li>ukoliko je žena životne dobi 40 godina ili veće, a preventivna mamografija nije radjena u poslednjih godinu dana, indikovana je mamografija</li> </ul>
Asimetrična, lokalizovana rezistencija ili nodularnost parenhima	<p><b>Žene životne dobi 39 godina i mlađe - indikovano inicijalno UZ pregled, ostali u zavisnosti od nalaza UZ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ako je UZ nalaz normalan, indikovana je mamografija. Ako je nalaz mamografije negativan, potrebno je načiniti MRI i zatim <i>core needle</i> biopsiju.</li> <li>ako je UZ nalaz lokalizovana patološka promena, dalji postupak u skladu sa ovim nalazom</li> </ul>
	<p><b>Žene životne dobi 40 godina ili veće – indikovana je mamografija i UZ pregled</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ako je mamografski i UZ nalaz negativan, indikovana je <i>core needle</i> biopsija sa mutliplim uzorcima.</li> <li>ako je mamografski i UZ nalaz lokalizovana patološka promena, dalji postupak je u skladu sa ovim nalazom</li> </ul>

\* **Napomena: FNA (citologija) ne može** da se koristi za palpabilnu asimetriju ili nodularnu rezistenciju u dojci, jer diferencijalna dijagnoza uključuje niskogradusni DCIS i invazivni lobularni karcinom, koji nose visok rizik za lažno negativne rezultate FNA. **Neophodna je *core needle* biopsija iglama od 14 Gauge.**

1.5. LOKALNO UZNAPREDOVALI KARCINOM DOJKE	
<p><b>Algoritam dijagnostičkih postupaka klinički manifestnog lokalno uznapreovalog karcinoma</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mamografija radi verifikovanja proširenosti primarnog tumora pre neoadjuvantne hemioterapije i detekcije eventualnih supkliničkih fokusa u drugoj dojci</li> <li>UZ dojki i regionalnih limfnih čvorova.</li> <li><i>Free hand core needle</i> biopsija radi PH nalaza, ER/PR/HER2 statusa</li> <li>MRI dojki radi praćenja efekta neoadjuvantne hemioterapije</li> </ul>

1.6. DALJE ISPITIVANJE DOJKE I AKSILE U SLUČAJU BIOPSIJOM DOKAZANOG KARCINOMA DOJKE	
Rutinske dijagnostičke metode su klinički pregled, mamografija i UZ. Ovde su date indikacije za posebne slučajeve daljeg ispitivanja dojke i aksile, posle biopsije i patohistološki dokazanog karcinoma dojke (BI-RADS 6).	
<b>MRI DOJKI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutinska primena MRI dojki se <b>ne</b> preporučuje kod biopsijom dokazanog: <ul style="list-style-type: none"> <li>–invazivnog karcinoma dojke</li> <li>–duktnog karcinoma in situ (DCIS)</li> </ul> </li> <li>• MRI dojki <b>je indikovna preoprativno</b> u sledećim slučajevima: <ul style="list-style-type: none"> <li>– razilaženje između veličine promene kliničkim nalazom i mamografijom ili ultrazvukom ili promena koja se ne vidi na mamografiji a planira se poštedna hirurgija</li> <li>– invazivni lobularni karcinom a planira se poštedna hirurgija</li> <li>– glandularna dojka bez mogućnosti procene proširenosti bolesti</li> </ul> </li> <li>• MRI dojki <b>je indikovana u slučaju neoadjuvantne hemioterapije</b> radi procene odgovora (pre hemioterapije, u sredini i na kraju neoadjuvantne hemioterapije) i planiranja daljeg lečenja</li> </ul>
<b>UZ AKSILE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svi pacijenti sa ranim invazivnim karcinomom</li> <li>• U slučaju detekcije patološkog limfnog čvora predlaže se iglena biopsija vodjena ultrazvukom</li> </ul>

1.7. OSTALI RADIOLOŠKI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI ZA PRIKAZ PACIJENTA KONZILIJUMU ZA DOJKU	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendgenografija pluća iz dva pravca</li> <li>• UZ abdomena</li> </ul>	Sve žene
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scintigrafija skeleta i randgenografija koštanog sistema</li> </ul>	<p>Tumor bilo koje veličine koji zahvata kožu ili zid grudnog koša ili fiksirani metastatski limfni čvorovi u ipsilateralnoj aksilarnoj jami ili u limfnim čvorovima lanca a. mammae interna</p> <p>Postoperativno, u slučaju tumora manjeg od 5 cm, ukoliko su patohistološki verifikovane metastaze u više od 3 aksilarna limfna čvora</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT ili MRI</li> </ul>	Definisanje udaljenih metastaza sa nedovoljno jasnim nalazima prethodnih metoda

## 2. POSEBNI SLUČAJEVI

2.1. SEKRECIJA IZ BRADAVICE	
<b>Sekrecija iz više kanalića ili bistra sekrecija iz jednog kanalića</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nema indikacija za radiološku dijagnostiku ili citološku analizu sekreta</li> <li>žene životne dobi 40 godina ili više, a preventivna mamografija nije radjena u posljednjih godinu dana, indikovana je mamografija</li> </ul>
<b>Spontana sekrecija iz jednog kanalića</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obavezna citološka analiza sekreta, bez obzira na životnu dob</li> <li>žene koje imaju 39 godina i mlađe – UZ u zavisnosti od citološkog nalaza</li> <li>žene koje imaju 40 ili više godina – obavezna mamografija i ultrazvuk</li> <li>hemoragična sekrecija iz jednog kanalića, bez obzira na godine – obavezna mamografija i ultrazvuk</li> </ul>

2.2. MASTODINIJA	
<b>Normalan klinički nalaz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>žene životne dobi 39 godina ili mlađe – nema indikacija za radiološku dijagnostiku</li> <li>žene životne dobi 40 godina ili starije, a preventivna mamografija nije radjena u posljednjih godinu dana, indikovana mamografija</li> </ul>
<b>Bol lokalizovan na mestu tumora ili palpabilne rezistencije</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>postupak kao kod lokalizovane palpabilne rezistencije ili tumora u dojci</li> </ul>

2.3. PROMENE NA BRADAVICI/ MO PAGET	
<b>Sumnja na Mo Paget na osnovu kliničkog nalaza, žene životne dobi 35 godina ili više</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mamografija</li> <li>zatim <i>punch</i> biopsija mamile</li> <li>UZ dojki je indikovana posle mamografije</li> </ul>

2.4. ZADEBLJANJE/RETRAKCIJA KOŽE	
<b>Mamografija i UZ, dalji pristup u zavisnosti od ovih nalaza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mamografija i UZ – BI-RADS ili BI-RADS 2, indikovana MRI dojki</li> <li>mamografija, UZ i MRI – BI-RADS 1 ili BI-RADS2 indikovana</li> <li>kontrolni klinički pregled za 3 meseca</li> </ul>

2.5. MUŠKA DOJKA	
Većina muškaraca sa problemima od strane dojki nema indikacije za radiološki pregled dojki. UZ dojki i <i>core needle</i> biopsija su indikovani jedino ako postoji klinički suspektan tumor u dojci.	
<b>Obostrana ginekomastija, adipozomastija i unilateralna ginekomastija kod muškaraca mlađih od 40 godina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nema indikacija za radiološku dijagnostiku i biopsiju</li> </ul>
<b>Unilateralna ginekomastija kod muškaraca životne dobi 40 godina ili veće</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UZ dojki</li> <li>nalaz UZ BI-RADS 3, 4 ili 5 – indikovana perkutana biopsija</li> </ul>

2.6. ŽENE U TOKU TRUDNOĆE I LAKTACIJE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinički pregled i UZ dojki su osnovni vidovi pregleda.</li> <li>Sve žene sa tumorom u dojci koje dolaze na radiološki pregled dojki moraju da imaju prethodni pregled <i>hirurga onkologa</i>.</li> </ul>	
<b>Tumor u dojci, koji klinički ne odgovara laktacionoj cisti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukoliko je UZ nalaz normalan (BI-RADS 1), indikacija za <i>core needle</i> biopsiju mora da ima niži prag nego za opštu populaciju žena, uz uzimanje više uzoraka</li> <li>Patologu mora obavezno da se naglasi da je žena trudna ili u laktaciji</li> <li>Ukoliko je patohistološki nalaz normalna dojka laktacionog tipa, ponavlja se klinički pregled za 4 do 5 nedelja i ako kliničkim pregledom i dalje postoji tumor, ponavlja se <i>core needle</i> biopsija</li> <li>Ukoliko je nalaz ponovo negativan, indikovana je hirurška biopsija palpabilne promene.</li> </ul>

2.7. TUMOR U DOJCI MOŽE DA NAPIPA SAMO PACIJENT, KLINIČKI PREGLED NORMALAN (K1)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ako pacijent precizno lokalizuje promenu, a klinički nalaz je normalan, UZ dojki je indikovano ukoliko pacijent ne može da se razuveri normalnim kliničkim nalazom.</li> <li>Ukoliko je UZ pregled BI-RADS1, dalji postupak nije potreban.</li> <li>Ukoliko se UZ pregledom izdvaja patološka promena, dalji pristup je kao kod palpabilnog tumora te vrste za datu životnu dob.</li> <li>Ukoliko pacijent ne može da pronadje i lokalizuje promenu u dojci i klinički nalaz je normalan, radiološka dijagnostika nije potrebna.</li> <li>Ukoliko je žena životne dobi 40 godina ili veće, a skrining mamografija nije radjena u poslednjih godinu dana, mamografija je indikovana bez obzira na klinički i UZ nalaz.</li> </ul>	

### 3. RADIOLOŠKE PERKUTANE METODE BIOPSIJE I OBELEŽAVANJA NEPALPABILNIH PROMENA U DOJCI

Radiološke perkutane procedure treba da se sprovode isključivo ako postoje indikacije na osnovu kliničkog (nepalpabilna promena) i radiološkog nalaza (BI-RADS 3-5), uz precizno postavljanje indikacije za određeni vid interventne procedure.

Perkutane procedure vodjene imidžing metodama (stereotaksične, vodjene UZ ili MRI) su u celini u nadležnosti radiologa (postavljanje indikacija i izvođenje procedura).

Perkutane procedure vodjene imidžing metodama su:

- biopsija nepalpabilne promene
- obeležavanje nepalpabilne promene

Ustanova u kojoj se ove procedure sprovode treba da ima sledeće službe: radiologija, hirurgija sa anestezijom, patologija.

#### **Metode perkutane biopsije nepalpabilnih promena, vodjene imidžing metodama**

Rutinske metode perkutane biopsije dojke su:

- Biopsija tankom iglom (FNA, *Fine needle aspiration*)
- Biopsija širokom iglom (CNB, *Core needle biopsy*)
- Vakuum asistirana biopsija (VAB, *Vacuum assisted biopsy*)

Perkutane metode biopsije dojke nepalpabilnih promena mogu da budu vodjene sledećim imidžing metodama:

- UZ (najpovoljnija, zbog lakog ovladavanja tehnikom i cene koštanja)
- stereotaksične (mamografska detekcija i lokalizacija lezije)
- MRI (ako je lezija detektibilna isključivo magnetnom rezonancijom dojke i ne može da se „second-look” UZ pregledom detektuje i prevede u biopsiju vodjenu UZ).

Izbor metode zavisi od rizika za malignitet promene u dojci, procenjenog kliničkim i/ili radiološkim kriterijumima (K1- K5; BI-RADS 1 - 5).

### **Pregled perkutanih metoda biopsije po indikacijama**

- Ciste – ukoliko postoji klinička indikacija podležu FNA i citološkoj analizi aspirata.
- Aksilarna limfadenopatija – FNA je metoda izbora. CNB je primarna tehnika biopsije aksilarnih limfnih čvorova kod većih dimenzija limfnog čvora i posle nedefinisanog ili neodgovarajućeg nalaza FNA u odnosu na kliničku sliku.
- K3-5 kliničke patološke promene sa BI-RADS 1 i 2 nalazom imidžing metoda – CNB je metoda izbora. FNA nije indikovana u ovim slučajevima, zbog značajne zastupljenosti DCIS i lobularnog karcinoma u ovoj grupi pacijenata, a senzitivnost FNA u ove dve grupe patoloških promena je niska. Klinički benigne promene (K2) sa BI-RADS 1 i 2 nalazom imidžing metoda nisu indikacija za bilo koji vid perkutane biopsije.
- UZ BI-RADS 2 patološke promene – indikovana je FNA ili CNB. Ponovno uzimanje uzoraka iz ovih promena posle FNA, a zbog inicijalnog citološkog nalaza C1, C3 ili C4, treba da bude CNB ili VAB.
- UZ BI-RADS 3-5 i Mamo BI-RADS 3-5 promene – indikovana je prvenstveno CNB, koja ima prednost u odnosu na FNA. Za stereotaksične procedure koristi se CNB i VAB. Stereotaksična vakuum asistirana biopsija (SVAB) je indikovana prvenstveno u slučaju manje grupacije kalcifikacija (Mamo BI-RADS3-5 kategorija), a zatim za fokuse narušene arhitektonike.

KATEGORIJA	PERKUTANA PROCEDURA		
	FNA	CNB	VAB
K2 -5, BI-RADS 1 (UZ, Mamo, MRI)	x	✓	x
UZ BI-RADS2 / Mamo BI-RADS2	✓	✓	x
UZ BI-RADS3-5 / Mamo BI-RADS3-5	x	✓	✓
C1, C3, C4 posle FNA za indikacije navedene u prethodnom tekstu	x	✓	✓
C5 posle FNA za kategorije K2 i UZ/Mamo BI-RADS2	x	✓	✓
Limfadenopatija (UZ BI-RADS3-5)	✓	✓	x

### **Vakuum asistirana biopsija (VAB)**

Vakuum asistirana biopsija (VAB) je radiološka interventna perkutana procedura biopsije nepalpabilne promene iglama od 11 Gauge ili 9 Gauge. Vodjena je sledećim imidžing metodama:

- mamografijom – stereotaksična vakuum asistirana biopsija (SVAB)
- ultrazvukom – ultrazvučna vakuum asistirana viopsija (UZVAB)
- MRI dojki – (MRVAB) koja se najredje primenjuje s obzirom na složenost procedure i to isključivo kod mamografijom i UZ nedetektabilnih lezija u dojci

Svaki pacijent kome radiolog postavi indikaciju za vakuum asistiranu biopsiju (VAB) analizira se na multidisciplinarnom konzilijumu i mora da bude prikazan radiologu koji se bavi interventnim procedurama dojke, radi procene dostupnosti lezije. Izbor imidžing metode za vodjenje VAB je u isključivoj nadležnosti radiologa koji rutinski izvodi obe metode. Takodje se vrši analiza metode izbora u odnosu na hiruršku biopsiju. Pacijentu se objašnjavaju prednosti i kontraindikacije. Posle VAB pacijent se ponovo prikazuje konzilijumu sa konačnim PH nalazom.

Indikacije su:

- mikrokalcifikacije (Mamo BI-RADS 3, 4, 5) – metoda izbora je SVAB
- male promene (<1,5 cm) nepogodne za CNB, kategorija Mamo ili UZ BI-RADS 3, 4, 5 (tumorske promene, narušena arhitektonika ili fokalna asimetrija) – ukoliko su detektabilne UZ pregledom UZVAB, u suprotnom SVAB.

Kontraindikacije:

- Lokalizacija lezije – relativna kontraindikacija
  - retroareolarna promena kod mlađjih žena (rizik od fibroznih promena retroareolarnih duktusa i problema sa dojenjem)
  - supkutane ili prepektoralne lezije
- Oboljenja sa poremećajem hemostaze
- Fobija od igle – relativna kontraindikacija

Komplikacije:

- hematoma (neposredno posle procedure ili odložen - unutar 48 sati)
- krvavljenje (unutar 48 sati)
- ožiljak

Kontrolna mamografija i/ili UZ pregled dojki se sprovodi posle 14 dana i godinu dana od intervencije, a dalji režim kontrola zavisi od inicijalnog patohistološkog nalaza i sprovedenog lečenja.

### 3.2. Metode perkutanog obeležavanja nepalpabilnih promena, vodjene imidžing metodama

Osnovni cilj perkutanog obeležavanja nepalpabilne promene je tačnost otvorene biopsije koja sledi posle obeležavanja. Indikacija za perkutano obeležavanje je: a) klinički negativan nalaz, b) radiološki nalaz BI-RADS 3 do 5 i c) citološki i/ili patohistološki suspektan nalaz.

Obeležavanje se vrši pod kontrolom sledećih metoda:

- mamografija (stereotaksično obeležavanje)
- UZ dojki
- MRI dojki (najredje zbog složenosti izvodjenja i isključivo za lezije koje su detektabilne samo MRI pregledom)

Prema materijalu koji se koristi za obeležavanje tehnike su:

- obeležavanje žicom, *Wire Guided Localization (WGL)* - najzastupljenija metoda lokalizacije nepalpabilnih lezija. Nedostaci metode su: teže tehničko izvodjenje posebno u denznoj dojci, mogućnost migracije žice ili teža repozicija žice fiksirane u tkivu, metoda je nekomforna za pacijentkinju.
  - obeležavanje <sup>99m</sup>Tc-nanokoloidom, *Radio Occult Lesion Localization (ROLL)* –novija metoda peritumorske aplikacije radiofarmaka. Upotrebom gama sonde dobija se lokalizacija: a) primarne lezije u dojci i b) *sentinel* limfnog čvora.
    - obeležavanje Black carbon-om, *Tattooing Localization*, obično vodjena UZ.

### 4. IMIDŽING METODE U POSTTERAPIJSKOM PRAĆENJU PACIJENTKINJA SA KARCINOMOM DOJKE

- Pacijentkinjama sa patohistološki *ex tempore* dokazanim DCIS i mamografski vizualizovanim mikrokalcifikacijama neophodno je načiniti specimen mamografiju radi evaluacije mikrokalcifikacija i u komunikaciji sa patologom neophodna je analiza margina.
- Pacijentkinje sa patohistološki verifikovanim DCIS, a mamografski demonstriranim sa mikrokalcifikacijama potrebno je načiniti postoperativni unilateralni mamogram, pre zračenja, u momentu kada to operativno polje (zbog kompresije) dozvoljava
  - Godišnja mamografija svih tretiranih pacijentkinja i to obe dojke u obe ravni (MLO i CC).
- Ultrazvučni pregled opciono kao prateći kod mamografskog nalaza ili kao samostalna metoda u kraćim vremenskim intervalima (6 meseci) kod mlađih pacijentkinja sa indiferentnim nalazom (BI-RADS 3).
  - MRI dojki kod pacijentkinja sa suspektnim mamografskim/UZ nalazom u bilo kojem vremenskom periodu u odnosu na operativni i zračni period.
  - MRI dojki kod pacijentkinja sa inkonkluzivnim mamografskim/UZ nalazom (denzna dojka, izrazito postiradijaciono izmenjena dojka, ekstenzivan ožiljak)
  - MRI dojki kod pacijentkinja koje imaju G3 patohistološki nalaz i limfonodalni status sa više od 6 pozitivnih limfnih čvorova, bez obzira na nalaz mamografije/UZ.

# **PATOHISTOLOŠKI PROTOKOL (VODIČ) ZA TUMORE DOJKE**

**U izradi patohistološkog protokola za tumore dojke učestvovali:**

*1. Dr Sci med dr Zorka Milovanović, Direktor Službe patologije i citologije IORS-a,  
Beograd.*

*2. Prof. dr Maja Jovičić-Milentijević, Medicinski fakultet, Patologija Kliničkog Centra,  
Niš*

## UVOD

S obzirom na značaj patohistološke dijagnostike kao definitivne dijagnoze benignih i malignih bolesti dojke, javlja se potreba za definisanjem svih neophodnih patohistoloških parametara, potreba za standardizacijom podataka za svakog pacijenta pojedinačno, uz korišćenje iste terminologije i istih dijagnostičkih kriterijuma.

### I: MAKROSKOPSKI PREPARAT DOJKE

Ime i prezime, datum rođenja                      Datu prijema materijala                      Ph broj

Radiološki podaci o leziji:    Spesimen radiografija:    Ne    Da

Radiološke promene prisutne: Ne    Da

Neodređeno

Radiološka lezija:

-Stelatna

-Ograničena

-Izmenjen parenhim

-Kalcifikati : benigni, maligni, odsutni

-Drugo

Dojka:   Leva   Desna

Tip uzorka:   Preoperativna dijagnostička iglena biopsija

Eksciziona biopsija nepalpabilne lezije

Eksciziona biopsija palpabilne lezije

Široka ekscizija promene

Prosta mastektomija

Subkutana mastektomija

Radikalna mastektomija

Reekscizija

Hirurški materijal nakon terapije

Drugo

Težina uzorka: ( ... g )

Koža: ( .... x .... mm)

Bradavica: Normalna, Izmenjena, Odsutna

Dimenzije materijala: ( ..... x .... x .... mm)

Dimenzije lezije (tumora): ( .... x .... x.... mm)

Lokalizacija lezije:   GSK   GUK   DSK   DUK   RM

Udaljenost lezije do najbliže resekcijske ivice: (.... mm)

Aksilarni limfni čvorovi: Nisu dostavljeni  
Sentinel čvorovi (broj)\*  
Čvorovi aksilarne regije (broj)  
Kompletna aksilarna regija (broj)

Čvorovi drugih regija (navesti): Broj ( )

KOMENTAR

Datum izveštaja

Patolog

*\*Uzimanje sentinel čvorova po posebnom protokolu.*

## II: OBAVEZNI PARAMETRI ZA INVAZIVNI KARCINOM DOJKE

Veličina invazivnog karcinoma: (mm) (najveća dimenzija tumora)

Veličina celokupnog tumora (DCIS + invazivni) (mm) (invazivni+okolni DCIS, ukoliko se DCIS širi >1mm van invazivne komponente)

Histološki tip: Duktalni (NST)

Čist, poseban tip (90% čini dominantna-specifična komponenta)

Mešani tumorski tip (50-90% čini dominantna-specifična komponenta)

Drugi maligni tip tumora (navesti)

Posebni (specijalni) tipovi karcinoma: Lobularni (klasični, solidni, alveolarni, tubulolobularni, pleomorfni, mešani)

Tubularni

Kribriformni

Papilarni,

Muciniozni

Medularni/Atipični m.

Metaplastični

Drugi (navesti)

A. Histološki gadjus: Score 1: >75% glandularnih struktura

Score 2: 10% -75% glandularnih struktura

Score 3: <10% glandularnig struktura

B. Nuklearni pleomorfizam/atipija: Score 1: Jedra blago uvećana, minorne varijacije oblika, veličine i izgleda hromatina.

Score 2: Jedra umerno povećana, često vezikularna, nukleolusi vidljivi.

Score 3: Znatno povećana jedra, često vezikularna; prominentni nukleolusi, dominacija atipije nije neophodna.

\*\*C. Mitoze: Mitoze na 10 uzastopnih polja velikog uveličanja (HPF, TABELA 1).

NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX (A+B+C, opseg od 3 - 9):

Total Score: 3, 4, ili 5 = Gradus I

Total Score: 6 ili 7 = Gradus II

Total Score: 8 ili 9 = Gradus III

Vaskularna invazija: Ne Da

Širenje tumora: Lokalizovano Multipli invazivni fokusi

Invazivni tumor infiltriše ivice: Ne Da

Najbliža ivica(e) resekcije u odnosu na invazivni tumor: .... mm

Udruženi DCIS: Ne Minimalni (udaljenost <1mm) Ekstenzivni

DCIS tip: Solidni, Kribriformni, Komedo, Mikropapilarni, Papilarni, Drugi (Clinging, Apokrini, Signet ring cell, Low- grade endocrine).

DCIS Gr: I II III Nije moguća procena

Kalcifikati u invazivnom tumoru (ili u DCIS): Ne Da

Aksilarni limfni čvorovi - prisutni: Ne Da: Ukupan broj ( ) Broj pozitivnih ( )

Metastaze: Metastaze (>2mm)

Mikrometastaze ( $\leq 2$ mm do  $>0,2$ mm)

Izolovane tumorske ćelije ( $\leq 0,2$ mm)

Ekstranodalna ekstenzija: Ne Da: Minimalno širenje (<1mm od kapsule)

Ekstenzivno širenje

Limfni čvorovi drugih regija (navesti): Ne Da: Ukupan Broj ( ) Broj pozitivnih ( )

ER status: Skor ( ) Pozitivan Negtivan Nije procenjen

PR status: Skor ( ) Pozitivan Negtivan Nije procenjen

HER2 status: Skor ( ) Pozitivan Negtivan Nije procenjen

CISH/FISH

Ki 67: Nizak:  $\leq 15\%$  Intermedijarni: 16% - 30% Visok:  $>30\%$

Regresioni status (procena odgovora primarnog tumora na HT):

1. Kompletan odgovor (pCR)
2. Približno kompletan odgovor (pNCR)
3. Parcijalni odgovor (pPR)
4. Nema odgovora (pNC)

## KOMENTAR

pTNM

SNOMED

Datum izveštaja

Patolog

**III: OBAVEZNI PARAMETRI ZA DCIS**Veličina DCIS-a u maksimalnoj dimenziji: (... mm)

DCIS tip: Solidni, Kribriformni, Komedo, Mikropapilarni, Papilarni, Drugi  
(Clinging, Apokrini, Signet ring cell, Low- grade endocrine).

DCIS Gr: I II III Nije moguća procena

DCIS sa nekrozom: Ne Da

Kalcifikati: Ne Da

Mikroinvazija (<1mm): Ne Da

Paget-ova bolest: Ne Da

LIN (atipična lobularna hiperplazija/LCIS): Ne Da

DCIS zahvata ivice resekcije: Ne Da

Limfni čvorovi analizirani: Da: Ne

Broj analiziranih

čvorova

Broj zahvaćenih

čvorova

KOMENTAR

pTNM

SNOMED

Datum izveštaja

Patolog

## **IV: BENIGNE LEZIJE**

Normalno tkivo dojke

Radial scar / kompleksna sklerozirajuća lezija

Mastitis / duktektazije

Fibroadenom

Fibrocistična bolest

Solitarna cista

Papilom / multipli papilomi

“Columnar cell” lezija

Druge benigne lezije: Navesti

Epitelna hiperplazija: Nije prisutna  
Prisutna – bez atipije  
Atipična duktalna hiperplazija (DIN)  
Atipična lobularna hiperplazija (LIN)

KOMENTAR

SNOMED

Datum izveštaja

Patolog

## **V: OBAVEZNI PARAMETRI ZA COR BIOPSIJE**

Ime i prezime, datum rođenja

Ph broj

Dojka: Leva Desna

Kvadrant: GSK GUK DSK DUK RM

Lokalizaciona tehnika: Palpacija

Vodjena UZ

Vodjena X- zracima

Stereotaksa

Broj korova : (.....)

Prisustvo kalcifikata na radiografiji: Ne Da

Kalcifikati na histologiji: Prisutni: U benignoj leziji, U malignoj leziji

Odsutni

Mogućnosti: B1. Neadekvatan uzorak / Normalno tkivo

B2. Benigno

B3. Lezija neodređenog malignog potencijala

B4. Suspektan malignitet

B5. Maligno: a) In situ

b) Invazivni karcinom

c) Invazija se ne može proceniti

d) Drugi tip maligniteta

## MOGUĆI SLEDEĆI PODACI:

ZA BENIGNE LEZIJE: Kompleksna sklerozirajuća lezija / Radial scar  
Periduktalni mastitis / duktektazije  
Sklerozirajuća adenoza  
Fibroadenom  
Fibrocistična bolest  
Papilomi (solitarni / multipli)  
Columnar cell – promena  
Solitarna cista  
Drugo (navesti)

ZA EPITELNU PROLIFERACIJU: Nije prisutna  
Prisutna, bez atipije  
Prisutna sa atipijom (duktalna - DIN)  
Prisutna sa atipijom (lobularna - LIN)

ZA MALIGNNE LEZIJE: DCIS  
 LCIS  
 Invazivni karcinom

DCIS gradus: I II III Ne može se proceniti

DCIS tip: Solidni, Kribriformni, Komedo, Mikropapilarni, Papilarni, Apokrini, “Flet”, Drugi (Clinging, Apokrini, Signet ring cell, Low- grade endocrine).

Histološki tip: Duktalni (NST)

Čist specifičan tip karcinoma (90% čini specifična komponenta)

Mešani tumorski tipovi (50-90% specifična komponenta)

Drugi maligni tip (navesti)

Tipovi: Tubularni, Lobularni, Mucinozni, Medularni/Atipični medularni, Drugi

Gradus invazivnog tumora: I, II, III, Nije moguće proceniti

ER status: Skor ( ) Pozitivan Negtivan Nije procenjen

PR status: Skor ( ) Pozitivan Negtivan Nije procenjen

HER2 status: Skor ( ) Pozitivan Negtivan Nije procenjen

## KOMENTAR

Datum izveštaja

Patolog

**VI: INTRAOPERATIVNA DIJAGNOSTIKA (Ex tempore):**

- Izvodjenje Ex tempore dijagnostike treba da bude što redje zastupljeno, s obzirom na dostupnost preoperativnih dijagnostičkih procedura (iglena biopsija ili citološki pregled aspiriranog materijala).
- Patolog je u obavezi da odbije zahtev za ex tempore dijagnostiku u svim slučajevima kada proceni da bi zamrznuti tkivni preseci mogli kompromitovati pregled definitivnih tkivnih preseka, a što podrazumeva sve lezije manje od 10mm u promeru, sve nepalpabilne lezije kao i one sa mikrokalcfikatima.

**\*VI: PROCESIRANJE I DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ SENTINEL LIMFNIH NODUSA (SLN)**

Osnovni kriterijumi za analizu sentinel limfnih nodusa (SLN) koji prema trenutnim potrebama zadovoljavaju minimum standarda, podrazumevaju:

- a) svi dostavljeni SLN obrađuju se i analiziraju posebno;
- b) debljina preseka svežih SLN zavisi od veličine nodusa (veći ili manji od 4mm);

c) standardizovan patohistološki izveštaj.

Neophodno je da se u laboratoriji odredi posebna prostorija za odlaganje uzoraka. Dostavljeni materijal se fiksira najmanje 24h, nakon čega se obrađuje na standardan način.

- SLN manji od 4mm potrebno je preseći na polovinu (pod pravim uglom u odnosu na dužu osovinu limfnog nodusa) i obe polovine zajedno ukalupiti.

-SLN veći od 4mm seku se u intervalima od 2mm (normalno u odnosu na dužu osovinu limfnog nodusa) i svi fragmenti se zajedno stavljaju u jedan ili dva kalupa.

-SLN veći od 5mm seku se u intervalima od 3mm i raspoređuju u dva ili više kalupa.

SLN sa makrometastazom ne zahteva poseban tretman.

Ukoliko su prisutne manje grupe tumorskih ćelija ili suspektne ćelije, neophodni su dodatni serijski preseći i/ili primena imunohistohemijske metode bojenja da bi se utvrdila priroda i veličina nađenih depozita.

SLN sa mikrometastatskim depozitom smatra se pozitivnim nodusom.

Izolovane tumorske ćelije (ITC) ne pokazuju tipičnu metastatsku aktivnost, odnosno proliferativnu ili stromalnu reakciju. Za sada se smatra da ITC imaju ograničen prognostički značaj, te se slučajevi označeni ITC u SLN klasifikuju kao negativni nodusi.

”Ex tempore” dijagnostika na zamrznutim presecima SLN nosi veliki rizik od lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, zbog čega se ne preporučuje.

**VII: IZVEŠTAJ ZA CITOLOGIJU DOJKE**

Ime i prezime, datum rođenja

Br. citologije

Dojka: Leva Desna

Kvadrant: GSK GUK DSK DUK RM

Radiološka kategorija: R1 R2 R3 R4 R5

Radiološki izgled lezije: Spikule Stelatna lezija Ograničena lezija Izmenjena arhitektonika tkiva

Mikrokalifikacije: Ne Da

Lokalizacione tehnike: Palpacija Stereotaksa UZ

Tip uzorka: (FNA) Solidna lezija

(FNA) Cista

Iscedak iz bradavice

Skarifikacija kože/bradavice

Citološki izveštaj: C1 (Nereprezentativni uzorak)  
C2 Benigno  
C3 Atipija (verovatno benigna lezija)  
C4 Suspektan malignitet  
C5 Malignitet

## KOMENTAR

Datum izveštaja

Patolog

## Dodatak

**\*\*Mitotski skor** zavisi od broja mitozna na 10 HPF. S obzirom da su veličine polja velikog uveličanja varijabilne, neophodno je da se izvrši standardizacija brojanja mitozna (Tabela. 1).

**Tabela 1. Broj mitozna po dijametru vidnog polja**

Number of mitoses corresponding to<strap rule>

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

**Korišćena literatura:**

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

## TUMORI DOJKE

### TNM Klinička klasifikacija, sedma revizija

(Ass mr sci I.Marković, prevod)

(ICD – O C50)

#### Uvodne napomene

Ova lokalizacija je opisana pod sledećim poglavljima:

- Pravila za klasifikaciju sa procedurama za procenu T, N, i M kategorija; mogu se koristiti dodatne metode kada povećavaju preciznost procene pre lečenja
- Anatomske podregije
- Definicija regionalnih limfnih čvorova
- TNM klinička klasifikacija
- pTNM patološka klasifikacija
- G histopatološko gradiranje
- R klasifikacija
- Grupisanje po stadijumima
- Sažetak

#### Pravila za klasifikaciju

Klasifikacija se primenjuje samo na karcinome i odnosi se na mušku i žensku dojku. Treba da postoji histološka potvrda bolesti. Anatomske podregije primarnog tumora (origin) treba registrovati, ali se one ne uzimaju u obzir u klasifikaciji.

U slučaju višestrukih istovremenih primarnih tumora u jednoj dojci, za klasifikaciju treba koristiti tumor sa najvišom T kategorijom. Istovremeni rak obe dojke treba klasifikovati nezavisno kako bi se slučajevi podelili prema histološkom tipu.

Procedure za procenu T, N, i M kategorija su sledeće:

T kategorije    Fizikalni pregled i imidžing npr. mamografija

N kategorije    Fizikalni pregled i imidžing

### Anatomske podregije

1. Bradavica (C50.0)
2. Centralni deo (C50.1)
3. Gornji unutrašnji kvadrant (C50.2)
4. Donji unutrašnji kvadrant (C50.3)
5. Gornji spoljašnji kvadrant (C50.4)
6. Donji spoljašnji kvadrant (C50.5)
7. Aksilarni produžetak (rep) (C50.6)

### **Regionalni limfni čvorovi**

Regionalni limfni čvorovi su:

1. Aksilarni (istostrani): interpektoralni (Rotter) čvorovi i limfni čvorovi duž aksilarne vene i njenih pritoka, koje se mogu podeliti na sledeće nivoe:
  - (i) Nivo I (donji sprat): limfni čvorovi bočno u odnosu na spoljašnju ivicu malog grudnog mišića.
  - (ii) Nivo II (srednji sprat): limfni čvorovi između unutrašnje i spoljašnje ivice malog grudnog mišića i interpektoralnih (Rotter) limfnih čvorova.
  - (iii) Nivo III (gornja sprat): gornji limfni čvorovi u vrhu aksile i oni unutra od unutrašnje ivice malog grudnog mišića, isključujući infra i supraklavikularne čvorove.

Napomena: Intramamarni limfni čvorovi su označeni kao aksilarni limfni čvorovi I nivoa.

2. Infraklavikularni (subklavikularni) (istostrani).
3. Duž mamarije interne (istostrani): limfni čvorovi u međurebarnim prostorima duž ivice sternuma u endotorakalnoj fasciji.

#### 4. Supraklavukularni (istostrani).

Napomena: Metastaza bilo kog drugog limfnog čvora biće označena kao udaljena metastaza (M1), uključujući cervikalne ili kontralateralne limfne čvorove duž maramije interne.

## TNM Klinička klasifikacija

### T – Primarni tumor

TX Primarni tumor se ne može proceniti

T0 Nema dokaza o primarnom tumoru

Tis Karcinom in situ

Tis (DCIS) Duktalni karcinom in situ

Tis (LCIS) lobularni karcinom in situ

Tis (Paget) Padžetova bolest bradavice (mamile) koja nije povezana (bez) sa invazivnog karcinoma i/ili karcinoma in situ (DCIS i/ili LCIS) u parenhimu (tkivu) dojke. Karcinomi u parenhimu dojke povezani sa Padžetovom bolesti se klasifikuju prema veličini i karakteristikama parenhimske bolesti, iako se treba napomenuti (notirati) i Padžetova bolest

T1 Najveće dimenzije tumora 2 cm ili manje

T1mic Mikroinvazija najvećih dimenzija 0.1 cm ili manje

Napomena: Mikroinvazija je prodiranje ćelija raka izvan bazalne membrane u okolno tkivo i u fokusu to nije veće od 0.1 cm. Kada ima više fokusa mikroinvazije, za klasifikaciju mikroinvazije koriste se samo dimenzije najvećeg fokusa. (Ne treba koristiti zbir svih pojedinačnih fokusa). Prisustvo višestrukih fokusa mikroinvazije treba registrovati, kao što je to slučaj sa višestrukim većim invanzivnim karcinomima.

T1a Tumor najvećih dimenzija je veći od 0.1 cm, ali ne i od 0.5 cm

T1b Tumor veći od 0.5 cm, ali ne i od 1 cm

T1c Tumor veći od 1 cm, ali ne i od 2 cm

- T2 Tumor veći od 2 cm, ali ne i od 5 cm
- T3 Tumor veći od 5 cm
- T4 Tumor bilo koje veličine sa direktnim širenjem na zid grudnog koša ili kožu, samo kao što je opisano u T4a do T4d.

Napomena: Zid grudnog koša uključuje rebra, međurebarne mišiće, i prednji zupčasti mišić (serratus anterior), ali ne pektoralni mišić.

- T4a Širenje u zid grudnog koša
- T4b Ulceracija kože dojke, istostrani satelitski čvorovi u koži. Ili edem kože (uključujući peau d'orange)
- T4c 4a i 4b
- 4d Inflamatorni karcinom

Napomena: Inflamatorni karcinom dojke karakteriše se difuznim, žilavim otvrdnjavanjem kože sa erisipeloidnom ivicom, često bez tumorske mase. Ako je biopsija kože negativna i ako nema lokalizovanog merljivog primarnog raka, T kategorija je pTX kada je patološki stadijum inflamatorni karcinom (T4d). Boranje kože, uvlačenje bradavice, ili ostale promene na koži, osim onih opisanih u T4b i T4d, mogu se pojaviti kod T1, T2, ili T3 bez uticaja na klasifikaciju.

## **N – Regionalni limfni čvorovi**

- NX Regionalni limfni čvorovi se ne mogu proceniti (npr. prethodno su uklonjeni)
- N0 Regionalni limfni čvor bez metastaze
- N1 Metastaza u pokretnom istostranom aksilarnom limfnom čvoru (čvorovima) nivoa I i II
- N2 Metastaze u istostranom aksilarnom limfnom čvoru (čvorovima) nivoa I i II, klinički fiksirani ili sliveni; ili klinički evidentnom\* istostranom limfnom čvoru (čvorovima) oko arterije mamarije interne (ili unutrašnje mamarne arterije) u odsustvu klinički evidentnih metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima

N2a Metastaze u aksilarnom limfnom čvoru (čvorovima) fiksirane međusobno (slivene) ili za druge strukture

N2b Metastaze samo u klinički evidentnom\* limfnom čvoru (čvorovima) oko arterije mamarije interne (ili unutrašnje mamarne arterije) u odsustvu klinički evidentnih metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima

N3 Metastaze u istostranom infraklavikularnom (Nivo III aksile) limfnom čvoru (čvorovima) sa ili bez zahvatanja limfnih čvorova nivoa I i II aksile; ili u klinički evidentnom\* limfnom čvoru (čvorovima) oko arterije mamarije interne (ili unutrašnje mamarne arterije) sa klinički evidentnim metastazama u aksilarnim limfnim čvorovima; ili metastaza u istostranom supraklavikularnom limfnom čvoru (čvorovima) sa ili bez zahvatanja aksilarnih ili limfnih čvorova arterije mamarije interne

N3a Metastaze u infraklavikularnom limfnom čvoru (čvorovima)

N3b Metastaze u limfnom čvoru (čvorovima) aksile ili arterije mamarije interne

N3c Metastaze u supraklavikularnom limfnom čvoru (čvorovima)

Napomena:\* Pojam klinički evidentan se definiše kao detektovan(detected) kliničkim pregledom ili imidžing metodama (isključujući limfoscintigrafiju) sa karakteristika visoko suspektnim na malignitet ili nalaz suspektan na makrometastaze u citološkom pregledu uzorka dobijenog aspiracionom biopsijom tankom iglom (fine needle aspiration cytology, FNA). Potvrda klinički evidentne metastaze aspiracijom tankom iglom bez ekscizije označava se sufiksom (f), npr. cN3a(f)

Eksciziona biopsija limfnog čvora ili biopsija stražarskog (sentinel) limfnog čvora, u odsustvu nalaza pT se klasifikuje kao klinički N, npr. cN1. Patološka klasifikacija (pN) se koristi za eksciziju ili sentinel biopsiju limfnog čvora samo zajedno sa nalazom patološke T klasifikacije

## **M – Udaljene metastaze**

MX Udaljena metastaza se ne može proceniti

M0 Nema udaljenih metastaza

MI Udaljena metastaza

Kategorije M1 i pM1 se dalje mogu deliti na sledeći način:

Pluća	PUL	Kičmena moždina	MAR
Kosti	OSS	Pleura	PLE
Jetra	HEP	Peritoneum	PER
Mozak	BRA	Nadbubreg	ADR
Limfni čvorovi	LYM	Koža	SKI
Ostalo	OTH		

### **pTNM Patohistološka klasifikacija**

#### **pT - Primarni tumor**

Patološka klasifikacija zahteva pregled primarnog karcinoma bez golim okom vidljivog tumora na marginama resekcije. Slučaj se može klasifikovati kao pT ako se na margini nalazi samo mikroskopski tumor.

pT kategorije odgovaraju T kategorijama.

**Napomena:** Prilikom klasifikovanja pT veličina tumora je mera invanzivne komponente. Ako postoji velika in situ komponenta (npr. 4 cm) i mala invazivna komponenta (npr. 0.5 cm), tumor se označava kao pT1a.

#### **pN - Regionalni limfni čvorovi**

Patološka klasifikacija zahteva resekciju i pregled bar donjih aksilarnih limfnih čvorova (nivo I) (vidi str. 183). Takva resekcija će obično uključivati 6 ili više limfnih čvorova. Ako su limfni čvorovi negativni, a broj pregledanih nije dovoljan, klasifikuju se kao pN0.

Pregled jednog ili više sentinel limfnih čvorova može se koristiti za patološku klasifikaciju. Ako se klasifikacija bazira samo na biopsiji sentinel čvora bez disekcije odgovarajućeg aksilarnog limfnog čvora, treba je označiti sa (sn) zbog sentinel čvora, npr. pN1 (sn). (Vidi stranu 13 Uvoda).

pNX Regionalni limfni čvorovi se ne mogu proceniti (nisu uklonjeni radi ispitivanja ili su prethodno uklonjeni)

pN0 Regionalni limfni čvor bez metastaze\*

Napomena: \* Slučajevi sa samo izolovanim tumorskim ćelijama (ITC) u regionalnim limfnim čvorovima klasifikuju se kao pN0. ITC su pojedinačne ćelije tumora, ili male skupine ćelija, od kojih najveća nema više od 0.2 mm, i one se obično otkrivaju imunohistohemijom ili molekularnim metodama, i mogu se verifikovati H&F bojama. ITC obično ne dokazuju metastatsku aktivnost, npr. razmnožavanje ili reakciju strome. (Vidi stranu 13 Uvoda).

pN1 Mikrometastaze; ili metastaza u 1 do 3 istostrana aksilarna limfna čvora, odnosno istostranim unutrašnjim čvorovima dojke sa metastazom otkrivenom disekcijom stražarskog limfnog čvora, ali klinički nije očigledna<sup>1</sup>

pN1mi Mikrometastaza (veća od 0,2mm i/ili više od 200 ćelija, ali ne veće od 2mm)

pN1a Metastaza u 1 do 3 aksilarna limfna čvora, uključujući bar jedan čija najveća dimenzija prelazi 2 mm

pN1b Unutrašnji limfni čvorovi dojke sa mikroskopskom metastazom otkrivenom disekcijom stražarskog limfnog čvora, ali koja klinički nije očigledna

pN1c Metastaza u 1 do 3 limfna čvora a unutrašnji limfni čvorovi dojke sadrže mikroskopsku metastazu otkrivenu disekcijom stražarskog limfnog čvora, koja nije klinički očigledna

pN1 Metastaza u 4 do 9 istostranih aksilarnih limfnih čvorova, ili u klinički očiglednom 1 istostranom unutrašnjem limfnom čvoru (čvorovima) dojke, u odsustvu metastaze aksilarnog limfnog čvora.

pN2 Metastaze u 4-9 istostranih aksilarnih limfnih čvorova, ili klinički očigledan limfni čvor duž maramije interne u odsustvu aksilarnih limfonodalnih metastaza

pN2 Metastaza u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova, uključujući bar jedan koji je veći od 2 mm

pN2b Metastaza u klinički očiglednom unutrašnjem limfnom čvoru (čvorovima) dojke, u odsustvu metastaze aksilarnog limfnog čvora.

pN3 Metastaze opisane kao:

pN3a Metastaza u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova (od kojih je bar jedan veći od 2 mm) ili metastaza u infraklavikularnim limfnim čvorovima

pN3b Metastaza u klinički očiglednom unutrašnjem limfnom čvoru (čvorovima) dojke u prisustvu pozitivnog aksilarnog limfnog čvora (čvorova); ili metastaza u više od 3 aksilarna limfna čvora i u unutrašnjim limfnim čvorovima dojke sa mikroskopskom metastazom otkrivenom disekcijom stražarskog limfnog čvora, a koja nije klinički očigledna.

pN3c Metastaza u supraklavikularnom limfnom čvoru (čvorovima).

Postterapijski ypN:

- Post-terapijski ypN se evaluira (analizira) kao i za klinički (pre-terapijski) N navedenim metodama. Modifikator sn se koristi samo ako je evaluacija sentinel limfnog čvora obavljena posle terapije. Ako ne postoji oznaka (subscript), pretpostavlja se da je evaluacija aksilarnih limfnih čvorova obavljena iz disektata aksile.
- X klasifikacija će se koristiti (ypNX) ako posle terapije nije urađena sentinel biospija ili aksilarna disekcija
- N kategorije su iste kao u pN.

Napomena:\* Pojam klinički evidentan se definiše kao detektovan(detected) imidžing metodama (isključujući limfoscintigrafiju) ili kliničkim pregledom sa karakteristikama visoko suspektnim na malignitet ili nalaz suspektan na makrometastaze u citološkom pregledu uzorka dobijenog aspiracionom biopsijom tankom iglom (fine needle aspiration cytology, FNA).

Klinički neevidentan se definiše kao nedetektovan imidžing metodama ili kliničkim pregledom.

**pM – Udaljene metastaze**

## G Patohistološko gradiranje

Što se tiče patohistološkog gradiranja invazivnog karcinoma videti: Elston CW, Ellis IO. Patološki prognostički faktori u vezi raka dojke. Vrednost histološkog stadijuma kod raka dojke: iskustvo iz velike studije sa dugogodišnjim praćenjem. Histopatologija 1991:19:403-410.

## R klasifikacija

Odsustvo ili prisustvo rezidualnog tumora posle lečenja označeno je znakom R. R klasifikacija se odnosi na:

RX	Prisustvo rezidualnog tumora se ne može proceniti
R0	Nema rezidualnog tumora
R1	Mikroskopski rezidualni tumor
R2	Makroskopski rezidualni tumor

## Grupisanje po stadijumima

Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum IA	T1*	N0	M0
Stadijum IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stadijum IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0

Stadijum IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadijum IIIA	T0,T1*,T2	N2	M0
	T3	N0,N1, N2	M0
Stadijum IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadijum IIIC	bilo koji T	N3	M0
Stadijum IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

Napomena: \* T1 uključuje T1 mic

### Sažetak

### Dojka

Tis In situ

T1 < 2 cm

T1mi ≤ 0.1 cm

T1a > 0.1 do 0.5 cm

T1b > 0.5 do 1 cm

T1c > 1 do 2 cm

T2 > 2 do 5 cm

T3 > 5 cm

T4 Zid grudnog koša/koža

T4a Zid grudnog koša

T4b Edem kože/ulceracija, kožni satelitski čvorovi

T4c Oba 4a i 4b

T4d Inflamatorni karcinom

N1	Pokretan aksilarni	pN1mi	Mikrometastaza, > 0.2 do mm < 2 mm
		pN1a	1-3 aksilarna čvora
		pN1b	Unutrašnji čvorovi dojke sa mikroskopskom metastazom otkrivenom biopsijom stražarskog limfnog čvora, a koja nije klinički očigledna
		pN1c	1-3 aksilarna čvora i unutrašnji čvorovi dojke sa mikroskopskom metastazom otkrivenom biopsijom stražarskog limfnog čvora, a koja nije klinički očigledna
N2a	Fiksirani aksilarni	pN2a	4-9 aksilarnih čvorova
N2b	Unutrašnji Dojke klinički i aksile	pN2b	Unutrašnji čvorovi dojke, klinički očigledni, bez aksilarnih čvorova
N3a	Infra klavikularni	pN3a	10 aksilarnih čvorova ili infraklavikularan čvor (čvorovi)

N3b	Unutrašnji dojke i aksilarni	pN3b	Unutrašnji čvorovi dojke, klinički očigledni, sa aksilarnim čvorom (čvorovima) ili > 3 aksilarna čvora i unutrašnji čvorovi dojke sa mikroskopskom metastazom otkrivenom biopsijom stražarskog limfnog čvora, a koja klinički nije očigledna
N3c	Supra klavukularni	pN3c	Supraklavikularan

## **HIRURŠKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE KARCINOMA DOJKE**

**Prof.Dr.Radan Džodić**

**Ass mr.sci med Ivan Marković**

**Dr.Marko Buta**

### **Sadržaj**

Sekcija 1. Multidisciplinarni pristup

Sekcija 2. Dijagnostika

Sekcija 3. Hirurgija invazivnog karcinoma dojke

Sekcija 4. Hirurgija neinvazivnog karcinoma dojke (DCIS, LCIS)

Sekcija 5. Terapijski postupci u pazušnoj jami

Sekcija 6. Lokalna terapija posle neoadjuvantnog pristupa

Sekcija 7. Rekonstrukcija dojki

Sekcija 8. Hirurgija primarnog tumora kod metastatskog karcinoma dojke

## **SEKCIJA 1.**

### **MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ( KONZILJARNI PREGLEDI)**

Članovi Konziljuma treba da budu specijalisti koji se predominantno bave problemom karcinoma dojke, što podrazumeva dovoljno iskustvo, znanje i trening u ovoj oblasti onkologije.

Članovi Konziljuma izuzetno mogu biti podeljeni u dva tima – Dijagnostički i Terapijski, ali uz stalnu međusobnu komunikaciju.

#### **Dijagnostički tim**

Hirurg

Radiolog

Patolog

#### **Terapijski tim**

Hirurg

Radiolog

Patolog

Medikalni onkolog

Radioterapeut

Plastični hirurg

\* Fakultativni članovi mogu da budu: Plastični hirurg, Genetičar, Klinički psiholog, Klinički farmakolog, Fizioterapeut, i članovi tima za podršku

## SASTANCI KONZILIJUMA

Konzilijumi se moraju održavati redovno uz obavezno prisustvo svih članova i evidenciju.

Održavanje sastanaka kontroliše Koordinator Službe.

Konzilijumi (Multi Disciplinarni Timovi MDT) se mogu sastati prema dogovorenom rasporedu i možemo ih svrstati u tri grupe:

1. **Prvi Konzilijum ( Dijagnostičko-terapijski)**
2. **Drugi Konzilijum (Postoperativni – Planiranje adjuvantnog lečenja)**
3. **Treći Konzilijum (Planiranje lečenja metastatske bolesti – Re-prezentacije)**

### 1. Prvi Konzilijum ( Dijagnostičko-terapijski)

Na ovim konzilijumima prezentujemo nove slučajeve. Potrebno je prodiskutovati o svim pacijentima kod kojih rezultati FNAb ne ukazuju na jasnu benignu leziju. Rezultati imidžing metoda i HP nalazi (core biopsija +/-FNA) se moraju prezentovati. Neophodno je prodiskutovati o svim pacijentima kojima je dijagnostikovao rak dojke pre otpočinjanja terapije – hirurgije, nedoadjuvantne ili primarne medikalne terapije. Rezultati svih traženih prognostičkih i prediktivnih faktora (uključujući ER status i po mogućstvu HER2) bi trebalo biti dostupni radi diskusije.

Donose se predlozi za lečenje koji moraju biti precizno definisani i prezentovani pacijentu uz odgovarajuću dokumentaciju.

### 2. Drugi Konzilijum (Postoperativni – Planiranje adjuvantnog lečenja)

Ovaj konzilijum drugačije zovemo i Post-Operativni Konzilijum i na njemu razmatramo histopatološke nalaze (najčešće nakon hirurškog lečenja) i odlučujemo o odgovarajućoj adjuvantnoj terapiji.

Na ovom Konzilijumu prikazuju su se i pacijenti kod kojih je sprovedena neoadjuvantna terapija radi procene odgovora koji mora biti definisan procentom (kontrolne mamografije i UZ aksila). Ovi pacijenti se primaju na Kliniku za onkološku hirurgiju po datumu.

\* Za pacijente koji će se operisati u drugim ustanovama potrebno je sugerisati optimalno vreme operacije.

Radi prezentacije konzilijumu neophodni su svi traženi prognostički i prediktivni faktori (ER, PR, HER2).

Potrebno je definisati terapijsku odluku (vrstu, liniju hemio i/ili hormonske terapije) i optimalno vreme započinjanja planirane radioterapije.

### 3. Treći Konzilijum (Planiranje lečenja metastatske bolesti – Re-prezentacije)

Na ovom konzilijumu prezentujemo ranije lečene pacijente sa novim simptomima ili pacijente kod kojih je primarno dijagnostikovana metastatska bolest.

#### SEKCIJA 1.

Konzilijum se sastaje radi odlučivanja o terapiji pre izlaganja terapijskih opcija pacijentu	Konzilijum se sastaje prema utvrđenom rasporedu i neophodno je voditi zapisnik o prisustvu članova
Odgovarajući uslovi moraju biti obezbedjeni radi održavanja konzilijuma	Svaki konzilijum mora da ima svog koordinatora a prisustvo konzilijumu je obavezujuće sa članove

#### SEKCIJA 2.

#### DIJAGNOSTIKA

Preporuka je da se neoperativna dijagnoza karcinoma dojke postavlja na principu trijasa:

- **Klinička** – Fizikalni pregled, lična anamneza, porodična anamneza – faktori rizika
- **Radiološka** – Mamografija obe dojke, UZ dojki i aksila.

*Napomena:*

*\* Magnetna rezonanca može biti od velike pomoći u radološkom opisu lezije, ali se ne preporučuje rutinski*

**- Patohistološka** (core biopsija tumora i/ili biopsija tumora tankom iglom; fine needle aspiration biopsy, FNAb)

*Napomena:*

*\* Core biopsija se snažno preporučuje*

*\*\* FNA za citološku dijagnozu koristiti u slučajevima kada je nemoguće uraditi core biopsiju (naprimjer: biopsija limfnih nodusa aksile)*

Standard je da se neoperativna dijagnoza postavi kod 90-95% pacijenata.

Za većinu neinvazivnih karcinoma – nepalpabilne lezije, koje se otkrivaju na skriningu, dobijanje uzorka za patohistološku dijagnozu je otežano.

Način markacije dogovarju radiolog i hirurg.

- Markiranje harpoon žicom
- Markiranje black carbonom
- Markiranje radiofarmakom - ROLL

Standard je da se neoperativna dijagnoza postavi kod 85-90% pacijenata

*Napomena:*

*\* Uzorak tkiva za pathohistologiju dobija se vacuum asistiranom i/ili vođenom biopsijom pod kontrolom odgovarajuće imidžing metode*

*\*\* Ukoliko je nemoguće dobiti odgovarajući uzorak, ili je radiološka i patohistološka/citološka interpretacija BIRADS 3/4 i C 3/4, indicovana je markacija lezije i dijagnostičko-terapijska otvorena hirurška biopsija (eksciziona biopsija). Količina uklonjenog tkiva ne sme biti prevelika (20-40g) zbog planiranja definitivnog hirurškog lečenja.*

## SEKCIJA 2.

<b>Kontrola kvaliteta - Ciljevi</b>	<b>Rezultati</b>
Umanjivanje kozmetskog defekta otvorene biospije	Težina uklonjenog tkiva nakon otvorene biopsije mora biti zabeležena. $\geq 90\%$ otvorenih biospija za koje se potvrdi da su benigne bi trebalo da imaju težinu $\leq 20g$ . Sve benigne slučajeve koji imaju težinu preko 40g treba prodiskutovati na post-operativnim konzilijumima
Smanjivanje broja nepotrebnih hirurških intervencija	<i>Invazivni karcinomi</i> bi trebalo da imaju ne-operativnu HP Dg, min standard $\geq 90-95\%$ <i>Neinvazivni karcinomi</i> , min standard $\geq 85-90\%$

## SEKCIJA 3.

## HIRURGIJA INVAZIVNOG KARCINOMA DOJKE

## Poštedna operacije karcinoma dojke

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

Poštedna operacija podrazumeva uklanjanje tumora sa zonom oklnog zdravog tiva dojke.

Terminologija se značajno razlikuje.

U anglosaksonskoj terminologiji:

- **lampektomija** (lump, tumor – lumpectomy),
- **segmentektomija** (segmentectomy)
- **BCS, BCT**

U našem jeziku:

- **tumorektomija**
- **parcijalna resekcija**
- **kvadrantektomija**

*Napomena: \* Neophodno je usaglasiti terminologiju, ili na srpskom, ili na latinskom, s tim što se novi termini u svetu ne prevode na latinski*

Ivice resekcije, posebno ona najbliža tumoru se obeležava na prethodno dogovoren i uniformni način pre slanja na patologiju.

Čiste margine podrazumevaju odsustvo malignih ćelija potvrđeno mikroskopski (patohistološki).

Ne postoji konsenzus oko minimalnog rastojanja od tumora, pa se odsustvo malignih ćelija u ivici preparata smatra R0 resekcijom.

*Napomena:*

*\*Najveći broj konsenzus konferencija predlaže prebojavanje ivica (ink), na negativne ivice resekcije se definišu se ako mikroskopski tumora ne dodiruje boju.*

*\*\*Smatra se da je 2mm udaljenost od tumora minimum i za invazivni i neinvazivni karcinom.*

Ne postoji konsenzus oko maksimalne veličine tumora za poštednu operaciju.

*Napomena:*

*\* U najvećem broju studija najveći prečnik tumora je od 2,5 do 3 cm*

*\*\* Smatra se da je odnos veličine tumora i veličine (volumena) dojke presudan u predlogu poštredne operacije dojke.*

Postoperativna radioterapija dojke je obavezna prema konsenzusu. Ležište tumora se obavezno obeležava titanijskim klipsevima radi individualnog planiranja radioterapije.

## **Indikacije**

- Kod pacijenata u stadijumu 0 (TisN0M0), I (T1N0M0), IIa (T0-1N1M0; T2N0M0) i IIb (T2N1M0), sa solitarnim tumorima veličine do 3 cm u najvećem prečniku.
- Tip tumora i lokalizacija nisu kontraindikacija za poštrednu operaciju
- Tumori veći od 3cm i manji od 5cm ukoliko pacijent odbija mastektomiju ili se na Konzilijumu proceni da odnos veličine tumora i dojke omogućava onkološki bezbednu i estetski prihvatljivu poštrednu operaciju.
- Posle dobrog odgovara na neoadjuvantnu terapiju uz neophodnu odluku Konzilijuma

*Napomena:*

*\*Prema novim konsenzusima razmatraju se preporuke za neoadjuvanti pristup kod tumora većih od 3 cm čak i kod N0*

## **Kontraindikacije**

- Pacijenti u stadijumu IIb (T3N0M0) i III (T3N1M0), kada je tumor prevelik za postizanje estetskog efekta.
- Nepovoljan odnos veličine tumora i dojke (mal dojke)
- Ponavljano pozitivne margine resekcije kod invazivnog i neinvazivnog karcinoma
- Difuzne mikrokalcifikacije malignog izgleda.
- Multifokalni karcinomi
- Prethodno visokodozna radioterapija dojke, i radioterapija Mantle tehnikom i kod karcinoma pluća
- Prvi i drugi trimester trudnoće

- Kolegena vaskularna bolest
- Psihološki, socijalni i drugi razlozi
- Nemogućnost sprovođenja radioterapije
- Predviđen loš kozmetički efekat
- Želja pacijenta za mastektomiju

## **Mastektomija**

Klasična modifikovana radikalna mastektomija podrazumeva uklanjanje kompletnog tkiva dojke sa većim delom eliptično ekscidirane kože i disekcijom pazušne jame.

*Napomena:*

*\*Opseg disekcije pazušne jame i postupak sa stražarskim limfnim nodusima u sekciji postupak u pazušnoj jami*

## **Vrste mastektomija**

- Prosta mastektomija (simplex)
- Modifikovana radikalna mastektomija (Madden, Patey)
- Radikalna mastektomija (Halsted)
- Mastektomija za očuvanjem kože dojke (Skin sparing mastectomy) sa primarnom rekonstrukcijom dojke implantacijom endoproteze subpektoralno

## **Indikacije**

- U svim slučajevima kontraindikacija za poštednu operaciju
- Po proceni Konzilijuma, hirurga ili odluci pacijenta
- Parcijalni odgovor na neoadjuvantnu terapiju
- Kada je procena da se nemože uraditi zadovoljavajuća primarna rekonstrukcija

*Napomena:*

*\*Obavezno pacijentu ponuditi mogućnost primarne ili sekundarne rekonstrukcije*

*\*\*Predlog vrste operacije i lečenja i pacijentova saglasnost moraju biti evidentirani u istoriji bolesti*

## Kontraindikacije

- Opšte kontraindikacije za radikalnu operaciju, pre svega opšte stanje pacijenta zbog pridruženih bolesti i visokog rizika.
- Psiho-socijalni aspekti

### SEKCIJA 3.

<b>Kontrola kvaliteta - ciljevi</b>	<b>Rezultati</b>
Pacijente moramo informisati o terapijskim opcijama	<p>Ukoliko je moguće pacijenti bi trebalo da biraju između ponuđenih modaliteta lečenja.</p> <p>U koliko nije moguće pacijentu ponuditi poštenu operaciju dojke to treba dokumentovati u istoriji bolesti.</p>
Pacijentu mora biti omogućena rekonstrukcija dojke	<p>Svim pacijentima kojima se radi mastektomija (po predlogu hirurga ili prema njihovom izboru) moraju biti predloženi tipovi rekonstrukcije.</p> <p>Ukoliko je to moguće pacijentima treba ponuditi primarnu rekonstrukciju.</p> <p>Ukoliko pacijent nije kandidat za rekonstrukciju dojke to treba dokumentovati u istoriji bolesti.</p>
Moramo biti sigurni u ivice resekcija kod poštudnih operacija dojke	Intraoperativna specimen mamografija je neophodna za sve slučajeve kod kojih je

	<p>potrebna radiološka markacija promene.</p> <p>Preporučuje se i kod svih širokih tumorektomija</p>
<p>Moramo bit sigurni u adekvatnu hiruršku eksciziju invazivnog karcinoma dojke</p>	<p>Svim pacijentima moramo ukloniti tumor sa čistim mikroskopskim ivicama resekcije shodno protokolu klinike na kojoj radimo</p>
<p>Da smanjimo broj terapijskih operacija kod žena sa planiranom poštednom operacijom dojke</p>	<p>Minimalan standard &gt; 95% pacijenata bi trebalo da ima do 3 operacije dojke</p>
<p>Da smanjimo stopu lokalnih recidiva nakon poštednih operacija dojke kod invazivnih karcinoma</p>	<p>Minimalan standard &lt; 5% pacijenata sa poštednom operacijom dojke bi trebalo da dobiju lokalni recidiv bolesti u periodu od 5 godina</p>
<p>Da smanjimo stopu lokalnih recidiva nakon mastektomija kod invazivnih karcinoma dojke</p>	<p>Minimalan standard &lt; 5% pacijenata nakon učinjene mastektomije bi trebalo da dobiju lokalni recidiv bolesti u periodu od 5 godina</p>

#### **SEKCIJA 4.**

#### **HIRURGIJA NEINVAZIVNOG KARCINOMA DOJKE**

#### **Hirurško lečenje duktalnih karcinoma in situ (DCIS)**

DCIS je maligni prekursor invazivnog raka dojke.

Cilj hirurgije je da izvrši kompletnu eksciziju tumora i da svede na minimum lokalni recidiv. Stadijum tumora i čiste ivice resekcije (ivice  $>1$  mm) su važni faktori u tretmanu DCIS.

Multifokalni tumor nije redak i može da bude razlog za visok procenat lokalnih recidiva. Približno 50% lokalnih recidiva posle tretmana DCIS su invazivni i nisu in situ. Indikacije za mastektomiju su nedefinisane ali ekstenzivne mikrokalcifikacije na preoperativnoj mamografiji su faktor rizika za lokalni recidiv nakon konzervativne operacije.

Visok procenat recidiva se dešava kod većih tumora (dijametra  $>40$  mm) i mastektomija treba da bude u skladu sa takvim slučajevima. Mamografski nalaz ne odgovara uvek patološkoj veličini tumora i često se događa da tumor bude veći na histopatološkom preseku nego viđen mamografijom. U koliko razmatramo mastektomiju kao terapijski izbor za tretman DCIS na osnovu multifokalnosti, onda bi bilo idealno da se bar dve oblasti dojke bioptiraju da bi se to potvrdilo.

Postoje nasumični pokušaji adjuvantne radioterapije posle čuvanja dojke kod DCIS. U EORTC studiji čiste ivice ( $>1$  mm) su udružene sa lokalnim recidivom od 15% u petogodišnjem praćenju. u poređenju sa 36% kod pacijenata sa bližim ivicama resekcije ( $<1$ mm), bez obzira na upotrebu radioterapije. Isto tako, DCIS niskog gradusa je udružen sa manjim rizikom od recidiva.

Kod pacijenata kojima je učinjena poštedna operacija dojke rutinski mora biti ekscidiran DCIS sa mikroskopski čistim radijalnim ivicama. Ivice blizu zida grudnog koša ili blizu kože su manje važne.

Intraoperativnu specimen radiografiju treba izvoditi za sve slučajeve DCIS kod kojih se planira poštedna operacija dojke a velika većina ima nepalpabilne lezije koje zahtevaju radiološku lokalizaciju. Sve opisane mikrokalcifikacije moraju biti uklonjene.

Neophodna oprema (npr. kabinet za digitalnu specimen radiografiju) bi trebala da bude raspoloživa tako da specimen radiografija može biti učinjena u roku od 20 minuta. Interpretacija specimen radiografije mora biti jasno zabeležena. Ukoliko je interpretacije specimen mamografije učinjena od strane hirurga koji operiše, rezultat mora biti potvrđen od strane radiologa na prvom sledećem sastanku multidisciplinarnog tima (konzilijuma). Ukoliko radiolog odmah pregleda preparat, ne bi trebalo da prođe više od 20 minuta do izveštavanja hirurgu. Specimen radiografija mora biti dostupna patologu, a specimen preparat dojke mora jasno biti obeležen i orijentisan. Hirurška odeljenja dojke moraju imati jasno definisan protokol orijentacije i rukovanja specimenom.

Ex tempore patohistološki pregled specimen preparata se ne preporučuje.

Nema podataka prema kojima se jasno određuju margine ekscizije preparata. Odeljenja bi trebala da imaju svoj pravilnik prihvatljivih margina ekscizije za DCIS, a individualni slučajevi bi trebali biti razmatrani na konzilijumu. Ako se nakon razmatranja multidisciplinarnog tima margine ekscizije smatraju neadekvatnim, mora se predložiti ponovna hirurška intervencija kako bi sigurnosne margine bile čiste.

Provera limfnih nodusa obično nije neophodno za pacijente sa ne-operativnom dijagnozom DCIS. Neki pacijenti su izloženi većem riziku da se u nekom od histo-patoloških preparata ustanovi postojanje okultnog invazivnog karcinoma. U ovu grupu pacijenata spadaju oni koji se operišu zbog postojanja mikrokalcifikacija na velikoj površini, kod kojih se izdvaja palpabilni tumor, displazija visokog stepena, odnosno u slučajevima gde se sumnja na mikro invaziju ili se na mikroinvaziju posumlja nakon neoperativnih biopsija. U takvim slučajevima sentinel node biopsija (SNB) ili biopsija (sampling) četiri nodusa može biti primenjeno. Aksilarna disekcija je kontraindikovana kod pacijenata kod kojih je ne-operativno jedino DCIS diagnostikovano. Odluka da se sprovede procedura aksilarne provere tj. stažiranja, može biti razmatrana na konzilijumu i u razgovoru sa pacijentom, i mora biti u skladu sa lokalnim procedurama a mora biti dokumentovano u istoriji bolesti pacijenta.

Tretman neinvazivnog kancera dojke otkrivenog preko skrininga (i atipične hiperplazije) je pitanje revizije na nacionalnom nivou, Sloan projekat. Sve skrining jedinice dojke bi trebale da učestvuju.

## **TERAPIJSKE PROCEDURE KOD DCIS**

### **Indikacije za mastektomiju**

- Dva ili više primarnih tumora ili difuzne radiološki maligne mikrokalcifikacije
- Pozitivne ivice resekcije posle ponavljanih operacija
- Veliki primarni tumori kod kojih nije moguće postići dobar kozmetički efekat poštednom operacijom
- Tumori kod mlađih žena kod kojih je zbog malih dojki moguće postići samo minimalnu negativnu ivicu resekcije

*Napomena:*

*\* Obavezno je pacijentu ponuditi primarnu rekonstrukciju dojki*

### **Indikacije za poštednu operaciju**

- Mamografski ili klinički lokalizovan solitarni DCIS
- Veličina nije absolutna kontraindikacija

Primena radioterapije kod DCIS mora biti razmatrana na Konzilijumu i u skladu sa važećim preporukama i faktorima prognoze.

Sve terapijske opcije i prognoza (mogućnost lokalnog recidiva) moraju biti predočene pacijentu i ponuditi mu izbor.

### **Hirurško lečenje lobularnih in situ neoplazija (LISN)**

Lobularna in situ neoplazija LISN (ranije poznata kao lobilarni karcinom in situ ili LCIS) je često incidentni nalaz i obično je okultni. LISN ne mora biti prekursor lokalne maligne lezije, ali potvrđuje povećani rizik u budućnosti, približno sedmostruki od pojave invazivnog karcinoma u obe dojke (level 3 evidence). Rizik za razvoj karcinoma dojke je oko 1% godišnje.

Preporučuje se da lezije u dojci koje sadrže LISN budu ekscidirane radi postavljanja definitivne dijagnoze, zato što pojedini pacijenti mogu imati prateći invazivni malignom. Mali broj dostupnih podataka za LISN predlažu da čiste ivice resekcije nisu obavezne kod hirurškog lečenja LISN.

## **SEKCIJA 5.**

### **TERAPIJSKI POSTUPCI U PAZUŠNOJ JAMI**

Ako postavimo dijagnozu pozitivnog limfnog nodusa ne-operativnom metodom kod pacijenata sa ranim rakom dojke, pacijentu moramo raditi i disekciju aksile i svi limfni nodusi moraju biti uklonjeni. Nivo disekcije mora biti notiran.

Broj uklonjenih limfnih nodusa zavisi i od hirurga i od patologa koji analizira preparat. Kod kompletne aksilarne disekcije u više od 90% nalazimo najmanje 10 limfnih nodusa.

Idealno bi bilo da se kod svih pacijenata sa ranim karcinomom dojke napravi stažiranje aksile, a ukoliko su žlezde pozitivne potrebno je da se učini disekcija aksile.

U koliko se ne radi stažiranje aksile razloge za to treba izneti pred konzilijum.

Kompletna disekcija aksilarnih limfnih nodusa (nivo III) je efikasna u kontroli regionalne bolesti. Stopa recidiva se kreće od 3-5 % u petogodišnjem intervalu. Stopa recidiva bi u ovom periodu trebala da iznosi manje od 5 % sa ciljem dostizanja stope od manje od 3%.

Minimalna hirurgija aksile bez radioterapije dovodi do veće stope recidiva.

Edinburgh-ška studija je pokazala da pacijenti kod kojih su biopsijom dokazani pozitivni aksilarni limfni nodusi i kod kojih je potom primenjena radioterapija imaju sličnu stopu recidiva sa pacijentima kod kojih je radjena kompletna (nivo III) disekcija. (level 2 evidence).

U poslednje vreme je sentinel node biopsija postala standard za aksilarno stažiranje. Ova tehnika obezbedjuje preciznu procenu aksilarnog statusa, nisku stopu lažnu negativnih rezultata uz značajnu redukciju hirurškog morbiditeta, posebno limfedema. Kombinovana tehnika (vitalna boja, radio izotop) je preporučena metoda. Hirurzi bi trebalo da dostignu minimalan standard od preko 90% identifikacije sentinellimfnih nodusa i manje od 10% lažno negativnih rezultata u seriji od 30 pacijenata.

Hirurško stažiranje aksilarnih limfnih nodusa mora biti obavljeno prema lokalnom protokolu. U koliko je postavljena dijagnoza karcinoma dojke ne-operativnom tehnikom, stažiranje aksile bi trebalo da se radi u isto vreme kada i hirurgija raka dojke.

Stažiranje aksile može biti izvedeno sentinel biopsijom (preporučeno), biopsijom, ili nakon disekcije. Ukoliko se izvodi biopsija aksile najmanje 4 limfna nodusa moraju biti uklonjena. Vitalna boja može biti korišćena kao pomoćno sredstvo kod biopsije aksile.

Rutinska disekcija je za većinu pacijenata nepotrebna. Ukoliko je sentinel pozitivan (makro ili mikro metastaze) dalja aksilarna disekcija (ili radioterapija) zajedno sa adjuvantnom sistemskom terapijom se preporučuje.

Odluka o izvodjenju kompletne aksilarne disekcije (ili RT) nakon potvrde o pozitivnim SLN mora biti konzilijarna i u dogovoru sa pacijentom. Značaj prisustva izolovanih tumorskih ćelija u aksili je trenutno nejasna i ovakva aksila se smatra kao negativna i ne preporučuje se rutinska terapija aksile (disekcija i radioterapija).

### Biopsija stražarskih limfnih nodusa (Sentinel Node Biopsy, SNB)

ASCO Preporuke za SLNB – tabela		
Klinički nalaz	Biopsija SLN	Nivo dokaza*
T1 or T2 tumori	Prihvatljiva	Dobar
T3 or T4 tumori	Ne preporučuje se	Nedovoljan
Multicentrični tumori	Prihvatljiva	Ograničen
Karcinomatozni mastitis	Ne preporučuje se	Nedovoljan
DCIS sa planiranom mastektomijom	Prihvatljiva	Ograničen
DCIS bez mastektomije	Ne preporučuje se sem kod velikih DCIS (> 5 cm) ili core biopsije, suspektne ili dokazane mikroinvazije	Nedovoljan
Suspektni, palpabilni aksilarni limfni nodusi	Ne preporučuje se	Dobar
Starije osobe	Prihvatljiva	Ograničen
Goljaznost	Prihvatljiva	Ograničen
Karcinom dojke kod muškaraca	Prihvatljiva	Ograničen

Trudnoća	Ne preporučuje se	Nedovoljan
Evaluacija limfnih nodusa sliva a. mammariae internae	Prihvatljiva	Ograničen
Pretrhodna dijagnostička ili ekscizijska biopsija tumora	Prihvatljiva	Ograničen
Pretrhodna operacija u aksili	Ne preporučuje se	Nedovoljan
Prethodne operacije na dojci (resekcija, redukcija, augmentaciona, rekonstrukcija)	Ne preporučuje se	Nedovoljan
Posle neoadjuvantne hemioterapije	Ne preporučuje se	Nedovoljan
Pre preoperativne sistemske terapije	Prihvatljiva	Ograničen

SLNB, sentinel limfo nodalna biopsija; DCIS, ductalni karcinom in situ

\*Nivo dokaza: Dobar, multiple studije SLNB zasnovane na nalazima aksilare disekcije; Ograničen, par studija SLNB zasnovanih na nalazima aksilarnih disekcija ili multiple studije SLNB bez disekcije aksile; Nedovoljan, nijedna studija SLNB sa aksilarnom disekcijom i par studija SLNB bez aksilarne disekcije.

ASCO Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: Guideline Summary *Journal of Oncology Practice*, Vol 1, No 4 (November), 2005: pp. 134-136

© 2005 [American Society of Clinical Oncology](http://www.jco.org).

DOI: 10.1200/JOP.1.4.134

### Konsenzus preporuke algoritma postupaka u aksili kod invazivnog karcinoma

- SNB za klinički negativne noduse u aksili sem kod svih T4 i karcinomatoznog mastitisa (Prospektivni trajali)
- Vođena FNAbiopsija za klinički pozitivne noduse
  - Ako su pozitivni – disekcija aksile

- Ako su negativni – SNB i biosija uvećanih nodusa (retrospektivne studije, ekspertska mišljenja)
- Disekcija ostaje standard za makrometastaze u SN

### Postupci sa aksilarnim limfnim nodusima kod DCIS

- Disekcija limfnih nodusa aksile se ne preporučuje kao inicijalna stejdžing procedura
- Sentinel node biospija se preporučuje kod:
  - Pacijentata kod kojih se planira mastektomija
  - Pacijentata sa tumorom u sklopu sa DCIS ili difuznim DCIS
  - Pacijentata kod kojih je definitivnim HP pregledom dijagnostikovana invazivna komponenta
  - Kod pacijentata sa postoje parametri povišenog rizika za invazivni karcinom

### Hirurške procedure u aksili

- Biopsija tankom iglom (FNA) za citološki pregled preterapijski
- SNB – biospija stražarskih (sentinel) limfnih nodusa, “vrućih” i prebojenih standardno 2-3
- Biopsija aksile – dijagnostička, minimum 4 limfna nodusa
- Disekcija aksile – terapijska, minimum 10 limfnih nodusa
  - Kod mikro ili makrometastaza u SLN
  - Klinički pozitivnih limfnih nodusa
  - FNA citologijom dokazane metastaze
  - U sklopu hirurškog lečenja posle neodajuvantne terapije kod N2 ili pN+

*Napomena:*

*\*Neophodno je evidentirati nivo disekcije (I, II, III)*

*\*\* Disekcija sva tri sprata smatra se radikalnom disekcijom pa se potreba za radioterapijom mora razmatrati na Konzilijumu*

## SEKCIJA 5.

Kontrola kvaliteta - Ciljevi	Rezultati
Da povećamo broj postavljenih dijagnoza metastaza u aksili ne-operativnim	Svi pacijentima kojima je dijagnostikovani invazivni karcinom dojke bi

metodama	trebalo da imaju UZ aksile i u koliko je moguće FNAb ili core biopsiju
Omogućavanja adekvatnog hirurškog zbrinjavanja zahvaćenih limfnih nodusa	<p>Ukoliko je ne-operativnom metodom dokazana metastaza raka dojke u aksili potrebno je potom načiniti disekciju pazušne jame kod pacijenata sa dokazanim (mikro ili makro) metastazama u aksili.</p> <p>U okviru procedura stažiranja moramo primeniti odgovarajući terapijski postupak koji može biti u vidu disekcije aksile i uključivanje pacijenata u klinički protokol. Ove modalitete lečenje treba pažljivo analizirati na konzilijumu za dojku.</p> <p>Ukoliko je doneta konzilijarna odluka za disekciju pazušne jame, moramo naznačiti nivo učinjene disekcije. Potrebno je odstraniti najmanje 10 limfnih nodusa.</p>
Da obezbedimo adekvatno stažiranje aksile	<p>Kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke koje hirurški tretiramo moramo načiniti hirurško stažiranje aksilarnih nodusa.</p> <p>Ukoliko metastatski limfni nodusi nisu mogli biti dokazani ne-operativnim tehnikama i pristupi se biopsiji aksile, potrebno je ukloniti najmanje 4 limfna nodusa.</p>
Da smanjimo morbiditet nakon disekcije aksile i da obezbedimo stažiranje bolesti	Preporučujemo sentinel node biospiju kombinovanom tehnikom (vitalna boja i radio-izotop) kod većine pacijenata sa ranim karcinomom dojke.
Opseg aksilarne disekcije treba minimalizovati pomoću efektnog stažiranja	Min.standard < 5% recidiva u aksili u 5-godišnjem praćenju

## **SEKCIJA 6.**

### **LOKALNA TERAPIJA POSLE NEOADJUVANTNOG PRISTUPA**

#### **Konsenzus preporuke**

- Obeležavanje tumora klipsevima pre sistemske terapije (ekspertsko mišljenje)
- Hirurgija je neophodna kod pacijenata sa kopmletnim odgovorom (meta analiza)
  - Poštedne operacije dojke
  - Mastektomija sa ili bez primarne rekonstrukcije
- Disekcija aksile kod pacijenata sa prethodno N2 ili pN+
- Sentinel node biopsija kod prethodno klinički N0 može se uraditi pre ili posle neoadjuvantnog pristupa (ekspertsko mišljenje, retrospektivne studije)
- Postoperativna radioterapija se preporučuje kod svih pacijenata sa poštednom operacijom, sa lokalno uznapredovalim karcinomom i inicijalno pozitivnih limfnih nodusa aksile lečenih mastektomijom (meta analiza)

## **SEKCIJA 7.**

### **REKONSTRUKCIJA DOJKI**

Svi pacijenti kod kojih je mastektomija tretman izbora trebaju biti posavetovani o rekonstruktivnoj hirurgiji dojki. Ne mogu svi pacijenti biti fizički pogodni ili motivisani za rekonstrukciju dojki.

Blagovremeni pristup pacijentima koji razmišljaju o rekonstrukciji, je neophodan kako se ne bi obeshrabrili postupkom.

Savetovanje pacijenata koji su zainteresovani za rekonstrukciju bi trebalo da se odvija u idealno vreme za rekonstrukciju.

Treba napomenuti rizike i prednosti primarnih u odnosu na sekundarne rekonstruktivne zahvate.

Pacijentima koji podležu mastektomiji bez primarne rekonstrukcije, ustanova treba da obezbedi odgovarajuće proteze.

Tip rekonstrukcije (proteza, autologni graftovi, kombinacija) i vreme (primarna, sekundarna) preporučuju hirurg i plastični hirurg

### **Indikacije**

- Pacijenti kod kojih se planira primarna mastektomija
- Pacijenti kod kojih se planira mastektomija posle neodajuvantne hemioterapije
- Pacijenti kod kojih je ranije urađena mastektomija

### **Kontraindikacije**

- Mastitis karcinomatoza
- Nemogućnost obezbeđivanja dovoljno zdrave kože, odgovarajućeg grafta, pridruženih bolesti i stanja koja mogu kompromitovati graft
- Metastatska bolest sa lošom prognozom
- Psiho-socijalni aspekti

## **SEKCIJA 8.**

### **HIRURŠKO LEČENJE PRIMARNOG TUMORA KOD METASTATSKE BOLESTI**

Nekoliko retrospektivnih studija pokazalo je da postoji benefit u preživljavanju bolesnika kod kojih je urađena kompletna ekscizija primarnog tumora u metastatskoj bolesti.

U nekim studijama ekscizija primarnog tumora rađena je na početku sistemske terapije, dok je u nekim operacija rađena po završetku sistemske terapije sa dobrim odgovorom.

Takođe, pokazana je razlika u preživljavanju bolesnika sa udaljenim metastazama u više organa u odnosu na menoorganske metastaze, posebno u kostima.

Za sada ne postoji konsenzus, ali je ukazano na potrebu multidisciplinarnog individualnog pristupa u lečenju ove relativno male grupe bolesnika.

\Posebno treba razmotriti sve parametre prognoze u donošenju odluke.

## LITERATURA

1. Mansel ER, Singhal H. Developmental abnormalities and benign breast disease. In Fardon RJ. Breast and Endocrine surgery, WB Saunders Company Limited, 1997.
2. Lê M. Pilule et cancer du sein. Revue de la methodologie des enquêtes épidémiologiques et discussion sur quelques publications récentes. *Contr Fert Sex*, 1990;18:399-408.
3. Newman S.C., Miller A.B., Howe G.R. A Study of the effect of weight and dietary fat on survival time. *Am J Epidemiol*, 1986;123:767.
4. Tokunga M., Land C.E., Yamamoto T. et al. "Breast cancer among atomic bomb survivors". In: Radiation Carcinogenesis Epidemiology and Biological Significance. Boice J.D. Jr., Fraumeni J.F. Jr. New York, Raven Press, 1984.
5. Haagensen C.D., Lane N., Latte R. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*, 1978;42:737-769.
6. Contesso G., Rouesse J., Jacquemier J. Histologie des lésions précancéreuses des sein. *J Gyn Obst Biol Repr*, 1975;Suppl.2,4;5-20.
7. Rosen P. P., Lieberman P.H., Braun D.W. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol*, 1978;2:225-250.
8. Kissin MW. Breast screening and screen detected disease. In Fardon RJ. Breast and Endocrine surgery, WB Saunders Company Limited, 1997.
9. Lagois M.D. Duct carcinoma in situ: Conservative management for mammographically detection lesions. Proceeding EORTC in situ breast cancer Workshop, Castle Marquette, The Netherlands, Nov, 1988, p ; 34.
10. Wilhelm MC, Edge S, Cole D, et al: Nonpalpable invasive breast cancer. *Ann Surg* 213:600,1991.
11. Morrow M, Schmidt R, Cregger B: Preoperative evaluation of abnormal mammographic findings to avoid unnecessary breast biopsy. *Arch Surg* 129:1091,1994.
12. Azopardi J.G. Histological typing of breast tumours WHO 1968. International Histological Classification of Tumours, Geneva, 1981 *Ann Pathol.*, 1982;2:91-105.
13. Mc Diwitt R.W. Stewart F. W., Berg J.W. Tumors of the breast. Atlas of tumor pathology, 2nd series of pathology. Armed Forces Institut of Pathology. Washington, 1968.
14. Rouesse J., Contesso G., Genin J., Sarrazin D., Weiler J., May-Levin F. Les adenocarcinomes de sein chez les femmes de moins de trente ans. *Bull Cancer*, 1972;59:41-60.
15. Cadenne C., Contesso G., Travagli J.P., Rouesse J., Fontaine F. Tumeurs du sein chez l'homme (étude anathomoclinique: 73 observations). *Nouv Pres Med*, 1982;11:2331-2334.)
16. Conteso G., Genin J., Lasser P. Tumeurs phyllodes du sein. *Rev Prat*, 1978;28:1031-1038.)

17. Terrier P, Terrier-Lacombe MJ, Mouriesse H, Friedman S, Spielman M, Conesso G. Primary breast sarcoma. A review of 33 cases with immuno-histochemistry and prognostic factors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1989; 13:39-48).
18. Horne W I, Percival W L. Hemangiosarcoma of the breast. *Am J Surg* 1975;18:81-84. Kessler E, Kozenitsky I L. Hemangiosarcoma of the breast. *J Clin Path*, 1971;24:530-532.
19. Andre JM, Contesso G, Cailou B, Lacombe MJ, Spielman M. Lymphome malins et autres hematosarcomes a localisation mammaire initiale. *Bull Cancer*, 1983;70:401-409.
20. Bloom HJG, Richardson WW. histological grading and prognosis in breast cancer. *Brit J Cancer*, 1957;11:359-366.)
21. Cornillot M. *Intérêt et danger des cytoponctions dans le diagnostic et la surveillance des cancers. Can Med*, 1980;5(26):1565-1572.
22. Zajdela A, Ghossein N.A., Pilleron J.P., Ennuyer A. *The value of aspiration cytology in the diagnosis of treat cancer: experience at the Fondation Curie. Cancer*, 1975;35:499-506.
23. Cadanne C., Contesso G., Travagli J.P., Rouesse J., Fontaine F. *Tumeurs du sein chez l'homme (étude anathomopathologique: 73 observations). Nouv Pres Med*, 1982;11:2331-2334.
24. Bertin F., Contesso G., Lasser P., Mouriesse H., Rouesse J, Sarrazin D. "Drill biopsie et trucut préthérapeutique" in *Evaluation des moyens de diagnostic des cancers du sein. 3es journées de la SFS. Versailles, 1981; JMT. Conseil Ed*, 153-161.
25. Delarue J.C., Mouriesse H., Contesso G., May-Levin F., Sancho-Garnier H. *Microdosage des récepteurs hormonaux sur les forages-biopsies dans les lésions et tumeurs mammaires humaines. Détermination des récepteurs oestrogéniques. Biomédecine*, 1981.34:153-160.
26. Contesso G., Masselot J., Petit J.Y.? Bertin F., Vanel D. *Microcalcification in in mammary pathology. Proceeding Vth Int Congres Of Senology, Buenos Aires, 16-21 oct 1988.*
27. Contesso G., Delarue J.C., Mouriesse H. et al. Anatomopathologie du cancer du sein et récepteurs hormonaux. *Path Biol*, 1983;31:747-754. Bloom H.J.G., Richardson W.W. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Brit J Cancer*, 1957;11:359-366.
28. Ewing J. *A treatise on tumors.* WB Saunders, Philadelphia, 1928.
29. Fisher B., Wolmark N., Fisher E.R., Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer. Surgical, pathological and radiological considerations. *World J Surg*, 1985;9:692-698.
30. Tubiana M. *Thérapeuthique des cancers.* Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1986;5-25.
31. Contesso G, Rouesse J, Genin J. L'envahissement ganglionnaire locoregional des cancers du sein. *Bull Cancer*, 1975; 62:359-372.
32. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1889;1:571-573.
33. Hart IR. The spread of tumors. In: *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer.* Freanks LM, Teich N (eds), Oxford Univresity Press, Oxford, 1995:31-48.
34. Poupon M.F., Ling V. L'evolution des tumeurs malignes. *Pour la science*, 1990; 149:72.

35. Jiang W.G., Puntis M.C.A., Hallet M.B. Molecular and cellular basis of cancer invasion and metastasis: implication for treatment. *British J Surg*, 1994;81:1576-1590.)
36. Rutquist L.E., Wallgren A. long term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer*, 1985;55:658-665.)
37. Bloom H.J., Richardson W.W., Harrier E.J. Natural history of untreated breast cancer (1805-1833), *Br Med J*;1962;2:213-221.)
38. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH: Observations on a "Sentinel Node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-8.
39. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
40. Morton DL, Wen D-R, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
41. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339:941-946.
42. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, de Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:368-373.
43. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15:2345-2350.
44. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993, 2:335-340.
45. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994, 220:391-401.
46. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997, 349:1864-1867.
47. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997, 38:366-368.
48. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM: Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997, 23:495-502.
49. Galimberti V, Zurrada S, Zucali P, Luini A: Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? *Breast* 1998, 7:8-10.
50. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998, 186:275-283.

51. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW: Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998, 64:666-669.
52. Rubio IT, Kogourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg S: Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998, 176:532-537.
53. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafini AN, Sfakianakis GN, Allen L, Boggs J, Escobedo D, Pruett CS, Gupta A, Livingstone AS, Krag DN: Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1998, 39:1388-1393.
54. Snider H, Dowlatshahi K, Fan M, Bridger WM, Rayudu G, Oleske D: Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. *Am J Surg* 1998, 176:305-310.
55. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Motykie G, Martz CH, Rabbitt SL, Brenin D, Stull MA, Moulthrop JM: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technitium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999, 188:597-603.
56. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P: Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999, 188:248-254.
57. Moffat FL, Gulec SA, Sittler SY, Serafini AN, Sfakianakis GN, Boggs JE, Franceschi D, Pruett CS, Pop R, Gurkok C, Livingstone AS, Krag DN: Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol* 1999, 6:746-755.
58. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999, 65:493-499.
59. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15:2345-2350.
60. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997, 3:336-3340.
61. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG: Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998, 85:991-993.
62. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJTh, Hart AAAM, Kroon BB: Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24:427-430.
63. Dale PS, Williams JTIV: Axillary staging using selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma. *Am Surg* 1998, 64:28-31.
64. Ratanawichtrasin A, Levy L, Myles J, Crowe JP: Experience with lymphatic mapping in breast cancer using isosulfan blue dye. *J Womens Health* 1998, 7:873-877.
65. Imoto S, Hasebe T: Initial experience with sentinel node biopsy in breast cancer at the National Cancer Center Hospital East. *Jpn J Clin Oncol* 1999, 29:11-15.
66. Kern KA: Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999, 189:539-545.

67. Morgan A, Howisey RL, Aldape HC, Patton RG, Rowbotham RK, Schmidt EK, Cimrell CR: Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol* 1999, 72:24-31.
68. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N: Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999, 126:714-722.
69. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku NN, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996, 276:1818-1822.
70. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R: Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997, 349:1668-1669.
71. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny A, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998, 186:423-427.
72. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, Zhang P, Winston J, Edge SB: Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998, 5:126-130.
73. de Cicco C, Chinol M, Paganelli G: Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol* 1998, 15:268-271.
74. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, Orel SG, Berlin J, Helsabek C, Fraker DL, Reynolds C: Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999, 85:1098-1103.
75. Van der Ent FWC, Kengen RAM, van der Pol HAG, Hoofwijk AGM: Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility using 10 mCi radiocolloid in combination with blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25:24-29.
76. Schneebaum S, Stadler J, Cohen M, Yaniv D, Baron J, Skornick Y: Gamma probe-guided sentinel node biopsy — optimal timing for injection. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24:515-519.
77. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS: The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999, 189:183-194.
78. Burak WE, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, Olsen JO, Pozderac R, Farrar WB: Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999, 177:445-449.
79. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, Clifford E, Erdman W, Mathews D, Albores-Saavedra J, Leitch MA, Peters GN: Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998, 176:529-531.
80. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, Maynard SL: The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999, 65:699-705.
81. Halsted WS. The results of radical operation for the cure of the carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1.

82. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en block resection on the internal mammary lymph node chain. *Cancer*.1982;5:992.
83. Wangenstein OH. Remarks on extension of the Halsted operation for cancer of the breast. *Ann Surg*,1949;130:315.)
84. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*, 1948;2:7.
85. Auchincloss H. Significant location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. A justification for a conservative operation. *Ann Surg*, 1963;158:37.,
86. Madden JL, Kandalaf S, Bourque R. Modified radical mastectomy. *Ann Surg*, 1972;175:624.,
87. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma, *Cancer*,1955;8:776.)
88. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five -year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1985;312:665/
89. Sarrazin D, Lé M, Rouesse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with microscopic diameter of 20mm or less. *Cancer*,1984;53:1209.
90. Jacquillat C, Auclerck G, Weil M, Khayat D, Borel C, Mousset M, Baillet F. Chimiothérapie initiale avec radiothérapie exclusive dans les cancers primitifs du sein. *Cahiers Cancer*,1989;1:89-95.
91. Fisher B, Fisher ER. Studies concerning the regional lymph node in cancer. I. Initiation of immunity. *Cancer*,1971;27:1001-1004.
92. Papaioannou AN. The contribution of regional lymph nodes in the resistance for breast cancer: practical implications. *J Surg Oncol*, 1984;25:1819-1824.
93. Fisher ER, Saas R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancer. *Cancer*, 1984;53:712-723.
94. Jameson K, Wellish B, Pasnau R. Psychosocial aspects of mastectomy. *Am J Psychiatry*. 1978;135:432.
95. Bartelink H, Van Dam F, Van Dongen J. Psychological effects of breast -conserving therapy in comparison with radical mastectomy. *Int j Radiat Oncol Biol Phys*, 1985;11:381.
96. Tubiana M. Thérapeutique des cancers. Flammarion Médecine-Science, Paris, 1986,180-195.
97. Clouse ME. Roentgenographic technique for the diagnosis and management of liver tumours. *Semin Oncol*, 1983;13:159-175.
98. Bellet D, Bidart JM. Marqueurs biologiques des cancers. *Rev Prat*,1989;26:2350-2354.
99. Petit JY, Michel G, Genin J, et al. Traitement conservateur du cancer du sein . *Revue des techniques chirurgicales à la lumière des résultats esthétiques*. *Cahiers Cancer*,1989;1(4):217-218.
100. Aitken DR, Minton JP. Complications associated with mastectomy. *Surg Clin North Am*.1983;63:1331-1352. , Salmon RJ, et al. Prévention des lymphocèles post-opératoires après amputation du sein. *Presse Méd*.1985;14:27-29.
101. Noguchi M, Katagawa H, Kinoshita K, et al: Psychologic and cosmetic self-assessments of breast conserving therapy compared with mastectomy and immediate breast

- reconstruction. *J Surg Oncol* 54:260-266, 1993.
102. Sheen R, Styblo T, Bostwick J. Musculocutaneous flaps and principles for reconstruction of major mastectomy – caused defects. in *Atlas of surgical oncology*, Bland, Karakousis, Copeland 1995.
  103. Le G.M., O Malley C. D. Glaser S.L., Lynch C.F., Stanford J. L., Keegan T. HM., West D. W. Breast implants following mastectomy in women with early-stage breast cancer: prevalence and impact on survival. *Breast Cancer Res* 2005,7:R184-R193  
(DOI 10.1186/brc974.
  104. Clough KB, Bourgeois D, Falcou MC, et al: Immediate breast reconstruction by prosthesis: A safe technique for extensive intraductal and microinvasive carcinomas. *Ann Surg Oncol* 3:212-218, 1996.
  105. Dowden RV, Yetman RJ: Mastectomy with immediate reconstruction: Issues and answers. *Cleveland Clinic J Med* 59:499-503, 1992.
  106. Sultan MR, Smith ML, Estabrook A, et al: Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann Plast Surg* 38:345-349, 1997.
  107. Carlson GW, Bostwick J, Styblo TM, et al: Skin sparing mastectomy: Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 225:570-575, 1997.
  108. Cohen IK, Turner D: Immediate breast reconstruction with tissue expanders. *Clin Plast Surg* 14:491-498, 1987.
  109. Mendelson BC: Latissimus dorsi breast reconstruction: Refinement and results. *Br J Surg* 70:145-149, 1983.
  110. Peltoniemi H, Asko-Seljavaara S, Härmä M, et al: Latissimus dorsi breast reconstruction. Long term results and return of sensibility. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 27:127-131, 1993.
  111. McCrow JB, Papp C, Edwards A, et al: The autogenous latissimus breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 21:279, 1994.
  112. Hartrampf CR Jr, Bennett GK: Autogenous tissue reconstruction in mastectomy patient: A critical review of 300 patients. *Ann Surg* 205:508, 1987
  113. Hartrampf CR Jr, Michelow BJ, Casas LA: Concepts in TRAM flap design and execution. In Hartrampf CR (ed): *Hartrampf's Breast Reconstruction with Living Tissue*. New York: Raven Press, 1991, p 47.
  114. Jacobsen WM, Meland NB, Woods JE: Autologous breast reconstruction with use of transfers rectus abdominis musculocutaneous flap: Mayo Clinic experience with 147 cases. *Mayo Clin Proc* 69:635, 1994.

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

## RADIOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE

### 1. RADIOTERAPIJA RANOG KARCINOMA DOJKE

#### 1.1. Neinvazivni karcinom dojke

##### Duktalni karcinom In Situ (DCIS)

Ukoliko se načini samo lokalna ekscizija DCIS, lokalni recidiv (LR) će se javiti u 20-30% slučajeva u toku 10 godina praćenja, a poznato je da se 50% recidiva javlja u formi invazivnog karcinoma.(1,2,3) Dodavanje postoperativne radioterapije (RT) po učinjnoj eksciziji, značajno smanjuje pojavu lokalnog recidiva (za 50%), kako invazivog, tako i DCIS recidiva. Meta analiza 4 randomizovane prospektivne studije koje su poredile postoperativnu RT nakon ekscizije DCIS sa ekscizijom bez RT, je pokazala da RT redukuje apsolutni 10-godišnji rizik za pojavu lokalnog recidiva za 15,2% (12,9% vs 28,1%,  $p < 0,00001$ ). (1,2) Takođe je pokazano da su sve analizirane podgrupe pacijenata (godine starosti, margine, gradus, komedonekroza, veličina tumora) imale korist od postoperativne RT. Međutim, razlike u ukupnom 10-godišnjem preživljavanju nije bilo (95% u obe grupe).

Preostalo tkivo dojke nakon ekscizije tumora zrači se tumorskom dozom 50 Gy u 25 seansi u trejanju od 5 nedelja. Obzirom da je pokazano da mlađji pacijenti imaju veći rizik za pojavu lokalnog recidiva, može se razmatrati dodavanje boost-a na ležište tumora kod pacijenata mlađjih od 50 godina. (4)

Sa druge strane, u slučajevima kada postoji jako nizak rizik za pojavu relapsa bolesti kao što su pacijenti starijeg životnog doba, sa malim tumorom, marginama  $> 10$  mm, niskim gradusom, može se pak razmotriti izostavljenje RT nakon ekscizije tumora.(4,5)

#### Preporuka:

- Postoperativna RT preostalog tkiva dojke nakon učinjene poštedne operacije.
- U slučaju mastektomije nema potrebe za sprovođenjem RT.
- Mogućnost izostavljanja postoperativne RT nakon ekscizije tumora u slučajevima sa vrlo niskim rizikom za relaps bolesti( mali tumori, nizak gradus)

#### 1.2. Rani invazivni karcinom dojke

Danas je postoperativna RT nakon poštedne operacije postala standard u konzervativnom tretmanu ranog karcinoma dojke, dok se nakon učinjene mastektomije RT sprovodi u slučajevima kada postoji povećani rizik za pojavu relapsa bolesti.

Saradnička grupa za studije ranog karcinoma dojke (Early Breast Cancer Trialists Colaborative Group - EBCTCG) je pokazala da postoperativna RT, bilo nakon poštredne operacije, ili bilo nakon mastektomije, smanjuje pojavu lokalnog recidiva za oko 70%. (6)

Takodje je po prvi put pokazano da pored toga što ima povoljan efekat na lokalnu kontrolu bolesti, postoperativna RT smanjuje i mortalitet od karcinoma dojke.

### ***Postoperativna RT nakon poštredne operacije ranog karcinoma dojke***

Postoperativna RT nakon poštredne operacije invazivnog karcinoma dojka, podrazumeva zračnu terapija preostalog tkiva dojke koja se sprovodi uvek, dok se regionalni limfni čvorovi zrače samo u posebnim slučajevima kada je povećan rizik za pojavu relapsa bolesti.

EBCTCG je u svom izveštaju iz 2005. godine pokazala da postoperativna RT nakon poštredne operacije smanjuje 5-godišnji rizik za pojavu LR sa 26% na 7% (apsolutna redukcija je 19%), dok je 15-godišnji rizik od umiranja od karcinoma dojke smanjen sa 35,9% na 30,5% (apsolutna redukcija 5,4%). (6) Ako se posebno izdvoje N0 i N+ pacijenti, prema najnovijem izveštaju EBCTCG iz 2011-godine vidi se da je 10-godišnja stopa prvog relapsa bolesti ( lokoregionalna ili distalna) znatno veća u N+ pacijenata i samim tim je i apsolutna redukcija dodavanjem RT bila veća u N+ pacijenata u odnosu na N0 (30,1% vs 16,1%). (7)

Danas je postoperativna RT preostalog tkiva dojke standard u lečenju svih pacijenata sa invazivnim karcinomom dojke koji su poštredno operisani.

Dojka se zrači iz dva flankirana polja tumorskom dozom (TD) od 50 Gy u 25 frakcija ( 5 nedelja). Pored toga u odredjenim slučajevima dodaje se boost – dodatna doza na ležište tumora sa TD 10-16 Gy u 5-8 frakcija.

Prema rezultatima EORTC studije o dodavanju boost-a na ležište tumora, pokazano je da je smanjena kumulativna incidenca 10-godišnjeg LR sa 10,2% na 6,2% bez značajne razlike u ukupnom preživljavanu.(8) Korist od dodavanja boost-a najviše je izražena kod pacijenata koji su mlađi od 50 godina, gde je 10-godišnja kumulativna stopa LR smanjena sa 19,4% na 11,4% , i kod pacijenata sa visokim gradusom tumora (LR smanjen sa 18,9% na 8,6%). (9) Takodje dodavanje boost-a se preporučuje i kod pacijenata sa pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima, limfovaskularnom invazijom i uskim ili pozitivnim marginama. (4)

Kako je poznato da verovatnoća pojave LR opada sa godinama starosti, postavlja se pitanje potrebe sprovođenja RT kod pacijenata starije životne dobi sa niskim rizikom za relaps, kao što su mali tumori, N0, pozitivni steroidni receptori. Većina studija koje su se bavile ovom problematikom su pokazale da je pojava LR u ovoj populaciji vrlo niska (1%-4%) i slična u obe grupe (sa i bez primene RT uz primenu Tamoksifena).(10,11,12) Stoga se može razmotriti izostavljanje postoperativne RT kod starijih pacijenata (preko 70 godina) koji imaju dobre prognostičke parametre. (4)

Bez obzira što dodavanje RT uvek dovodi do poboljšanja lokalne kontrole, pitanje je da li je korist od postoperativne RT opravdana, obzirom na očekivani životni vek i prapratne bolesti koje se javljaju u ovoj dobnoj grupi. Odgovor će se možda dobiti tek dužim vremenom praćenja ovih pacijenata i rezultatima dve nove studije koje se bave ovom problematikom BASO II i PRIME trajala.

U poslednje vreme sve više se govori o akcelerisanom parcijalnom ozračivanju dojke, koje zamenjuje zračenje cele dojke, a koje podrazumeva zračenje samo dela dojke gde se nalazio primarni tumor. Sprovodi se dnevnim dozama koje su veće od standardne doze od 2 Gy i u ukupnom trajanju koje je kraće od standardnog od 5 nedelja i iznosi 1-10 dana. Za sada se parcijalno ozračivanje sprovodi samo u okviru kontrolisanih studija, a primenjuje se u strogo selektovanoj grupi pacijenata sa povoljnim prognostičkim parametrima ( mali unifokalni tumori, N0, pozitivni ER, pacijenti stariji od 60 godina). (13,14)

## Preporuka

- Postoperativna RT preostalog tkiva dojke u svim slučajevima ranog invazivnog karcinoma dojke

-Predviđeno je dodavanje boost-a na predeo ležišta tumora kod svih pacijentkinja mlađih od 50 godina i sa gradusom III tumora, kao i kod starijih od 50 godina a koje imaju povećani rizik za pojavu lokalnog recidiva

- Mogućnost izostavljanja postoperativne RT kod pacijenata starijih od 70 godina koje imaju dobre prognostičke parametre (mali tumor, N0, pozitivne steroidne receptore) i kod kojih se primenjuje adjuvantna terapija Tamoksifenom.

**Kontraindikacije za poštednu operaciju i postoperativnu RT** su prethodno zračenje dojke ili grudnog koša, sprovođenje RT u toku trudnoće, velika zona rasutih suspektnih mikrokalcifikacija na mamografiji, dok su **relativne kontraindikacije** aktivna bolest vezivnog tkiva koja involvira kožu (sklerodermija i lupus) i tumori veći od 5 cm. (4)

### *Postoperativna RT nakon radikalne mastektomije ranog karcinoma dojke*

Nakon radikalne mastektomije postoperativna RT podrazumeva zračenje zida grudnog koša i regionalnih limfnih čvorova kod pacijenata sa povećanim rizikom za relaps bolesti.

EBCTCG je pokazala da nakon učinjene radikalne mastektomije kod N0 pacijenata postoperativna RT smanjuje 5-godišnju stopu pojave LR sa 6% na 2%, što predstavlja 4% apsolutne redukcije. Nije pokazana statistički značajna razlika u 15-godišnjem riziku od umiranja od karcinoma dojke. (6)

Sa druge strane kod N+ pacijenata apsolutna redukcija LR dodavanjem RT bila je 17% (6% vs 23%), dok je smrtnost od karcinoma dojke smanjena sa 60,1% na 54,7% (apsolutna redukcija 5,4%). (6)

Ovi rezultati potvrđuju preporuku da kod ranog karcinoma dojke sa N0 nije potrebno sprovesti postoperativnu RT.

Kako je glavni faktor rizika za pojavu LR zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova, postoperativna RT se preporučuje kod svih pacijenata koji imaju više od 4 pozitivna limfna čvora u aksili (grupa sa visokim rizikom za relaps). Sprovedjenje postoperativne RT kod pacijenata sa pozitivnim 1-3 limfna čvora (grupa sa srednjim rizikom za relaps) je dosta kontroverzna i zahteva još dodatna ispitivanja. Za sada se može razmatrati sprovođenje RT u ovoj grupi pacijenata kada postoje i dodatni rizici, kao što su: pacijenti mlađji od 40 godina, tumori gradusa III, limfovaskularna invazija. (15,16) U svakom slučaju, možda ćemo dobiti jasniji odgovor nakon rezultata SUPREMO trajala, koji treba da da odgovor na pitanje da li treba zračiti pacijente sa pozitivnom 1-3 lgl u aksili.

**Zid grudnog koša** se kod ranog karcinoma dojke po pravilu ne zrači.

Zračenje je indikovano samo u slučajevima kada postoji invazija hirurških margina i/ili invazija pektoralnog mišića i kada je pozitivno više od 4 limfna čvora u aksili. Može se razmotriti zračenje i u slučaju tumora manjeg od 5 cm a da je gradusa III i/ili mladih premenopauznih pacijentkinja i/ili multicentričnih tumora.(15,16,17)

Zračna terapija zida grudnog koša sprovodi se sa TD 50 Gy u 25 frakcija.

### ***Zračenje regionalnih limfatika nakon radikalne mastektomije ili poštedne operacije ranog karcinoma dojke***

**Aksilarna regija** po pravilu se ne zrači nakon učinjene adekvatne radikalne disekcije. Zračenje se sprovodi samo u slučajevima kada je učinjena neadekvatna disekcija aksile, postoji rest u aksili nakon disekcije aksile, kada nije radjena disekcija aksile i kada je pozitivna SLNB, bez dalje disekcije aksile.(15)

**Supraklavikularna regija** se zrači u slučajevima kada je pozitivno više od 4 limfna čvora u aksili, kada je pozitivno 1-3 limfna čvora, sa drugim nepovoljnim parametrima i kada učinjena neadekvatna disekcija aksile. (15)

### **Lgl uz a. mamariju int.**

Najveći broj studija i protokola ne preporučuje zračenje limfatika uz a. mamariju int. kod ranog karcinoma dojke, mada je zračenje ove regije najkontroverznije pitanje u postoperativnoj radioterapiji. (15,16)

Zračna terapija regionalnih limfatika sprovodi se dozom ranga 46-50 Gy ( 2 Gy po frakciji)

### *Subkutana mastektomija sa primarnom rekonstrukcijom*

Indikacije za sprovođenje postoperativne zračne terapije zida grudnog koša sa endoprotezom i regionalnih limfatika su iste kao i nakon učinjene radikalne mastektomije. (4)

### **Redosled postoperativne RT i adjuvantne HT**

Preporučuje se da se postoperativna RT započne unutar 8 nedelja od učinjene operacije.(16)

Ukoliko se kombinuje postoperativna RT sa adj.HT redosled njihovog primenjivanja je prilično kontroverzan.Režimi koji sadrže antraciklinei taksane ne treba da se daju istovremeno sa radioterapijom zbog potencijalne povećane toksičnosti.Preporučuje se da se prvo da adj.HT pa potom postoperativna RT.(4,15,16,17)

## **2. RADIOTERAPIJA LOKALNO ODMAKLOG KARCINOMA DOJKE**

Obzirom da je inicijalna terapija lokalno odmaklog karcinoma dojke hemioterapija, zračna terapija može da se sprovede u slučaju odgovora na neoadjuvantnu hemioterapiju i učinjenu mastektomiju ili poštednu operaciju kao postoperativna ili u slučaju izostanka odgovora na hemioterapiju i inoperabilnosti tumora kao preoperativna ili radikalna RT. (18,19,20)

### **- *Neoadjuvantna hemioterapija i mastektomija***

Kod pacijenata koji su primili neoadjuvantnu hemioterapiju odluka o sprovođenju postoperativne RT donosi se na osnovu ksrskteristika tumora pre primenjene hemioterapije, bez obzira na odgovor na hemioterapiju.(4)

Zid grudnog koša se zrači ako je inicijalno tumor bio T3 ili T4, i/ili ukoliko je bilo pozitivno više od 4 limfna čvora u aksili. (15,16,20)

Reg. limfatici se zrače prema istim indikacijama kao i nakon operacije ranog karcinoma dojke. Uz to se dodaju još sledeće indikacije:

- Lgl mamaria int. ako postoji klinički ili patohistološki dokazana zahvaćenost lgl uz a.mamariu int.
- aksilarna regija se zrači kada je pozitivno više od 50% pregledanih lgl ili kada je pozitivno više od 10 lgl bez obzira na broj pregledanih lgl

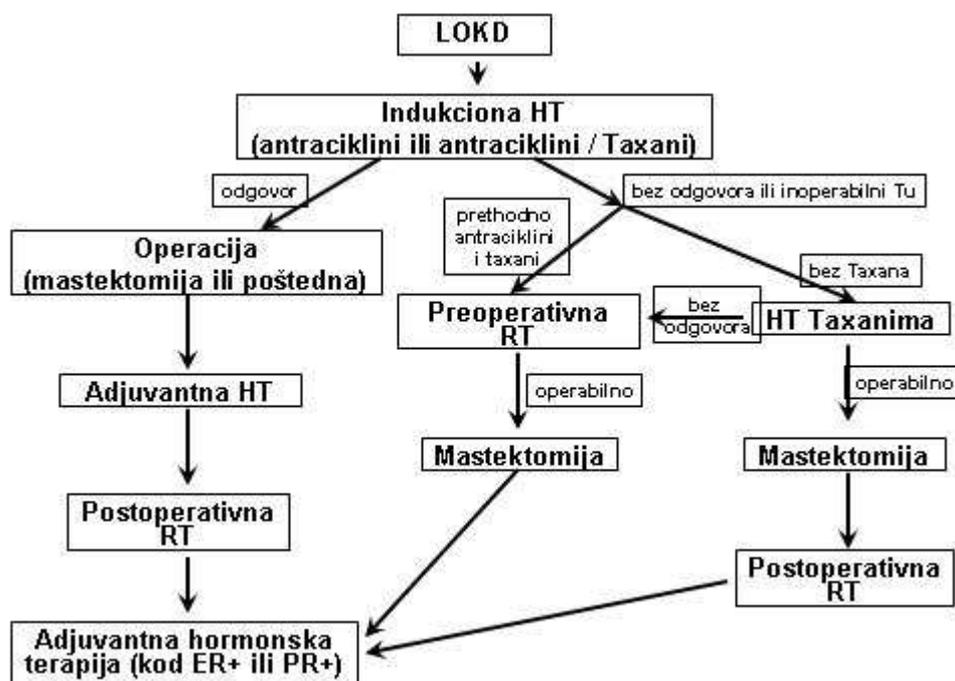
- **Neoadjuvantna HT + poštedna operacija**

- Postoperativna RT ostatka dojke je obavezna
- Regionalni limfatici se zrače prema istim indikacijama kao i nakon operacije ranog karcinoma dojke.

- **Ako je tumor inoperabilan posle neoadjuvantne HT**

Sprovodi se zračenje dojke i svih regionalnih limfatika (preoperativna ili radikalna RT).

Za zračenje dojke predviđena je tumorska doza ranga 50-70 Gy .



### **Inflamatorni karcinom dojke**

Zračna terapija dojke i regionalnih limfatika sprovodi se u okviru „sendvič“ terapije (u kombinaciji sa hemioterapijom). Ukoliko se nakon HT načini mastektomija, obavezno se sprovodi postoperativna RT zida grudog koša, a regionalni limfatici se zrače u odnosu na nalaz u aksili. (18)

### **TEHNIKE RADIOTERAPIJE**

Moderna radioterapija karcinoma dojke sprovodi se na megavoltažnim aparatima- linearnim akceleratorima sa multilamelarnim kolimatorom, čime je omogućeno postizanje optimalne preciznosti i homogenog ozračivanja ciljnog volumena uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih struktura prvenstveno srca i pluća. Planiranje radioterapije sprovodi se na osnovu CT simulacije i pomoću efikasnih kompjuterskih sistema za planiranje omogućeno je sprovođenje virtuelne simulacije i trodimenzionalnog planiranja, odnosno konformalne radioterapije.

### **3. RADIOTERAPIJA METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE**

Za pacijente koji imaju metastatski karcinom dojke, palijativna radioterapija je vrlo efikasna u smanjenju tegoba i simptoma prouzrokovanih primarnim tumorom ili udaljenim metastazama, a samim tim i u poboljšanju kvaliteta života.

Indikacije za sprovođenje palijativne radioterapije u metastatskoj bolesti su:

1. Metastaze u kostima
2. Metastaze u centralnom nervnom sistemu
3. Lokalni recidiv ili lentikularne metastaze
4. Metastaze u supraklavikularnim limfnim čvorovima
5. Uvećani medijastinalni limfni čvorovi udruženi sa sindromom VCS
6. Egzofitični ili ulcerisani tumori dojke koji krvare
7. Retrobulbarne i horioidne metastaze

### **Palijativna radioterapija koštanih metastaza**

Njačešće se sprovodi palijativna zračna terapija metastaza u kičmenim pršljenovima, kostima karlice i kostima femura i humerusa. RT se sprovodi u cilju smanjenja bola, prevencije patoloških fraktura i poboljšanja pokretljivosti. Izbor doze i broja frakcija zavisi od opšteg stanja pacijenta, proširenosti bolesti, očekivanog vremena preživljavanja i procene koristi same palijativne RT. Tumorske doze i režimi fracionisanja se mogu kretati od 30 Gy u 10 frakcija do 6-8 Gy u jednoj frakciji.(21,22)

Takodje se RT kičmenih pršljenova sprovodi i u slučaju kompresije kičmene moždine, a može da se kombinuje sa dekompresivnom hirurzijom. Tumorske doze su ranga 20-30 Gy u 5-10 frakcija.

### **Palijativna RT metastaza u CNS-u**

Palijativna RT ima za cilj da smanji tegobe koje su povezane sa povećanim intrakranijalnim pritiskom i eventualno poboljša neurološke simptome. Sprovodi se zračenje celog mozga ukoliko postoje multiple metastaze kao jedini vid lokalne terapije, ili u slučaju solitarnih lezija u kombinaciji sa hirurzijom nakon učinjene ekstirpacije promene. Tumorske doze su najčešće 30 Gy u 10 frakcija ili 20 Gy u 5 frakcija. (23)

Takodje je moguće sprovesti i stereotaksičnu radioterapiju kao alternativnu metodu hirurgije za lezije koje su lokalizovane na mestima koja nisu podobna za hirurgiju.

### **Palijativna RT lokalnog recidiva i lentikularnih promena na koži i supraklavikularnih metastaza**

Sprovodi se nakon totalne ekstirpacije promene ili u slučaju inoperabilnosti nakon biopsije, sa najčešće tumorskom dozom od 30 Gy u 10 frakcija.

### **Palijativna RT egzofitičnih i egzulcerisanih tumora u dojci**

Ima za cilj smanjenje egzofitične promene, zatvaranje ulceracije i zaustavljanje eventualnog krvarenja iz opisanih promena. Tumorska doza je obično 30 Gy u 10 frakcija.

## **INDIKACIJE ZA URGENTNU PRIMENU RADIOTERAPIJE**

1. Metastaze u CNS
2. Preteća patološka fraktura
3. Razvoj kompresivnog sindroma kičmene moždine i/ili spinalnih odnosno kranijalnih nerava
4. Razvoj kompresivnog sindroma medijastinuma sa sindromom VCS

**REFERENCE:**

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI Monogr.* 2010,41;162-77.
2. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast- A systematic review of the randomised trials. *The Breast* 2009, 18:143-9.
3. Solin LJ. The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI Monogr.* 2010,41;187-92.
4. NCCN Guidelines Breast Cancer Version 1.2012
5. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: Fine tuning the University of Southern California / Van Nuys prognostic index. *JNCI Monogr.* 2010,41;193-6.
6. Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005,366:2087-106.
7. Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011,378:1707-16.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A. et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast – conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 22881-10882 Trial. *JCO* 2007; 25:3259-65.
9. Jones HA, Antonini N, Hart AM, Peterse JL, Horiot JC, Collin F. et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: A subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *JCO* 2009;27:4939-47.
10. Skandarajah A. and Mann BG. Do all patients require radiotherapy after breast-conserving surgery? *Cancers.* 2010,2;740-51.
11. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P. et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomised trial. *Annals of Oncology* 2001,12;997-1003.
12. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintile M. et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:963-70.

13. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH. Et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 2009,74;987-1001.
14. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J. et al. Patient selection for accelerated partial –breast irradiation (APBI) after breast –conserving surgery: Recommendations of the Groupe Europeen de Curie therapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother.Oncol.* 2010,94;264-73.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. London: NICE; 2009. NICE Clinical guideline 80.
16. Scientific support of the College of Oncology:update of the national guidelines on breast cancer. Belgian Health Care Knowledge Centre. 2010.
17. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: Breast cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2007,84;84-101.
18. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The Oncologist.* 2003,8;521-30.
19. Chia S, Swain SM, Byrd DR. and mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *JCO.* 2008,26(5);786-90.
20. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T,Reyno L. et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer:15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ.* 2004,170(6);983-94.
21. Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J,Feyer P. et al. DEGRO Practice Guidelines for Palliative Radiotherapy of Metastatic Breast Cancer. Bone metastases and metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol.* 2009,185;417-24
22. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P. et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO evidence – based guideline. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.* 2011,79(4);965-76.
23. Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Haase W,Harms W. et al. . DEGRO Practice Guidelines for Palliative Radiotherapy of Metastatic Breast Cancer: Brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol.* 2010,186;63-9.

## VODIČ MEDIKALNOG LEČENJA KARCINOMA DOJKE

### **Saradnici:**

- **Donat Dragutin**
- **Filipović Sladjana**
- **Kovčin Vladimir**
- **Nedović Jasmina**
- **Nešković-Konstantinović Zora**
- **Nikolić-Tomašević Zorica**
- **Stamatović Ljiljana**
- **Šušnjar Snežana**
- **Vasović Suzana**

### **Koordinator:**

- **Nešković-Konstantinović Zora**

## I

## PROGNOSTIČKI FAKTORI KARCINOMA DOJKE

Prognostički faktori su karakteristike samog pacijenta i tumora, koje bitno određuju ishod bolesti, i služe za predviđanje prognoze. Prognoza ranog (operabilnog) karcinoma dojke je određivanje verovatnoće ponovne pojave bolesti (relapsa) posle radikalnog hirurškog odstranjenja primarnog tumora dojke. Prognostički faktori moraju biti nezavisni od drugih faktora prognoze, reproducibilni, i validirani, a to znači da njihova vrednost mora biti potvrđena najvišim stepenom dokaza (LoE I).

Određivanje svih “klasičnih” prognostičkih faktora obavezno je kod svake bolesnice sa ranim karcinomom dojke. O prognostički faktorima u odmaklim stadijumima karcinoma dojke biće reči kasnije, u odgovarajućim poglavljima.

**Tabela 1. Prognostički faktori u ranom karcinomu dojke**

Faktor	Napomena
Patološka veličina tumora	pT izraženo u mm predstavlja najveću dimenziju primarnog tumora, izmerenu mikroskopski na histološkom preparatu. Ukoliko postoje 2 ili više tumora pT je najveća dimenzija najvećeg tumora. Ukoliko u invazivnom tumoru postoji i <i>in situ</i> komponenta, patolog treba da izmeri samo invazivni deo tumora.
Status aksilarnih limfnih nodusa	pN je najsnažniji prognostički faktor; potrebno je pregledati najmanje 8-10 limfnih nodusa aksile da bi pravilno procenili prognozu. Izražava se kao zahvaćenost limfnih nodusa (N0 ili N+), i kod N+ obavezno je odrediti broj zahvaćenih LN. Mikroinvazija samo jednog LN (manja od 0.2 mm) se ne smatra zahvaćenošću aksile.  Status intramamarnih LN ima isti značaj, ali disekcija istih ne poboljšava prognozu.
Histološki gradus tumora	Histološki gradus (I-III) je kompleksni prognostički faktor, koji se izračunava na osnovu skorovanja procenta tubularnih formacija, nuklearnog pleomorfizma i broja mitozu.
Histološki tip tumora	Histološki tip tumora sam po sebi ne određuje prognozu, ali je značajan zbog toga što neki retki histološki tipovi mogu imati donekle drugačiju prognozu od dva najčešća tipa (duktalnog invazivnog i lobularnog invazivnog tipa)
Limfo-vaskularna invazija	Prisutna limfo-vaskularna invazija ukazuje na lošu prognozu.
Notingem prognostički indeks (NPI)	Kompleksni indeks, uključuje veličinu tumora, gradus i status LN, i može koristiti za brzu orijentaciju o prognozi
Markeri proliferativnosti Ki67	Indeksi ćelijske proliferacije ukazuju na sličnu karakteristiku tumora kao i histološki gradus. U rutinskoj praksi se primenjuje jedino Ki67, dok obeležavanje timidina, frakcija ćelija u S-fazi i dr. nisu pogodni za rutinsku primenu.

Status receptora ER i PR	Status steroidnih receptora je snažan prediktivni faktor za procenu hormonske senzitivnosti tumora. Kao prognostički faktori, steroidni receptori nisu snažni nezavisni faktori prognoze, ali se koriste u kombinaciji sa ostalim faktorima i HER2 pri svrstavanju pacijenata u prognostičke grupe.
HER2/neu (c-erb B2)	Takodje manje snažan prognostički faktor, a snažan prediktivni faktor za odgovor na anti-HER2 agense. Pozitivnost HER2 se dokazuje imunohistohemijski (HER2=3+, overekspresija receptorskog proteina); ili CISH metodom (prisutna amplifikacija gena); ili FISH metodom (prisutno >2,2 kopije gena)
Testovi multigenskih profila tumora	ONCOTYPE DX i MAMMAPRINT preciznije definišu fenotip tumora, i ukazuju na rizik od relapsa bolesti, na drugačiji način od kombinacije klasičnih parametara prognoze. Sve više se koriste u mnogim razvijenim zemljama.
Starost bolesnice	Starost ima ulogu dihotomnog prognostičkog faktora i izdvaja bolesnice do 35 godine života kao prognostički lošiju grupu.
Menstrualni status	Videti "Definiciju menstrualnog statusa"

Drugi biološki markeri, kao što su tumor supresor geni (p53, nm23), Heat-shock protein (hsp 27), pS2, faktor tumorskog rasta-alfa (TGF- $\alpha$ ), Katepsin D, Urokinaza-plazminogen aktivator (uPA) i plazminogen aktivator inhibitor (PAI-1), faktori angiogeneze i dr. intenzivno se proučavaju u okviru kliničkih ispitivanja, ali još nije dobijena potvrda da se mogu preporučiti za rutinsku primenu van kliničkih studija.

## HORMONSKA SENZITIVNOST KARCINOMA DOJKE

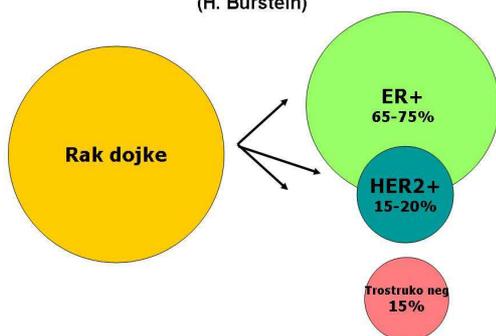
- Osnova hormono-senzitivnosti karcinoma dojke je prisustvo receptora za estrogen (ER) i proteina regulisanih estrogenom (receptora za progesteron - PR), dok odsutnost familije receptora za epidermalni faktor rasta (EGF-R, HER2/neu) doprinosi hormonskoj rezpozivnosti, ali nije apsolutni uslov za primenu hormonske terapije.
- Tumori dojke su po pravilu nehomogeni u pogledu sadržaja i rasporeda receptora, što delimično objašnjava razliku u sadržaju ili pozitivnosti receptora određenih u različitim uzorcima iz istog tumora, ili u različitim tumorskim lezijama kod istog pacijenta. Zbog toga je poželjno da se steroidni receptori (SR) i HER2 odrede uvek kada se vrši biopsija novonastalih dostupnih metastatskih lezija.
- Kod pacijenata operisanih u vreme kada SR nisu rutinski određivani, treba nastojati da se dobije uzorak tkiva primarnog tumora, ili drugog biopsiranog tumorskog tkiva, radi naknadnog određivanja receptora. Ukoliko to nije moguće treba smatrati da se radi o receptor pozitivnim tumorima, jer po definiciji mnogo je veća verovatnoća da će bolesnica odgovoriti na hormonsku terapiju.
- Definicija RECEPTOR POZITIVNIH TUMORA podrazumeva pozitivni status ER, ili PR, ili oba receptora. Receptor negativnim tumorima smatraju se oni kod kojih je negativan status i ER i PR. Po ovoj definiciji oko 75% svih karcinoma dojke je receptor pozitivno (1). Kod pacijenata koji su prethodno već odgovorili na neku hormonsku terapiju, to je direktni dokaz da se radi o hormonozavisnom tumoru, bez obzira na receptorski status, i nije neophodno dokazivati ga.
- Iako se status steroidnih receptora u kliničkoj praksi klasifikuje kao "pozitivan" ili "negativan" kliničko iskustvo je pokazalo da bolesnice sa negativnim, ali prisutnim receptorima, mogu da

odgovore na hormonsku terapiju, otuda se hormonska terapija može primeniti kod bilo kog sadržaja SR u tumoru (2).

- Hormonska osetljivost tumora zavisi i od koncentracije receptora u tumoru (koja se biohemijskom metodom određuje precizno, a imunohistohemijskom metodom semi-kvantitativno). Ipak, pacijenti sa izrazito visokim sadržajem oba steroidna receptora mogu imati nepovoljnu prognozu (3).
- Najzad, zbog mogućnosti greške pri određivanju receptorskog statusa, ili zbog mogućnosti promena u samom tumorskom tkivu, kod metastatskog karcinoma dojke može se primeniti u izvesnim situacijama hormonska terapija čak i kada su receptori odsutni. Praćenje kliničkog odgovora potvrdiće ispravnost ovakve odluke.
- Prisutvo HER2 receptora ne znači samo po sebi rezistenciju na hormonsku terapiju. Ipak, 50% tumora sa HER2 poz statusom udruženo je sa pozitivnim SR, dok je većina SR pozitivnih tumora HER2 negativna. Osim toga, tumori koji su ER-pozitivni i HER2-pozitivni, zbog komunikacije nishodnih puteva sprovođenja signala iz oba receptora, mogu biti slabije osetljivi na tamoksifen, a izgleda više osetljivi na inhibitore aromataze (IA)(4.).
- U odnosu na hormonsku senzitivnost i status HER2, karcinom dojke se može podeliti u tri velike podgrupe:

### Kliničke podgrupe raka dojke

(H. Burstein)



## MENSTRUALNI STATUS

**DEFINICIJA MENOPAUZE (3):** *Postmenopauza* predstavlja period nakon trajnog prestanka menstruacije i nastaje kao posledica trajnog prestanka sinteze estrogena u jajnicima. *Perimenopauza* je period između poslednjeg regularno menstrualnog ciklusa i potpunog prestanka menstruiranja, može trajati i do 5 godina, u kom periodu su menstruacije neregularne, a sinteza estrogena se postepeno smanjuje, kao i ciklične oscilacije serumskog estrugena, dok serumski gonadotropini rastu.

Kriterijumi za menopauzu:

1. Prethodna bilateralna ovariektomija, ili radiološka kastracija
2. Starost  $\geq 60$  godina
3. Starost  $< 60$  godina kod žena koje nemaju menstruaciju unazad 12 i više meseci ako nisu primale hemioterapiju, tamoksifen ili druge SERM (selektivne modulatore estrogenih receptora) ili LHRH agoniste.
4. Starost  $< 60$  godina kod žena koje uzimaju tamoksifen, uz jasno postmenopauzni nivo FSH, LH i estradiola u plazmi, ako su do uvođenja TAM imale uredan menzes.
5. Za bolesnice koje su započele lečenje kao premenopauzne, ukoliko menopauza nastupi spontano više meseci posle završetka adjuvantne terapije i prekida tamoksifena, u periodu u kome nisu primale ni

hemioterapiju, ni tamoksifen, i ako je prošlo više od 12 meseci od poslednjeg menstrualnog ciklusa, može se smatrati da su postmenopauzne.

6. Ukoliko do prestanka menstruacije (sekundarne amenoreje) dodje u toku hemioterapije ili terapije tamoksifenom, ili neposredno nakon toga, često je potrebno, kada želimo da prevedemo bolesnicu na adjuvantni IA ili da uvedemo IA kod metastatske bolesti, utvrditi da li se radi o definitivnoj menopauzi, ili tranzitornoj amenoreji. To se postiže određivanje gonadotropina (FSH i LH) i estradiola (E2) u serumu u tri uzastopna merenja sa razmakom od 7-10 dana. Sva tri hormona moraju biti jasno u postmenopauznim okvirima, da bi smo zaključili da se radi o definitivnoj menopauzi. Kod kraćeg intervala od završetka adjuvantne terapije, kod mlađjih žena, i kod bilo kakvog odstupanja nivoa hormona (manje ciklične oscilacije E2, granični nivoi GH, vrednosti u zoni preklapanja pre- i postmenopauznih nivoa, i sl), korisno je ponoviti određivanje hormona posle 2-3 meseca. Precizno utvrđivanje menstrualnog statusa posebno je važno pre uvođenja inhibitora aromataze zato što inhibitori aromataze kod premenopauznih žena mogu dovesti, zbog snažne supresije sinteze estrogena, do naglog skoka gonadotropina, snažne stimulacije jajnika, i ogromnog skoka estrogenih hormona, koji mogu da stimulišu rast tumora. Ukoliko metastatska bolest ne dozvoljava odlaganje terapije, treba razmotriti ovarijalnu ablaciju pre uvođenja inhibitora aromataze.

## PROGNOSTIČKE GRUPE RANOG KARCINOMA DOJKE

**Tabela 1** : Kategorije rizika za bolesnice sa operabilnim karcinomom dojke

Nizak rizik	Negativni aksilarni limfatici (N-) i <u>sve</u> dole navedeno	Pretpostavljeni rizik od relapsa u toku 10 godina (%)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pT<math>\leq</math>2 cm</li> <li>• Gradus 1</li> <li>• Bez ekstenzivne vaskularne invazije</li> <li>• ER i/ili PR prisutni</li> <li>• HER2 bez overekspresije ili amplifikacije</li> <li>• Starost &gt;35 godina</li> </ul>	<b>&lt; 10</b>
Intermedijerni (srednji, umereni) rizik	Negativni aksilarni limfatici (N-) i <u>najmanje jedna</u> od navedenih karakteristika	

<b>N0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pT&gt;2 cm, ili</li> <li>• Gradus 2-3, ili</li> <li>• Prisutna ekstenzivna vaskularna invazija, ili</li> <li>• ER i PR odsutni, ili</li> <li>• HER2 overekspresija ili amplifikacija, ili</li> <li>• Starost ≤ 35 godina</li> </ul>	<b>10-50</b>
<b>N+</b>	<p>Zahvaćeni aksilarni limfatici (1-3)</p> <p><b>UZ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ER i/ili PGR prisutni, i</li> </ul> <p><b>UZ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 bez overekspresije ili amplifikacije</li> </ul>	
<b>Visok rizik</b>	<b>Zahvaćeni aksilarni limfatici (1-3) uz</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER i PGR negativne receptore</li> </ul> <p><b>ILI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 overekspresija ili amplifikacija</li> </ul> <p><b>ILI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastaze u 4 ili više aksilarnih limfatika</li> </ul>	<b>&gt; 50</b>

## II.

### TERAPIJSKI REŽIMI

#### 1. HEMIOTERAPIJA

REŽIM	LEKOVI	DOZE	ŠEMA / DUŽINA CIKLUSA	INDIKACIJA I/ILI NAPOMENA
<b>ANTRACIKLINSKI REŽIMI</b>				
FAC (CAF)	5-FU Adriablastin Ciklofosfamid	500-600 mg/m <sup>2</sup> 50-60 mg/m <sup>2</sup> 500-600 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	Adjuvantna Th: 6 c. Neo-adj. Th: 4-6 c, ili 3 c (ako slede Taksani); Sist. Th metast. : do 9- 11 c (MCD Adm)
AC	Adriablastin Ciklofosfamid	60 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	Adj i Neo-adj. Th:x4 ili 3-4 c (ako slede Taksani);
FEC	5-FU Epirubicin Ciklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	Adjuvantna Th: 6 c. Neo-adj. Th: 4-6 c, ili 3 c (ako slede Taksani); Sist. Th metast. : do MCD
EC	Epirubicin Ciklofosfamid	90-100 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	
<b>CMF REŽIMI</b>				
CMF klasični, I.V.	Ciklofosfamid Metotrexat 5-FU	600 mg/m <sup>2</sup> 40 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	D1 + D8/ 28 dana	Adj. Th: 6c ili 4-8 c posle A Sist. Th metast. karcinoma dojke
CMF jednostnevni	Ciklofosfamid Metotrexat 5-FU	600 mg/m <sup>2</sup> 40 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	Sistemska Th, starije životno doba; srednji rizik; kontraindikacije za A
A-CMF	Adriablastin, potom CMF jednostnevni	75 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan x4, potom D1/21 dan x 4-8	Adj. Th

<b>TAKSANSKI REŽIMI</b>				
nedeljni Paclitaxel, Taxol	w Taxol	80 mg/m <sup>2</sup>	12 aplikacija, jednom nedeljno	Adj. Th
nedeljni Paclitaxel, Taxol	w Taxol	80 mg/m <sup>2</sup>	D1,8 i 15/ 28 dana	Sist. Th
tronedeljni Paclitaxel, Taxol	Paclitaxel, Taxol	175 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	Adj. i sist. Th
Docetaxel, Taxoter	Docetaxel, Taxoter	100 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	Adj. i sist. Th
TAC	Docetaxel Adriablastin Ciklofosamid	75 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	Ne preporučuje se rutinski zbog visoke toksičnosti, a ako se ipak primeni razmotriti suportivnu terapiju faktorima rasta
TAC, alternativno	Adriablastin Ciklofosamid Docetaxel	50 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan D1/ 21 dan D2/ 21 dan	“
AT	Adriablastin Paclitaxel, Taxol	60 mg/m <sup>2</sup> 175 mg/m <sup>2</sup>	D1/ 21 dan	
<b>OSTALI REŽIMI</b>				
Capecitabin (Xeloda)	Xeloda	2000-2500 mg/m <sup>2</sup> ( u 2 jednake doze)	D1-14/ 21 dan	
Docetaxel + Xeloda	Docetaxel Xeloda	75 mg/m <sup>2</sup> 2000 mg/m <sup>2</sup>	D1/21 dan D1-14/ 21 dan	
Vinorelbin	Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup>	D1 + D8/ 21 dan	
Vinorelbin + Xeloda	Vinorelbin Xeloda	25 mg/m <sup>2</sup> 2000 mg/m <sup>2</sup>	D1 + D8/ 21 d. D1-14/ 21 dan	
Gemcitabin +/- Xeloda	Gemzar Xeloda	25 mg/m <sup>2</sup> 2000 mg/m <sup>2</sup>	D1 + D8/ 21 d. D1-14/ 21 dan	

**HORMONSKA TERAPIJA**

Grupa	Lek ili postupak	Indikacija /napomena
Ovarijalna ablacija / supresija:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiološka kastracija</li> <li>• Hirurška ovarijektomija</li> <li>• Medikamentozna (LH-RH analozi)</li> </ul>	Adj. Th pre- i perimenopauzних bolesnica. Sist. Th – Prva linija LH-RHa: Adj. Th <40 g.
Inhibitori aromataze:  Nesteroidni  Steroidni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anastrozol</li> <li>• Letrozol</li> <li>• Egzemestan</li> </ul>	Adj. Th postmenopauzних bolesnica  Sist. Th postmenopauzних bolesnica
Anti-estrogeni:  Selektivni ER modifikator (SERM)  “Down” regulator ER (čisti antiestrogen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoksifen</li> <li>• Fulvestrant</li> </ul>	TAM: Adj. Th pre i postmeno; Sist. Th  FULV: Sist Th posle TAM i IA bolesnica koje su prethodno odgovorile na hormonsku terapiju
Progestageni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medroksi progesteron acetat (MPA, Dugen)</li> <li>• Megestrol acetat (Megace)</li> </ul>	Sist Th metastatskog Ca dojke; Kancerska kaheksija
Androgeni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoksimesteron (Halotestin)</li> <li>• Depo-Testosteron</li> </ul>	Metastatska bolest
Estrogeni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etinil-estradiol</li> </ul>	Metastatska bolest, starije životno doba

## Literatura: PROGNOŠTIČKI FAKTORI I TERAPIJSKI REŽIMI

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

### ADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE

Primena adjuvantne hemioterapije ima za cilj da citostatskim dejstvom na eventualne mikrometastaze smanji rizik od pretpostavljenog rizika za relaps bolesti. Individualni rizik za relaps bolesti određuje se svrstavanjem pojedinačnog bolesnika u jednu od prognostičkih grupa. Stoga je neophodno da se kod svakog pojedinačnog pacijenta sa ranim karcinomom dojke patohistološkim i kliničkim metodama odrede **svi** prognostički parametri (standardna HP analiza, veličina, tip i gradus tumora, vaskularna invazija, zahvaćenost i broj zahvaćenih aksilarnih limfatika, receptori za estrogen i progesteron, HER2 statusa, kao i starost pacijenta i menstrualni status) .

1. Primena postoperativne, adjuvantne hemioterapije određuje se prema važećem konsensusu o lečenju ranog karcinoma dojke.[1]
2. Receptori za estrogen i progesteron i HER2 status su najznačajniji molekularni parametri sa prediktivnim značajem na osnovu kojih se primenjuje ciljane terapija, odnosno endokrino lečenje i trastuzumab.
3. **Adjuvantna hemioterapija** se preporučuje kod bolesnica sa umerenim, i naročito kod onih sa visokim rizikom od relapsa bolesti. (Tabela ...)
4. Od desetak hemioterapijskih režima koji se najčešće primenjuju u adjuvantnoj terapiji, oni koji sadrže **antracikline** se preporučuju kod bolesnica sa visokim rizikom, naročito ukoliko postoji HER2 overekspresija ili amplifikacija.
5. Kod starijih bolesnica ili kod bolesnica sa kardiološkim i drugim kontraindikacijama za primenu antraciklina, **CMF** hemioterapija može biti najbolja terapijska opcija.
6. Optimalna dužina adjuvantne hemioterapije nije u potpunosti ispitana, ali se najčešće primenjuje tokom 6 do 8 ciklusa, odnosno traje 18-24 nedelje. Kraća primena (12-16 nedelja) može biti pogodna za starije bolesnice.
7. Primena **taksana** preporučuje se kod bolesnica sa nodus pozitivnim tumorima, a naročito onih koje pripadaju kategoriji visokog rizika.
8. Primena **dose-dense** režima (na dve nedelje) uz GCSF je kontroverzna i ne preporučuje se u svakodnevnoj kliničkoj praksi.
9. Ukoliko postoji i indikacija za **endokrinu terapiju**, istu treba primenjivati nakon završene adjuvantne hemioterapije, izuzev ovarijalne ablacije koja se može sprovesti na početku ili u toku hemioterapije. [2]

10. Ukoliko postoji indikacija za primenu **anti-HER2** terapije **trastuzumabom**, isti treba primenjivati nakon završenog antraciklinskog dela hemioterapije, sa ili bez taksana. Na osnovu dosadašnjih rezultata, najefikasnijom se čini AC x 4 a zatim paklitaksel u nedeljnim intervalima (x12) sa istovremenom primenom trastuzumaba (do godinu dana) [3]. Određivanje ventrikularne ejeckione frakcije, neophodno je pre, kao i tokom primene trastuzumaba. Kod bolesnica sa EF <50% trastuzumab nije indikovani.[5]

#### IV

### ADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA RAKA DOJKE

#### DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)

1. žene sa ER - poz DCIS: Tamoksifen (TAM) 5 godina bez obzira na menopauzalni status, [LoE=IA]

ER – neg DCIS se ne leči adjuvantnom sistemskom terapijom.

#### INVAZIVNI KARCINOM DOJKE

Invazivni karicnomi dojke inicijalno resektabilni (stadijum I - IIIA) ili operisani inicijalno lokalno uznapredovali karcinom dojke, nakon primene neoadjuvantne tearpije koja ih prevede u resektabilni stadijum (IIIA - IIIC)

#### PREMENOPAUZNE ŽENE

1. žene sa pozitivnim steroidnim receptorima (ER+ i/ili PR+) treba da dobijaju tamoksifen tokom 5 godina sa/ili bez primene ovarijalne supresije/ablacije (OS/OA), [LoE=IA]

#### POSTMENOPAUZNE ŽENE

1. Sve žene sa pozitivnim steroidnim receptorima (ER+ i/ili PR+) treba da dobijaju: 5 godina TAM, 2-3 godine TAM → potom inhibitor aromataze (IA) do 5 godina od započinjanja adjuvantne hormonske terapije, ili inhibitor aromataze 5 godina, [LoE=IA]

2. Žene sa nodus pozitivnim karcinomom dojke koje su završile 5-godišnju adjuvantno lečenje tamoksifenom, sa velikim rizikom od relapsa bolesti ( $T_u > 2\text{cm}$ , G3) mogu nastaviti lečenje inhibitorima aromataze još 5 godina (ukupno 10 godina od započinjanja adj HT), [LoE=IA]

Legenda: ER – estrogenski receptor; PR – progesteronski receptor; HER2 – receptor za humani epidermalni faktor rasta 2; OS – ovarijalna supresija; OA – ovarijalna ablacija; LVI – limfatično -vaskularna invazija; Ki67 – proliferativni indeks; HT – hormonska terapija.

IZBOR strategija lečenja za postmenopauzne bolesnice zavisi od rizika od relapsa karcinoma dojke i prisutnih komorbiditeta:

a) žene sa tumorima manjim od 10 mm, niskog gradusa (G1), negativnog nodalnog statusa (N0), bez drugih loših prognostičkih faktora praktično nemaju dodatne koristi od sekvencijalne hormonske terapije (TAM → IA). Za njih je preporuka TAM 5 godina.

b) žene sa velikim rizikom od relapsa bolesti ( $T_u > 2\text{cm}$ , nodus pozitivne ( $N \geq 4$  lgl), ER-poz/PR-neg, HER2-poz, LVI poz, Ki67 > 15%) imaju najveće koristi od primene inhibitora aromataze tokom 5 godina, naročito one žene koje nisu pogodne za primenu adjuvantne hemioterapije i biološke terapije.

c) Komorbiditeti:

- plućna embolija u anamnezi i aktivna DVT lečene, antikoagulantnom terapijom, predstavljaju apsolutne kontraindikacije za adjuvantnu primenu tamoksifena (isto važi sa žene koje su na hroničnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji zbog drugih komorbiditeta, kao što je fibrilacija pretkomora)

- oprez sa tamoksifenom kod žene sa DVT, CVI i glaukomom u ličnoj anamnezi:

- oprez sa inhibitorima aromataze kod: teške osteoporoze sa ili bez prethodnih koštanih fraktura, koronarne bolesti, infarktom miokarda u ličnoj anamnezi, poremećajima lipida (hiperholesterolemije)

Tokom adjuvantne primene inhibitora aromataze obavezno raditi osteodenzitometriju:

1. na početku lečenja
2. periodične kontrole jednom godišnje u slučaju osteoporoze ili svake druge godine kod žena bez osteoporoze.

## PREMENOPAUZNE I POSTMENOPAUZNE ŽENE

Adjuvantna hormonska terapija može se razmotriti i kod svih žena sa negativnim ali prisutnim ER i/ili PR (tj. sa niskim sadržajem ER i/ili PR) karcinomima dojke, bez obzira na menopauzalni status, sa ili bez prethodne primene adjuvantne hemioterapije.

## KOMBINOVANA HEMIO-HORMONSKA ADJUVANTNA TERAPIJA

INDIKACIJE za dodavanje hemioterapije adjuvantnoj hormonskoj terapiji kod hormono-senzitivnih tumora

Indikacije za dodavanje adjuvantne hemioterapije, uz hormonsku terapiju (2):

1. Niži sadržaj SR, negativan status jednog od SR (napr. ER+/PR-)
2. gradus 3 tumora\*,
3. Tu >5 cm\*,
4. >3 zahvaćenih lgl\*,
5. prisutna LVI\*,
6. Ki 67>30%\*,

\*uz sve ostale povoljne prognostičke faktore

Faktori koji nisu informativni (koji ne pomažu) pri odluci o dodavanju adjuvantne hemioterapije (2):

1. gradus tumora 2,
2. Ki 67 15-30%,
3. N1-3,
4. vel. Tu 2-5 cm

## V

### ADJUVANTNA BIOLOŠKA TERAPIJA RANOG KARCINOMA DOJKE

Kod 20 - 30% u svetu, a kod nas kod oko 15% karcinoma dojke prisutan je tumorski poremećaj: povećana sinteza proteina HER2 receptora na površini ćelije i/ili amplifikacija HER2 gena u jedru. Prisustvo HER2 receptora na površini tumorske ćelije se određuje imunohistohemisjkom (IHH) metodom i izražava kao 0, 1+, 2+ i 3+. HER2 pozitivnim karcinomom dojke smatra se rezultat označen IHH 3+ (više od 30% tumorskih ćelija pokazuje homogeno i intenzivno bojenje ćelijske membrane). HER2 rezultat označen IHH 2+ predstavlja tumore čiji HER2 status je nepouzdan, što zahteva retestiranje CISH ili FISH metodom. Time se određuje da li postoji amplifikacija HER2 gena, čije prisustvo (C(F)ISH +) znači HER2 pozitivni status.

#### NAČIN PRIMENE HERCEPTINA U ADJUVANTNOM LEČENJU:

REŽIM	Doza
Nedeljni režim	Prva doza Herceptina je 4mg/kg iv, a potom 2mg/kg, nedeljno
Tronedeljni režim	Prva doza Herceptina 8mg/kg iv, a potom 6mg/kg, na tri nedelje

#### ADJUVANTNI HEMIOTERAPIJSKI REŽIMI SA HERCEPTINOM:

REŽIM – antraciklinski deo	- neantraciklinski deo	- nakon hemioterapije antraciklinima

AC X4 →	Nedeljni Taxol, 12 doza + Herceptin nedeljni ili tronedeljni režim	Herceptin do ukupno 1 godine (monoterapija kao nedeljni, ili tronedeljni režim)
AC X4 →	TXTR x4 + Herceptin 6mg/kg (tronedeljni)	Herceptin do ukupno 1 godine (kao tronedeljni režim)
FEC X3 →	Taxotera x3 + Herceptin 6mg/kg (tronedeljni)	Herceptin do ukupno 1 godine (kao tronedeljni režim)
—	Taksan + Herceptin 6mg/kg (tronedeljni)	Izuzetno, u slučaju postojanja kontraindikacija za antracikline, ili u slučajevima kada je bolesnica ranije lečena antraciklinima zbog drugog maligniteta (M. Hodgkin i sl)
FAC X6, AC X4 →	—	Izuzetno, u slučaju postojanja kontraindikacija za taksane (napr. periferna neuropatije druge etiologije), ili u pacijenata sa niskim ili srednjim rizikom za relaps bolesti.

Kod ER+ i/ili PR+, i HER2 + pacijenata, adjuvantni Herceptin i adjuvantna hormonska terapija primenjujuse konkomitantno.

## Literatura

## ADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA, ADJUVANTNA BIOLOŠKA I ADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn H.-J. & Panel members. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011;22:1736–47.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–44.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687–1717.
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N ENGL J Med* 2005;353:1673-84.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
6. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up V. Kataja, M. Castiglione. *Ann Oncol Vol 20 | Suppl 4 | May 2009*.
7. Pritchard K. Ovarian suppression/ablation in premenopausal ER+ breast cancer patients. Issues and Recommendations. *Oncology* 2009; 23:27-34.
8. Hackshaw A, Baum M, Fornander T et al. Long-term Effectiveness of Adjuvant Goserelin in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 341–9.
9. Love RR, Van Dinh N, Tu Quy T, et al. Survival After Adjuvant Oophorectomy and Tamoxifen in Operable Breast Cancer in Premenopausal Women. *J Clin Oncol* 2008; 26:253-7
10. Goldhirsch, J. N. Ingle, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, H.-J. Senn & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology* 2009, *Ann Oncol* 20(8):1319-29, 2009
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 3.2012. Available at [www.nccn.com](http://www.nccn.com).
12. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010, 28:509-18.
13. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22(Suppl 6):vi12–vi24.
14. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship Between Quantitative Estrogen and Progesterone Receptor Expression and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Status With Recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1059-65.
15. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in a Randomized Trial Comparing Letrozole and Tamoxifen Adjuvant Therapy for Postmenopausal Early Breast Cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25:3846-52.
16. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Rasmussen BB, MacGrogan G, Braye S, Orosz Z, Giobbie-Hurder A, Neven P, Knox F, Oehlschlegel C, Thuerlimann B, Coates AS, Goldhirsch A. BIG 1- 98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups, Bern, Switzerland Central Review of ER, PgR and HER2 in BIG 1-98 Evaluating Letrozole vs. Letrozole Followed by Tamoxifen vs. Tamoxifen Followed by Letrozole as Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2009, 69 (24, suppl):504s (abstr 76).
17. Goss PE et al. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG NA 17 trial. *Cancer Res* 2009, 69 (24, suppl):487s (abstr 13).
18. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al, for the Z-FAST and ZO-FAST study groups. Integrated Analysis of Zoledronic Acid for Prevention of Aromatase Inhibitor–Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole. *The Oncologist* 2008;13:503–14.

## VI

## NEO-ADJUVANTNA TERAPIJA

Neoadjuvantna (primarna sistemska, preoperativna, indukciona) terapija je sistemska aplikacija agenasa (citotoksičnih, hormonskih, bioloških) pre lokoregionalne terapije u nemetastatskoj bolesti karcinoma dojke.

Lokalno odmakli karcinom dojke čini vrlo heterogena grupa najodmaklijih nemetastatskih tumora dojke: s jedne strane, to su indolentni, sporo rastući ili zapašteni tumori, a sa druge strane, agresivni, brzo napredujući karcinomi ili i manji tumori sa velikim, fiksiranim lgl, ili sraslim u konglomeratu. Lokalno odmakli karcinom dojke može imati različitu kliničku prezentaciju (na primer, veliki tumori > 5 cm, tumori koji direktno zahvataju zid grudnog koša ili kožu sa edemom, uključujući peau d'orange, tumori u vidu ulceracija, satelitski čvorovi na koži dojke, zahvatanje aksilarnih/ nadključnih/ parasternalnih limfnih nodusa, inflamatorni karcinom dojke).

Iako nema standardne definicije za lokalno odmakli karcinom dojke, to nije sinonim za inoperabilni karcinom dojke već mu pripadaju i kategorije resektabilnih karcinoma dojke, a najčešće prihvaćena definicija je ona koja obuhvata:

## LOKALNO ODMAKLI KARCINOMI DOJKE

Klinički stadijum	TNM
stadijum III A	T3 N1 M0, T0-3 N2 M0
stadijum III B	T4 N0-2 M0
stadijum III C	svaki T N3 M0
stadijum II B	T3 N0 M0

Pacijenti sa lokalno odmaklim karcinomom dojke imaju lošiju prognozu nego pacijenti sa ranim operabilnim karcinomom dojke (veći rizik za lokalni relaps i udaljene metastaze, kao i lošije ukupno preživljavanje), ali imaju bolju prognozu nego pacijenti sa udaljenim metastazama. Inflamatorni karcinom dojke predstavlja klinički i patološki podtip lokalno odmaklog karcinoma dojke koji ima posebno agresivan tok i lošu prognozu.

CILJEVI primene neoadjuvantne terapije u lokalno odmaklom karcinomu dojke su:

- rana kontrola udaljenih mikrometastaza (produženje preživljavanja). Dosadašnja ispitivanja su pokazala da se ovaj cilj postiže *samo* ukoliko se postigne patohistološka kompletna remisija bolesti (pCR). pCR je nezavisan prediktor dužeg preživljavanja, te je postizanje pCR ustvari osnovni cilj u neoadjuvantnoj terapiji. Ovo opravdava primenu najagresivnije terapije kod lokalno odmaklog karcinoma dojke, odnosno primenu svih terapijskih agenasa koji su pokazali najveću aktivnost u karcinomu dojke.
- povećanje operabilnosti, odnosno mogućnosti prevodjenja inoperabilnih u operabilne tumore (downstaging)
- u nekim slučajevima operabilnih lokalno odmaklih tumora, omogućavanje pošteđenih operativnih zahvata

Tokom primene neoadjuvantne terapije neophodno je precizno praćenje kliničkog i patohistološkog tumorskog odgovora. Stoga je potreban precizan inicijalni pregled i praćenje terapijskog odgovora tokom neoadjuvantne terapije, od kojih zavisi efikasnost daljeg lokalnog tretmana i kompletnog lečenja, od strane svih članova multidisciplinarnog tima.

Neoadjuvantna terapija je idealan model za ispitivanje biologije karcinoma dojke i novih lekova (biomarkeri terapijskog odgovora i rezistencije).

### NEOADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA

- Antraciklinski i taksanski režimi su savremeni standard neoadjuvantne hemioterapije
- Duže trajanje neoadjuvantne hemioterapije (6-8 ciklusa) je efikasnije nego kraće trajanje (3-4 ciklusa), te se ne preporučuje primena manje od 6 ciklusa neoadjuvantne hemioterapije
- Sekvencijalna neoadjuvantna hemioterapija antraciklinske kombinacije i taksana (antraciklinski režim → taksan) je pokazala sličnu efikasnost u odnosu na kombinovanu hemioterapiju antraciklina i taksana (AT ili TAC), ali uz bolje tolerisanje sekvencijalnog pristupa
- Pokazan je veliki značaj rane procene (posle 6-9 nedelja) terapijskog odgovora:
  - pacijenti sa povoljnim ranim terapijskim odgovorom (parcijalan ili kompletan klinički odgovor) - nastavljaju sa primenom hemioterapije istim (antraciklin-baziranim) režimom ili, poželjno, režimom sa agensima neukrštene rezistencije (taksanskim). Značajno bolji klinički odgovor, veći procenat potpunog patohistološkog odgovora i duži DFS i OS postiže se sa [A x4 → T x4] režimima, nego sa [A x4 + A x4] režimima.
  - pacijenti sa nezadovoljavajućim ranim odgovorom (posebno oni sa PD) - izmena terapije (neukršteni HT režim ili RT ako su inoperabilni, ili operacija)

### NEOADJUVANTNI HEMIOTERAPIJSKI REŽIMI

FAC x 3-4 → Taksotera x 3-4 ili AC x 4 → Taksotera x 4 ( na 3 nedelje)

FAC x 3-4 → Taksol nedeljno x 12 ili AC x 4 → Taksol nedeljno x 12

FAC x 6

FEC umesto FAC: U slučaju pretpostavljenog povećanog rizika od kardijalne toksičnosti doxorubicina, može se primeniti potencijalno manje kardiotoksični antraciklin epirubicin u ekvipotentnoj dozi

### DALJA TERAPIJA

- Optimalno dodatno sistemsko lečenje pacijenata sa rezidualnom bolešću u dojci ili aksili nakon primene neoadjuvantne hemioterapije i operativnog zahvata još uvek nije definisano. Za sada nema dovoljno dokaza da je adjuvantna hemioterapija potrebna ukoliko je primenjena savremena neoadjuvantna hemioterapija dovoljno dugog trajanja. Zbog toga se o indikacijama za primenu adjuvantne hemioterapije posle neoadjuvantne hemioterapije i hiruškog zahvata inicijalno lokalno odmaklog karcinoma dojke procenjuje individualno, na osnovu postignutog efekta neoadjuvantne terapije u pojedinačnog pacijenta: u slučaju povoljnog terapijskog efekta, predlaže se nastaviti adjuvantno sistemsko lečenje samo hormonskom i/ili biološkom terapijom ukoliko su ER/PR i/ili HER2 receptori pozitivni, a u slučaju nepovoljnog efekta neoadjuvantne hemioterapije predlaže se primena i adjuvantne hemioterapije, obično 3-4 ciklusa (obično primena HT režima bez ukrštene rezistencije sa agensima primenjenim preoperativno, npr. Taksani, ako nisu primenjeni preoperativno, ili CMF režim, u slučaju da je primenjena neoadj. HT koja sadrži antracikline i taksane)
- *Vrsta preporučenog adjuvantnog HT režima* takodje zavisi od terapijskog efekta neoadjuvantne terapije: ako je histopatološki odgovor dobar, a dužina primene neoadjuvantne HT je nedovoljna (npr. samo 4

ciklusa neoadj FAC HT) primeniti isti HT režim kao i u neoadjuvantnom pristupu; ako se proceni da je odgovor nezadovoljavajući (na primer, broj zaostalih zahvaćenih aksilarnih limfnih nodusa), primeniti HT režim neukrštene rezistencije (na primer, taksan, ako je pacijentkinja primala samo antraciklinsku kombinaciju neoadjuvantno, ili CMF režim ako je primenjena neoadjuvantna HT sadržala i antracikline i taksane)

### **HER2 pozitivni lokalno odmakli karcinom dojke – Neoadjuvantni Trastuzumab**

Amplifikacija ili prekomerna ekspresija HER2 je nadjena u oko 35% lokalno odmaklih i metastatskih tumora i oko 40% inflamatornih karcinoma dojke i udružena je sa agresivnim tokom bolesti i lošom prognozom. Zbog toga je izuzetno važno pacijentima sa HER2-pozitivnim lokalno odmaklim a posebno onima sa inflamatornim karcinomom dojke ponuditi efikasnu neoadjuvantnu terapiju. Dodavanje trastuzumaba neoadjuvantnoj hemioterapiji (a zatim adjuvantno do ukupnog trajanja primene Herceptina oko jedne godine) u pacijenata sa HER2 pozitivnim lokalno odmaklim i inflamatornim karcinomom dojke značajno poboljšava preživljavanje u odnosu na pacijente lečene samo hemioterapijom.

#### **NEOADJUVANTNI HEMIOTERAPIJSKI REŽIMI, HER2 + KARCINOM DOJKE**

FAC x 3 → Taksol nedeljno x 12 + Herceptin na 3 nedelje (+ Herceptin adjuvantno do ukupno jedne godine primene)

FAC x 3 → Taksoter x 3 + Herceptin na 3 nedelje (+ Herceptin adjuvantno do ukupno jedne godine primene)

#### **NEOADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA:**

##### **HORMONO-SENZITIVNI (SR POZITIVNI) LOKALNO ODMAKLI KARCINOM DOJKE**

U pacijentkinja sa hormon-receptor pozitivnim lokalno odmaklim karcinomom dojke, primena neoadjuvantne hormonske terapije moze biti alternativna terapijska opcija neoadjuvantnoj hemioterapiji:

- U pacijenata lošijeg opšteg stanja (svih životnih doba) ili onih sa komorbiditetima koji predstavljaju kontraindikacije za primenu hemioterapije
- U pacijentkinja sa visoko pozitivnom ekspresijom ER i/ili PR kada se proceni da se radi o lokalno odmaklom karcinomu dojke sa indolentnim tokom
- U starijih pacijentkinja sa visoko pozitivnom ekspresijom ER i/ili PR

S obzirom na to da se odgovor na preoperativnu hormonsku terapiju postiže sporije, za razliku od hemioterapije, osnovni cilj primene neoadjuvantne hormonske terapije je klinički terapijski odgovor (a ne patohistološki).

Preporučuje se primena neoadjuvantne hormonske terapije tokom najmanje 3 (obično 4) meseca pre procene terapijskog odgovora i planiranja daljeg lečenja, a optimalno je da se produži do 6-8 meseci u slučaju postojanja inicijalnog odgovora.

### *VRSTA NEOADJUVANTNOG HORMONSKOG AGENSA*

Neoadjuvantno može se primeniti tamoksifen ili lek iz grupe IA.

Nekoliko randomizovanih kliničkih studija, ispitujući uporednu efikasnost tamoksifena i leka iz grupe inhibitora aromataze primenjenih u neoadjuvantnom pristupu, pokazalo je sličnu ili bolju efikasnost inhibitora aromataze u pogledu kliničkog terapijskog odgovora, a sve studije su konzistentno pokazale veću stopu poštudnih operativnih zahvata primenom inhibitora aromataze tokom 3-4 meseca preoperativno u odnosu na neoadjuvantno primenjeni tamoksifen.

## Literatura

## NEOADJUVANTNA TERAPIJA

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

## LEČENJE LOKALNO REKURENTNOG ILI METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE

Nakon primarne terapije ranog karcinoma dojke, ipak 2-20% bolesnica će dobiti lokalni recidiv u toku 10 godina, dok se udaljene metastaze dijagnostikuju u 10-70% bolesnica u toku 10 godina.

### VII

#### SISTEMSKA HEMIOTERAPIJA LOKALNO REKURENTNE I METASTATSKE BOLESTI

##### LOKALNO REKURENTNA BOLEST (LOKO-REGIONALNI RECIDIV)

Do pojave rekurentne bolesti može doći u toku sprovođenja adjuvantnog lečenja, ili posle završetka iste. Ona se češće javlja u bolesnica koje su imale agresivniji tumor od početka bolesti, kao što je na primer inflamatorni karcinom, veliki primarni tumor ili zahvaćenost limfnih žlezda aksile tumorom.

Postoje dva tipa lokalno rekurentne bolesti:

1. Lokalni recidiv: tumor se javlja na mestu ranijeg tumora

2. Regionalni recidiv: ovo je ozbiljniji problem nego lokalni recidiv i dolazi do ponovnog javljanja tumora u pektoralnom mišiću, u zidu grudnog koša, u koži u predelu dojke, limfnim žlezdama oko art. mamarie interne, ispod grudne kosti, između rebara, u supraklavikularnim limfnim žlezdama i u žlezdama vrata i istostrane aksile

U oba slučaja neophodno je po mogućnosti uraditi hiruršku eksciziju promene, a ako to nije moguće, uraditi biopsiju promene radi PH verifikacije, radi dobijanja uvida u hormonski i HER2 status (u oko 20% dolazi do promena). To može u značajnoj meri da utiče na izbor prve sistemske terapije. Potrebno je napomenuti da je ekscizija / biopsija često neophodna radi diferencijalne dijagnoze u odnosu na benigne promene koje ne zahtevaju dalju terapiju.

U slučaju pojave recidiva bolesti, neophodno je isključiti druge udaljene metastaze, jer pojava loko-regionalnog recidiva može da predstavlja i uvod u dalju diseminaciju bolesti (1). Iz tog razloga treba uraditi standardne laboratorijske pretrage, RTG pluća (po potrebi i CT), zatim UZ abdomena i m. karlice (ev. CT ili MRI) i scintigrafiju kostiju (susp. promene iziskuju RTG snimak ili CT odnosno MR pregled).

##### Lečenje izolovanog lokalnog recidiva:

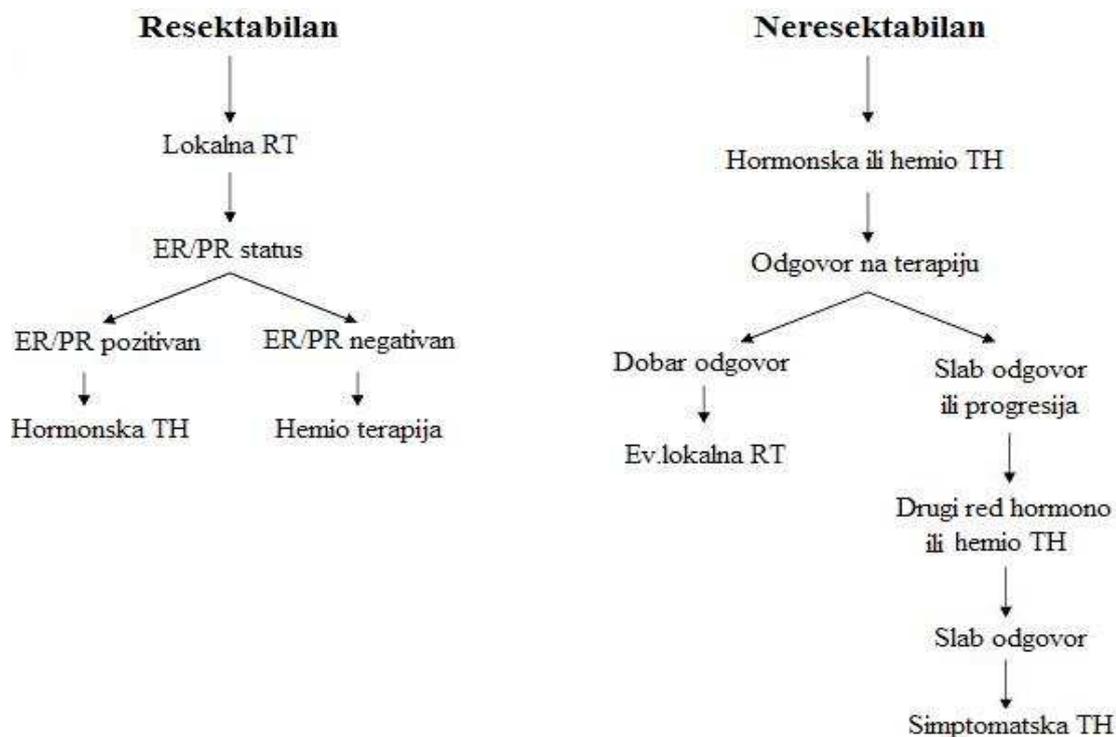
Hirurška ekstirpacija promene (kad god je to moguće) (Grafikon 1). Ako je do recidiva došlo u bolesnice koja je prethodno tretirana poštednom hirurškom metodom, predlaže se mastektomija i eventualno dodatno ozračivanje, a potom dalje lečenje hormonskom odnosno hemioterapijom, shodno Konsenzusu za adjuvantno lečenje, koja ima karakteristike naknadne adjuvantne terapije. U oba slučaja vrsta hemioterapije, eventualne ciljane, ali i hormonalne terapije zavisi od toga šta je bolesnica primala u toku prethodnog adjuvantnog lečenja, kakvo je njeno opšte stanje, životna dob i konkomitantne bolesti. O hemioterapiji rekurentne bolesti će biti reči u delu koji se bavi tretmanom metastatske bolesti.

Ukoliko je lokalni recidiv nastao u bolesnice koja je mastektomirana, a nije zračena, tada je nakon biopsije (ili ekstirpacije) indikovana zračna terapija i kao što je napred navedeno sistemska terapija, koja podrazumeva hemioterapiju, ciljnu ili hormonalnu terapiju.

Ovakvim pristupom, 60-75% bolesnica preživi 5 godina, a nije retko da te bolesnice žive i 15 godina bez ikakvih recidiva.

**Grafikon 1.** Terapijski algoritam za loko-regionalan recidiv

### LOKALNI / LOKOREGIONALNI RECIDIV



### NAPOMENA

Kod resektabilnog recidiva sa ER/PR poz statusom: hormonska ± hemioterapija (zavisno od toga kada se pojavio recidiv, koliki su receptori, od starosti pacijentkinje itd, može i hemiotrapija

### METASTATSKA BOLEST

Metastatska bolest može biti dijagnostikovana istovremeno sa pojavom loko-regionalnog relapsa, ili u trenutku dijagnoze karcinoma dojke (oko 10% svih novodijagnostikovanih karcinoma dojke), ali najčešće ipak u toku praćenja (eventualno i dok je još adjuvantna terapija u toku). Metastaze se najčešće javljaju u kostima, zatim plućima, jetri, jajnicima, koži i CNS-u, ali se metastatski depoziti mogu naći u bilo kom delu organizma i organu.

Kao i kod lokalno rekurentne bolesti, prvo treba postaviti DIJAGNOZU metastatskog karcinoma dojke: poželjno je kod svakog dijagnostikovanog metastatskog širenja bolesti uraditi biopsiju promene, a dovoljno je da se bar u jednom relapsu, bolest potvrdi patohistološki. Kada se dijagnostikuje metastaza u jednom organu, pored laboratorijskih analiza i EKG-a, uvek je neophodno uraditi i preglede drugih organa, a sve sa ciljem egzaktno PROCENE PROŠIRENOSTI BOLESTI. Zatim treba proceniti PROGNOZU bolesti i postaviti CILJ sistemske terapije, Najzad, treba izabrati OPTIMALNI TRETMAN.

**PROGNOSTIČKI FAKTORI** u metastatskom karcinomu dojke koji utiču na izbor optimalne terapije:

PROGNOSTIČKI FAKTOR	MANJE AGRESIVNA BOLEST	AGRESIVNA BOLEST
---------------------	------------------------	------------------

Period bez bolesti	Duži od 1-2 godine	Kraći od 1 godine
Proširenost metastaza	Ograničena na 1-2 organa	Više od 2 organa ili sistema
Zahvaćenost jednog organa	Ograničena, pojedinačne lezije, izuzev kod metastaza na kostima	Masivna, limfangioza
Lokalizacija metastaza	Kosti, koža, meka tkiva, serozne opne, pojedinačne u visceralnim org.	Visceralni organi masivno, Limfangioza kože
Simptomi bolesti	Ostutni ili minimalni, izuzev bola i nepokretnosti kod metastaza na kostima	Prisutni, brojni, teški
Opšte stanje bolesnika (PS ili ECOG)	Obično dobro	Obično narušeno
Status ER/PR	Pozitivni ili nepoznati	Negativni ili pozitivni
Status HER2	Negativan, nepoznat ( ili pozitivan)	Pozitivan, (negativan, nepoznat)
<b>OPTIMALNA TERAPIJA PRVE LINIJE</b>	<b>HORMONSKA TERAPIJA</b>	<b>HEMIOTERAPIJA</b>

Pri proceni prognoze i izboru optimalne terapije i mnogi drugi faktori imaju ulogu, kao što je starost bolesnika, narušenost funkcije raznih organa i sistema usled bolesti, laboratorijski poremećaji, razni komorbiditeti, kao i mišljenje samog pacijenta. Zto se može reći da je izbor terapijskog pristupa sve više individualizovan, prilagodjen pojedinačnom pacijentu.

### **CILJ HEMIOTERAPIJE.**

S obzirom da se radi o inkurabilnom stanju, CILJ terapije metastatske bolesti može biti:

- Izlečenje (izuzetno retko)
- Produženje ukupnog preživljavanja (OS)
- Produženje vremena do dalje progresije bolesti (DFS, TTF)
- Što veći broj uzastopnih terapijskih odgovora (RR) na različite tretmane
- Ublažavanje simptoma bolesti
- Pобољшanje kvaliteta života
- Prevencija komplikacija vezanih za bolest

Uprkos velikom napretku u lečenju karcinoma dojke uopšte, metastatski karcinom dojke je i dalje inkurabilna bolest. To znači da uprkos lečenju, bolesnice sa metastatskom bolesti najčešće progrediraju dalje u toku 1-2 godine. Pet godina u SAD preživi nešto manje od 30%, osam godina oko 12% bolesnika i samo mali broj (1%-3%) može da preživi i do 20 godina.

**IZBOR IZMEDJU HORMONSKE I HEMIOTERAPIJE.** Sistemska terapija rekurentnog karcinoma i metastatske bolesti se ne razlikuje mnogo. Ukoliko je tumor hormono-zavisan i procenimo da je bolesnica podobna za hormonsku terapiju, ordinira se hormonska terapija. Ako je međutim procenjeno da je bolest agresivnija, tada je i ovoj grupi bolesnica indicovana hemioterapija, nezavisno do statusa receptora. Ukoliko se radi o hormono-nezavisnom tumoru, hemioterapija je jedini izbor. Ako je statusa HER2 pozitivan, smatra se da se radi o agresivnijoj bolesti, i kao prvi red terapije po pravilu je indicovana kombinacija biološke i hemioterapije.

**HEMIOTERAPIJA** se primenjuje u ciklusima, na 21-28 dana. Najčešće se ordiniraju 2-3 ciklusa hemioterapije uz intenzivno praćenje stanja bolesnika, njegovih simptoma i laboratorijskih parametara i nakon toga se vrši PROCENA TERAPIJSKOG ODGOVORA (kontrolni pregled zahvaćenog/ili više organa) , i PROCENA PODNOŠLJIVOSTI TERAPIJE.

**DUŽINA PRIMENE HEMIOTERAPIJE** i doziranje, uz eventualnu redukciju doza, zavise od terapijskog odgovora i podnošljivosti. Režimi sa malom toksičnošću mogu se primenjivati do progresije. Režimi sa očekivanom velikom ili kumulativnom toksičnošću mogu se obustaviti pre nastanka teže toksičnosti, u slučaju dobrog terapijskog odgovora, ili kod prve pojave očekivane toksičnosti. Dalje lečenje (praćenje, terapija održavanja male toksičnosti, ili nova linija terapija) zavisi takodje od terapijskog odgovora.

Pri izboru optimalne terapije, važna su tri faktora:

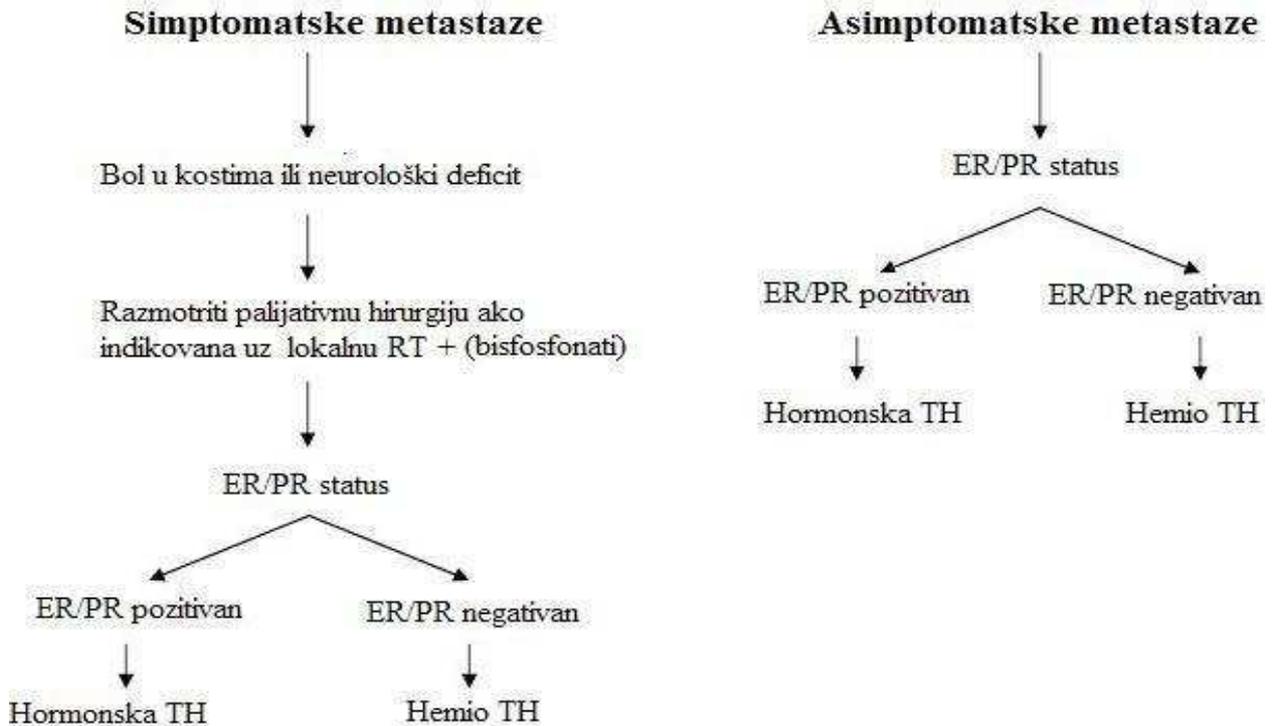
- Prethodno primenjena terapija
- Da li se radi o hemioterapiji nakon antraciklinske terapije i
- Da li se radi o hemioterapiji nakon antraciklinske i taksanske terapije

**KOMBINOVANA ILI SEKVENCIJALNA HEMIOTERAPIJA?** Kombinacija više lekova u prvom redu hemioterapije u metastatskom karcinomu dojke postiže se najbolji terapijski odgovor, u poredjenu sa sekvencijalnim terapijskim pristupom ali uz visoku toksičnost (Cochrane Review, 28 trajala, 5707 bolesnica, meta analiza). Stoga je ovakav pristup opravdan samo ako se radi o vrlo agresivnom obliku bolesti, tj. o brzom progresiji visceralnih metastaza. Da li ćemo izabrati kombinovanu ili sekvencijalnu hemioterapiju zavisi svakako i od biološke starosti bolesnika, komorbiditeta, opšteg stanja, odgovora na prethodnu hemioterapiju, neželjenih pojava prethodne hemioterapije, i terapijskih mogućnosti, ali svakako najviše od trenutne potrebe za brzom kontrolom bolesti. U vrlo agresivne oblike bolesti ubrajaju se i tzv. TRIPL negativni tumori, karcinomatozni mastitis, visceralna bolest sa limfangiozom pluća ili jetre, kao i lokalno odmakli ili metastatski karcinom dojke u toku trudnoće. U takvim slučajevima mogu se kombinovati antraciklini i taksani, taksani i razni drugi citostatici ( Gemcitabin, Capecitabin, platinski derivati) ili Capecitabin i Vinorelbin, i sl.

Posebna grupa bolesnika je ona sa metastazama samo u kostima (Grafikon 2).

**Grafikon 2:** Algoritam terapije za bolesnike sa koštanim metastazama

## METASTAZE U KOSTIMA



NAPOMENA: Kod svih bolesnica sa osteolitičkim metastazama, može se razmotriti primena bisfosfonata.

Citostatici, koji se koriste u lečenju bolesnika sa metastatskim tumorom uključuju antracikline, taksane, alkilirajuće agense, antimetabolite i vinka-alkaloide. Kada se navedeni citostatici koriste kao pojedinačni ili u kombinaciji, postiže se terapijski odgovor u 20-80%. Uprkos tome, remisija je kratka i dalja progresija se javlja nakon 7-10 meseci. Uvođenje drugog reda hemioterapije nakon progresije ima za rezultat RR od 20-30% i trajanje odgovora od prosečno 6 meseci.

### ANTRACIKLINI

Primenjuju se kao prvi red terapije metastatskog karcinoma: **doxorubicin** ili **epirubicin** kao mono, ili kombinovana terapija sa endoxanom ili sa 5-fluorouracilom (AC; EC; FAC; FEC). Dodatak 5-FU i ciklofosfamida epirubicinu dovela je do porasta RR sa 30,6%, na 44,6%, ali ne i do produženja PFS i OS. Meta analiza je dokazala superiornost antraciklinskih kombinacija u poređenju sa CMF protokolom. Ako su u adjuvantnom lečenju prethodno primenjeni antracikline, mogu se ponovo primeniti, sve do postizanja kumulativne doze. Zbog poznate kardiotoksičnosti, neophodan je stalan kardijalni monitoring.

### TAKSANI

Zbog problema sa kardiotoksičnošću ili ako je bolesnik primio antracikline u kumulativnoj dozi, taksanska terapija je terapija izbora za metastatski karcinom dojke. Tu spadaju pre svega **paklitaxel**, **docetaxel**, a u svetu se koristi i albumin vezani paklitaxel (**nab-paklitaxel**).

Ovi lekovi su veoma efikasni i rezultiraju visokim terapijskim odgovorom (RR) i dužim vremenom bez progresije (PFS) od ne-taksanskih, ne-antraciklinskih režima. Ako je moguće kombinovati taksane sa antraciklinima, tada je kombinacija efikasnija sa boljim RR i PFS, ali ne i OS, mada je uočen trend za produženje OS u odnosu na standardne ne-taksanske kombinacije. Ipak, teško je izdvojiti grupu bolesnika koji bi imali najviše koristi od dodatka taksanske terapije antraciklinima. Nedeljni režim Paclitaxela je efikasniji od tronedeljnog, što su pokazali rezultati studije CALGB 9840.

## OSTALI CITOTOKSIČNI LEKOVI

Nekoliko citostatika mogu dovesti do terapijskog odgovora, kada se ne postigne terapijski odgovor na antraciklinsku i taksansku terapiju, ili kod relapsa koji nasatne posle odgovora na antracikline i taksana.

Tu spadaju pre svega capecitabin, zatim gemcitabin, derivati platine (cisplatin i karboplatin), vinorelbine.

**Kapecitabin:** koja je oralni fluoropirimidin, je aktivan u terapiji metastatskog karcinoma dojke. Pored toga što se koristi najčešće nakon prethodne terapije taksanima kao monoterapija, pokazao se uspešnim i u kombinaciji sa docetaxelom. Ta kombinacija je pored veoma dobrog terapijskog odgovora u odnosu na monoterapiju docetaxelom, (RR= 42% vs 30%), pokazuje duži PFS i OS. Toksičnost je međutim kao što je i očekivano, bila veća u kombinaciji. Ovaj lek se pokazao efikasnim i u grupi starijih bolesnika kao prvi red terapije.

**Gemcitabin:** spada u grupu pyrimidin antimetabolita i kao monoterapija u prvom i drugom redu hemioterapije pokazao se efikasnim, u fazama II kliničkog ispitivanja. Pored toga, u kombinaciji sa paklitaxelom pokazuje benefit u preživljavanju u korist kombinacije (70,7% vs 60,9%). Ovi rezultati govore u prilog korišćenja gemcitabina, bilo u kombinaciji kao prvi red terapije, bilo kao drugi, odnosno treći red monoterapije. Pored kombinacije sa paklitaxelom, koristi se i kombinacija sa vinorelbinom, koja se takođe pokazala kao korisna.

**Vinorelbin:** spada u grupu treće generacije semisintetskog vinka –alkaloida. Može se koristiti, pored već navedene kombinacije i u kombinaciji sa doxorubicinom kao prvi terapijski red, ili kao monoterapija drugog ili trećeg reda.

Klasični **CMF** režim se daje ili u 14-to dnevnom režimu ili i.v. varijanta na 3 nedelje. Ova terapija i dalje predstavlja efikasnu kombinaciju napr. za starije bolesnice.

U standardne citostatike ubrajaju se i **Cisplatin i Karboplatin** u brojnim kombinacijama, zatim oralni **Etopozid, dok se Irinotekan** inhibitor topoizomerase 1, koji nema praktično unakrsnu rezistenciju sa taksanima, kao i **Oxaliplatin retko koriste.**

**Bevacizumab:** prvi registrovani inhibitor angiogeneze u kombinaciji sa paklitaxelom dovodi do signifikantnog produženja PFS, kao i većeg RR (48,9 vs 22,2% u monoterapijskoj grupi). Slično je i sa kombinacijom sa docetaxelom. Međutim OS nije značajno produženo dodavanjem Bevacizumaba, pa se danas u nekim zemljama (SAD) osporava opravdanost preporuke za rutinsku primenu u lečenju karcinoma dojke.

## HER2 POZITIVNI METASTATSKI KARCINOM DOJKE

Trastuzumab je veoma efikasan kada se kombinuje kako sa antraciklinima uz ciklofosamid, tako i sa taksanima i te kombinacije dovode do produženja vremena do progresije (TTP), poboljšanja RR, dužeg trajanja remisije i značajno smanjene smrtnosti nakon godinu dana i produženje preživljavanja. Međutim, kombinacija sa antraciklinima je vrlo kardiotoksična, tako da se ne preporučuje.

Preporučuju se druge kombinacije trastuzumaba: prvenstveno sa docetaxelom, nedeljnim ili tronedeljnim paklitaxelom, a potom i carboplatinom, vinorelbinom, ili kapecitabinom. Nakon progresije tokom primene taksana i trastuzumaba postoje dve validne opcije: nastavak primene trastuzumaba uz kapecitabin (referenca) ili primena lapatiniba uz kapecitabin. Lapatinib ima osobinu da prolazi hematoencefalnu barijeru.

## BISFOSFONATI

U bolesnika sa koštanim metastazama, pored hormono ili hemioterapije, a na osnovu usvojenih preporuka (NCCN; ASCO; ESMO i drugi) mogu se uvesti bisfosfonati, najčešće zoledronska kiselina. To je od posebnog značaja ukoliko postoje masivne osteolitične i bolne metastaze koje zahvataju pre svega duge kosti, kičmeni stub i karlicu, pogotovo ako postoji opasnost od fraktura. Oni se daju u kombinaciji sa kalcijumom u dozi od 1200-1500mg i Vit.D3 400-800 ij. Ova terapija dovodi do značajnog smanjenja bolnosti, smanjenja potrebe za palijativnom iradijacijom, smanjenja koštanih komplikacija i patoloških fraktura kao i znatnog poboljšanja mobilnosti bolesnika. Ovi efekti rezultiraju neuporedivo boljim kvalitetom života, kao jednim od osnovnih ciljeva terapije metastatskog karcinoma dojke.

## **METRONOMSKA TERAPIJA**

Ovaj vid hemioterapije podrazumeva dugotrajnu terapiju citotoksičnih lekova u niskim dozama, a u češćim vremenskim intervalima, kao što je, na primer, peroralna primena ciklofosfamida svakodnevno, methotrexat ili etoposid, svakog drugog dana, ili 2-3x nedeljno, ili doksorubicina 20 mg i.v. jednom nedeljno. Ova terapija je efikasna (RR oko 20%), slabo toksična, dobro se podnosi i efekat se zasniva najverovatnije na antiangiogenoznom delovanju. Uzevši u obzir činjenicu da je metastatska bolest na neki način hronična bolest, ovaj vid terapije, kao „ultima ratio“ bi mogao biti veoma aktuelan. Kod nas ovaj vid lečenja nije uobičajen, i primenjuje se retko kao selvage terapija, kod starijih bolesnika, ili kod onih sa više komorbiditeta.

## **VIII**

### **SISTEMSKA HORMONSKA TERAPIJA LOKALNO REKURENTNOG I METASTATSKOG HORMONSKI SENZITIVNOG KARCINOMA DOJKE**

**INDIKACIJE ZA PRIMENU SISTEMSKE HORMONSKE TERAPIJE KOD HORMONSKI ZAVISNOG (SENZITIVNOG) METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE:**

- Inoperabilni lokalni recidivi i/ili udaljene, diseminovane metastatske lezije - kao jedina terapija, ili u kombinaciji sa radioterapijom, hemioterapijom ili biološkom terapijom. Prisustvo visceralnih metastaza ne isključuje mogućnost primene samo hormonske terapije.
- U NED stadijumu (No-Evidence-of-Disease stadijum, IV stadijum bez prisutnih tumorskih lezija), nakon odstranjenja lokalnih recidiva ili solitarnih metastatskih promena, kao terapija održavanja.
- U uslovima stabilizacije bolesti ili parcijalnog odgovora na inicijalnu hemioterapiju, kao terapija održavanja.

**IZBOR PRVE LINIJE HORMONSKE TERAPIJE U METASTATSKOJ BOLESTI zavisi od tri faktora:**

1. Prethodne adjuvantne hormonske terapije,
2. Menstrualnog statusa i
3. Konkomitantnih bolesti – koje mogu biti kontraindikacija za pojedine tipove hormonske terapije.

Ovome se može dodati i

4. mišljenje pacijentkinje, koja ima pravo da bira, ili odbije pojedine vrste tretmana.

(1) PRETHODNA ADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA ne isključuje mogućnost primene istog leka i u metastatskoj fazi bolesti. Retretman tamoxifenom može biti efikasan posle DFI dužeg od 5 godina, i naročito posle više od 1 godine od prekida adjuvantne terapije. Nije poznato da li se isto odnosi i na inhibitore aromataze. Retretman tamoxifenom može se primeniti i kasnije kao druga, ili treća linija hormonske terapije. Ima dokaza da nakon relapsa pod ne-steroidnim IA (letrozol, anastrozol), može doći do odgovora na steroidni IA (exemestan). Izbor I linije hormonske terapije u metastatskom karcinomu dojke zavisno od prethodne adjuvantne terapije prikazan je na tabeli 1. Kod premenopauznih bolesnica prva linija hormonske terapije u metastatskoj bolesti treba da bude ovarijalna ablacija - radiološka, hirurška, a samo izuzetno medikamentozna – LHRH analogima (kod jako mladih žena, iz psiholoških razloga). Dalja terapija posle ovarijalne ablacije je ista kao kod postmenopauznih žena.

(2) MENSTRUALNI STATUS, AMENOREJA I TRANZITORNA AMENOREJA. Veoma je značajno utvrditi menstrualni status u trenutku dijagnostikovanja metastatske bolesti. Izbor prve hormonske terapije zavisi od menstrualnog statusa. Inhibitori aromataze su kontraindikovani u premenopauzi, efikasnost progestagena u premenopauzi je diskutabilna, za tamoksifen je utvrđeno da je podjednako efikasan u pre- kao i u postmenopauzi, a efikasnost fulvestranta u premenopauzi još nije dobro ispitana, mada izgleda da bi on izgleda mogao biti efikasan i u premenopauzi .

### (3) Konkomitantne bolesti : KONTRAINDIKACIJE ZA HORMONSKU TERAPIJU

#### a) Kontraindikacije za tamoxifen.

Tamoxifen nije indikovano kod bolesnica sa AKTUELNOM TROMBOEMBOLIJSKOM BOLEŠĆU, kao i kod onih koje imaju u anamnezi EMBOLIJU PLUĆA, OZBILJNE TROMBOZE, naročito arterija i dubokih vena, i naročito u vidu ponavljanih akcidenata. Nekomplikovani varikoziteti, primena antikoagulantne terapije u preventivne svrhe, sanirani cerebro-vaskularne insulti, predstavljaju relativne kontraindikacije za tamoksifen, tj. zahtevaju oprez. Tamoksifen povećava rizik za cerebro-vaskularne insulte podjednako kao i drugi oblici hormonske terapije , tj. inhibitori aromataze samo *redje* od tamoxifena dovode do tromboembolijskih akcidenata. Tromboembolijska bolest je, generalno, veliki faktor rizika za primenu bilo kog tipa hormonske terapije. Od ostalih kontraindikacija za tamoxifen, važan je GLAUKOM, koji se pogoršava pod dužom primenom tamoksifena. Za razliku od toga, nema dovoljno nedvosmislenih dokaza da tamoxifen pogoršava druge očne poremećaje, kataraktu i druge poremećaje vida. HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJUMA takodje je relativna kontraindikacija za tamoksifen, dok ranije dijagnostikovani i radikalno operisani karcinomi endometrijuma ili miomatoza uterusa nisu razlozi da se izbegava tamoksifen u lečenju metastatskog karcinoma dojke.

#### b) Konkomitantne bolesti i inhibitori aromataze

OSTEOPOROZA. Inhibitori aromataze, dovode verovatno zbog veoma velike supresije sinteze estrogena, do gubitka koštane mase. To može dovesti do osteoporoze, i ubrzati već postojeću osteoporozu, i voditi u brojne komplikacije u kasnijem životnom dobu . Naravno da je ovaj problem mnogo važniji u adjuvantnoj terapiji – jer se pretpostavlja da će mnoge bolesnice na adjuvantnoj terapiji biti izlečene, tj. da će doživeti duboku starost. Ipak, i u metastatskom hormono-zavisnom karcinomu dojke, mnoge bolesnice mogu živeti dovoljno dugo da dožive komplikacije usled gubitka koštane mase. Izgleda da je ovaj efekat donekle najmanji kod primene exemestana, za razliku od anastrozola i letrozola. Ukoliko je osteoporoza pod kontrolom na odgovarajućoj terapiji, mogu se primeniti inhibitori aromataze.

HIPERLIPIDEMIJA je drugo važno stanje pri izboru inhibitore aromataze, iako još uvek donekle kontroverzna. Zapažen je skok holesterola i triglicerida kod bolesnica na inhibitorima aromataze, kao i veća učestalost kardijalnih poremećaja, koronarne bolesti i infarkta. Mnogi preporučuju testiranje lipida pre započinjanja terapije inhibitorima aromataze, kao i isključenje koronarne bolesti i preporučuju medikamentoznu kontrolu serumskih lipida.

**Tabela 1. IZBOR PRVE LINIJE HORMONSKE TERAPIJE U HORMONO-ZAVISNOM METASTATSKOM KARCINOMU DOJKE**

<b>PRETHODNA ADJ. HORMONSKA Th</b>	<b>PRVA LINIJA HORMONSKE TERAPIJE</b>
Premenopauza, bez prethodne hormonske terapije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tam ± OA (prvenstveno radiološka, eventualno hirurška, a medikamentozna samo izuzetno)</li> </ul>
Premenopauza, prethodno adj. tamoksifen	<ul style="list-style-type: none"> <li>OA ± nesteroidni IA (posle najmanje 4 nedelje od ovarijalne ablacije)</li> </ul>
Premenopauza, prethodno LH-RHa ± tamoksifen	<ul style="list-style-type: none"> <li>OA (radiološka, ev. hirurška)</li> <li>Tam (ako nije primenjivan) ili</li> <li>nesteroidni IA (posle najmanje 4 nedelje od ovarijalne ablacije)</li> </ul>
Premenopauza, amenoreja posle hemioterapije ± prethodno LH-RH a ± Tam	<p>Hormonski status→</p> <p>→ Premenopauza: kao u premenopauzi</p> <p>→ Postmenopauza: &gt;6 meseci od prekida TAM i LH-RHa: Kao u postmenopauzi</p> <p>→ Perimenopauza: Ponoviti hormonski status za 2-3 meseca, ili OA (radiološka, ev. hirurška) ± druga hormonska terapija</p>
Postmenopauza, prethodno adj. Tam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nesteroidni inhibitor aromataze (letrozol ili anastrozol)</li> </ul>
Postmenopauza, prethodno adj. Tam → nesteroidni IA (letrozol ili anastrozol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nesteroidni IA ako je prošlo više od godinu dana od završetka adj hormonske terapije, ili</li> <li>Fulvestrant</li> </ul>
Postmenopauza, prethodno adj. nesteroidni IA (letrozol ili anastrozol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tam ili</li> <li>Fulvestrant ili</li> <li>Steroidni IA, eksemestan</li> </ul>
Postmenopauza, prethodno adj. Tam → steroidni IA (eksemestan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nesteroidni IA (letrozol ili anastrozol) ili</li> <li>Fulvestrant</li> </ul>
Postmenopauza, završena adjuvantna hormonska terapija pre ≥ 5 godina, prethodno adj. Tam.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoksifen, retreatman, ili</li> <li>Bilo koji IA</li> </ul>
Postmenopauza, završena adj. hormonska terapija pre ≥ 5 godina, prethodno adj. Tam. → nesteroidni IA (letrozol ili anastrozol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Steroidni IA, eksemestan ili</li> <li>Nesteroidni IA (letrozol ili anastrozol) ili</li> <li>Fulvestrant</li> <li>Tamoksifen, retreatman</li> </ul>

OA= Ovarijalna ablacija; TAM= Tamoksifen; IA= Inhibitori aromataze; LH-RHa= LH-RH analog

## Literatura

## SISTEMSKA HEMIOTERAPIJA I HORMONSKA TERAPIJA LOKALNO REKURENTNOG I METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE

1. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast* 2012;21:242-52.
2. Schwartzberg L. ASCO 2009: Advances in the Management of Breast Cancer. Available from: <http://www.cancerconsultants.com/asco-2009-advances-in-the-management-of-breast>
3. Vahdat LT. Novel Combinations for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Cancers*. 2010;2:1-19. doi:10.3390/cancers2010001
4. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1980-6.
5. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.pub3
6. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19:420-32.
7. Alvaro Moreno-Aspitia, MD, and Edith A. Perez, MD. Treatment Options for Breast cancer Resistant to Anthracycline and Taxane. *Mayo Clinic Proc*. 2009;84(6):533-45.
8. National Comprehensive Cancer Network Web site. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009: Breast Cancer. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf) (Accessed May 1, 2009)
9. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-24.
10. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabin plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3950-7.
11. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):219-25.
12. Cirtes J, Baselga J. Targeting the microtubules in breast cancer beyond taxanes: the epothilones. *Oncologist*. 2007;12(3):271-80.
13. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30
14. Metastatic Breast Cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. *Breast*. 2007;16(1):9-10.
15. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1987-92.
16. Briest S, Stearns V. Chemotherapeutic Strategies for Advanced Breast Cancer. *Oncology*. 2007;21(11). Available from: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/62898>
17. Bocci G, Tuccori M, Emmenegger U, et al. Cyclophosphamide-methotrexate "metronomic" chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Ann Oncol*. 2005;16:1243-52.
18. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21(17): 3357-65, 2003
19. Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer* 93 (Suppl 1): S16-S22, 2005
20. Bundred NJ. The effect of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *Br J Cancer* 93 (Suppl 1), S23-S27, 2005
21. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC trial 10951 «Randomized phase II study in first-line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients». *Ann Oncol* 15: 211-7, 2004.
22. Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. Review. *Clin Breast Cancer*. 2011 Aug;11(4):204-10.

## NEŽELJENI EFEKTI SISTEMSKE TERAPIJE OD POSEBNOG ZNAČAJA U LEČENJU KARCINOMA DOJKE

Ovo poglavlje ima za cilj da uputi čitaocima na odgovarajuće vodiče, i druge literaturne izvore sa prikazom komplikacija i neželjenih dejstava sistemske, posebno hemioterapije karcinoma dojke, u kojima se mogu naći detaljne preporuke o prevenciji, ublažavanju i saniranju ovih komplikacija.

Ipak, nešto više pažnje je posvećeno kardiotoksičnosti antitumorskih lekova iz dva razloga. Prvo, zbog toga što su kardiotoksični agensi standard u lečenju karcinoma dojke, tako da se indikacija za njihovu primenu pojavljuje kod najvećeg broja bolesnica sa karcinomom dojke, bilo u okviru adjuvantnog lečenja, bilo u okviru sistemske terapije metastatske bolesti. S druge strane, 30-90% bolesnica sa ranim karcinomom dojke, i sve veći broj onih sa lokalno odmaklim karcinomom dojke ima šansu da bude izlečeno kombinovanim primarnim lečenjem, i da doživi duboku starost. Uz to ne mali broj bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke ima šansu da živi duže od 10 godina, što sve ukazuje na poseban značaj prepoznavanja kardijalnih oštećenja, procene kardijalnog rizika i predviđanja pozne kardiotoksičnosti u karcinomu dojke.

### KARDIOTOKSIČNOST I PROCENA KARDIJALNOG RIZIKA

Kardiotoksičnost je jedno od relativno čestih neželjenih dejstava citotoksičnih lekova i detalji o gradiranju mogu se pronaći u zvaničnim onkološkim publikacijama

([http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm))

#### Kardiotoksični lekovi su:

- antraciklini (doksorubicin, koji je najviše korišćen i najbolje proučen)
- mnogi drugi citotoksični lekovi
- monoklonska antitela i mali molekuli koji deluju na nivou ćelijskih kaskada signala tirozin kinaze.

Tabela 1. TIPOVI KARDIOTOKSIČNOSTI DOKSORUBICINA U ODNOSU NA VREME ISPOLJAVANJA

TIP ( <i>Referenca</i> )	KARAKTERISTIKE
<b>AKUTNA</b>  <i>(Kovčín V, Med Sci Monit,5 (1): 32-39,1999; Gurusher and Diwakar, J. Nucl. Cardiol.13:415-26 2006; Zuppinger et al., Cardiovascular Toxicol. 7, 61-66, 2007)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ispoljava se u toku same primene leka ili nekoliko sati ili dana nakon toga.</li> <li>• Manifestuje se u vidu različitih poremećaja ritma koji su mahom reverzibilni</li> <li>• Ne zahteva nikakvu posebnu terapiju mada su opisivani i slučajevi iznenadne smrti tokom primene doxorubicina i zorubicina. Retko pojava teških bradikardija, AV bloka i hipotenzije nakon primene antraciklina i paklitaksela</li> <li>• Izuzetno retko miokarditis i perikarditis ili infarkt miokarda kao posledica ishemije</li> </ul>
<b>SUBAKUTNA</b>  <i>(Hengel et al., 2006; Heart Lung and Circulation 15:59–61;</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noviji klinički entitet, izuzetno je redak</li> <li>• Ispoljava se nekoliko dana ili nedelja nakon primene kardiotoksičnih lekova</li> <li>• Najčešće u vidu miokardnih edema i reverzibilnih disfunkcija</li> </ul>

<i>Gurusher and Diwakar, J. Nucl. Cardiol.13:415-26 2006)</i>	miokarda
<b>HRONIČNA (POZNA)</b>  (Perez et al., J.Clin.Oncol. Vol 26, No 8: 1231-1238, 2008 ; Albini et al., J Natl Cancer Inst. 102(1): 14 – 25, 2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Najbolje proučena kod antraciklina,</li> <li>• U vidu hronične kongestivne insuficijencije miokarda</li> <li>• Kao posledica kurativne terapije, više godina po završenom lečenju</li> <li>• Dovodi do trajnog invaliditeta i morbiditeta koji zahteva hroničnu kardiološku terapiju i značajno utiče na kvalitet života pacijenata koji su izlečeni od malignih bolesti</li> </ul>

Tabela 2. TIPOVI KARDIOTOKSIČNOSTI: MEHANIZAM NASTANKA

	<b>Tip I (destrukcija miokarda)</b>	<b>Tip II (disfunkcija miokarda)</b>
<i>Tipičan lek</i>	<i>doxorubicin</i>	<i>trastuzumab</i>
Klinički tok	Oštećenje je trajno i ireverzibilno, progredira	Oštećenje je gotovo potpuno reverzibilno u toku 2-4 mes.
Uticao doze leka	Zavisi od kumulativne doze	Nije vezano za dozu
Mehanizam	Slobodni radikali, oksidativni stres	Blokada ErbB2 signala, imunološki
Ultrastrukturalne promene	Vakuole, gubitak miofibrila, nekroza	Nema
Neinvazivni nalazi	Sniženje EF, globalni pad motiliteta zida miokarda	Sniženje EF, globalni pad motiliteta zida miokarda
Ponovno izlagane leku	Progresija koja vodi ka kongestivnoj insuficijenciji i smrti	Relativno bezbedno ali nedostaju dodatni podaci
Efekte kasnijih kardio-stresova	Dovode do srčane disfunkcije	Dovode do srčane disfunkcije

## MEHANIZMI KARDIOTOKSIČNOSTI NOVIJIH CITOTOKSIČNIH LEKOVA I "TARGET" AGENASA

- Kongestivna srčana insuficijencija (CHF), kardiomiopatija, i aritmije uočene su kod 2-12% pacijenata koji su primili više od 450mg /m<sup>2</sup> Doxorubicina, i kod 4-15% pacijenata koji su primili >720 mg/m<sup>2</sup> Epidoxorubicina.
- Taksani i drugi lekovi koji deluju na mikrotubule mogu dovesti do bradikardije, kardiomiopatije ili infarkta u 1-2% pacijenata lečenih uobičajenim dozama,
- Capecitabin i 5Fluorouracil vazospazmom koronarnih arterija mogu dovesti do angine pectoris ili infarkta miokarda u 2-3% lečenih pacijenata,

- Lapatinib inhibicijom tirozin kinaze, slično Trastuzumabu dovodi do kontraktilne disfunkcije, ali svega u 2-4% lečenih pacijenata, dok
- Cisplatin može dovesti do akutne ishemije miokarda u 5% pacijenata.

Tabela 3. FAKTORI RIZIKA za povećanu kardiološku toksičnost lekova:

Faktor rizika	Referenca /napomena
1. Kumulativna doza	Dobro proučena za doxorubicin
2. Način primene i pojedinačna doza: u bolusu ili kontinuiranoj infuziji	(Lipshultz S.E. et al., 2002)
3. Ženski pol	(Lipshultz S.E. et al., 1995)
4. Godine starosti kada je lek primenjivan	
5. Prethodna radioterapija levog hemitoraksa Posebno su vulnerabilne kategorije starijih osoba i dece	Povećan rizik za ispoljavanje kardiotoksičnosti (Heidenreich P. et al., 2007). (Gurusher P. et al., 2006; Pinder et al., 2007).
6. Istovremena primena i kombinacije lekova koji su kardiotoksični ili potenciraju kardiotoksičnost određenog leka	Kombinacije antraciklina i trastuzumaba (Than-Chiu E. et al., 2005; Seal 2010) ili antraciklina i taksana (Venturini M. et al., 2006; Salvatoreli et al., 2007).
7. Istovremeno prisustvo manifestnih ili latentnih kardioloških bolesti, i pojedine infekcije sa kardiotropnim i drugim infektivnim agensima	HFSA 2006  Valencia J. et al., 2005
8. Niske vrednosti $EF \leq 50\%$ i visok $BMI \geq 25$	Povećan rizik kod bolesnika predviđenih za primenu Trastuzumaba (Seal et al., 2010; Smith et. al., 2007).
9. Genetski faktori koji daju predispoziciju ka srčanim obolenjima i kongestivnoj srčanoj insuficijenciji	(Tang W. et al., 2006).

## PREVENCIJA KARDIOTOKSIČNOSTI

1. Kod sisara su razvijeni mehanizmi zaštite od štetnog dejstva slobodnih jonskih radikala putem enzimskih sistema superoksid dismutaze, katalaze, glutation peroksidaze i glutation reduktaze. Na žalost, srčano tkivo je najsiromašnije ovim zaštitnim mehanizmima i samim tim vulnerabilnije na dejstvo slobodnih radikala (Doroshov et al., 1979).
2. Moguć je kardioprotekorni efekt imaju alfa tokoferol, askorbinska kiselina, selen, cistamin, N-acetil cistein, metil plavo, DL- $\alpha$ -liponska kiselina, adenosin, glutamin), kao i nekih novi sintetskih preparati (Muthyly Y. et al., 2006; Outomuro D. et al., 2007)
3. Pegilovanjem već postojećih citostatika (napr. Doxorubicin inkapsuliran u lipozomu) značajno je smanjena kardiotoksičnost (Delemasure et.al., 2006).

4. Kardioprotektori: dexrazoxan (Cardioxane<sup>®</sup>) je jedini koji ostao u primeni.

## DRUGA NEŽELJENA DEJSTVA

## NAJČEŠĆA TEŽA AKUTNA NEŽELJENA DEJSTVA ADJUVANTNE HEMIOTERAPIJE

Režim (Referenca)	Terapijski režim – Doze	Toksičnost gradusa 3/4
<b>CMF 1+ 8</b> <i>(Harper-Wynne C et al: Br J Cancer; 1999: 316-22)</i>	Ciklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> D 1/28 dana M 40 mg/m <sup>2</sup> D 1, 8/28 dana F 600 mg/m <sup>2</sup> D 1, 8/28 dana	Leukopenija gr 3 14% Leukopenija gr 4 10% Febrilna neutropenija 9% Trombocitopenija gr 4 4% Anemija gr 3 4% Alopecija gr 3 8%
<b>AC</b> <i>(Fisher B, et al: J Clin Oncol 1997: 15: 1858-69)</i>	Doksorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d. Ciklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d.	Leuko/neutropenija g3 5% Leuko/neutropenija g3 4% Febrilna neutropenija 3% Stomatitis gr 3 1% Duboka venska tromboza 1%
<b>CAF (FAC)</b> <i>(Stewart DJ et al: J Clin Oncol; 1997: 15: 1897-905)</i>	5-fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d. Doksorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d. Ciklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d.	Leukopenija gr 3 56% Leukopenija gr 4 25% Gastrointestinalna tok. 20% Trombocitopenija gr 4 8% Stomatitis gr 3/4 2% Anemija gr 4 2%
<b>AT</b> <i>(Biganzoli L et al: J Clin Oncol 2002; 20: 3114-21)</i>	Doksorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d. Nakon 30 minuta: Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> D1 (Inf. 3h)	Neutropenija gr 4 89%
<b>FEC 100</b> <i>(French Adjuvant Study Group J Clin Oncol 2001; 19: 602-11)</i>	5-fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d. Epirubicin 100 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d. Ciklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup> D1/21 d.	Neutropenija 25% Stomatitis gr 3 4% Alopecija gr 3 79%
<b>Paklitaksel nedeljni</b> <i>(Perez E et al: J Clin Oncol; 2001: 18: 4216-23)</i>	Paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> D1, infuzija 1 h, nedeljno, tokom 4 nedelje	Neutropenija gr 3 10% Neutropenija gr 4 5%

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

DIJAREA je, pored hematološke toksičnosti, jedno od najčešćih neželjenih dejstava hemioterapije metastatskog karcinoma dojke. Napravljeni su precizni vodiči za njeno lečenje i prevenciju (Stein et al., 2010; Benson et al.,

2004). Dijarea uzrokovana hemioterapijom se javlja u 50 – 80% slučajeva primene 5-Fluorouracila u bolusu, od toga je oko 30% gradusa 3-5 po CTC. Bez obzira o kojoj vrsti target terapije se radi, dijarea je prateće neželjeno dejstvo i do 60% slučajeva, a od toga je 10% teških (Stein et al., 2010). Slično je i sa NEUROPATIJOM koja prati primenu taksana.

**PREPORUKE ZA SUPORTIVNU TERAPIJAU PRILIKOM PRIMENE ANTINEOPLASTIČNE TERAPIJE KARCINOMA DOJKE**

VRSTA SUPORTIVNE TERAPIJE	PREPORUKA ZA DETALJNIJE INFORMISANJE (Ref).
<p><b>ANTIEMETSKA TERAPIJA KOD PRIMENE HEMIOTERAPIJE</b></p> <p>(kombinacija antraciklina i ciklofosfamida je visokoemetogeni režim i zahteva planiranje prevencije akutne i odložene mučnine i povraćanja kod AC/EC i FAC/FEC protokola)</p>	<p>F. Roila, J. Herrstedt, M. Aapro, R.J. Gralla, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Suppl 5): v232 - v243, 2010)</p>
<p><b>PREVENCIJA I LEČENJE MUKOZITISA</b></p>	<p>Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., Sonis, S. T., Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., Migliorati, C. A., McGuire, D. B., Hutchins, R. D. and Peterson, D. E. (2007), Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. <i>Cancer</i>, 109: 820–831.</p> <p>Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Suppl 5): v261 - v265, 2010.</p>
<p><b>FEBRILNA NEUTROPENIJA</b></p>	<p>de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology</i> 21 (Suppl 5): v252 - v256, 2010.</p>
<p><b>PROFILAKTIČKA PRIMENA GCSF-a</b> (u lečenju karcinoma dojke u Srbiji retko se primenjuju hemioterapijski protokoli koji zahtevaju primenu primarne profilakse GCSF-om, a češće je zastupljena sekundarna ili terapijska primena GCSF-a)</p>	<p>Crawford J, Ceserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Suppl 5): v248 - v251, 2010.</p>
<p><b>PRAĆENJE SRČANE FUNKCIJE I LEČENJE SRČANE INSUFICIJENTLIJE INDUKOVANE ANTINEOPLASTIČNOM TERAPIJOM</b></p>	<p>Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy – related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Suppl 5): v277 - v282, 2010.</p>
<p><b>PALIJATIVNA TERAPIJA U LEČENJU SIMPTOMA METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE i NEŽELJENIH DEJSTAVA TERAPIJE</b> (terapija bola,</p>	<p>Prema preporukama Nacionalnog vodiča za palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika, (2004)</p>

mučnine, povraćanja, dijareje, kašlja, dispneje itd)	
--	--

## DRUGE SUPORTIVNE MERE

1. Fizički trening umerenog do jakog intenziteta (šetnja, vožnja biciklom, fizičke vežbe, plivanje) se preporučuje svim ženama sa dijagnozom raka dojke (I, A), kao i vežbe namenjene poboljšanju mobilnosti nakon disekcije aksile mogu se preporučiti svim ženama kod kojih je urađena ova operacija (I, A)
2. Održavanje optimalne telesne težine može se preporučiti svim ženama sa dijagnozom raka dojke (III, B)
3. Hormonska supsticiona terapija je kontraindikovana za ublažavanje menopauzalnih simptoma kod žena sa dijagnozom raka dojke (I, B).

## UTICAJ ONKOLOŠKE TERAPIJE NA DRUGE PRIDRUŽENE BOLESTI – ZNAČAJ PRI DOZIRANJU CITOTOKSIČNIH LEKOVA

Neželjena dejstva lekova koji se koriste u lečenju karcinoma dojke dobro su proučena i opisana u sažecima karakteristika leka (SmPC). Uticaj citotoksičnih lekova na pojedine hronične i pridružene bolesti i interakcija sa mnogim lekovima koji se koriste u lečenju hroničnih bolesti nisu dovoljno upoznate, te često ne postoje posebne preporuke za doziranje lekova u ovakvim situacijama.

Kod bolesnika koji pored maligniteta imaju i neko drugo obolenje, pri određivanju sastava i doza hemioterapije moramo se voditi sledećim principima:

PREPORUKE O IZBORU HEMIOTERAPIJE KOD PACIJENATA SA KARDIOLOŠKIM, RENALNIM ILI HEPATIČKIM KOMORBIDITETIMA
- U svakom pojedinačnom slučaju potrebno je proceniti odnos koristi i rizika od primenjene terapije i ukoliko postoji alternativa prvo primeniti lek koji nema uticaja na pogoršanje simptoma pridružene bolesti.
- Pridružena bolest se mora tretirati kao nezavisno obolenje, sa lekovima za tu bolest, sa ciljem da se uspostavi kontrola ili remisija bolesti.
- Kad god je moguće treba primeniti pune preporučene doze u hemioterapijskim šemama.
- Ukoliko nije postignuta remisija maligne bolesti, potrebno je težinu simptoma pratećih bolesti proceniti po CTC kriterijumima, i postupiti prema preporukama za korekciju doze citostatika kao da se radi o njegovim toksičnim dejstvima.
- Ukoliko su simptomi pridružene bolesti toliko izraženi da se mogu okarakterisati kao gradus 3/4 toksičnosti leka koji tek treba da se primeni, lek treba izostaviti iz primene.

## POSEBNE KATEGORIJE PACIJENATA

Ono što može da utiče znatno na ispoljavanje neželjenih dejstava je doziranje u pojedinim kategorijama pacijenata. To su stariji i bolesnici sa kompromitovanom funkcijom jetre i bubrega, kod kojih u zavisnosti od puta eliminacije leka postoji realna opasnost od kumulacije i izražene toksičnosti primenjenih lekova.

Zbog toga je potrebno poznavati put eliminacije svakog hemioterapijskog agensa ponaosob, procenti funkciju jetre i bubrega konkretnog pacijenta i prilagoditi dozu hemioterapijskog leka ukoliko je to potrebno. Renalna i hepatična disfunkcija ne podrazumeva insuficijenciju. U SmPC svakog od lekova navedeni su detalji smanjenju doza u zavisnosti od vrednosti klirensa kreatinina i vrednosti bilirubina i transaminaza.

PREPORUKE OKO KOREKCIJA DOZA U SLUČAJEVIMA KOMPROMITOVANE FUNKCIJE JETRE ILI BUBREGA, KAO I KOD STARIH OSOBA

<b>PREPORUKA ZA MODIFIKACIJU DOZA CITOSTATIKA*</b>			
	<b>Potrebna modifikacija doze</b>		
<b>Lek</b>	<b>Renalna disfunkcija</b>	<b>Hepatična disfunkcija</b>	<b>Starije osobe</b>
Capecitabin	da	da	nema podataka
Karboplatin	da	ne	nema podataka
Cisplatin	da	ne	da
Docetaksel	ne	da	nema podataka
Doksorubicin	nema podataka	da	nema podataka
Etoposid	da	da	da
Gemcitabin	da	da	da
Lapatinib	ne	da	nema podataka
Mitomycin C	da	da	da
Mitoksantron	ne	da	nema podataka
Paclitaksel	ne	da	nema podataka
Tamoksifen	ne	da	nema podataka
Vinblastin	nema podataka	da	nema podataka
Vinorelbin	nema podataka	da	nema podataka
CMF režim	da	da	da

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

Kod drugih lekova, koji se koriste u lečenju karcinoma dojke, kao što su inhibitori aromataze, goserelin, Megestrol acetat, Trastuzumab, nema podataka o potrebi modifikacije doza kod renalne ili hepatične disfunkcije, i u starijih osoba.

## TRUDNOĆA I KARCINOM DOJKE

1. Hemioterapija može da se bezbedno primeni u trudnica posle 14 gestacijske nedelje (2, C)
2. Trudnoća i dojenje posle lečenja karcinoma dojke nije kontraindikovana, ali potrebno je prodiskutovati svaki ovakav pojedinačni slučaj (2, C)
3. Žene koje mogu da rode treba da budu obaveštene o mogućnosti poremećaja fertilne funkcije jajnika indukovane antineoplastičnom terapijom (pre svega hemioterapijom) (I, C)

## Literature

## NEŽELJENA DEJSTVA SISTEMSKE TERAPIJE KARCINOMA DOJKE

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