

RADNA GRUPA ZA IZRADU VODIČA DOBRE KLINIČKE PRAKSE ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE RAKA DOJKE

Rukovodilac radne grupe:

Prof Dr Radan Džodić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Sekretar radne grupe: Prim dr Jasmina Mladenović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Članovi radne grupe:

1. Doc Dr Dragana Bogdanović, Inst.za onkologiju, Sremska Kamenica
2. Prof Dr Slađana Filipović, Klinika za onkologiju, KC Niš
3. Prof Dr Zorica Milošević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
4. NS Dr Mirjana Branković Magić, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
5. Prim dr Suzana Vasović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
6. Prof Dr Tatjana Pektmezović, Institut za epidemiologiju medicinskog fakulteta u Beogradu

Saradnici:

1. Ass mr sci Ivan Marković
2. Marko Buta
3. Dr Sci med dr Zorka Milovanović
4. Prof. dr Maja Jovičić-Milentijević
5. Donat Dragutin
6. Kovčín Vladimir
7. Nedović Jasmina
8. Nešković-Konstantinović Zora
9. Nikolić-Tomašević Zorica
10. Stamatović Ljiljana
11. Šušnjar Snežana
12. Doc.dr Darija Kisić Tepavčević

Veliku zahvalnost dugujemo najpre recenzentima: Akademik Prof. Emeritus Branimir Gudurić, Klinički Prof. Z. Nešković Konstantinović i Prim dr Mirjani Velimirović

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

SADRŽAJ

1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA DOJKE	3
Prof. dr. T. Pekmezović, Doc. dr Darija Kisić Tepavčević	
2. NASLEDNI KARCINOM DOJKE	5
Mirjana Branković-Magić	
3. KLINIČKI PREGLED DOJKI	7
Prof dr Radan Džodić, Ass mr sci Ivan Marković, Dr Marko Buta	
4. IMIDŽING DOJKE I PERKUTANE INTERVENTNE PROCEDURE	11
Prof dr Z. Milošević, Doc dr D. Bogdanović	
5. PATOHISTOLOŠKI PROTOKOL (VODIČ) ZA TUMORE DOJKE	19
Dr Sci med dr Zorka Milovanović, Prof. dr Maja Jovičić-Milentijević	
6. TUMORI DOJKE	22
TNM Klinička klasifikacija, sedma revizija (ICD – O C50) Prof dr Radan Džodić, Ass mr sci I. Marković, Dr Marko Buta	
7. HIRURŠKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE KARCINOMA DOJKE	24
Prof. dr Radan Džodić, Ass mr. sci med Ivan Marković, Dr. Marko Buta	
8. RADIOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE	30
Dr. Jasmina Mladenović	
9. VODIČ MEDIKALNOG LEČENJA KARCINOMA DOJKE	33
Koordinator: Nešković-Konstantinović Zora Saradnici: Donat Dragutin, Filipović Slađana, Kovčín Vladimir, Nedović Jasmina, Nešković-Konstantinović Zora, Nikolić-Tomašević Zorica, Stamatović Ljiljana, Šušnjar Snežana, Vasović Suzana	

Prof. dr. T. Pekmezović
Doc. dr Darija Kisić Tepavčević

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 skriniga, 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 kontibucije u povećanju incidencije, naročito u starijim uzrasnim grupama, evidentan je i učinak skriniga u snižavanju mortaliteta od karcinoma dojke.

LITERATURA: videti e-formu

NASLEDNI KARCINOM DOJKE

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 zloćudnog tumora dojke povezan je sa pojavom mutacija u BRCA1/2 genu i odnosi se samo na maligne tumore dojke epitelnog porekla-karcinome.
- 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 zavisan 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 životni rizik za nastanak karcinoma dojke kod muškaraca – 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 mlađem 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

PREPORUKE ZA PRAĆENJE ZDRAVIH OSOBA SA BRCA1/2 MUTACIJAMA (4,5):
videti e-formu

LITERATURA: **videti e-formu**

Prof dr Radan Džodić
Ass mr sci Ivan Marković
Dr Marko Buta

KLINIČKI PREGLED DOJKI

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.

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 predmenstrualnog sindroma
 - 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, dugotrajna izloženost stresu, spoljašnje ozračivanje u terapijske svrhe ili akcidentalno...)
 - česta i ekscesivna upotreba zivotinjskih masti u ishrani, gojaznost, alkoholizam...

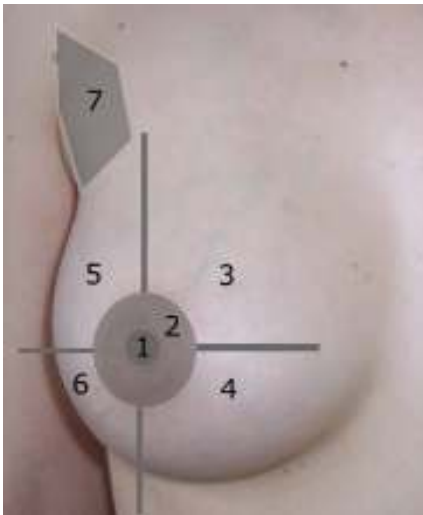
Ukoliko postoji tumor u dojci, treba saznati vreme proteklo od otkrivanja do pregleda, kako bi se tačno odredilo eventualno uvećanje volumena tumora na osnovu iskaza bolesnika što može pomoći u dijagnostici brzine rasta tumora.

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 dojki, izgled i venski crtež u koži, uvlačenje, zaravnjenost, namreškanost, 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. **(videti slike u e-formi)**

INSPEKCIJA

Inspekcijom 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: namreškanost, zaravnjenost, kožna jamica, koje se mogu pojačavati angažovanjem grudne fascije, odnosno podizanje 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 zloćudim 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 pronađe 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, režnjevit, nepravilan)
- 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 između kažiprsta i palca. 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 rebra 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: videti u e-formi

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 od K1-K5:

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.

BI-RADS KATEGORIJE – MAMOGRAFIJA	
BI-RADS 0	<p>Potrebna je dodatna evaluacija i/ili poređenje sa starim mamografskim 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	Negativan nalaz za malignitet. Ne vide se nikakve patološke promene koje treba kometarisati u nalazu. Dojke su simetrične gradje, ne vide se tumorske senke, poremećaji strukture ili suspektne kalcifikacije.
BI-RADS 2	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.
BI-RADS 3	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 punktfornih 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 poređenje, 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.
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 kometarisati 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, implantati, 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.

BI-RADS KATEGORIJE – MRI DOJKI	
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 suspektna 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 poptuno definisana u pogledu intervala između kontrolnih MRI pregleda i ukupnog vremena praćenja.
BI-RADS 4	Suspektna promena na malignitet, dovoljna da se preporuča 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 sprovede 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, vođene UZ ili MRI) su u celini u nadležnosti radiologa (postavljanje indikacija i izvođenje 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.

PALPABILNA PROMENA

1.1. KLINIČKI BENIGNI TUMOR (K2)*: videti algoritam u e-formi

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 eksploraciji, 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: ekscizionna 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

1.1.1.3. 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

1.2. KLINIČKI NEDOVOLJNO DEFINISAN TUMOR (K3): videti algoritam u e-formi

1.3. TUMOR KLINIČKI SUSPEKTAN NA MALIGNITET (K4, K5): videti algoritam u e-formi

1.4. PALPABILNA ASIMETRIJA PARENHIMA I NODULARNOST PARENHIMA*

* **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: videti e-formu

1.6. DALJE ISPITIVANJE DOJKE I AKSILE U SLUČAJU BIOPSIJOM DOKAZANOG KARCINOMA DOJKE: videti e-formu

1.7. OSTALI RADIOLOŠKI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI ZA PRIKAZ PACIJENTA KONZILIJUMU ZA DOJKU videti e-formu

2. POSEBNI SLUČAJEVI

2.1. SEKRECIJA IZ BRADAVICE videti tabelu u e-formi

2.2. MASTODINIJA videti tabelu u e-formi

2.3. PROMENE NA BRADAVICI/ Mo. PAGET videti tabelu u e-formi

2.4. ZADEBLJANJE/RETRAKCIJA KOŽE videti tabelu u e-formi

2.5. MUŠKA DOJKA videti tabelu u e-formi

2.6. ŽENE U TOKU TRUDNOĆE I LAKTACIJE videti tabelu u e-formi

2.7. TUMOR U DOJCI MOŽE DA NAPIPA SAMO PACIJENT, KLINIČKI PREGLED NORMALAN (K1) videti tabelu u e-formi

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

Perkutane procedure vođene 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.

3.1. METODE PERKUTANE BIOPSIJE NEPALPABILNIH PROMENA, VOĐENE 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 vođene sledećim imidžing metodama:

- UZ (najpovoljnija, zbog lakog ovladavanja tehnikom i cene koštanja)
- stereotaksične (mamografska detekcija i lokalizacija lezije)
- MRI (ako je lezija detektabilna 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: videti tabelu u e-formi

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. Takođe 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, kontraindikacije i komplikacije **videti u e-formi**

3.2. METODE PERKUTANOG OBELEŽAVANJA NEPALPABILNIH PROMENA, VOĐENE 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 ^{99m}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 PEROPERATIVNO I 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.

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: **videti u e-formi**

Posebni (specijalni) tipovi karcinoma: **videti u e-formi**

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

Score 2: 10% -75% glandularnih struktura

Score 3: <10% glandularnih struktura

B. Nuklearni pleomorfizam/atipija:

Score 1: Jedra blago uvećana, minorne varijacije oblika, veličine i izgleda hromatina.

Score 2: Jedra umereno 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): **videti e-formu**

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 (≤2mm do >0,2mm)

Izolovane tumorske ćelije (≤0,2mm)

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: ≤15% Intermedijarni: 16% - 30% Visok: >30%

Regresioni status (procena odgovora primarnog tumora na HT): videti e-formu

KOMENTAR

pTNM

SNOMED

Datum izveštaja

Patolog

III: OBAVEZNI PARAMETRI ZA DCIS: videti u e-formi

IV: BENIGNE LEZIJE videti u e-formi

V: OBAVEZNI PARAMETRI ZA COR BIOPSIJE videti u e-formi

MOGUĆI SLEDEĆI PODACI: videti u e-formi

VI: INTRAOPERATIVNA DIJAGNOSTIKA (Ex tempore): videti u e-formi

***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. ostale detalje SLN pogledati u tekstu u **e-formi**

VII: IZVEŠTAJ ZA CITOLOGIJU DOJKE videti u e-formi

Dodatak

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

Tabela 1. Broj mitoza po dijamentru vidnog polja videti tabelu u e-formi

Korišćena literatura: videti u e-formi

Prof dr Radan Džodić
Ass mr sci I. Marković
Dr Marko Buta

TUMORI DOJKE

TNM Klinička klasifikacija, sedma revizija (ICD – O C50)

Kompletnu TNM klasifikaciju videti u e-formi

Grupisanje po stadijumima

Stadijum	T	N	M
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

T – Primarni tumor

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

N – Regionalni limfni čvorovi

N1	Metastaza u pokretnom istostranom aksilarnom limfnom čvoru (čvorovima) nivoa I i II	pN1mi	Mikrometastaza, > 0.2 mm a < 2 mm
		pN1a	1-3 aksilarna čvora
		pN1b	Limfni čvor duž unutrašnje mamarne arterije sa mikroskopskom metastazom otkrivenom biopsijom stražarskog limfnog čvora, a koja nije klinički očigledna
		pN1c	1-3 aksilarna čvora i čvorovi duž unutrašnje mamarne arterije sa mikroskopskom metastazom otkrivenom biopsijom stražarskog limfnog čvora, a koja nije klinički očigledna
N2a	Metastaze u aksilarnom limfnom čvoru (čvorovima) fiksirane međusobno (slivene) ili za druge strukture	pN2a	4-9 aksilarnih čvorova
N2b	Metastaze samo u klinički evidentnom* limfnom čvoru (čvorovima) oko arterije mamarne interne (ili unutrašnje mamarne arterije) u odsustvu klinički evidentnih metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima	pN2b	Limfni čvor (čvorovi) duž unutrašnje mamarne arterije, klinički očigledni, bez aksilarnih čvorova
N3a	Metastaze u infraklavikularnom limfnom čvoru (čvorovima)	pN3a	10 aksilarnih čvorova ili infraklavikularni čvor (čvorovi)
N3b	Metastaze u limfnom čvoru (čvorovima) aksile ili arterije mamarne interne	pN3b	Limfni čvor (čvorovi) duž unutrašnje mamarne arterije, klinički očigledni, sa aksilarnim čvorom (čvorovima) ili > 3 aksilarna čvora i čvorovi duž unutrašnje mamarne arterije sa mikroskopskom metastazom otkrivenom biopsijom stražarskog limfnog čvora, a koja klinički nije očigledna
N3c	Metastaze u supraklavikularnom limfnom čvoru (čvorovima)	pN3c	Supraklavikularna metastaza

M – Udaljene metastaze

MX	Udaljena metastaza se ne može proceniti
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljena metastaza

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

Pluća	PUL
Kosti	OSS
Jetra	HEP
Mozak	BRA
Limfni čvorovi	LYM
Ostalo	OTH

Kičmena moždina	MAR
Pleura	PLE
Peritoneum	PER
Nadbubreg	ADR
Koža	SKI

Prof. dr Radan Džodić
Ass mr. sci med Ivan Marković
Dr. Marko Buta

HIRURŠKE PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE KARCINOMA DOJKE

Sadržaj videti u e-formi
SEKCIJA 1.

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP (KONZILIJARNI PREGLEDI)

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

Članovi Konzilijuma 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) videti u e-formi**
- 2. Drugi Konzilijum (Postoperativni – Planiranje adjuvantnog lečenja) videti u e-formi**
- 3. Treći Konzilijum (Planiranje lečenja metastatske bolesti – Re-prezentacije) videti u e-formi**

SEKCIJA 1. videti tabelu u e-formi

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: videti u e-formi

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: videti u e-formi

SEKCIJA 2. *videti tabelu u e-formi*

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 okolnog zdravog tiva dojke.

Terminologija se značajno razlikuje.

U anglosaksonskoj terminologiji:

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

U našem jeziku:

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

*Napomena: * videti u e-formi*

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: * videti u e-formi karcinom.*

Ne postoji konezus oko maksimalne veličine tumora za poštednu operaciju.

*Napomena: * videti u e-formi*

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 poštednu 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 poštednu operaciju.
- Posle dobrog odgovora na neoadjuvantnu terapiju uz neophodnu odluku Konzilijuma

Napomena:

** videti u e-formi*

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
- Kolagena 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:

** videti u e-formi*

Vrste mastektomija *videti u e-formi*

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:

** videti u e-formi*

Kontraindikacije

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

SEKCIJA 3. *videti tabelu u e-formi*

SEKCIJA 4.

HIRURGIJA NEINVAZIVNOG KARCINOMA DOJKE

Hirurško lečenje duktalnih karcinoma in situ (DCIS) *videti u e-formi*

Hirurško lečenje lobularnih in situ neoplazija (LISN) *videti u e-formi*

SEKCIJA 5.

TERAPIJSKI POSTUPCI U PAZUŠNOJ JAMI *videti u e-formi*

Biopsija stražarskih limfnih nodusa (Sentinel Node Biopsy, SNB) *videti u e-formi*
ASCO Preporuke za SLNB;

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 interna	Prihvatljiva	Ograničen
Pretrhodna dijagnostička ili ekscizionna 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, duktalni 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 diekcijom 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. DOI: 10.1200/JOP.1.4.134

Konsenzus preporuke algoritma postupaka u aksili kod invazivnog carcinoma *videti u e-formi*

Postupci sa aksilarnim limfnim nodusima kod DCIS *videti u e-formi*

Hirurške procedure u aksili *videti u e-formi*

*Napomena: * **videti u e-formi***

SEKCIJA 5. *videti tabelu u e-formi*

SEKCIJA 6.

LOKALNA TERAPIJA POSLE NEOADJUVANTNOG PRISTUPA

Konsenzus preporuke *videti u e-formi*

SEKCIJA 7.

REKONSTRUKCIJA DOJKI *videti u e-formi*

EKCIJA 8.

**HIRURŠKO LEČENJE PRIMARNOG TUMORA KOD METASTATSKE BOLESTI
*videti u e-formi***

Dr. Jasmina Mladenović

RADIOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE

1. RADIOTERAPIJA RANOG KARCINOMA DOJKE

1.1. Neinvazivni karcinom dojke

Duktalni karcinom In Situ (DCIS) *videti u e-formi*

Preporuka: *videti u e-formi*

1.2. Rani invazivni karcinom dojke *videti u e-formi*

Postoperativna RT nakon poštedne operacije ranog karcinoma dojke videti detaljnije u e-formi

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 videti detaljnije u e-formi

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

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 premenopauzних 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 videti detaljnije u e-formi***
- ***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 .

Videti algoritam lečenja u tabeli u e-formi

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 **videti u e-formi**

RADIOTERAPIJA METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE **videti u e-formi**

3.INDIKACIJE ZA URGENTNU PRIMENU RADIOTERAPIJE **videti u e-formi**

REFERENCE: ***videti u e-formi***

VODIČ MEDIKALNOG LEČENJA KARCINOMA DOJKE

Saradnici:

- **Donat Dragutin**
- **Filipović Slađana**
- **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

Prognoza ranog (operabilnog) karcinoma dojke je određivanje verovatnoće ponovne pojave bolesti (relapsa) posle radikalnog hirurškog odstranjenja primarnog tumora dojke. „Klasični“ prognostički faktori su nezavisni od drugih faktora prognoze, reproducibilni, i validirani, a to znači da je njihova vrednost potvrđena najvišim stepenom dokaza (LoE I). Određivanje svih “klasičnih” prognostičkih faktora **OBAVEZNO** je kod svake bolesnice sa ranim karcinomom dojke.

PROGNOSTIČKI FAKTORI U RANOM KARCINOMU DOJKE su patološka veličina tumora, status aksilarnih limfnih nodusa, histološki gradus tumora, i histološki tip tumora, limfo-vaskularna invazija, markeri proliferativnosti - Ki67, status receptora ER i PR, HER2/neu (c-erb B2), starost bolesnice i menstrualni status.

PROGNOSTIČKE GRUPE RANOG KARCINOMA DOJKE

Svaka bolesnica se nakon operacije, na osnovu poznavanja svih prognostičkih faktora, svrstava u jednu od 3 prognostičke grupe: grupu sa **niskim rizikom** za relaps, grupu sa **intermedijarnim ili umerenim rizikom**, ili grupu sa **visokim rizikom**, u kojima je rizik za relaps u toku prvih 10 godina različit i iznosi <10%, 10-50%. odn. >50%. Grupisanje prema prognozi neophodno je za izbor optimalne adjuvantne terapije. **Detalje videti u e-formi**

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 responzivnosti, ali nije apsolutni uslov za primenu hormonske terapije.
- Steroidni receptori (SR) i HER2 se obavezno određuju prilikom postavljanja dijagnoze bolesti, a poželjno je da se odrede uvek kada se vrši biopsija novonastalih dostupnih metastatskih lezija. Ukoliko nisu određeni pri postavljanju dijagnoze, treba nastojati da se dobije uzorak tkiva primarnog tumora, ili drugog bioptiranog tumorskog tkiva, radi određivanja receptora. Ukoliko to nije moguće treba smatrati da se radi o receptor pozitivnim tumorima.
- 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.
- 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, izuzev kod potpuno odsutnih receptora.
- Prisutvo HER2 receptora ne znači samo po sebi rezistenciju na hormonsku terapiju. Ipak, ovi tumori mogu biti slabije osetljivi na tamoksifen, a izgleda više osetljivi na inhibitore aromataze (IA).

MENSTRUALNI STATUS

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. Amenoreja u toku hemioterapije (sa ili bez Tamoksifena) nije isto što i postmenopauza.

Precizno utvrđivanje menstrualnog statusa posebno je važno pre uvođenja inhibitora aromataze. Za tu svrhu preporučuje se određivanje FSH, LH i estradiola u serumu. **Detalje videti u e-formi**

II TERAPIJSKI REŽIMI

U adjuvantnom lečenju karcinoma dojke hemioterapijom koriste se antraciklinski režimi (FAC/CAF, AC, FEC, EC) i ne-antraciklinski režimi, u koje spadaju taksani (nedeljni i tronedeljni Paklitaksel i Taksotera, i CMF režim, a u sistemskoj terapiji metastatske bolesti još i kombinacije drugih citostatičkih lekova sa taksanima, zatim kapecitabin (Xeloda), Vinorelbim, Gemcitabin, i njihove međusobne kombinacije.

U hormonskoj terapiji ranog karcinoma dojke koriste se ovarialna ablacija (medikamentozna, hirurška ili radijaciona), tamoktifen i inhibitori aromataze (IA) treće generacije, a u sistemskoj terapiji još i Fulvestrant, Medroksi progesteron acetat (MPA, Dugen), Megestrol acetat (Megace), Fluoksimesteron (Halotestin), Depo-Testosteron, a redje i Etinil-estradiol. **Detalje videti u e-formi**

III ADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA KARCINOMA DOJKE

Primena adjuvantne hemioterapije ima za cilj da citostatskim dejstvom na eventualne mikrometastaze smanji rizik od pretpostavljenog rizika za relaps bolesti.

- Primena postoperativne, adjuvantne hemioterapije određuje se prema važećem konsensusu o lečenju ranog karcinoma dojke.
- Receptori za estrogen i progesteron i HER2 status su najznačajniji molekularni parametri sa prediktivnim značajem na osnovu kojih se primenjuje ciljana terapija, odnosno endokrino lečenje i trastuzumab.
- **Adjuvantna hemioterapija** se preporučuje kod bolesnica sa umerenim, i naročito kod onih sa visokim rizikom od relapsa bolesti.
- 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.
- Kod starijih bolesnica ili kod bolesnica sa kardiološkim i drugim kontraindikacijama za primenu antraciklina, **CMF** hemioterapija može biti najbolja terapijska opcija.
- 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.
- Primena **taksana** preporučuje se kod bolesnica sa nodus pozitivnim tumorima, a naročito onih koje pripadaju kategoriji visokog rizika.
- Primena **dose-dense** režima (na dve nedelje) uz GCSF je kontroverzna i ne preporučuje se u svakodnevnoj kliničkoj praksi.
- 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.
- Ukoliko postoji indikacija za primenu **anti-HER2** terapije **trastuzumabom**, isti treba primenjivati nakon završenog antraciklinskog dela hemioterapije, sa ili bez taksana.

Određivanje ventrikularne ejsione frakcije, obavezno je pre, kao i tokom primene trastuzumaba. Kod bolesnica sa EF <50% trastuzumab nije indikovao.

IV

ADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA RAKA DOJKE

DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS) sa pozitivnim statusom ER (ER+):

Adjuvantna terapija je Tamoksifen (TAM) 5 godina bez obzira na menopauzalni status, [LoE=IA]. ER- neg DCIS se ne leči adjuvantnom sistemskom terapijom.

INVAZIVNI KARCINOM DOJKE

Invazivni karicnoma 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): Adjuvantna hormonska terapija se razlikuje u zavisnosti od menstrualnog statusa.

PREMENOPAUZNE ŽENE sa ER+ i/ili PR+ treba da dobijaju tamoksifen (TAM) tokom 5 godina sa/ili bez primene ovarijalne supresije/ablacije (OS/OA), [LoE=IA] .

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

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

IZBOR hormonske terapije za postmenopauzne bolesnice zavisi od rizika od relapsa karcinoma dojke i prisutnih komorbiditeta:

- 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.
- žene sa visokim rizikom od relapsa bolesti (Tu > 2cm, nodus pozitivne (N≥4 IglI), ER-poz/PR-neg, HER2-poz, LVI poz, Ki67>15%) imaju najveće koristi od primene inhibitora aromataze tokom 5 godina, naročito one koje nisu pogodne za primenu adjuvantne hemioterapije i biološke terapije.
- 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). Potreban je oprez sa tamoksifenom kod žene sa DVT, CVI i glaukomom u ličnoj anamnezi. Potreban je 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 na početku lečenja i periodično jednom godišnje u slučaju osteoporoze ili svake druge godine kod žena bez osteoporoze.

PREMENOPAUZNE I POSTMENOPAUZNE ŽENE sa negativnim, ali prisutnim SR:

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), 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:

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

V

ADJUVANTNA BIOLOŠKA TERAPIJA RANOG KARCINOMA DOJKE

HER2 pozitivnim karcinomima dojke, smatraju se oni, kod kojih je HER2 status određen imunohistohemijskom metodom (IHH), označen kao **3+** (**više od 30% tumorskih ćelija pokazuje homogeno i intenzivno bojenje ćelijske membrane**), ili CISH/ FISH metodom označen kao **pozitivan (sa prisutnom niskom ili visokom amplifikacijom HER2 gena)**. Rezultat označen kao IHH 2+ predstavlja tumore čiji HER2 status je nepouzdan, što zahteva retestiranje CISH ili FISH metodom.

- Sve bolesnice sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke treba da dobiju adjuvantni Herceptin, pod uslovom da imaju očuvanu funkciju leve komore (što se određuje ehokardiografskim pregledom, ili radioizotopskim pregledom pre započinjanja primene Herceptina). Izuzetak su bolesnice sa najpovoljnijom prognozom (T<10 mm, N0).

NAČIN primene herceptina u adjuvantnom lečenju: Herceptin se može primeniti u NEDELJNOM REŽIMU (Prva doza Herceptina je 4mg/kg iv, a potom 2mg/kg, nedeljno), ili u TRONEDELJNOM REŽIMU (Prva doza Herceptina 8mg/kg iv, a potom 6mg/kg, na tri nedelje)

Herceptin se primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom, konkomitantno ili sekvencijalno do ukupno 1 godine.

ADJUVANTNI HEMIOTERAPIJSKI REŽIMI SA HERCEPTINOM:

REŽIM antraciklinski deo	- neantraciklinski deo	- nakon hemioterapije
AC X4 →	Nedeljni Taxol, 12 doza + Herceptin nedeljni ili tronedeljni režim	Herceptin (tronedeljni)
AC X4 →	TXTR x4 + Herceptin (tronedeljni)	Herceptin (tronedeljni)
FEC X3 →	Taxotera x3 + Herceptin (tronedeljni)	Herceptin (tronedeljni)
—*	Taksan + Herceptin (tronedeljni)	Herceptin (tronedeljni) *Izuzetno, kod kontraindikacija za antracikline, ili kada je bolesnica ranije lečena antraciklinima zbog drugog maligniteta, antraciklinski deo se može izostaviti
FAC X6, AC X4 →	+ Herceptin 6mg/kg (tronedeljni)**	Herceptin (tronedeljni) ** izuzetno u pacijenata sa umerenim, srednjim rizikom, i povoljnim svim drugim prognostičkim faktorima, i kod kontraindikacija za taksane, taksanski deo režima se može izostaviti

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

VI NEO-ADJUVANTNA TERAPIJA

Neoadjuvantna (primarna sistemska, preoperativna, indukciona) terapija je sistemska aplikacija medikalne terapije pre lokoregionalne terapije u nemetastatskoj bolesti karcinoma dojke, kod lokalno odmaklih karcinoma dojke (stadijumi IIB (T3 N0 M0), i III A-C)).

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. Informatorni 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: **Detalje videti u e-formi**

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.

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
- Ne preporučuje se rutinska primena konkomitantne hemioterapije antraciklinima i taksanima zbog visoke toksičnosti. Sekvencijalna neoadjuvantna hemioterapija (antraciklinski režim → taksan) je pokazala sličnu efikasnost, 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 do ukupno 6-8 ciklusa sekvencijalnim režimom sa agensima neukrštene rezistencije (taksanskim), a samo izuzetno istim (antraciklinskim) režimom u slučaju kontraindikacija za taksane.
 - 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: nakon primene neoadjuvantne hemioterapije i operativnog zahvata može se primeniti adjuvantna hemioterapija u pacijenata sa rezidualnom bolešću u dojci ili aksili.

Detalje videti u e-formi

*Vrsta preporučenog adjuvantnog HT režima zavisi takodje ne samo od terapijskog efekta. nego i od dužine primene neoadjuvantne hemioterapije: **Detalje videti u e-formi***

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

NEOAJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA: HORMONO-SENZITIVNI (SR POZITIVNI) LOKALNO ODMAKLI KARCINOM DOJKE

U pacijentkinja sa SR pozitivnim lokalno odmaklim karcinomom dojke, primena neoadjuvantne hormonske terapije može biti alternativna terapijska opcija neoadjuvantnoj hemioterapiji: (a) posebno u slučaju postojanja komorbiditeta koji predstavljaju kontraindikacije za primenu hemioterapije, (b) zatim kod visoko pozitivne ekspresije ER i PR kada se proceni da se radi o karcinomu dojke sa indolentnim tokom, i (c) u starijih pacijentkinja sa visoko pozitivnom ekspresijom ER i/ili PR.

- 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.

Neoadjuvantno može se primeniti tamoksifen ili lek iz grupe IA. **Detalje videti u e-formi**

VII

SISTEMSKA HEMIOTERAPIJA LOKALNO REKURENTNE I METASTATSKE BOLESTI

A. LOKALNO REKURENTNA BOLEST (LOKO-REGIONALNI RECIDIV)

Postoje dva tipa lokalno rekurentne bolesti: Lokalni recidiv (tumor se javlja na mestu ranijeg tumora), i regionalni recidiv: ponovno javljanje tumora u pektoralnom mišiću, zidu grudnog koša, u koži iste dojke, limfnim žlezdama oko a. mamariae int., ispod grudne kosti, između rebara, u supraklavikularnim limfnim žlezdama i/ili 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, uz određivanje SR i HER2. - - Neophodno je isključiti druge udaljene metastaze.

PREPORUKA ZA LEČENJE IZOLOVANOG LOKALNOG RECIDIVA:

Hirurška ekscizija promene kad god je to moguće. Ako je do recidiva došlo u bolesnice koja je prethodno tretirana poštednom hirurškom metodom, predlaže se mastektomija i eventualno dodatna zračna terapija, a potom dalje lečenje hormonskom odnosno hemioterapijom. Vrsta hemioterapije, eventualne ciljane, i hormonske 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.

Kod resektabilnog recidiva sa ER/PR pozitivnim statusom: hormonska ± hemioterapija (zavisno od toga kada se pojavio recidiv, kakav je receptorski status, od starosti pacijentkinje itd).

B. 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 daljem toku bolesti (u toku, ili posle završene adjuvantne terapije).

OBAVEZNE PROCEDURE: 1). **DIJAGNOZA** metastatskog karcinoma dojke: poželjno je uraditi biopsiju dostupnih promena, a dovoljno je da se bar u jednom relapsu, bolest potvrdi patohistološki. 2). **DETALJNA PROCENA PROŠIRENOSTI BOLESTI:** registrovanje svih metastaza u svim zahvaćenim organima. 3). **PROCENA PROGNOZE** bolesti (manje agresivni oblik bolesti ili agresivniji oblik bolesti?). 4). **POSTAVLJANJE CILJA LEČENJA** sistemske bolesti (Palijacija simptoma, produženje vremena do progresije, produženje preživljavanja ili izlečenje?). 5). **PROCENA STANJA PACIJENTA** (opšte stanje, narušenost funkcije raznih organa i sistema, laboratorijski poremećaji, razni komorbiditeti, kao i mišljenje samog pacijenta). Najzad, 6). **IZBOR OPTIMALNOG TRETMANA** prve linije, koji može biti hormonska terapija ili hemioterapija sa ili bez biološke terapije.

IZBOR IZMEDJU HORMONSKE I HEMIOTERAPIJE. Ukoliko je tumor hormono-zavisan i procenimo da je bolest relativno indolentna, a bolesnica podobna za hormonsku terapiju, terapija izbora je hormonska terapija. Ako je međutim procenjeno da je bolest agresivnija, i da zahteva brzu kontrolu simptoma i daljeg napredovanja, tada je indikovana hemioterapija, nezavisno od 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 se uvodi kombinacija biološke i hemioterapije. Pri izboru optimalne terapije, neophodno je imati detaljni uvid u prethodno primljenu adjuvantnu terapiju, a naročito je važno da li je bolesnica primala antracikline, taksane i/ili biološku terapiju.

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.

KOMBINOVANA ILI SEKVENCIJALNA HEMIOTERAPIJA? Kombinacijom više lekova u prvoj liniji hemioterapije u metastatskom karcinomu dojke postiže se bolji terapijski odgovor, u poredjenu sa sekvencijalnim terapijskim pristupom, ali uz višu toksičnost (Cochrane Review, meta analiza 28 trajala, 5707 bolesnica). Stoga je ovakav pristup opravdan samo ako se radi o vrlo agresivnom obliku bolesti, tj. o brzom progresiji visceralnih metastaza. 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**. Kod asimptomatskih metastaza u kostima prvenstveno se preporučuje hormonska terapija kod SR pozitivnih, ili SR negativnih, ali sa niskim sadržajem steroidnih receptora. Kod SR negativnih

tumora, sa potpunim odsustvom receptora, jedina opcija je hemioterapija sa ili bez biološke terapije. Kod simptomatskih metastaza na kostima, u prisustvu bola ili neuroloških ispada, ili komplikacija, može se razmotriti palijativna hirurgija i palijativna radioterapija, a u zavisnosti od ER/PR statusa, na isti način biramo između hormonske i hemioterapije. Kod svih bolesnica sa osteolitičkim metastazama na kostima, može se razmotriti primena **bisfosfonata**.

CITOTOKSIČNI LEKOVI, 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. Detaljno o pojedinačnim lekovima, kao i terapijskim režimima, doziranju i neželjenim efektima, **videti u e-formi**

HER2 POZITIVNI METASTATSKI KARCINOM DOJKE

Kombinacija Trastuzumaba 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 ili primena lapatiniba uz kapecitabin. Lapatinib ima osobinu da prolazi hematoencefalnu barijeru.

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, METHOTREXATA ili ETOPOSIDA, svakog drugog dana, ili 2-3x nedeljno. Ova terapija je efikasna (RR oko 20%), slabo toksična, dobro se podnosi i efekat se zasniva najverovatnije na antiangiogenom delovanju. Kod nas ovaj vid lečenja primenjuje se retko kao selvage terapija, kod starijih bolesnica, 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. OD PRETHODNE ADJUVANTNE HORMONSKE TERAPIJE, o čemu je

neophodno imati detaljne podatke; 2. MENSTRUALNOG STATUSA u trenutku dijagnostikovanja metastatske bolesti, i amenoreje (trajne, ili tranzitorne) u trenutku uvođenja hormonske terapije; 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.

PREPORUKA: Kod **postmenopauzних** bolesnica koje su primale TAM u adjuvantnoj terapiji, kao prva linija hormonske terapije u metastatskoj bolesti preporučuje se nesteroidni IA (Anastrozol ili Letrozol), ili retreatman TAM. Ako je bolesnica primala TAM 2-3 godine, pa nesteroidni IA, u prvom relapsu bolesti preporučuje se nesteroidni IA ako je prošlo više od godinu dana od završetka adjuvantne hormonske terapije, ili steroidni IA (eksemestan), ili Fulvestrant. Ako je primala samo nesteroidni IA, onda se preporučuje TAM. U narednim relapsima bolesti, mogu se primeniti Fulvestrant, progestageni, androgeni, estradiol (u posebnim slučajevima).

Kod premenopauzних 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 postmenopauzних žena.

IX 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, u elektronskoj verziji Vodiča nešto više pažnje je posvećeno kardiotsičnosti antitumorskih lekova zato što su kardiotsični agensi standard u lečenju karcinoma dojke. S druge strane, 30-90% bolesnica sa ranim karcinomom dojke ima šansu da bude izlečeno kombinovanim primarnim lečenjem, i da doživi duboku starost. Ovo ukazuje na poseban značaj prepoznavanja kardijalnih oštećenja, procene kardijalnog rizika i predviđanja pozne kardiotsičnosti u karcinomu dojke.

KARDIOTOKSIČNOST I PROCENA KARDIJALNOG RIZIKA

Detalji u zvaničnim onkološkim publikacijama

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

O Kardiotsičnim lekovima, tipovima kardiotsičnosti, i faktorima rizika za ispoljavanje kardiotsičnosti: **Detalje videti u e-formi**

PREPORUKE:

ZA PREVENCIJU KARDIOTOKSIČNOSTI KOD POVIŠENOG RIZIKA: Razmotriti korišćenje manje kardiotsičnih antraciklina (Epirubicin), pegilovanih citostatika (napr. Doxorubicin inkapsuliran u lipozomu), ili kardioprotektora (dexrazoxan, Cardioxane[®]).

ZA IZBOR HEMIOTERAPIJE KOD PACIJENATA SA KARDIOLOŠKIM, RENALNIM ILI HEPATIČKIM KOMORBIDITETIMA:

- Individualno proceniti odnos koristi i rizika od planirane terapije. Ukoliko postoji alternativa, prvo primeniti lek koji nema uticaja na pogoršanje pridružene bolesti.
- Pridružena kardiološka, bubrežna, hepatična 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, proceniti težinu simptoma pratećih bolesti po CTC kriterijumima, i postupiti prema preporukama za korekciju doze citostatika kao da se radi o njegovim toksičnim dejstvima
- Ukoliko su simptomi pridružene bolesti teški (gradus 3/4 prema CTC) kardiotoksični lek treba izostaviti iz primene.

PRAĆENJE SRČANE FUNKCIJE I LEČENJE SRČANE INSUFICIJENCIJE INDUKOVANE ANTINEOPLASTIČNOM TERAPIJOM **Preporučenu literaturu videti u e-formi**

PREPORUKE ZA MODIFIKACIJU DOZA CITOSTATIKA KOD KOMPROMITOVANE FUNKCIJE JETRE ILI BUBREGA, KAO I KOD STARIH OSOBA: (<http://www.oncologystat.com/disease-management>).

ZA DRUGA NEŽELJENA DEJSTVA, kao što su:

- HEMATOLOŠKA TOKSIČNOST, FEBRILNA NEUTROPENIJA, PRIMENA G-CSF,
- ANTIEMETSKA TERAPIJA KOD PRIMENE HEMIOTERAPIJE,
- PREVENCIJA I LEČENJE MUKOZITISA, i DIJAREA i NEUROPATIJOM koja prati primenu taksana, i
- DRUGE SUPORTIVNE MERE: **Detalje i preporučenu literaturu videti u e-formi**

PALIJATIVNA TERAPIJA U LEČENJU SIMPTOMA METASTATSKOG KARCINOMA DOJKE i NEŽELJENIH DEJSTAVA TERAPIJE (terapija bola, mučnine, povraćanja, dijareje, kašlja, dispneje itd): **Preporučuje se:** Nacionalni vodič za palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika (2004).

TRUDNOĆA I KARCINOM DOJKE

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