



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Рак дојке

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

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

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

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

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

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака дојке

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе
Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Издавач: Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

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

Лектор: Татјана Станић

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат Београд

Тираж: 1.000 комада

ISBN 978-86-6235-016-9

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

618.19-006(083.1)

НАЦИОНАЛНИ водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака дојке / [израдила] Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије ; [уредник Горан Милашиновић]. - Београд : Агенција за акредитацију здравствених установа, 2013 (Београд : Агенција Формат). - 48 стр. : табеле ; 30 см. - (Клинички водич ; #13, #2013)

Тираж 1.000. - Уводна реч уредника: стр. 3.

ISBN 978-86-6235-016-9

1. Србија. Министарство здравља. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

а) Дојка - Рак - Упутства
COBISS.SR-ID 199818508

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА:

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

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

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

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

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

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

Београд, 7. септембар 2012.

Проф. др Горан Милашиновић

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Проф. др Радан Цодић

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

Секретар:

Прим. др Јасмина Младеновић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Чланови Радне групе:

Доц. др Драгана Богдановић Стојановић

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

Проф. др Слађана Филиповић

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

Проф. др Зорица Милошевић

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

ВНС др сц. мед. Мирјана Бранковић Магић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Прим. мр сц. мед. Сузана Васовић

Институт за онкологију и радиологију Србије

Проф. др Татјана Пекмезовић

Институт за епидемиологију Медицинског факултета у Београду

Сарадници:

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

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

Рецензенти:

Академик проф. емеритус Бранимир Гудурић
Медицински факултет у Новом Саду

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

Прим. др Мирјана Велимировић
Дом здравља Савски венац, члан Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича
добре клиничке праксе

САДРЖАЈ

1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РАКА ДОЈКЕ Проф. др Т. Пекмезовић, доц. др Дарија Кисић Тепавчевић	9
2. НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ ВНС др сц. мед. Мирјана Бранковић-Магић	10
3. КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД ДОЈКИ Проф. др Радан Џодић, ас. мр сц. мед. Иван Марковић, др Марко Бута	12
4. ИМИЦИНГ ДОЈКЕ И ПЕРКУТАНЕ ИНТЕРВЕНТНЕ ПРОЦЕДУРЕ Проф. др З. Милошевић, доц. др Д. Богдановић	16
5. ПАТОХИСТОЛОШКИ ПРОТОКОЛ (ВОДИЧ) ЗА ТУМОРЕ ДОЈКЕ НС др Зорка Миловановић, проф. др Маја Јовичић-Милентијевић	24
6. ТУМОРИ ДОЈКЕ ТНМ Клиничка класификација, седма ревизија (ИЦД – О Ц50) Проф. др Радан Џодић, ас. мр сц. мед. Иван Марковић, др Марко Бута	27
7. ХИРУРШКЕ ПРЕПОРУКЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ Проф. др Радан Џодић, ас. мр сц. мед. Иван Марковић, др Марко Бута, др Владан Пошарац	29
8. РАДИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ Прим. др Јасмина Младеновић	35
9. ВОДИЧ МЕДИКАЛНОГ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ Координатор: НС др Зора Нешковић-Константиновић Сарадници: прим. др Драгутин Донат, проф. др Слађана Филиповић, ВНС др Владимир Ковчин, др Јасмина Недовић, НС Зора Нешковић-Константиновић, НС др Зорица Николић-Томашевић, прим. мр сц. мед. Љиљана Стаматовић, НС др Снежана Шушњар, прим. мр сц. мед. Сузана Васовић	38

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РАКА ДОЈКЕ

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА: *видети е-форму*

ВНС др сц. мед. Мирјана Бранковић-Магић

НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

ПРЕГЛЕД

Док се већина карцинома дојке јавља случајно код жена без позитивне породичне историје (спорадични канцер), између 5 и 10% од свих карцинома дојке повезује се са мутацијама герминативних ћелија у појединачним високопенетрабилним BRCA1 и BRCA2 генима (наследни канцер). Потомство носилаца мутације у BRCA1/2 генима има 50% шансе да наследи мутирани генски алел од једног од родитеља. Осим спорадичног и наследног карцинома дојке, постоји и тзв. фамилијарни канцер који се описује са најмање два случаја карцинома дојке у широј породици и захвата око 20% од свих случајева карцинома дојке. Мутације у BRCA1/2 гену, осим наследне предиспозиције за карцином дојке, одређују и наследну предиспозицију за настанак карцинома јајника. У оквиру BRCA1/2 везаног наследног канцерског синдрома дојке, могућа је појава и других тумора као што су карцином простате код мушкараца, карцином панкреаса, меланом. Око 65% наследног карцинома дојке код жена повезано је са присуством мутација у BRCA1/BRCA2 генима, док је у породицама са накупљањем карцинома дојке и јајника више од 90% случајева повезано са овим мутацијама (1), што указује на то да се цео корпус наследне предиспозиције не обухвата BRCA1/2 тестирањем. Не постоји груписање мутација у одређеним регионима BRCA1/2 гена, већ се мутације распоређују целом дужином ових гена. До сада је откривено скоро 2.000 мутација у сваком од ових гена. Немају све мутације подједнаки значај у односу на ризик за настанак карцинома дојке и/или јајника – осим штетних мутација, у овим генима откривен је и велики број бенигнух полиморфизама (2).

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

- Ризик за оболевање од злоћудног тумора дојке повезан је са појавом мутација у BRCA1/2 гену и односи се само на малигне туморе дојке епителног порекла – карциноме.
- Идентификација мутација у BRCA1/2 генима може се користити само за процену ризика за настанак болести, с обзиром на то да не морају сви носиоци BRCA1/2 мутација обавезно и да оболе.
- Ризик за настанак BRCA1/2 везаног карцинома дојке код жена износи од 45 до 87%.
- BRCA1/2 зависан карцином дојке јавља се у млађем животном добу – жене носиоци мутација имају 33 до 50% шансе да добију карцином дојке пре 50. године живота.
- Присуство BRCA1/2 мутација повећава ризик за настанак билатералног карцинома дојке – за BRCA1 износи 64%, а за BRCA2 50% .
- Повећава се и животни ризик за настанак карцинома дојке код мушкараца – ризик везан за BRCA2 мутације износи 6,9%.

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

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

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

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

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

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

ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРАЋЕЊЕ ЗДРАВИХ ОСОБА СА BRCA1/2 МУТАЦИЈАМА (4,5): *видети е-форму*

ЛИТЕРАТУРА: *видети е-форму*

Проф. др Радан Џодић
Ас. мр сц. мед. Иван Марковић
Др Марко Бута

КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД ДОЈКИ

Прегледи пре него што почне лечење треба да омогуће процену локалне и регионалне проширености болести, процену постојања метастатске болести, присуство другог примарног тумора и процену који вид лечења треба применити.

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

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

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

АНАМНЕЗА

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

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

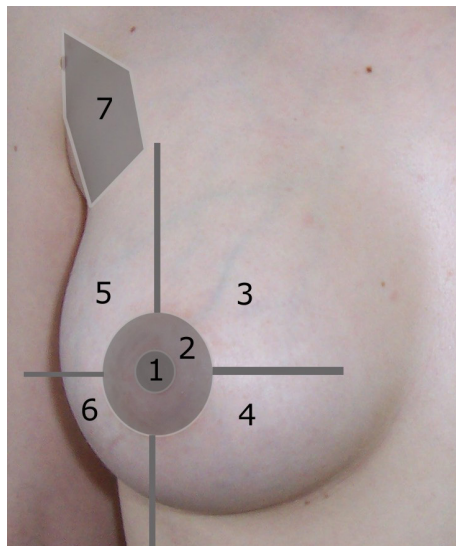
Уколико постоји тумор у дојци, треба сазнати време протекло од откривања до прегледа како би се тачно одредило евентуално увећање волумена тумора на основу исказа болесника, што може помоћи у дијагностици брзине раста тумора.

ПРЕГЛЕД

Преглед се обавља инспекцијом и палпацијом.

Лежећи положај омогућава да се ткиво дојке “разлије” преко зида грудног коша, висински промер жлезданог ткива дојке се смањи, што олакшава преглед, посебно када су дојке волуминозне и/или хипертрофичне.

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



1. мамила
2. централна зона
3. горњи унутрашњи квадрант
4. доњи унутрашњи квадрант
5. горњи спољашњи квадрант
6. доње спољашњи квадрант
7. аксиларни продужетак

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

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

ИНСПЕКЦИЈА

Инспекцијом треба тражити:

- Симетрију у волумену дојки, асиметрично, патолошко или дискретно увећање волумена једне дојке, патолошки венски цртеж у кожи једне дојке;
- Увлачење брадавице и/или ареоле, што може бити сумњив знак; малинаст изглед уз појачано перутање коже брадавице дојке, што може упутити на постојања М. Paget;
- У нивоу коже дојке изван ареоле и брадавице: намрешканост, заравњеност, кожна јамица, које се могу појачавати ангажовањем грудне фасције, односно подизањем руку или притиском бокова шакама болеснице. Ови знаци указују на захваћеност лигаментозних преграда између режњева дојке тумором, односно на његов инфилтративни раст.

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

Присуство чворића у самој кожи и поткожи (као знак захваћености коже злоћудим тумором), или сателитских чворића, ретко је током првог прегледа. Ранице, улцерације коже које су последица

разарања коже малигним тумором, срећу се најчешће код старијих особа са узнапредовалим раком дојке типа скируса.

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

ПАЛПАЦИЈА

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

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

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

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

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

Цурење из брадавице дојке крвавог садржаја, било да је у питању свежа крв, делом хемолизована, црвенобраон или црна (хемолизована), или пак бистре течности до густог, обично зеленкастог садржаја, испитује се притиском јагодице кажипрста на ареолу око брадавице тако да се садржај из испуњеног каналића истискује. Притом треба узети кап садржаја на предметно стакалце и припремити га за цитолошки преглед. Обично је могуће уколико постоји изралина у каналићу или проширени каналић, исти испалпирати прегледом између кажипрста и палца. Уколико је секреција обилна тј. каналић довољно проширен, индикована је галактографија или снимање каналића убризгавањем контраста у њега.

Приликом прегледа пазушне јаме, њен омотач, фасција, треба да је опуштен, односно грудна мускулатура опуштена, најбоље придржавањем подлактице болеснице супротном руком лекара.

Врховима прстију треба ући према поткључној регији у врх пазушне јаме и благим притиском уза зид грудног коша повући лимфне нодусе надоле све док им то њихова петељка дозвољава тако да прсти прелазе преко лимфних нодуса. Овим прегледом треба одредити број нодуса, њихов облик, конзистенцију, величину, евентуално срастање једних уз друге (“пакет”) или њихову фиксираност за зид грудног коша или грудне мишиће.

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

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

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

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

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

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

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

Проф. др Зорица Милошевић
Доц. др Драгана Богдановић

ИМИЦИНГ ДОЈКЕ И ПЕРКУТАНЕ ИНТЕРВЕНТНЕ ПРОЦЕДУРЕ

САДРЖАЈ: *видети у е-форми*

УВОД

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

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

Ради комуникације са радиологом, клинички налаз (К) у извештају онколога или лекара друге специјалности који је обучен за преглед дојки треба да буде означен шифром од К1-К5:

- К1 = нормалан клинички налаз
- К2 = клинички сигурно бенигна промена
- К3 = недефинисан налаз и/или потребна биопсија
- К4 = суспектна малигна промена
- К5 = типична малигна промена

Радиолошки дијагностички поступци су одређени:

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

Радиолошке методе обољења дојке су:

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

Визуализационе (имицинг) методе дојке су:

1. мамографија (Мамо)
2. ултразвук дојки (УЗ)
3. магнетна резонанца дојки (МРИ) и дефинишу се на основу БИ-РАДС категорија.

БИ-РАДС КАТЕГОРИЈЕ – МАМОГРАФИЈА	
БИ-РАДС 0	<p>Потребна је додатна евалуација и/или поређење са старим мамографским налазима јер коначна процена на основу актуелне, стандардне мамографије није могућа. Препоруке за додатна снимања укључују следеће: специјалне пројекције, снимке са компресијом, мамографија са увећањем, преглед ултразвуком. Кад год је могуће, потребна је компарација са старим мамографијама, а радиолог процењује када је компарација неопходна. Није неопходна у случајевима мамографски негативног налаза и високе сензивности мамографије у липоматозној дојци.</p> <p>Категорија 0 се обично користи у мамографском скринингу, мада овде не постоји консензус. У дијагностичкој мамографији може да се користи само изузетно.</p>
БИ-РАДС 1	<p>Негативан налаз за малигнитет. Не виде се никакве патолошке промене које треба коментарисати у налазу. Дојке су симетричне грађе, не виде се туморске сенке, поремећаји структуре или суспектне калцификације.</p>
БИ-РАДС 2	<p>Налаз бенигне промене. Означава уредан налаз, али се виде сигурно бенигне промене. Одлука је радиолога да ли ће те бенигне промене да помене у налазу или не. Типичне, сигурно бенигне промене су типичне, бенигне калцификације (инволутивни калцификовани фиброаденом, секреторне, васкуларне, прстенасте калцификације), типичне бенигне промене које садрже маст (олеозне цисте, липоми, галактоцеле, хетерогени хамартоми, типични интрамамарни лимфни нодуси), затим импланти и стационарни оживљци по типу нарушене архитектонике на локализацији претходне операције. Стога, категорије 1 и 2 искључују мамографски суспектну малигну болест, с том разликом што се категорија 2 користи када се у налазу описује једна или више типичних мамографских бенигну промена.</p>
БИ-РАДС 3	<p>Вероватно бенигна промена, која захтева радиолошко праћење у кратким интервалима. Овде спадају промене које имају ризик мањи од 2% од малигнитета (на пример: некалцификована оштро ограничена туморска сенка, фокална асиметрија, групација кружних и пунктиформних калцификација). Код ове категорије не очекујемо промену броја, величине или морфологије промене у наредном периоду, али препорука је да се стабилност утврди контролним мамографијама на шест месеци у току бар две године, уз поређење, када се може потврдити стабилност, а тиме и дефинитивна бенигна природа промене. У случају промена особина лезије у току праћења, индикована је биопсија. Не препоручује се употреба БИ-РАДС 3 категорије у праћењу палпабилних лезија, где је пре индикована биопсија. Биопсија је индикована у случају мамографске БИ-РАДС 3 категорије непалпабилне лезије, уколико је то изричито жеља пацијенткиње.</p>
БИ-РАДС 4 (А,Б,Ц)	<p>Промена ниског (БИ-РАДС 4А), умереног (БИ-РАДС 4Б) и средњег (БИ-РАДС 4Ц) ризика од малигнитета, потребна биопсија. У овој категорији су промене које немају типичне карактеристике малигнитета, али се претпоставља већи малигни потенцијал него за лезије БИ-РАДС 3. Највећи број препорука за биопсију је управо у категорији БИ-РАДС 4. Подела на поткатегије (А, Б, Ц) је ради бољег квантификовања ризика од малигне болести и лакше заједничке одлуке лекара и пацијенткиње о даљем поступку.</p>
БИ-РАДС 5	<p>Промена високог ризика од малигнитета, потребна биопсија. Ризик у овој групи за малигне лезије је $\geq 95\%$. Модеран онколошки приступ код ових лезија је претходна перкутана биопсија ради планирања даљег лечења. За лезије у овој групи алтернатива је хируршки захват.</p>
БИ-РАДС 6	<p>Патохистолошки верификована малигна промена.</p>

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

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

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

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

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

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

Радиолошки дијагностички поступци треба да:

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

Предложени алгоритам радиолошких метода има циљ да буде:

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

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

ПАЛПАБИЛНА ПРОМЕНА

1.1. КЛИНИЧКИ БЕНИГНИ ТУМОР (K2)*: *видети алгоритам у е-форми*

1.1.1. Додатне напомене

1.1.1.1. Клинички бенигни тумор *

- Ако је олеозна некроза налаз на мамографији и УЗ те постоји јасна анамнестичка веза са претходном повредом дојке, биопсија није индикована.
- Промене које клиничким прегледом одговарају липому, масној коморици као нормалној хистолошкој структури дојке или промени на кожи нису индикација за радиолошке методе и биопсију.
- Ако УЗ налаз одговара липому или је нормалан, није индикована биопсија.
- Ако постоје документовани подаци о рецидивним цистама а новоформирана палпабилна промена има клиничке особине цисте, рационалан приступ је ФНА при иницијалном клиничком прегледу, без претходних радиолошких дијагностичких метода.
- У случају новоформиране, клинички бенигне промене, све жене старије од 40 година подлежу мамографској експлорацији, изузев ако је претходна мамографија рађена пре мање од годину дана.
- Ако постоје мултипли тумори и сви у УЗ налазу имају истоветна, бенигна својства, биопсији подлеже само један тумор.

1.1.1.2. Циста у ултразвучном налазу**

- Асимптоматске просте цисте: није индикована биопсија.
- Симптоматске просте цисте: индикована ФНА, изузев ако пацијент одбија интервенцију.
- Цитолошка анализа садржаја цисте и праћење пацијента нису индиковани, изузев у следећим случајевима:
 - резидуална палпабилна промена као сумња да циста није била једини узрок палпабилне промене: индикована клиничка контрола за 2-4 недеље;

- униформно хеморагичан аспириран садржај: индикована цитолошка анализа и клиничка контрола са налазима за 2-4 недеље.
- Комплексна циста у УЗ налазу (синоними: семисолидна промена, семицистична промена, интрацистична пролиферација)
 - ако је солидна компонентна мала: ексцизиона биопсија у условима дневне болнице;
 - ако је солидна компонентна већа: *core needle* биопсија вођена УЗ.
- Циста гушћег садржаја (синоним: компликована циста): аспирација иглом од 16 Gauge

1.1.1.3. УЗ дојки, Ставросови критеријуми за бенигну промену у УЗ налазу ***

Одсуство свих наредних девет критеријума за потенцијално малигну промену:

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

Поред одсуства свих девет претходно наведених критеријума, присуство једног од следећа три критеријума:

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

1.2. КЛИНИЧКИ НЕДОВОЉНО ДЕФИНСАН ТУМОР (К3): *видети алгоритам у е-форми*

1.3. ТУМОР КЛИНИЧКИ СУСПЕКТАН НА МАЛИГНИТЕТ (К4, К5): *видети алгоритам у е-форми*

1.4. ПАЛПАБИЛНА АСИМЕТРИЈА ПАРЕНХИМА И НОДУЛАРНОСТ ПАРЕНХИМА*

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

1.5. ЛОКАЛНО УЗНАПРЕДОВАЛИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ: *видети е-форму*

1.6. ДАЉЕ ИСПИТИВАЊЕ ДОЈКЕ И АКСИЛЕ У СЛУЧАЈУ БИОПСИЈОМ ДОКАЗАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ: *видети е-форму*

1.7. ОСТАЛИ РАДИОЛОШКИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ ЗА ПРИКАЗ ПАЦИЈЕНТА КОНЗИЛИЈУМУ ЗА ДОЈКУ *видети е-форму*

2. ПОСЕБНИ СЛУЧАЈЕВИ

2.1. СЕКРЕЦИЈА ИЗ БРАДАВИЦЕ *видети табелу у е-форми*

2.2. МАСТОДИНИЈА *видети табелу у е-форми*

2.3. ПРОМЕНЕ НА БРАДАВИЦИ/ М. Paget *видети табелу у е-форми*

2.4. ЗАДЕБЉАЊЕ/РЕТРАКЦИЈА КОЖЕ *видети табелу у е-форми*

2.5. МУШКА ДОЈКА *видети табелу у е-форми*

2.6. ЖЕНЕ У ТОКУ ТРУДНОЋЕ И ЛАКТАЦИЈЕ *видети табелу у е-форми*

2.7. ТУМОР У ДОЈЦИ МОЖЕ ДА НАПИПА САМО ПАЦИЈЕНТ, КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД НОРМАЛАН (К1) *видети табелу у е-форми*

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

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

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

Перкутане процедуре вођене имицинг методама су:

- биопсија непалпабилне промене;
- обележавање непалпабилне промене.

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

3.1. МЕТОДЕ ПЕРКУТАНЕ БИОПСИЈЕ НЕПАЛПАБИЛНИХ ПРОМЕНА, ВОЂЕНЕ ИМИЦИНГ МЕТОДАМА

Рутинске методе перкутане биопсије дојке су:

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

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

- УЗ (најповољнија, због лаког овладавања техником и цене коштања);
- Стереотаксичне (мамографска детекција и локализација лезије);
- МРИ (ако је лезија детектабилна искључиво магнетном резонанцом дојке и не може да се „*second-look*” УЗ прегледом детектује и преведе у биопсију вођену УЗ).

Избор методе зависи од ризика за малигнитет промене у дојци, процењеног клиничким и/или радиолошким критеријумима (К1-К5; БИ-РАДС 1-5).

Преглед перкутаних метода биопсије по индикацијама: *видети табелу у е-форми*

Вакуум асистирана биопсија (VAB) већ је појашњена у претходном тексту са енглеском скраћеницом

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

- мамографијом – стереотаксична вакуум асистирана биопсија (SVAB);
- ултразвуком – ултразвучна вакуум асистирана биопсија (USVAB);
- МРИ дојки – (MRVAB) која се најређе примењује с обзиром на сложеност процедуре, и то искључиво код мамографијом и УЗ недетектабилних лезија у дојци.

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

Индикације, контраиндикације и компликације ***видети у е-форми***

3.2. МЕТОДЕ ПЕРКУТАНОГ ОБЕЛЕЖАВАЊА НЕПАЛПАБИЛНИХ ПРОМЕНА, ВОЂЕНЕ ИМИЦИНГ МЕТОДАМА

Основни циљ перкутаног обележавања непалпабилне промене јесте тачност отворене биопсије која следи после обележавања. Индикација за перкутано обележавање је: а) клинички негативан налаз, б) радиолошки налаз БИ-РАДС 3 до 5 и ц) цитолошки и/или патохистолошки суспектан налаз. Обележавање се врши под контролом следећих метода:

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

Према материјалу који се користи за обележавање, технике су:

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

4. ИМИЦИНГ МЕТОДЕ ПЕРОПЕРАТИВНО И У ПОСТТЕРАПИЈСКОМ ПРАЋЕЊУ ПАЦИЈЕНТКИЊА СА КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ

- Пацијенткињама са патохистолошки *ex tempore* доказаним ДЦИС и мамографски визуализованим микрокалцификацијама неопходно је урадити *specimen* мамографију ради евалуације микрокалцификација и у комуникацији са патологом неопходна је анализа маргина.

-
- Пацијенткиње са патохистолошки верификованим ДЦИС, а мамографски демонстрираним са микрокалцификацијама потребно је начинити постоперативни унилатерални мамограм, пре зрачења, у моменту када то оперативно поље (због компресије) дозвољава.
 - Годишња мамографија свих третираних пацијенткиња, и то обе дојке у обе равни (МЛО и ЦЦ).
 - Ултразвучни преглед опционо као пратећи код мамографског налаза или као самостална метода у краћим временским интервалима (6 месеци) код млађих пацијенткиња са индиферентним налазом (БИ-РАДС 3).
 - МРИ дојки код пацијенткиња са суспектним мамографским/УЗ налазом у било којем временском периоду у односу на оперативни и зрачни период.
 - МРИ дојки код пацијенткиња са инконклузивним (или неконклузивним) мамографским/УЗ налазом (дензна дојка, изразито постирадијационо измењена дојка, екстензиван ожиљак).
 - МРИ дојки код пацијенткиња које имају Г3 патохистолошки налаз и лимфонодални статус са више од шест позитивних лимфних нодуса, без обзира на налаз мамографије/УЗ.

НС др Зорка Миловановић
Проф. др Маја Јовичић-Милентијевић

ПАТОХИСТОЛОШКИ ПРОТОКОЛ (ВОДИЧ) ЗА ТУМОРЕ ДОЈКЕ

УВОД

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

I: МАКРОСКОПСКИ ПРЕПАРАТ ДОЈКЕ

Име и презиме, датум рођења Датум пријема материјала Пх број Радиолошки
подаци о лезији: *Specimen* радиографија: Не Да

Радиолошке промене присутне: Не Да

Неодређено

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

Дојка: Лева Десна

Тип узорка: ***видети у е-форми***

Тежина узорка: (... г)

Кожа: (... x ... мм)

Брадавица: Нормална, Измењена, Одсутна

Димензије материјала: (... x ... x ... мм)

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

Локализација лезије: ГСК ГУК ДСК ДУК РМ

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

Аксиларни лимфни нодуси: ***видети е-форму***

Чворови других регија (навести): Број ()

КОМЕНТАР

Датум извештаја

Патолог

****Узимање сентинел чворова према посебном протоколу.***

II: ОБАВЕЗНИ ПАРАМЕТРИ ЗА ИНВАЗИВНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Величина инвазивног карцинома: (мм) (највећа димензија тумора)

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

Хистолошки тип: **видети у е-форми**

Посебни (специјални) типови карцинома: **видети у е-форми**

А. Хистолошки градус:

Score 1: >75% гландуларних структура

Score 2: 10%-75% гландуларних структура

Score 3: <10% гландуларних структура

Б. Нуклеарни плеоморфизам/атипија:

Score 1: Једра благо увећана, минорне варијације облика, величине и изгледа хроматина.

Score 2: Једра умерно повећана, често везикуларна, нуклеолуси видљиви.

Score 3: Знатно повећана једра, често везикуларна; проминентни нуклеолуси, доминација атипичне није неопходна.

****В. Митозе:** Митозе на 10 узастопних поља великог увећања (ХПФ, ТАБЕЛА 1).

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

Табела 1. Број митоза по дијаметру видног поља *видети табелу у е-форми*

NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX (А+Б+Ц, опсег 3-9): *видети е-форму*

Васкуларна инвазија: Не Да

Ширење тумора: Локализовано Мултипли инвазивни фокуси

Инвазивни тумор инфилтрише ивице: Не Да

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

Удружени DCIS: Не Минимални (удаљеност <1 мм) Екстензивни

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

DCIS Гр: I II III Није могућа процена

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

Аксиларни лимфни нодуси – присутни: Не Да: Укупан број () Број позитивних ()

Метастазе: Метастазе (>2 мм)

Микрометастазе (≤2 мм до >0,2 мм)

Изоловане туморске ћелије (≤0,2 мм)

Екстранодална екстензија: Не Да: Минимално ширење (<1 мм од капсуле)

Екстензивно ширење

Лимфни нодуси других регија (навести): Не Да: Укупан број () Број позитивних ()

ЕР статус: Скор () Позитиван Негативан Није процењен

ПР статус: Скор () Позитиван Негативан Није процењен

ХЕР2 статус: Скор () Позитиван Негативан Није процењен

CISH/FISH

Ки 67: Низак: ≤15% Интермедијарни: 16%-30% Висок: >30%

Регресиони статус (процена одговора примарног тумора на ХТ): видети е-форму

КОМЕНТАР

пТНМ

СНОМЕД

Датум извештаја

Патолог

III: ОБАВЕЗНИ ПАРАМЕТРИ ЗА DCIS: *видети у е-форми*

IV: БЕНИГНЕ ЛЕЗИЈЕ *видети у е-форми*

V: ОБАВЕЗНИ ПАРАМЕТРИ ЗА CORE БИОПСИЈЕ *видети у е-форми*

МОГУЋИ СЛЕДЕЋИ ПОДАЦИ: *видети у е-форми*

VI: ИНТРАОПЕРАТИВНА ДИЈАГНОСТИКА (*Ex tempore*): *видети у е-форми*

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

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

- a) сви достављени СЛН обрађују се и анализирају посебно;
- b) дебљина пресека свежих СЛН зависи од величине нодуса (већи или мањи од 4 мм);
- c) стандардизован патохистолошки извештај.

Остале детаље СЛН погледати у тексту у *е-форми*

VII: ИЗВЕШТАЈ ЗА ЦИТОЛОГИЈУ ДОЈКЕ *видети у е-форми*

Коришћена литература: *видети у е-форми*

Проф. др Радан Џодић
 Ас. мр сц. мед. Иван Марковић
 Др Марко Бута

ТУМОРИ ДОЈКЕ

TNM Клиничка класификација, седма ревизија (ICD – O C50)

Комплетну TNM класификацију видети у е-форми

Груписање по стадијумима

Стадијум	T	N	M
Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум IA	TI*	N0	M0
Стадијум IB	T0, T1*	N1ми	M0
Стадијум IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадијум IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадијум IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Стадијум IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадијум IIIC	било који T	N3	M0
Стадијум IIV	било који T	било који N	M1
Напомена: * T1 укључује T1 миц			

Сажетак

Дојка

T – Примарни тумор

Tis	<i>In situ</i>
T1	< 2 цм
T1ми	≤ 0,1 цм
T1а	> 0,1 до 0,5 цм
T1б	> 0,5 до 1 цм
T1ц	> 1 до 2 цм
T2	> 2 до 5 цм
T3	> 5 цм
T4	Зид грудног коша/кожа
T4а	Зид грудног коша
T4б	Едем коже/улцерација, кожни сателитски чворови
T4ц	Оба 4а и 4б
T4д	Инфламаторни карцином

Н – Регионални лимфни нодуси

Н1	Метастаза у покретном истостраном аксиларном лимфном нодусу (нодусима) нивоа I и II	пН1ми	Микрометастаза, > 0,2 мм а < 2 мм
		пН1а	1-3 аксиларна чвора
		пН1б	Лимфни нодус дуж унутрашње мамарне артерије са микроскопском метастазом откривеном биопсијом стражарског лимфног нодуса, а која није клинички очигледна
		пН1ц	1-3 аксиларна чвора и чворови дуж унутрашње мамарне артерије са микроскопском метастазом откривеном биопсијом стражарског лимфног нодуса, а која није клинички очигледна
Н2а	Метастазе у аксиларном лимфном нодусу (чворовима) фиксирани међусобно (сливене) или за друге структуре	пН2а	4-9 аксиларних чворова
Н2б	Метастазе само у клинички евидентном* лимфном нодусу (нодусима) око артерије мамарије интерне (или унутрашње мамарне артерије) у одсуству клинички евидентних метастаза у аксиларним лимфним нодусима	пН2б	Лимфни нодус (нодуси) дуж унутрашње мамарне артерије, клинички очигледни, без аксиларних чворова
Н3а	Метастазе у инфраклавикуларном лимфном нодусу (нодусима)	пН3а	10 аксиларних чворова или инфраклавикуларни чвор (чворови)
Н3б	Метастазе у лимфном нодусу (нодусима) аксиле или артерије мамарије интерне	пН3б	Лимфни нодус (нодуси) дуж унутрашње мамарне артерије, клинички очигледни, са аксиларним чвором (чворовима) или > 3 аксиларна чвора и чворови дуж унутрашње мамарне артерије са микроскопском метастазом откривеном биопсијом стражарског лимфног нодуса, а која клинички није очигледна
Н3ц	Метастазе у супраклавикуларном лимфном нодусу (нодусима)	пН3ц	Супраклавикуларна метастаза

М – Удаљене метастазе

МХ	Удаљена метастаза се не може проценити
М0	Нема удаљених метастаза
М1	Удаљена метастаза

Категорије М1 и пМ1 даље се могу делити на следећи начин:

Плућа	PUL
Кости	OSS
Јетра	XEP
Мозак	BRA
Лимфни нодуси	LYM
Остало	OTH

Кичмена мождина	MAR
Плеура	PLE
Перитонеум	PER
Надбубрег	ADR
Кожа	SKI

Проф. др Радан Цодић
Ас. др сц. мед. Иван Марковић
Др Марко Бута

ХИРУРШКЕ ПРЕПОРУКЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Садржај *видети у е-форми*
СЕКЦИЈА 1.

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ ПРИСТУП (КОНЗИЛИЈАРНИ ПРЕГЛЕДИ)

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

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

Дијагностички тим: хирург, радиолог, патолог

Терапијски тим: хирург, радиолог, патолог, медикални онколог, радиотерапеут, пластични хирург

* Факултативни чланови могу да буду: пластични хирург, генетичар, клинички психолог, клинички фармаколог, физиотерапеут и чланови тима за подршку

САСТАНЦИ КОНЗИЛИЈУМА

Састанци Конзилијума се морају одржавати редовно, уз обавезно присуство свих чланова и евиденцију.

Одржавање састанака контролише координатор Службе.

Конзилијуми (мултидисциплинарни тимови МДТ) могу се састати према договореном распореду и можемо их сврстати у три групе:

1. Први конзилијум (дијагностичко-терапијски)
2. Други конзилијум (постоперативни – планирање адјувантног лечења)
3. Трећи конзилијум (планирање лечења метастатске болести – ре-презентације)

1. Први конзилијум (дијагностичко-терапијски) *видети у е-форми*
2. Други конзилијум (постоперативни – планирање адјувантног лечења) *видети у е-форми*
3. Трећи конзилијум (планирање лечења метастатске болести – ре-презентације) *видети у е-форми*

СЕКЦИЈА 1. *видети табелу у е-форми*

СЕКЦИЈА 2.

ДИЈАГНОСТИКА

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

- **Клиничка** – физикални преглед, лична анамнеза, породична анамнеза – фактори ризика
- **Радиолошка** – мамографија обе дојке, УЗ дојки и аксила.

Напомена:

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

- **Патохистолошка** (*core* биопсија тумора и/или биопсија тумора танком иглом; *fine needle aspiration biopsy, FNAb*)

Напомена: видети у е-форми

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

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

Начин маркирања договарају радиолог и хирург.

- Маркирање *harpoon* жицом
- Маркирање *black carbon*-ом
- Маркирање радиофармаком – *ROLL*

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

Напомена: видети у е-форми

СЕКЦИЈА 2. *видети табелу у е-форми*

СЕКЦИЈА 3.

ХИРУРГИЈА ИНВАЗИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Поштедна операције карцинома дојке

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

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

Терминологија се значајно разликује.

У англосаксонској терминологији:

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

У нашем језику:

- **туморектомија**
- **парцијална ресекција**
- **квартантектомија**

*Напомена: * видети у е-форми*

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

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

Не постоји консензус о минималном растојању од тумора, па се одсуство малигних ћелија у ивици препарата сматра R0 ресекцијом.

*Напомена: * **видети у е-форми** карцином.*

Не постоји консензус о максималној величини тумора за поштедну операцију.

*Напомена: * **видети у е-форми***

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

Индикације

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

Напомена:

** **видети у е-форми***

Контраиндикације

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

Мастектомија

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

Напомена:

** видети у е-форми*

Врсте мастектомија *видети у е-форми*

Индикације

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

Напомена:

** видети у е-форми*

Контраиндикације

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

СЕКЦИЈА 3. *видети табелу у е-форми*

СЕКЦИЈА 4.

ХИРУРГИЈА НЕИНВАЗИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Хируршко лечење дукталних карцинома *in situ* (DCIS) *видети у е-форми*

Хируршко лечење лобуларних *in situ* неоплазија (LISN) *видети у е-форми*

СЕКЦИЈА 5.

ТЕРАПИЈСКИ ПОСТУПЦИ У ПАЗУШНОЈ ЈАМИ *видети у е-форми*

**Биопсија стражарских лимфних нодуса (*Sentinel Node Biopsy, SNB*) *видети у е-форми*
ASCO препоруке за SLNB;**

ASCO препоруке за SLNB – табела		
Клинички налаз	Биопсија SLN	Ниво доказа*
T1 or T2 тумори	Прихватљива	Добар
T3 or T4 тумори	Не препоручује се	Недовољан
Мултицентрични тумори	Прихватљива	Ограничен
Карциноматозни маститис	Не препоручује се	Недовољан
DCIS са планираном мастектомијом	Прихватљива	Ограничен
DCIS без мастектомије	Не препоручује се, осим код великих ДСИС (> 5 цм) или <i>core</i> биопсије, суспектне или доказане микроинвазије	Недовољан
Суспектни, палпабилни аксиларни лимфни нодуси	Не препоручује се	Добар
Старије особе	Прихватљива	Ограничен
Гојазност	Прихватљива	Ограничен
Карцином дојке код мушкараца	Прихватљива	Ограничен
Трудноћа	Не препоручује се	Недовољан
Евалуација лимфних нодуса слива <i>a. mammariae internae</i>	Прихватљива	Ограничен
Претходна дијагностичка или ексцизиона биопсија тумора	Прихватљива	Ограничен
Претходна операција у аксили	Не препоручује се	Недовољан
Претходне операције на дојци (ресекција, редукција, аугументациона, реконструкција)	Не препоручује се	Недовољан
После неoadјувантне хемиотерапије	Не препоручује се	Недовољан
Пре преоперативне системске терапије	Прихватљива	Ограничен

SLNB, сентинел лимфонодална биопсија; DCIS, дуктални карцином *in situ*

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

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

Консензус препоруке алгорита поступака у аксили код инвазивног карцинома *видети у е-форми*

Поступци са аксиларним лимфним нодусима код DCIS *видети у е-форми*

Хируршке процедуре у аксили *видети у е-форми*

*Напомена: * **видети у е-форми***

СЕКЦИЈА 5. *видети табелу у е-форми*

СЕКЦИЈА 6.

ЛОКАЛНА ТЕРАПИЈА ПОСЛЕ НЕОАДЈУВАНТНОГ ПРИСТУПА

Консензус препоруке *видети у е-форми*

СЕКЦИЈА 7.

РЕКОНСТРУКЦИЈА ДОЈКИ *видети у е-форми*

СЕКЦИЈА 8.

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ ПРИМАРНОГ ТУМОРА КОД МЕТАСТАТСКЕ БОЛЕСТИ
видети у е-форми

РАДИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

1. РАДИОТЕРАПИЈА РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

1.1. Неинвазивни карцином дојке

Дуктални карцином *in situ* (DCIS) *видети у е-форми*

Препорука:

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

1.2. Рани инвазивни карцином дојке *видети у е-форми*

Постооперативна РТ након поштедне операције раног карцинома дојке видети детаљније у е-форми

Препорука

- Постооперативна РТ преосталог ткива дојке у свим случајевима раног инвазивног карцинома дојке
- Предвиђено је додавање *boost*-а на предео лежишта тумора код свих пацијенткиња млађих од 50 година и са градусом III тумора, као и код старијих од 50 година које имају повећани ризик за појаву локалног рецидива
- Могућност изостављања постооперативне РТ код пацијената старијих од 70 година које имају добре прогностичке параметре (мали тумор, Н0, позитивне стероидне рецепторе) и код којих се примењује адјувантна терапија тамоксифеном.

Контраиндикације за поштедну операцију и постооперативну РТ *видети у е-форми*

Постооперативна РТ након модификоване радикалне мастектомије раног карцинома дојке видети детаљније у е-форми

После модификоване радикалне мастектомије, постооперативна РТ подразумева зрачење зида грудног коша и регионалних лимфних нодуса код пацијената са повећаним ризиком за релапс болести.

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

Зрачење је индиковано само у случајевима када постоји инвазија хируршких маргина и/или инвазија пекторалног мишића и када су позитивна више од четири лимфна нодуса у аксилу. Може се размотрити зрачење и у случају тумора мањег од 5 цм а да је градуса III и/или младих пренопаузних пацијенткиња и/или мултицентричних тумора.

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

Аксиларна регија по правилу се не зрачи после учињене адекватне радикалне дисекције. Зрачење се спроводи само у случајевима када је учињена неадекватна дисекција аксиле, постоји

рест у аксилу након дисекције аксиле, када није рађена дисекција аксиле и када је позитивна СЛНБ, без даље дисекције аксиле.

Супраклавикуларна регија се зрачи у случајевима када су позитивна више од четири лимфна нодуса у аксилу, када су позитивна 1-3 лимфна нодуса, са другим неповољним параметрима и када је учињена неадекватна дисекција аксиле.

Лимфни нодуси уз а. мамарију инт.

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

Супкутана мастектомија са примарном реконструкцијом

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

Редослед постоперативне РТ и адјувантне ХТ

Препоручује се да се постоперативна РТ започне унутар осам недеља од операције.

Уколико се комбинује постоперативна РТ са адј.ХТ, редослед њиховог примењивања је прилично контроверзан. Режији који садрже антрациклине и таксане не треба да се дају истовремено са радиотерапијом због потенцијално повећане токсичности. Препоручује се да се прво да адј.ХТ а потом постоперативна РТ.

2. РАДИОТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО ОДМАКЛОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

С обзиром на то да је иницијална терапија локално одмаклог карцинома дојке хемиотерапија, терапија зрачењем може се спровести у случају одговора на неoadјувантну хемиотерапију и учињену мастектомију или поштедну операцију као постоперативна или у случају изостанка одговора на хемиотерапију и иноперабилности тумора као преоперативна или радикална РТ.

• Неoadјувантна хемиотерапија + мастектомија

- Код пацијената који су примили неoadјувантну хемиотерапију, одлука о спровођењу постоперативне РТ доноси се на основу карактеристика тумора пре примењене хемиотерапије, без обзира на одговор на хемиотерапију.
- Зид грудног коша се зрачи ако је иницијално тумор био Т3 или Т4, и/или уколико су била позитивна више од четири лимфна нодуса у аксилу.
- Рег. лимфатици се зраче према истим индикацијама као и после операције раног карцинома дојке. Уз то се додају још следеће индикације:
 - Лимфни нодуси мамарије инт. ако постоји клинички или патохистолошки доказана захваћеност лгл уз а.мамарију инт.
 - аксиларна регија се зрачи када је позитивно више од 50% прегледаних лгл или када је позитивно више од 10 лгл без обзира на број прегледаних лгл

• Неoadјувантна ХТ + поштедна операција

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

• Иноперабилни тумор после неoadјувантне ХТ

- Спроводи се зрачење дојке и свих регионалних лимфатика (преоперативна или радикална РТ).
- За зрачење дојке предвиђена је туморска доза ранга 50-70 Гу .

Видети алгоритам лечења у табели у е-форми

Инфламаторни карцином дојке *видети у е-форми*

ТЕХНИКЕ РАДИОТЕРАПИЈЕ *видети у е-форми*

РАДИОТЕРАПИЈА МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ *видети детаљније у е-форми*

Индикације за спровођење палијативне радиотерапије у метастатској болести су:

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

ИНДИКАЦИЈЕ ЗА УРГЕНТНУ ПРИМЕНУ РАДИОТЕРАПИЈЕ

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

***Vena Cava Superior**

РЕФЕРЕНЦЕ: *видети у е-форми*

ВОДИЧ МЕДИКАЛНОГ ЛЕЧЕЊА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Сарадници:

- Прим. др Драгутин Донат
- Проф. др Слађана Филиповић
- ВНС др Владимир Ковчин
- Др Јасмина Недовић
- НС др Зора Нешковић-Константиновић
- НС др Зорица Николић-Томашевић
- Прим. мр сц. мед. др Љиљана Стаматовић
- НС др Снежана Шушњар
- Прим. мр сц. мед. Сузана Васовић

Координатор:

- НС Др Зора Нешковић-Константиновић

I

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Прогноза раног (операбилног) карцинома дојке је одређивање вероватноће поновне појаве болести (релапса) после радикалног хируршког одстрањења примарног тумора дојке. „Класични“ прогностички фактори су независни од других фактора прогнозе, репродукцибилни и валидирани, а то значи да је њихова вредност потврђена највишим степеном доказа (LoE I).

Одређивање свих “класичних” прогностичких фактора ОБАВЕЗНО је код сваке болеснице са раним карциномом дојке.

ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ У РАНОМ КАРЦИНОМУ ДОЈКЕ јесу патолошка величина тумора, статус аксиларних лимфних нодуса, хистолошки градус тумора и хистолошки тип тумора, лимфо-васкуларна инвазија, маркери пролиферативности – Ки67, статус рецептора ЕР и ПР, ХЕР2/неу (ц-ерб Б2), старост болеснице и менструални статус.

ПРОГНОСТИЧКЕ ГРУПЕ РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Свака болесница се после операције, на основу познавања свих прогностичких фактора, сврстава у једну од три прогностичке групе: групу са **ниским ризиком** за релапс, групу са **интермедијарним или умереним ризиком**, или групу са **високим ризиком**, у којима је ризик за релапс у току првих 10 година различит и износи <10%, 10-50%. одн. >50%. Груписање према прогнози неопходно је за избор оптималне адјувантне терапије. *Детаље видети у е-форми*

ХОРМОНСКА СЕНЗИТИВНОСТ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

- Основа хормоно-сензитивности карцинома дојке је присуство рецептора за естроген (ЕР) и протеина регулисаних естрогеном (рецептора за прогестерон – ПР), док одсуственост фамилије рецептора за епидермални фактор раста (ЕГФ-Р, ХЕР2/неу) утиче на хормонску респонзивност, али није апсолутни услов за примену хормонске терапије.
- Стероидни рецептори (СР) и ХЕР2 се обавезно одређују приликом постављања дијагнозе болести, а пожељно је да се одреде увек када се врши биопсија новонасталих доступних метастатских лезија. Уколико нису одређени приликом постављања дијагнозе, треба настојати да се добије узорак ткива примарног тумора, или другог биоптираног туморског ткива, ради одређивања рецептора. Уколико то није могуће, треба сматрати да се ради о рецептор позитивним туморима.

- Дефиниција РЕЦЕПТОР ПОЗИТИВНИХ ТУМОРА подразумева позитивни статус ER, или PR, или оба рецептора. Рецептор негативним туморима сматрају се они код којих је негативан статус и ER и PR.
- Болеснице са негативним, али присутним рецепторима, могу да одговоре на хормонску терапију, отуда се хормонска терапија може применити код било ког садржаја CR у тумору, изузев код потпуно одсутних рецептора.
- Присутво XEP2 рецептора не значи само по себи резистенцију на хормонску терапију. Ипак, ови тумори могу бити слабије осетљиви на тамоксифен, а изгледа више осетљиви на инхибиторе ароматазе (IA).

МЕНСТРУАЛНИ СТАТУС

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

Аменореја у току хемиотерапије (тамоксифеном или без њега) није исто што и постменопауза.

Прецизно утврђивање менструалног статуса посебно је важно пре увођења инхибитора ароматазе. За ту сврху препоручује се одређивање ФСХ, ЛХ и естрадиола у серуму. *Детаље видети у е-форми*

II

ТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ

У адјувантном лечењу карцинома дојке хемиотерапијом користе се антрациклински режими (FAC/CAF, AC, FEC, EC) и не-антрациклински режими, у које спадају таксани (недељни и тронедељни паклитаксел и таксотера, и CMF режим, а у системској терапији метастатске болести још и комбинације других цитотоксичних лекова са таксанима, затим капецитабин (Xeloda), винорелбим, гемцитабин, и њихове међусобне комбинације.

У хормонској терапији раног карцинома дојке користе се оваријална аблација (медикаментозна, хируршка или радијациона), тамоксифен и инхибитори ароматазе (IA) треће генерације, а у системској терапији још и чисти анти-естроген фулвестрант, медрокси прогестерон ацетат (МПА, дуген), мегестрол ацетат (Megace), флуоксиместерон (халотестин), депо-тестостерон, а ређе и Етинил-естрадиол. *Детаље видети у е-форми*

III

АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Примена адјувантне хемиотерапије има за циљ да цитостатским дејством на евентуалне микрометастазе смањи ризик од претпостављеног ризика за релапс болести.

- Примена постоперативне, адјувантне хемиотерапије одређује се према важећем консензусу о лечењу раног карцинома дојке.
- Рецептори за естроген и прогестерон и XEP2 статус су најзначајнији молекуларни параметри са предиктивним значајем на основу којих се примењује циљана терапија, односно ендокрино лечење и трастузумаб.
- **Адјувантна хемиотерапија** се препоручује код болесница са умереним, и нарочито код оних са високим ризиком од релапса болести.
- Од десетак хемиотерапијских режима који се најчешће примењују у адјувантној терапији, они који садрже **антрациклин**е препоручују се болесницама са високим ризиком, нарочито уколико постоји XEP2 оверекспресија или амплификација.

- Код старијих болесница или код болесница са кардиолошким и другим контраиндикацијама за примену антрациклина, **СМФ** хемиотерапија може бити најбоља терапијска опција.
- Оптимална дужина адјувантне хемиотерапије није потпуно испитана, али се најчешће примењује током шест до осам циклуса, односно траје 18-24 недеље. Краћа примена (12-16 недеља) може бити погодна за старије болеснице.
- Примена **таксана** препоручује се код болесница са нодус позитивним туморима, а нарочито код оних које припадају категорији високог ризика.
- Примена **dose-dense** режима (на две недеље) уз GCSF је контроверзна и не препоручује се у свакодневној клиничкој пракси.
- Уколико постоји и индикација за **ендокрину терапију**, исту треба примењивати после завршене адјувантне хемиотерапије, изузев оваријалне аблације која се може спровести на почетку или у току хемиотерапије.
- Уколико постоји индикација за примену **анти-ХЕР2** терапије **трастузумабом**, исти треба примењивати након завршеног антрациклинског дела хемиотерапије, са таксаном или без њега. Одређивање вентрикуларне ејекционе фракције обавезно је пре, као и током примене трастузумаба. Код болесница са ЕФ <50% трастузумаб није индикуван.

IV

АДЈУВАНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА РАКА ДОЈКЕ

ДУКТАЛНИ КАРЦИНОМ *IN SITU* (DCIS) са позитивним статусом ЕР (ЕР+): адјувантна терапија је тамоксифен (ТАМ) пет година без обзира на менопаузални статус, [LoE=IA]. ЕР– нег DCIS се не лечи адјувантном системском терапијом.

ИНВАЗИВНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Инвазивни карциноми дојке иницијално ресектабилни (стадијум I–IIA) или оперисани иницијално локално узнапредовали карцином дојке, после примене неоадјувантне теарпије која их преведе у ресектабилни стадијум (IIA–IIIC): Адјувантна хормонска терапија се разликује у зависности од менструалног статуса.

ПРЕМЕНОПАУЗНЕ ЖЕНЕ са ЕР+ и/или ПР+ треба да добијају тамоксифен (ТАМ) током пет година са/или без примене оваријалне супресије/аблације (ОС/ОА), [LoE=IA] .

ПОСТМЕНОПАУЗНЕ ЖЕНЕ. Све жене са (ЕР+ и/или ПР+) треба да добијају: 5 година ТАМ, или 2-3 године ТАМ → потом инхибитор ароматазе (IA) до 5 година од започињања адјувантне хормонске терапије, или инхибитор ароматазе пет година, [LoE=IA]

Жене са нодус позитивним карциномом дојке које су завршиле 5-годишњу адјувантно лечење тамоксифеном, са великим ризиком од релапса болести ($T_u > 2$ цм, Г3) могу наставити лечење инхибиторима ароматазе још пет година (укупно до 10 година од започињања адј ХТ), [LoE=IA]

ИЗБОР хормонске терапије за постменопаузне болеснице зависи од ризика од релапса карцинома дојке и присутних коморбидитета:

- жене са туморима мањим од 10 мм, ниског градуса (Г1), негативног нодалног статуса (Н0), без других лоших прогностичких фактора практично немају додатне користи од секвенцијалне хормонске терапије (ТАМ → IA). За њих је препорука ТАМ 5 година.
- жене са високим ризиком од релапса болести ($T_u > 2$ цм, нодус позитивне ($H \geq 4$ лгл), ЕР-поз/ ПР-нег, ХЕР2-поз, ЛВИ поз, Ки67 > 15%) имају највеће користи од примене инхибитора ароматазе током 5 година, нарочито оне које нису погодне за примену адјувантне хемиотерапије и биолошке терапије.
- Коморбидитети: плућна емболија у анамнези и активна ДВТ лечене, антикоагулантном терапијом, представљају апсолутне контраиндикације за адјувантну примену тамоксифена (исто важи са жене које су на хроничној оралној антикоагулантној терапији због других коморбидитета, као што је фибрилација преткомора). Потребан је опрез са

тамоксифеном код жене са ДВТ, ЦВИ и глаукомом у личној анамнези. Потребан је опрез са инхибиторима ароматазе код: тешке остеопорозе са претходним коштаном фрактурама или без њих, коронарне болести, инфаркта миокарда у личној анамнези, поремећаја липида (хиперхолестеролемије)

Током адјувантне примене инхибитора ароматазе обавезно треба радити остеодензитометрију на почетку лечења и периодично једном годишње у случају остеопорозе или сваке друге године код жена без остеопорозе.

ПРЕМЕНОПАУЗНЕ И ПОСТМЕНОПАУЗНЕ ЖЕНЕ са негативним, али присутним СР:

Адјувантна хормонска терапија може се размотрити и код свих жена са негативним али присутним ЕР и/или ПР (тј. са ниским садржајем ЕР и/или ПР), без обзира на менопаузални статус, са претходном применом адјувантне хемиотерапије или без ње.

КОМБИНОВАНА ХЕМИО-ХОРМОНСКА АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА

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

1. Нижи садржај СР, негативан статус једног од СР (нпр. ЕР+/ПР-)
2. градус 3 тумора*,
3. Ту >5 цм*,
4. >3 захваћених лгл*,
5. присутна ЛВИ*,
6. Ки 67>30%*,

*уз све остале повољне прогностичке факторе

V

АДЈУВАНТНА БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

HER2 позитивним карциномима дојке сматрају се они код којих је HER2 статус одређен имунохистохемијском методом (ИИИ), означен као 3+ (**више од 30% туморских ћелија показује хомогено и интензивно бојење ћелијске мембране**), или CISH/ FISH методом означен као **позитиван (са присутном ниском или високом амплификацијом HER2 гена)**. Резултат означен као ИИИ 2+ представља туморе чији HER2 статус је непоуздан, што захтева ретестирање CISH или FISH методом.

- Све болеснице са HER2 позитивним карциномом дојке треба да добију адјувантни херцептин, под условом да имају очувану функцију леве коморе (што се одређује ехокардиографским прегледом, или радиоизотопским прегледом пре почињања примене херцептина). Изузетак су болеснице са најповољнијом прогнозом (T<10 мм, N0).

НАЧИН примене херцептина у адјувантном лечењу: херцептин се може применити у **НЕДЕЉНОМ РЕЖИМУ** (прва доза херцептина је 4 мг/кг iv, а потом 2 мг/кг, недељно) или у **ТРОНЕДЕЉНОМ РЕЖИМУ** (прва доза херцептина 8 мг/кг iv, а потом 6 мг/кг, на три недеље)

Херцептин се примењује у комбинацији са хемиотерапијом, конкомитантно или секвенцијално до укупно 1 године.

АДЈУВАНТНИ ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ СА ХЕРЦЕПТИНОМ:

РЕЖИМ – антрациклински део	- неантрациклински део	- после хемиотерапије
АС Х4 →	Недељни Taxol, 12 доза + херцептин недељни или тронедељни режим	херцептин (тронедељни)
АС Х4 →	ТХТR х4 + херцептин (тронедељни)	херцептин (тронедељни)
FEC Х3 →	Taxotera х 3 + херцептин (тронедељни)	херцептин (тронедељни)
— *	таксан + херцептин (тронедељни)	херцептин (тронедељни) *Изузетно, код контраиндикација за антрациклине, или када је болесница раније лечена антрациклинима због другог малигнитета, антрациклински део се може изоставити
FAC Х6, АС Х4 →	+ херцептин 6 мг/кг (тронедељни) **	херцептин (тронедељни) ** изузетно у пацијената са умереним, средњим ризиком, и повољним свим другим прогностичким факторима, и код контраиндикација за таксане, таксански део режима може се изоставити

Код ER+ и/или PR+, и ХЕР2 + пацијената, адјувантни херцептин и адјувантна хормонска терапија примењују се конкомитантно.

VI НЕОАДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА

Неoadјувантна (примарна системска, преоперативна, индукциона) терапија је системска апликација терапије медикаментима пре локорегионалне терапије у неметастатској болести карцинома дојке, код локално одмаклих карцинома дојке (стадијуми ПБ (Т3 Н0 М0), и П А-Ц).

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

ЦИЉЕВИ примене неoadјувантне терапије у локално одмаклом карциному дојке: *Детаље видети у е-форми*

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

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА

- Антрациклински и таксански режими су савремени стандард неoadјувантне хемиотерапије
- Дуже трајање неoadјувантне хемиотерапије (6–8 циклуса) је ефикасније него краће трајање (3–4 циклуса), те се не препоручује примена мање од 6 циклуса неoadјувантне хемиотерапије

- Не препоручује се рутинска примена конкомитантне хемиотерапије антрациклинима и таксанима због високе токсичности. Секвенцијална неoadјувантна хемиотерапија (антрациклински режим→ таксан) показала је сличну ефикасност, али уз боље толерисање секвенцијалног приступа
- Показан је велики значај ране процене (после 6–9 недеља) терапијског одговора:
- пацијенти са повољним раним терапијским одговором (парцијалан или комплетан клинички одговор) – настављају са применом хемиотерапије до укупно 6–8 циклуса секвенцијалним режимом са агенсима неукрштене резистенције (таксанским), а само изузетно истим (антрациклинским) режимом у случају контраиндикација за таксане.
- пацијенти са незадовољавајућим раним одговором (посебно они са ПД) – измена терапије (неукрштени ХТ режим или РТ, ако су иноперабилни, или операција)

НЕОАДЈУВАНТНИ ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ

FAС x 3-4 → таксотера x 3-4 или АС x 4 → таксотера x 4 (на 3 недеље)

FAС x 3-4 → таксол недељно x 12 или АС x 4 → таксол недељно x 12

FAС x 6

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

ДАЉА ТЕРАПИЈА: после примене неoadјувантне хемиотерапије и оперативног захвата може се применити адјувантна хемиотерапија у пацијената са резидуалном болешћу у дојци или аксилу.
Детаље видети у е-форми

Врста препорученог адјувантног ХТ режима зависи такође не само од терапијског ефекта него и од дужине примене неoadјувантне хемиотерапије: *Детаље видети у е-форми*

ХЕР2 позитивни локално одмакли карцином дојке – неoadјувантни трастузумаб

Амплификација или прекомерна експресија ХЕР2 пронађена је у око 35% локално одмаклих и метастатских тумора и око 40% инфламаторних карцинома дојке и удружена је са агресивним током болести и лошом прогнозом. Због тога је изузетно важно пацијентима са ХЕР2-позитивним локално одмаклим, а посебно онима са инфламаторним карциномом дојке, понудити ефикасну неoadјувантну терапију. Додавање трастузумаба неoadјувантној хемиотерапији (а затим адјувантно до укупног трајања примене Херцептина око једне године) у пацијената са ХЕР2 позитивним локално одмаклим и инфламаторним карциномом дојке знатно побољшава преживљавање у односу на пацијенте лечене само хемиотерапијом.

НЕОАДЈУВАНТНИ ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ РЕЖИМИ, ХЕР2 + КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

FAС x 3 → таксол недељно x 12 + херцептин на три недеље (+ херцептин адјувантно до укупно једне године примене)

FAС x 3 → таксотера x 3 + херцептин на три недеље (+ херцептин адјувантно до укупно једне године примене)

НЕОАДЈУВАНТНА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА: ХОРМОНО-СЕНЗИТИВНИ (СР ПОЗИТИВНИ) ЛОКАЛНО ОДМАКЛИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

У пацијенткиња са СР позитивним локално одмаклим карциномом дојке, примена неoadјувантне хормонске терапије може бити алтернативна терапијска опција неoadјувантној хемиотерапији: (а) посебно у случају постојања коморбидитета који представљају контраиндикације за примену хемиотерапије, (б) затим код високопозитивне експресије ЕР и ПР када се процени да је реч о

карциному дојке са индолентним током, и (ц) у старијих пацијенткиња са високопозитивном експресијом ЕР и/или ПР.

- Основни циљ примене неoadјувантне хормонске терапије јесте клинички терапијски одговор (а не патохистолошки).
- Препоручује се примена неoadјувантне хормонске терапије током најмање 3 (обично 4) месеца пре процене терапијског одговора и планирања даљег лечења, а оптимално је да се продужи 6–8 месеци у случају постојања иницијалног одговора.

Неoadјувантно може се применити тамоксифен или лек из групе ИА. *Детаље видети у е-форми*

VI СИСТЕМСКА ХЕМИОТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО РЕКУРЕНТНЕ И МЕТАСТАТСКЕ БОЛЕСТИ

А. ЛОКАЛНО РЕКУРЕНТНА БОЛЕСТ (ЛОКО-РЕГИОНАЛНИ РЕЦИДИВ)

Постоје два типа локално рекурентне болести: локални рецидив (тумор се јавља на месту ранијег тумора), и регионални рецидив: поновно јављање тумора у пекторалном мишићу, зиду грудног коша, у кожи исте дојке, лимфним нодусима око а. *mammariae int*, испод грудне кости, између ребара, у супраклавикуларним лимфним нодусима и/или у жлездама врата и истостране аксиле.

- У оба случаја неопходно је по могућности урадити хируршку ексцизију промене, а ако то није могуће, урадити биопсију промене ради ПХ верификације, уз одређивање СР и ХЕР2. –
- Неопходно је искључити друге удаљене метастазе.

ПРЕПОРУКА ЗА ЛЕЧЕЊЕ ИЗОЛОВАНОГ ЛОКАЛНОГ РЕЦИДИВА:

Хируршка екстирпација промене кад год је то могуће. Ако је до рецидива дошло у болеснице која је претходно третирана поштедном хируршком методом, предлаже се мастектомија и евентуално додатна терапија зрачењем, а потом даље лечење хормонском односно хемиотерапијом. Врста хемиотерапије, евентуалне циљне и хормонске терапије зависи од тога шта је болесница примала у току претходног адјувантног лечења, какво је њено опште стање, животна доб и конкомитантне болести. О хемиотерапији рекурентне болести биће речи у делу који се бави третманом метастатске болести.

Код ресектабилног рецидива са ЕР/ПР позитивним статусом: хормонска ± хемиотерапија (зависно од тога када се појавио рецидив, какав је рецепторски статус, од старости пацијенткиње итд).

В. МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

Метастатска болест може бити дијагностикована истовремено са појавом локо-регионалног релапса или у тренутку дијагнозе карцинома дојке (око 10% свих новодијагностикованих карцинома дојке), али најчешће ипак у даљем току болести (у току или после завршене адјувантне терапије).

ОБАВЕЗНЕ ПРОЦЕДУРЕ: 1) **ДИЈАГНОЗА** метастатског карцинома дојке: пожељно је урадити биопсију доступних промена, а довољно је да се бар у једном релапсу болест потврди патохистолошки. 2) **ДЕТАЉНА ПРОЦЕНА ПРОШИРЕНОСТИ БОЛЕСТИ:** регистровање свих метастаза у свим захваћеним органима. 3) **ПРОЦЕНА ПРОГНОЗЕ** болести (мање агресивни облик болести или агресивнији облик болести?). 4) **ПОСТАВЉАЊЕ ЦИЉА ЛЕЧЕЊА** системске болести (палијација симптома, продужење времена до прогресије, продужење преживљавања или излечење?). 5) **ПРОЦЕНА СТАЊА ПАЦИЈЕНТА** (опште стање, нарушеност функције разних органа и система, лабораторијски поремећаји, разни коморбидитети, као и мишљење

самог пацијента). Најзад, б) **ИЗБОР ОПТИМАЛНОГ ТРЕТМАНА** прве линије, који може бити хормонска терапија или хемиотерапија са биолошком терапијом или без ње.

ИЗБОР ИЗМЕЂУ ХОРМОНСКЕ И ХЕМИОТЕРАПИЈЕ. Уколико је тумор хормонозависан и ако проценимо да је болест релативно индолентна а болесница подобна за хормонску терапију, терапија избора је хормонска терапија. Ако је, међутим, процењено да је болест агресивнија и да захтева брзу контролу симптома и даљег напредовања, тада је индикована хемиотерапија, независно од статуса рецептора. Уколико се ради о хормоно-независном тумору, хемиотерапија је једини избор. Ако је статус ХЕР2 позитиван, сматра се да се ради о агресивнијој болести, и као први ред терапије по правилу се уводи комбинација биолошке и хемиотерапије. При избору оптималне терапије, неопходно је имати детаљни увид у претходно примљену адјувантну терапију, а нарочито је важно да ли је болесница примала антрациклине, таксане и/или биолошку терапију.

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

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

КОМБИНОВАНА ИЛИ СЕКВЕНЦИЈАЛНА ХЕМИОТЕРАПИЈА? Комбинацијом више лекова у првој линији хемиотерапије у метастатском карциному дојке постиже се бољи терапијски одговор, у поређењу са секвенцијалним терапијским приступом, али уз вишу токсичност (*Cochrane Review*, мета анализа 28 трајала, 5.707 болесница). Стога је овакав приступ оправдан само ако се ради о врло агресивном облику болести, тј. о брзој прогресији висцералних метастаза. У врло агресивне облике болести убрајају се и тзв. ТРИПЛ негативни тумори, карциноматозни маститис, висцерална болест са лимфангиозом плућа или јетре, као и локално одмакли или метастатски карцином дојке у току трудноће. У таквим случајевима могу се комбиновати антрациклини и таксани, таксани и разни други цитостатици (+ гемцитабин, капецитабин, платински деривати) или капецитабин и винорелбин и сл.

Посебна група болесника је она са **МЕТАСТАЗАМА САМО У КОСТИМА**. Код асимптоматских метастаза у костима првенствено се препоручује хормонска терапија код СР позитивних или СР негативних, али са ниским садржајем стероидних рецептора. Код СР негативних тумора, са потпуним одсуством рецептора, једина опција је хемиотерапија са биолошком терапијом или без ње. Код симптоматских метастаза на костима, у присуству бола или неуролошких испада, или компликација, може се размотрити палијативна хирургија и палијативна радиотерапија, а у зависности од ЕР/ПР статуса, на исти начин бирамо између хормонске и хемиотерапије. Код свих болесница са остеолитичким метастазама на костима, може се размотрити примена **бисфосфоната**.

ЦИТОТОКСИЧНИ ЛЕКОВИ који се користе у лечењу болесника са метастатским тумором укључују антрациклине, таксане, алкилирајуће агенсе, антиметаболите и винка – алкалоиде. Када се наведени цитостатици користе као појединачни или у комбинацији, постиже се терапијски одговор у 20–80%. Упркос томе, ремисија је кратка и даља прогресија се јавља после 7–10 месеци.

Увођење другог реда хемиотерапије након прогресије има за резултат стопу одговора (ПР) од 20–30% и трајање одговора од просечно 6 месеци. Детаљно о појединачним лековима, као и тераписким режимима, дозирању и нежељеним ефектима, *видети у е-форми*

ХЕР2 ПОЗИТИВНИ МЕТАСТАТСКИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

Комбинација трастузумаба са антрациклинима је врло кардиотоксична, тако да се не препоручује.

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

МЕТРОНОМСКА ТЕРАПИЈА

Овај вид хемиотерапије подразумева дуготрајну терапију цитотоксичних лекова у ниским дозама, а у чешћим временским интервалима, као што је перорална примена циклофосфида свакодневно, метотрексата или етопозиде, сваког другог дана, или 2–3 пута недељно. Ова терапија је ефикасна (ПО око 20%), слабо токсична, добро се подноси и ефекат се заснива највероватније на антиангиогенезном деловању. Код нас се овај вид лечења примењује ретко као „selvage“ терапија, код старијих болесница, или код оних са више коморбидитета.

VIII

СИСТЕМСКА ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА ЛОКАЛНО РЕКУРЕНТНОГ И МЕТАСТАТСКОГ ХОРМОНСКИ СЕНЗИТИВНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

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

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

ИЗБОР ПРВЕ ЛИНИЈЕ ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ У МЕТАСТАТСКОЈ БОЛЕСТИ зависи од три фактора: 1. ОД ПРЕТХОДНЕ АДЈУВАНТНЕ ХОРМОНСКЕ ТЕРАПИЈЕ, о чему је неопходно имати детаљне податке; 2. МЕНСТРУАЛНОГ СТАТУСА у тренутку дијагностиковања метастатске болести, и аменореје (трајне, или транзиторне) у тренутку увођења хормонске терапије; 3. КОНКОМИТАНТНИХ БОЛЕСТИ – које могу бити контраиндикација за поједине типове хормонске терапије. Овоме се може додати и 4. МИШЉЕЊЕ ПАЦИЈЕНТКИЊЕ, која има право да бира или одбије поједине врсте третмана.

ПРЕПОРУКА: Код постменопаузних болесница које су примале ТАМ у адјувантној терапији, као прва линија хормонске терапије у метастатској болести препоручује се нестероидни ИА (анастрозол или летрозол), или ретретман ТАМ. Ако је болесница примала ТАМ 2–3 године, па нестероидни ИА, у првом релапсу болести препоручује се нестероидни ИА ако је прошло више од годину дана од завршетка адјувантне хормонске терапије, или стероидни ИА (ексеместан), или фулвестрант. Ако је примала само нестероидни ИА, онда се препоручује ТАМ. У наредним

релапсима болести, могу се применити фулвестрант, прогестагени, андрогени, естрадиол (у посебним случајевима).

Код пременопаузних болесница, прва линија хормонске терапије у метастатској болести треба да буде оваријална аблација – радиолошка, хируршка, а само изузетно медикаментозна – ЛХРХ аналозима (код јако младих жена, из психолошких разлога). Даља терапија после оваријалне аблације иста је као код постменопаузних жена.

IX

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ СИСТЕМСКЕ ТЕРАПИЈЕ ОД ПОСЕБНОГ ЗНАЧАЈА У ЛЕЧЕЊУ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

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

Ипак, у електронској верзији Водича нешто више пажње посвећено је кардиотоксичности антитуморских лекова зато што су кардиотоксични агенси стандард у лечењу карцинома дојке. С друге стране, 30–90% болесница са раним карциномом дојке има шансу да буде излечено комбинованим примарним лечењем, и да доживи дубоку старост. Ово указује на посебан значај препознавања кардијалних оштећења, процене кардијалног ризика и предвиђања позне кардиотоксичности у карциному дојке.

КАРДИОТОКСИЧНОСТ И ПРОЦЕНА КАРДИЈАЛНОГ РИЗИКА

Детаљи у званичним онколошким публикацијама (http://ctep.info.nih.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

О кардиотоксичним лековима, типовима кардиотоксичности и факторима ризика за испољавање кардиотоксичности: *Детаље видети у е-форми*

ПРЕПОРУКЕ:

ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ КОД ПОВИШЕНОГ РИЗИКА: Размотрити коришћење мање кардиотоксичних антрациклина (епирубицин), пегилованих цитостатика (нпр. доксорубицин инкапсулиран у липозому), или кардиопротектора (Dexrazoxan, Cardioxane®).

ЗА ИЗБОР ХЕМИОТЕРАПИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КАРДИОЛОШКИМ, РЕНАЛНИМ ИЛИ ХЕПАТИЧКИМ КОМОРБИДИТЕТИМА:

- Индивидуално проценити однос између користи и ризика од планиране терапије. Уколико постоји алтернатива, прво применити лек који нема утицаја на погоршање придружене болести.
- Придружена кардиолошка, бубрежна, хепатична болест мора се третирати као независно обољење, са лековима за ту болест, са циљем да се успостави контрола или ремисија болести.
- Кад год је могуће, треба применити пуне препоручене дозе у хемиотерапијским шемама.
- Уколико није постигнута ремисија малигне болести, проценити тежину симптома пратећих болести по СТС критеријумима, и поступити према препорукама за корекцију дозе цитостатика као да се ради о његовим токсичним дејствима.
- Уколико су симптоми придружене болести тешки (градус 3/4 према СТС), кардиотоксични лек треба изоставити из примене.

ПРАЋЕЊЕ СРЧАНЕ ФУНКЦИЈЕ И ЛЕЧЕЊЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ ИНДУКОВАНЕ АНТИНЕОПЛАСТИЧНОМ ТЕРАПИЈОМ *Препоручену литературу видети у е-форми*

ПРЕПОРУКЕ ЗА МОДИФИКАЦИЈУ ДОЗА ЦИТОСТАТИКА КОД КОМПРОМИТОВАНЕ ФУНКЦИЈЕ ЈЕТРЕ ИЛИ БУБРЕГА, КАО И КОД СТАРИХ ОСОБА: (<http://www.oncologystat.com/disease-management>).

ЗА ДРУГА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА, као што су:

- ХЕМАТОЛОШКА ТОКСИЧНОСТ, ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЈА, ПРИМЕНА G-CSF,
- АНТИЕМЕТСКА ТЕРАПИЈА КОД ПРИМЕНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ,
- ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ МУКОЗИТИСА, и ДИЈАРЕЈА и НЕУРОПАТИЈА која прати примену таксана, и
- ДРУГЕ СУПОРТИВНЕ МЕРЕ: *Детаље и препоручену литературу видети у е-форми*

ПАЛИЈАТИВНА ТЕРАПИЈА У ЛЕЧЕЊУ СИМПТОМА МЕТАСТАТСКОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ и НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА ТЕРАПИЈЕ (терапија бола, мучнине, повраћања, дијареје, кашља, диспнеје итд.): **Препоручује се:** Национални водич за палијативно збрињавање онколошких болесника (2004).

ТРУДНОЋА И КАРЦИНОМ ДОЈКЕ

- Хемиотерапија се може безбедно применити у трудница после 14. гестацијске недеље (2, С)
- Трудноћа и дојење после лечења карцинома дојке нису контраиндиковани, али потребно је продискутовати о сваком оваквом појединачном случају (2, С)
- Жене које могу да роде треба да буду обавештене о могућности поремећаја фертилне функције јајника индуковане антинеопластичном терапијом (пре свега хемиотерапијом) (I, С)



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