



Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava HLZ-a



**Hrvatsko senološko društvo
Hrvatsko društvo radiologa
Hrvatsko društvo za kliničku citologiju
Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju
Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju
Hrvatsko društvo za internističku onkologiju
Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu**

Glavni urednici:
Doc. dr. sc. Zlatko Vlajčić, prim. dr. med.
Prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med.

2018.

Doc. dr. sc. Zlatko Vlajčić, prim. dr. med.
Prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med.
Glavni urednici
SMJERNICE ZA ONKOPLASTIČNO LIJEČENJE RAKA DOJKE STRUČNIH
DRUŠTAVA HLZ-a

Nakladnik:
Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju
Šubićeva 9a, Zagreb

Pokroviteljstvo: Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske

Lektor:
Danica Crnobrnja, prof. i mag. knjižnič.

Grafički prijelom i tisak:
“GrafoLAND” d.o.o. za poslovne usluge, B. Magovca 15, 10010 Zagreb
OIB: 76236758381, MB: 0947717
Naklada: 500 primjeraka

Zagreb, svibanj 2018.

**SMJERNICE ZA ONKOPLASTIČNO LIJEČENJE
RAKA DOJKE STRUČNIH DRUŠTAVA HLZ-A**

2018.



CIP zapis dostupan u računalnom katalogu:

Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 851889

VLAJČIĆ, Zlatko

STANEC, Zdenko

Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava
HLZ-a, 2018

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju

ISBN 978-953-7959-03-6

GLAVNI UREDNICI:

- Doc. dr. sc. Zlatko Vlajčić, prim. dr. med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB "Dubrava", Zagreb
- Prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB "Dubrava", Zagreb

UREDNIČKI ODBOR:

Predsjednici stručnih društava HLZ-a:

- **Hrvatsko senološko društvo HLZ-a** – prof. dr. sc. Ivan Drinković, dr. med.
- **Hrvatsko društvo radiologa HLZ-a** – prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.
- **Hrvatsko društvo za kliničku citologiju HLZ-a** – prim. dr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetić
- **Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju HLZ-a** – prof. dr. sc. Rado Žic, dr. med.
- **Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a** – prim. Mislav Grgić, dr. med.
- **Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a** – prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.
- **Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a** – prof. dr. sc. Marina Kos, dr. med.

UREDNICI:

- Doc. dr. sc. Krešimir Martić, dr. med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB "Dubrava", Zagreb
- Prof. dr. sc. Srećko Budi, prim. dr. med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB "Dubrava", Zagreb
- Doc. dr. sc. Rudolf Milanović, prim. dr. med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB "Dubrava", Zagreb
- Dr. sc. Mario Šekerija, dr. med., specijalist epidemiologije, Registar za rak, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb
- Prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med., Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB "Dubrava", Zagreb
- Prim. dr. sc. Vesna Ramljak, dr. med., Klinička jedinica za citologiju Kliničkog zavoda za patologiju, KBC Sestara Milosrdnica, Zagreb
- Dr. sc. Irena Seili-Bekafigo, dr. med., Klinički zavod za citologiju, KBC Rijeka
- Sunčica Ries, dr. med., Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb
- Prim. dr. sc. Tajana Štoos-Veić, dr. med., Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB "Dubrava", Zagreb
- Prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med., Zavod za kiruršku patologiju, KBC Zagreb
- Prim. dr. sc. Čedna Tomasović-Lončarić, dr. med., Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB "Dubrava", Zagreb
- Prof. dr. sc. Božena Šarčević, dr. med., Zavod za onkološku patologiju, KBC Sestara Milosrdnica, Zagreb

- Prof. dr. sc. Dragica Kozarić-Kovačić, dr. med., Klinika za psihijatriju, KB “Dubrava”, Zagreb
- Dinka Kušter, dr. med., Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička jedinica za nuklearnu medicinu i ultrazvuk, KB “Dubrava”, Zagreb
- Prof. dr. sc. Mladen Stanec, dr. med., Klinika za tumore, KBC Sestara Milosrdnica, Zagreb
- Prim. dr. sc. Paula Podolski, dr. med., Klinika za onkologiju, KBC Zagreb
- Prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med., Zavod za internističku onkologiju, KBC Zagreb
- Prof. dr. sc. Feodor Šantek, dr. med.
- Doc. dr. sc. Josip Grah, dr. med., Klinika za onkologiju, KBC Zagreb
- Dr. sc. Antonija Balenović, dr. med., Poliklinički odjel za nuklearnu medicinu i PET/CT Poliklinike Medikol
- Ljiljana Vukota, prof. psih., Udruga SVE za NJU, Hrvatska psihološka komora, Hrvatsko psihološko društvo
- Dr. sc. Ivan Milas, dr. med., Klinika za tumore, KBC Sestara Milosrdnica, Zagreb

SADRŽAJ

1. EPIDEMIOLOGIJA.....	10
2. PREVENTIVNI PREGLEDI.....	11
3. SLIKOVNA RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA.....	16
4. INVAZIVNE METODE DIJAGNOSTIKE (prijeoperativna tkivna dijagnostika).....	15
5. NUKLEARNA MEDICINA.....	21
- indikacije za PET - CT	
- smjernice za limfoscintigrafiju čvora čuvara kod karcinoma dojke	
6. PATOLOGIJA.....	23
- molekularna podjela.....	24
7. PSIHIJARIJA (psihijatrijski protokol).....	26
8. ONKOPLASTIČNA KIRURGIJA RAKA DOJKE.....	29
9. EVAKUACIJA AKSILE.....	34
10. ONKOLOGIJA I RADIOTERAPIJA.....	35
A. Sustavna terapija.....	35
B. Kliničke smjernice za radioterapijsko liječenje raka dojke.....	40
C. Liječenje metastatskog raka dojke.....	47
11. POSEBNI OBLICI RAKA DOJKE.....	50
Procjena rizika povrata bolesti.....	51
12. PRAĆENJE.....	52
13. PSIHOLOGIJA (psihološka potpora).....	54
14. POPIS NAJČEŠĆE KORIŠTENIH KRATICA.....	55
15. LITERATURA.....	56

UVOD

Kod izrade prošlih smjernica za onkoplastično liječenje raka dojke 2013. godine, navijestili smo iste osvježavati i revidirati u određenim vremenskim razmacima.

Tako je i ova dopuna kliničkih smjernica za multidisciplinarno liječenje raka dojke inicirana skupom BC3 (Breast Cancer Coordinated Care) Scotta Speara u Washingtonu 2014. godine i St.Gallen konsenzusa za 2015. godinu u Beču, a slijedom čega je organiziran III. stručno-znanstveni simpozij u velikoj dvorani HLZ-a 18. 12. 2015. godine, u organizaciji sedam stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora i pokroviteljstvu Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske.

Za posljednju dopunu je korišten 15. St.Gallen International Breast Cancer Conference u Beču, 15. - 18. ožujka 2017. godine, Hrvatske smjernice za genetsko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika iz 2016. godine u nakladi Udruge žena oboljelih i liječenih od raka dojke „Sve za nju“ i Medicinske naklade a pod pokroviteljstvom HLK-a i uz podršku MZRH i HZZO-a.

Temeljem prezentiranih protokola i stavova, uključujući diskusije i zaključke panela Simpozija, radna skupina (glavni urednici i urednički odbor) izradila je prijedlog stavova i smjernica koje smo poslali na reviziju sudionicima simpozija.

Konačna je inačica sažeta u ovim smjernicama. **Uložili smo puno truda u pokušaju simplificiranja kako bi smjernice bile tipa što jednostavnijeg postupnika.** Ovo nisu definitivni stavovi i iste planiramo dalje osvježavati i revidirati.

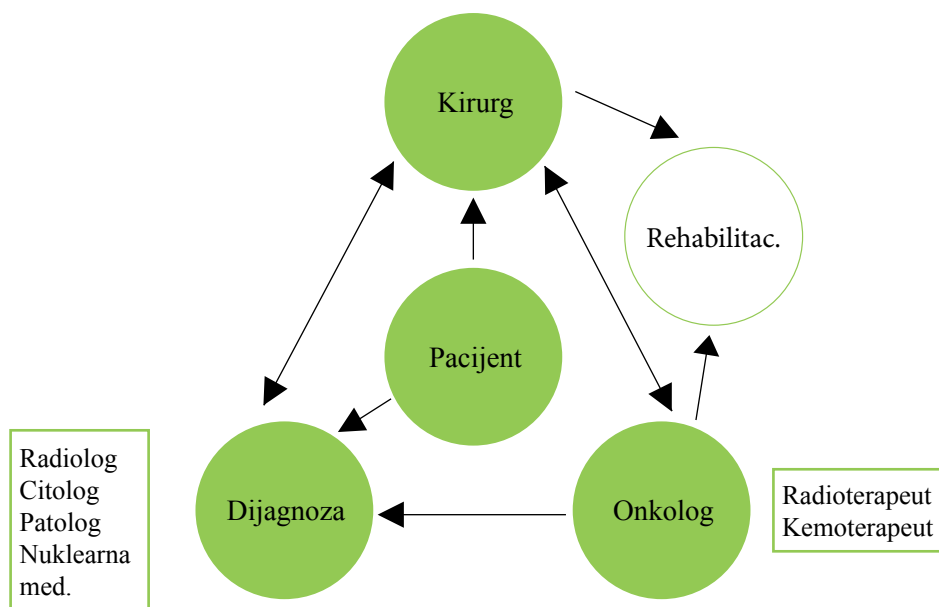
Zahvaljujemo svim sudionicima na uloženom trudu i radu.

S poštovanjem.

Doc. dr. sc. Zlatko Vlajčić, prim. dr. med., specijalist, opći i plastični kirurg

Multidisciplinarni „Tim za dojku“ čine:

1. Dijagnostički tim: radiolog, citolog, patolog i spec. nuklearne medicine,
2. Terapijski tim: kirurg i onkolog,
3. Rehabilitacijski tim : fizijatar, psihijatar i psiholog.



Rak dojke je najčešće sijelo raka žena u praktički svim područjima svijeta. Od faktora rizika značajni su reproduktivni i menstrualni faktori, obiteljska anamneza, osobna anamneza benigne bolesti dojke, prekomjerna tjelesna težina, nedovoljna tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola i hormonska nadomjesna terapija. U Europi od raka dojke godišnje obolijeva gotovo 460.000 žena (29% čine novooboljele žene).

Prema posljednjim objavljenim podacima Registra za rak u Hrvatskoj u 2015. godini zabilježeno je 2.748 novih slučajeva raka dojke (stopa incidencije 126,3/100.000), a od ove zloćudne bolesti umrlo je u 2015. godini 1.038 žena (stopa mortaliteta 47,7/100.000). Prema posljednjim podacima Državnog zavoda za statistiku u 2016. godini u Hrvatskoj je od raka dojke umrlo 990 žena (stopa 45,8/100.000). U razdoblju 2010. - 2014. god. 41% slučajeva raka dojke bilo je otkriveno u lokaliziranom stadiju, 30% u stadiju regionalnih metastaza a 5% u stadiju udaljenih metastaza. Za ostatak stadij nije bio poznat. Najviša incidencija u tom razdoblju bila je u Gradu Zagrebu, a najniža u Krapinsko-zagorskoj županiji. Podaci o preživljenju od raka dojke iz EUROCORE-5 studije pokazuju da je u Hrvatskoj, za bolesnice dijagnosticirane u razdoblju 1999. - 2007.god., petogodišnje relativno preživljenje iznosilo 76,3% (prosjek europskih zemalja uključenih u istraživanje je 81,8%). U svjetskom CONCORD-3 istraživanju pokazano je da je petogodišnje preživljenje od raka dojke u Hrvatskoj, za žene dijagnosticirane između 2010. i 2014. godine, iznosilo 78,6%.

U Hrvatskoj je 2006. godine započet Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Završena su četiri ciklusa pozivanja, a peti je u tijeku. Ukupni odaziv u prva tri ciklusa iznosio je oko 60%, poslano je preko dva milijuna poziva i otkriveno je preko 3.400 karcinoma dojke. U svim zemljama svijeta incidencija je bila u porastu do početka 2000-e, kada se stabilizirala u zemljama u kojima je u prethodnom razdoblju bilo vrlo učestalo korištenje hormonske nadomjesne terapije. U najrazvijenijim zemljama od kraja 1980-ih bilježi se pad mortaliteta koji se pripisuje učincima probira i napretku terapije. Objavljeni znanstveni radovi pokazuju da u Hrvatskoj u razdoblju 1988. - 2008. god. bilježimo porast incidencije od 2,6% godišnje, uz stabilan trend mortaliteta. Pad mortaliteta u ovome razdoblju u navedenom istraživanju opažen je samo u dobnim skupinama mlađim od 50 godina. Analiza trenda mortaliteta za razdoblje od 2001. do 2015. godine pokazuje statistički značajan pad dobnostandardiziranih stopa mortaliteta u ciljnoj skupini programa probira (dobna skupina 50-69 godina) od 0,6% godišnje.

- Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
- Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- Kelava I, Tomicic K, Kokic M, Corusic A, Planinic P, Kirac I, et al. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. CMJ 2012;53(2):100-8.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):23-34
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet 2018; 391(10125):1023-75.

KATEGORIJE RIZIKA

I - Visoki rizik (RR>4,0) (petogodišnji rizik od raka dojke $\geq 1.7\%$ prema Gailovom modelu ili je cjeloživotni rizik za rak dojke $\geq 20\%$ prema modelima baziranim na obiteljskoj anamnezi)

- dva srodnika u prvom obiteljskom koljenu ili ako je 1 srodnik obolio prije 50-e godine ili ima bilateralni rak dojke,
- ADH (Atypical Ductal Hyperplasia), ALH (Atypical Lobular Hyperplasia) u osobnoj anamnezi,
- rak dojke u osobnoj anamnezi,
- zračenje prsnog koša u dobi od 10. - 30. godine života.

II - Srednji rizik (RR 2,0-4,0)

- jedan srodnik u prvom obiteljskom koljenu s rakom dojke,
- nulipara,
- prvi porod nakon 35. godine života,
- izloženost sustavnom zračenju u dječjoj dobi

Preventivni pregledi:

1. Samopregled jednom mjesečno
2. Klinički i UZV pregled dojki svakih 6 mjeseci
3. Prva MMG s 40 godina, odnosno 10 godina prije nego je krvni srodnik obolio od raka dojke, ali ne prije 30. godine
4. Kontrolna MMG jednom godišnje
5. Preventivni pregledi određivanjem tumorskog markera CA 125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk koje treba započeti u dobi od 30 godina starosti ili 10 godina prije nastupa raka jajnika u srodnika

III - Niski rizik (RR<2,0)

- rana menarha (< ili = 12 god.),
- kasna menopauza (> ili = 55 god.),
- proliferacijske fibrocistične promjene,
- poslijemenopauzalna pretilost,
- hormonski kontraceptivi u dobi do 45 god.,
- hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) tijekom prvih 5 god. terapije.

Preventivni pregledi:

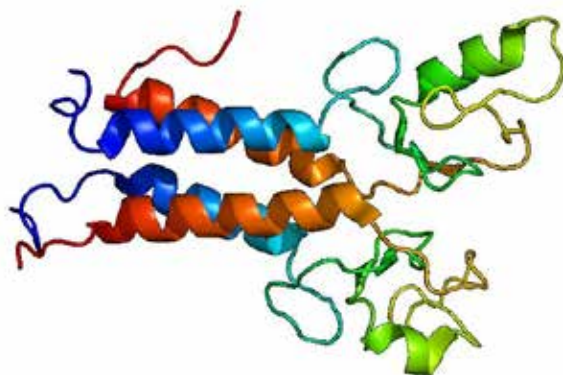
1. Samopregled jednom mjesečno
2. Klinički i UZV pregled svakih 12 mj.
3. Prva MMG s 40 god., zatim 1x 2 godine i nakon 50. godine 1x godišnje

IV- Obiteljski rak dojke i/ili ovarija (mutacija gena BRCA 1 i/ili 2)

Preventivni pregledi:

- samopregled jednom mjesečno od 18. god.,
- klinički i UZV pregled od 25. god. svakih 6 mjeseci,
- bazična MMG 10 godina prije obolijevanja srodnika, najkasnije s 40 godina,
- MR dojke jednom godišnje (opcija),
- transvaginalni UZV i određivanje serumskog Ca 125 od 25. god. 1x godišnje,
- prevencija tamoksifenom,
- Obostrano profilaktička mastektomija (opcija).

BRCA-1



GENETSKO TESTIRANJE NA NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA

Ako u obitelji nije otprije poznata patogena mutacija, na genetsko testiranje uvijek treba najprije uputiti onoga člana obitelji u kojega postoji najveća vjerojatnost pozitivnog rezultata testa. Ako otprije imamo poznatu patogenu mutaciju u člana obitelji, rizične srodnike testira se na nositeljstvo te specifične mutacije.

Indikacije za upućivanje na genetsko testiranje:

I. OBOLJELI POJEDINCI

A. OBOLJELI OD RAKA DOJKE koji ispunjavaju jedan od sljedećih kriterija:

- a) imaju srodnika u obitelji koji je nositelj mutacije za nasljedni rak dojke i jajnika,
- b) muškarci oboljeli od raka dojke,
- c) dijagnoza trostruko negativnog raka dojke (TNBC - Triple Negative Breast Cancer) prije 60. godine života,
- d) dijagnoza raka dojke prije 45. godine života,
- e) dijagnoza raka dojke prije 50. godine uz još jedan od sljedećih kriterija:
 1. još jedan dodatni primarni rak dojke (npr. bilateralni tumori, dva ili više sinkronih ili metakronih ipsilateralnih tumora),
 2. jedan ili više bliskih srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi,
 3. jedan ili više srodnika s rakom gušterače,
 4. jedan ili više srodnika s rakom prostate (Gleason score jednak ili veći od 7),
 5. nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza,
- f) dijagnoza raka dojke u bilo kojoj dobi uz još jedan od sljedećih kriterija:
 1. jedan ili više bliskih srodnika s rakom dojke dijagnosticiranim prije 50. godine života,
 2. dva ili više bliskih srodnika s rakom dojke u bilo kojoj dobi,
 3. jedan ili više bliskih srodnika s invazivnim rakom jajnika (ovo se odnosi i na primarni peritonealni karcinom i na karcinom jajovoda),
 4. dva ili više bliskih srodnika s rakom gušterače i/ili rakom prostate (Gleason score jednak ili veći od 7) u bilo kojoj dobi,
 5. ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri od sljedećeg navedenog: rak gušterače, rak prostate (Gleason score jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumor mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefalija, polipi u probavnom sustavu, difuzni rak želuca,
 6. bliski muški srodnik s rakom dojke,
 7. pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. Aškenazi Židovi) i bez pozitivne obiteljske anamneze.

B. OBOLJELI OD INVAZIVNOG RAKA JAJNIKA / JAJOVODA / PERITONEJSKOG KARCINOMA

Genetsko testiranje na tumorskom tkivu oboljelih od raka jajnika / jajovoda / peritonejskog karcinoma seroznog tipa u svrhu određivanja terapije provodi se na prijedlog specijaliste bez prethodnog genetskog savjetovanja. Na taj se način mogu utvrditi i zametne i somatske mutacije u tumorskom tkivu. Genetsko testiranje na zametne mutacije iz krvi žena oboljelih od raka jajnika / jajovoda / peritonejskog karcinoma seroznog tipa koje prethodno nisu testirane u terapijske svrhe, moguće je upućivanjem iz genetskog savjetovališta.

II. ZDRAVI POJEDINCI

Testiranje zdravog pojedinca radi se samo u slučajevima kada nam za testiranje nije dostupan oboljeli bliski srodnik.

- A.** ZDRAVE OSOBE uz dokazanu *BRCA 1 ili 2* mutaciju u obitelji - one imaju indicaciju za testiranje neovisno o ostalim anamnestičkim podacima.
- B.** ZDRAVI ČLANOVI OBITELJI u kojih se anamnestički utvrdi da je po istoj liniji nasljeđivanja zabilježeno sljedeće (mora biti zadovoljen barem jedan kriterij):
1. u obitelji imaju barem dvije krvne srodnice s rakom dojke u prvoj ili drugoj liniji krvnog srodstva,
 2. u obitelji imaju barem jednu krvnu srodnicu s invazivnim rakom jajnika u prvoj ili drugoj liniji krvnog srodstva,
 3. u obitelji imaju barem jednu krvnu srodnicu s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine života i koja je u prvoj ili drugoj liniji krvnog srodstva,
 4. u obitelji imaju mušku osobu koja je oboljela od raka dojke u bilo kojoj dobi,
 5. u obitelji imaju krvnu srodnicu oboljelu od trostruko negativnog raka dojke u dobi mlađoj od 60. godina,
 6. u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju **barem tri** navedene vrste raka/bolesti: rak gušterače, rak prostate visokog stupnja malignosti, sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, gliome mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca.

Osobe koje zadovoljavaju kriterije za genetsko testiranje i koje su se tijekom genetskog savjetovanja odlučile za testiranje, potpisuju informirani pristanak u kojem su sadržana sva etička načela i pristupaju testiranju. Odluka o testiranju izraz je slobodne volje pojedinca na temelju dobivenih informacija. Rezultat testa usmeno priopćuje savjetnik u genetskom savjetovalištu koji je uputio na testiranje. Testirana osoba dobit će i pisani nalaz. Ukoliko se radi o osobi koja nije oboljela i ne zadovoljava kriterije za testiranje, a na temelju osobne i obiteljske anamneze, ima povećani rizik za razvoj karcinoma dojke i/ili jajnika na temelju izračunatog osobnog rizika prema odabranom matematičkom modelu (npr. Gail model), svrstava je se u kategoriju intermedijarnog rizika na temelju kojega se preporuča dinamika daljnjeg praćenja (vrsta pretraga obzirom na dob i vremenska dinamika ponavljanja odabranih pretraga).

Rezultat genetskog testiranja svrstava se u tri kategorije:

1. negativni nalaz, odnosno nije nađena patogena mutacija,
2. nalaz nejasnoga kliničkog značenja (neinformativan nalaz), odnosno nađena je mutacija za sada nejasnoga kliničkog značenja,
3. pozitivni nalaz, odnosno nađena je jasno pozitivna mutacija.

Po prispjeću rezultata genetskog testiranja, ponovno se reevaluira rizik oboljenja od raka dojke i jajnika. Na temelju do sada dobivenih podataka iz osobne i obiteljske anamneze te rezultata genetskog testiranja, proizlaze tri kategorije rizika za oboljenje:

1. visoki rizik (nositeljice patogenih *BRCA1/BRCA2* mutacija),
2. intermedijarni rizik (cjeloživotni rizik oboljenja od raka dojke je 20% ili više),
3. niski rizik (rizik oboljenja od raka dojke je 12%, odnosno kao u općoj populaciji).

Smjernice za dijagnostiku karcinoma dojke

Kliničko-dijagnostička zapažanja: palpabilna tvorba u dojci, klinički fokalna nodularnost, uvlake kože, uvlačenje bradavice, iscjedak bradavice, ljuštenje bradavice)

1. Za dijagnozu karcinoma dojke indicirana je mamografija i ultrazvuk, s tim da je mamografija primjerena za žene koje imaju simptome (dijagnostička mamografija) starije od 35 godina, a ultrazvuk kao prva metoda za žene mlađe od 35 godina te kao metoda osobito pogodna za nadzor biopsije. MRI je specijalizirana pretraga koja je korisna kao „problem-solving tool“ kada je druga procjena neodređena ali nije zamjena za biopsiju.

2. Za lokoregionalni “staging” karcinoma dojke indicirani su mamografija i ultrazvuk, a MRI samo u posebnim okolnostima (obvezan je kod invazivnog lobularnog karcinoma-ILC) te sentinel lokalizacija u specifičnim okolnostima. Naglašeno je da se strategija treba dogovarati u okviru multidisciplinarnog Tima za dojkju.

3. Za „staging“ karcinoma dojke kod klinički suspektne udaljenih metastaza indicirani su UZV jetre, CT toraksa i abdomena, scintigrafija kostiju (preporuka gradus B). „Staging“ se vrši samo kod bolesnica s visokim tzv. „pretest probability“, odnosno stadijem III i višim bolesti i kod bolesnica s kliničkim znakovima udaljenih metastaza. „Whole-body“ MRI i PET-CT mogu se koristiti za „problem-solving“ samo u posebnim okolnostima.

4. Praćenje raka dojke “Breast cancer follow-up“ indicirana je mamografija i ultrazvuk te MRI kod praćenja nakon poštudne kirurgije dojke, PET-CT je indiciran samo u posebnim okolnostima, selektivno, za „problem-solving“ kada se procjenjuje metastatska bolest s dvojbenim nalazima rutinskih slikovnih metoda.

INDIKACIJE ZA MRI DOJKI:

Nekontrastni MRI kod klinički i/ili konvencionalnim slikovnim metodama postavljene sumnje na rupturu implantata. Taj se pregled izvodi u bilo kojoj fazi ciklusa.

Indikacije za kontrastni MRI:

1. procjena proširenosti dijagnosticiranog karcinoma kada se planiraju poštediti zahvati na dojci (BCS) a prema indikaciji Tima za dojku. *Posebna napomena: svi invazivni lobularni karcinomi obvezno moraju ići na prijeoperacijski MRI.*
2. nakon pošteditne kirurgije dojke (BCS) za razlikovanje ožiljka i suspektnog recidiva, ali minimalno 12 mjeseci nakon operacije,
3. metastatski promijenjeni limfni čvorovi bez vidljivog tumora u dojci na mamografiji i ultrazvuku,
4. nesukladni mamografski, ultrazvučni i nalazi biopsije širokom iglom,
5. BIRADS IV i V morfologija s nesukladnim nalazom biopsije širokom iglom a prema dogovoru Tima za dojku,
6. pacijentice koje idu na kemoterapiju – procjena učinkovitosti neoadjuvantne kemoterapije (kontrola prije operativnog zahvata),
7. high-risk screening prema točno definiranim indikacijama (*The American College of Radiology-ACR*).

Napomene:

Koristiti **“second look”** UZV nakon novootkrivenih lezija na MRI, daljnji postupak ovisno o UZV nalazu .

4. INVAZIVNE METODE DIJAGNOSTIKE (prijeoperativna tkivna dijagnostika)

Koristi se u dijagnostici palpabilnih i nepalpabilnih lezija u dojci. Osim kirurške biopsije uključuje i minimalno invazivne metode:

1. ciljanu citološku punkciju (CCP, engl. Fine Needle Aspiration (Cytology) – FNA(C) = Fine needle aspiration Biopsy - FNA (B),
2. biopsiju širokom iglom (engl. Core-needle Biopsy – CB),
3. vakuumsku biopsiju (Vacuum Assisted Breast Biopsy-VABB).

Obje iglene metode (CCP, biopsija širokom iglom) trebaju biti vođene slikovnom metodom. Adekvatnost uzorka se procjenjuje u okviru Tima za dojku gdje se odlučuje o daljnjem postupku. Biopsija širokom iglom (CB) je posljednjih godina uvelike zamijenila citologiju jer omogućuje prijeoperacijsku/preNACT točno određivanje imunohistokemijski parametara. Ciljana citološka punkcija (FNA) je rezervirana uglavnom za punkcije limfnih čvorova.

INDIKACIJE ZA TKIVNU DIJAGNOSTIKU

MMG BIRADS III - potreban UZV i elastografija, u pravilu unutar 1-2 mjeseca te CCP ili biopsija širokom iglom ovisno o UZV nalazu.

MMG BIRADS IV i V lezije u roku 1-2 tjedna trebaju UZV i elastografiju te CCP ili biopsiju širokom iglom ovisno o ultrazvučnom nalazu (CCP u pravilu kod jasnih BIRADS V lezija i multiplih lezija kod kojih je jasno da će se učiniti mastektomija, a u ostalim slučajevima biopsija širokom iglom).

- UZV BIRADS I i II redovita kontrola, jednostavne ciste nije potrebno punktirati osim ako se žele isprazniti.
- UZV BIRADS III ukoliko se radi o morfološki jasnom fibroadenomu (FA) dovoljna je i CCP. Ako se dijagnoza nedvosmisleno potvrdi nije nužna biopsija širokom iglom niti ponavljanje punkcija na slijedećim radiološkim pregledima ukoliko lezija ne mijenja morfologiju.
- UZV BIRADS IV i V lezije potrebno je bioprirati. U slučaju nemogućnosti biopsije učiniti CCP. Kod nesukladnog radiološko-citološkog nalaza učiniti biopsiju širokom iglom. U slučaju nesukladnog biopsijsko-radiološkog nalaza preporučuje se učiniti VABB.

“Timing”: Bolesnice s klinički palpabilnom tvorbom u dojci starije od 40 god. trebaju MMG unutar 7 dana te daljnji postupak ovisno o MMG nalazu. Bolesnice mlađe od 40 godina, UZV unutar 7 dana i daljnji postupak prema UZV nalazu.

Napomena:

1. uz UZV dojke elastografija može pomoći u dijagnostici, no nije nužna.
2. *male, nepalpabilne lezije (<1cm) koje su otkrivene slikovnim metodama, a suspektne su na karcinom preporuča se prijeoperacijski lokalizirati/markirati,*

3. *žica koje se odlama vrh za stavljanje tumora u zagradu („Bracketing wires“) ili titanski klipovi („clips“) koriste se prije neoadjuvantne terapije za označavanje mjesta primarnog tumora zbog regresije tumora nakon neoadjuvantne terapije,*
4. *klinički ili UZV suspektne aksila indikacija je za CCP. Pozitivni citološki nalaz indicira disekciju aksile ili neoadjuvantnu terapiju. Negativan citološki nalaz indicira SLNB.*
5. *ER i PR i KI 67 se u slučaju potrebe mogu raditi na citološkom uzorku,*
6. *HER-2 se ne preporuča osim ako se radi o staničnom bloku. Svu imunohistologiju bolje je raditi na staničnom bloku,*
7. *Veličina tumora nije odlučujuća za CCP ili biopsiju širokom iglom.*

INDIKACIJE ZA BIOPSIJU ŠIROKOM IGLOM (CB)

1. Sve suspektne lezije u dojkaama treba podvrgnuti tkivnoj dijagnostici (biopsija širokom iglom) pod nadzorom UZV, osim:

- jasnih fibroadenoma (dovoljan je citološki nalaz sa sukladnim slikovnim nalazom),
- lezija kod kojih se planira mastektomija a postoji sukladan slikovni i citološki nalaz i nije potreban prijeoperacijski točan histopatološki nalaz sa statusom receptora i HER ekspresijom.

2. Ako FA tijekom vremena raste i njega treba podvrgnuti biopsiji širokom iglom.

3. Skupina („cluster“) mikrokalcifikata koji su vidljivi samo MMG - stereotaksijska biopsija širokom iglom ili VABB, a ukoliko su vidljivi na UZV mogu se biopsirati i pod nadzorom UZV.

INDIKACIJE ZA VABB:

- nesukladan nalaz biopsije širokom iglom (CB) i slikovnih metoda, osobito kod BIRADS IV i V lezija.

INDIKACIJE ZA IMPRINT CITOLOGIJU (opcija):

- Za intraoperativnu analizu sentinel limfnog čvora (omogućuje aksilarnu kirurgiju u jednom aktu):

Prednosti: prezervacija uzorka limfnog čvora za histološku analizu, osjetljiva i specifična za makroskopski promijenjene limfne čvorove, neophodno ocijeniti broj i veličinu nakupina malignih stanica.

Nedostatci: niska senzitivnost za makroskopski nepromijenjene limfne čvorove kao i kod lobularnih karcinoma dojke.

INDIKACIJE ZA PET-CT:

1. inicijalni stupanj proširenosti bolesti (prije odluke o kirurškom liječenju) - samo u bolesnica s lokalno uznapredovalom bolešću (stadij IIIa i viši) u kojih se očekuje i moguća udaljena diseminacija bolesti radi odluke o operabilnosti i potencijalnom neoadjuvantnom liječenju,
2. stupanj proširenosti bolesti („restaging“) - u bolesnica s kliničkim ili konvencionalnim metodama suspektom/dokazanom metastatskom bolešću (stadij IV) a radi utvrđivanja operabilnosti i odluke o daljnjem liječenju,
3. praćenje metastatske bolesti - iznimno po završenom sustavnom liječenju radi procjene učinka terapije (pitanje nastavka sustavne terapije ili potrebe za radioterapijom).

National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)

SMJERNICE ZA LIMFOSCINTIGRAFIJU ČVORA ČUVARA KOD KARCINOMA DOJKE

Čvor čuvar je bilo koji limfni čvor (čvorovi) u koje se drenira limfa direktno iz tumora (Morton 1992). Čvor (čvorovi) čuvar(i) ne mora(ju) biti najintenzivnije prikazani čvor/ovi tijekom snimanja niti onaj najbliži tumoru.

Svrha scintigrafije:

- pokazati potencijalna mjesta širenja metastatske bolesti prikazivanjem bazena limfne drenaže,
- pokazati broj i lokaciju čvorova čuvara unutar bazena,
- prikazati aberantne smjerove drenaže u druge limfne čvorove izvan očekivanog bazena (ekstra-aksilarna drenaža - najčešće limfni čvorovi internog mamarnog lanca).

Indikacije/kontraindikacije za SLNB metodu, a također i scintigrafiju (u okviru SLNB metode) postavlja kirurg (ev. multidisciplinarni pristup). Limfoscintigrafija nije neophodna, ali smanjuje postotak lažno negativnih nalaza.

- Trudnoća nije kontraindikacija za scintigrafiju čvora čuvara obzirom na dozu zračenja koju prima bolesnica i fetus. Boje ("patent blue") su kontraindicirane!!

Odluka o jednodnevnom (1d) ili dvodnevnom (2d) protokolu donosi se ovisno o organizacijskim mogućnostima institucije – oba su jednako efikasna.

Obilježavanje SLN: najbolje je prilikom SLNB koristiti 2 obilježivača (preferira se radiokoloid (RC) + plavilo (BD), no nije neophodno! Kombiniranje povećava detektibilnost SLN i smanjuje postotak lažno negativnih nalaza.

Ukoliko se odluči za provođenje limfoscintigrafije najbolje je što manje odstupati od važećih smjernica i protokola (navedene u literaturi, zadnja revizija smjernica EANM 2007.).

Radiofarmak: idealan je onaj s česticama 100-200 nm, ali su svi do sada korišteni RC prihvatljivi: ^{99m}Tc – sumpor koloid; filtrirani, nefiltrirani /USA/, ^{99m}Tc – nanocolloid HSA, ^{99m}Tc -antimon trisulfid (Australija).

U EU se rabi uglavnom ^{99m}Tc -nanocolloid. Doze ovise o vrsti protokola, najčešće je dovoljno 0.4-1 mCi (za 2d protokol veće doze nego za 1d).

Mjesto injiciranja: uputno je **kombinirati dva mjesta injiciranja** (najčešće kombinacije su: peritumorski + intradermalno iznad tumora ili peritumorski + subareolarno), ali nije uvijek neophodno – odluka ovisi o slučaju (kod peritumorskog injiciranja dobro je injicirati pod kontrolom ultrazvuka!)

Snimanje prilikom limfoscintigrafije (LS) – što manje odstupati od standardnog protokola (dolje naveden).

- bitni odgođeni scintigrami (barem nakon 2h, poželjno nakon 3-4 h, pp i kasnije) i snimanje u više projekcija,
- bitno prikazati sve čvorove.

Važno je sve dokumentirati. Negativni nalaz treba sadržavati zadovoljavajući opis i slike i biti dostupan kirurgu prije početka operacije. Nalaz limfoscintigrafije je bitan i u daljnjem praćenju bolesnice!

Odluka o stavu nasuprot prikazanih ekstraaksilarnih čvorova – multidisciplinarna - Tim za dojku.

PROTOKOL SNIMANJA

Nakon injiciranja radiofarmaka:

- DINAMIKA: do 20' nakon injiciranja, u vidnom polju treba biti i mjesto injiciranja i aksila,

masiranje mjesta injiciranja tek nakon dinamičke scintigrafije (ne uvijek, ovisi o slučaju),

- RANE STATIKE: odmah nakon dinamike u 5' sekvencama dok se ne prikaže čvor (snimanje u više projekcija),
- položaj ruke i dojke kod snimanja: ovisno o smještaju i mogućnosti vizualizacije SLN(s), po mogućnosti u položaju ruke koji se očekuje kod operacije (dogovorno s kirurgom),
- KASNE STATIKE: od 1 do 18 sati nakon injiciranja u istim projekcijama kao i rane statike (eventualno snimiti i druge regije - vrat, druga aksila),
- većina čvorova čuvara bi se trebala prikazati unutar 3 h,
- kod jednodnevnog protokola snimanje se završava nakon 4h,
- kod dvodnevnog protokola limfoscintigrafija se radi u popodnevним satima, a operacija ujutro drugog dana – poželjno je neposredno prije operacije napraviti još jednu seriju odgođenih snimanja.

OBIJEŽAVANJE NA KOŽI: U kojem položaju i u koliko projekcija – ovisno o slučaju, no bitno je o svemu jasno i detaljno izvijestiti operatera pismeno i usmeno.

- 1d - 2d protokol - nema značajne razlike u efikasnosti, 2d se često čini praktičnijim

Prema mogućnostima i potrebi moguće je dodati tomografsko snimanje (SPECT) i snimanje intraoperativnom gama kamerom.

- prihvaća se u cijelosti recentna WHO klasifikacija tumora dojke i protokol za pregled uzorka tkiva kod bolesnica s invazivnim rakom dojke (temeljeno na AJCC/UICC, TNM, 7. izdanje) i protokola za pregled uzorka kod bolesnica s duktalnim neinvazivnim rakom dojke (DCIS) - (temeljeno na AJCC/UICC, TNM, 7. izdanje)

Napomena:

*U novoj klasifikaciji raniji naziv **Duktalni invazivni karcinom** zamjenjuje se nazivom **Invazivni karcinom koji nije posebnog tipa** („No special type of invasive carcinoma-NST“). Uporaba termina „duktalni“ se napušta iz razloga što najveći dio ovih tumora ne potječe od mamarnog duktalnog epitela nego nastaje u terminalnoj duktulo-lobularnoj jedinici koja je mjesto nastanka većine karcinoma dojke.

****Lobularna neoplazija (LN).** U novoj klasifikaciji više se ne spominje trostupanjska podjela LIN1, LIN2 i LIN3. Međutim, morfološki i prognostički bi odgovaralo:

- LIN1 atipična lobularna hiperplazija (ALH),
- LIN2 klasični lobularni karcinom in situ,
- LIN3 pleomorfni lobularni in situ karcinom.

Postignut je dogovor da LN predstavlja rizični faktor i neobvezni prekursor invazivnog karcinoma u obje dojke. Međutim, rizik je različit u odnosu na tip LN. Incidencija je povećana između 4 i 12 puta u odnosu na žene bez LN.

Kada se ALH (LIN1) ili klasični LCIS(LIN2) dijagnosticiraju na iglenoj biopsiji ne pristupa se otvorenoj biopsiji ukoliko ne postoji druga lezija koja bi sama po sebi iziskivala eksciziju. **Indikacija za eksciziju u slučaju LN su:**

1. klasični LCIS sa komedo nekrozom,
2. LN koja formira tumorsku masu,
3. pleomorfni LCIS (LIN3).

Kod otvorene biopsije zbog pleomornog LCIS-a nema konsenzusa o opsegu zahvata u odnosu na rubove. Pristup je individualan (Tim za dojku).

Kod klasičnog LCIS-a nema dokaza da bi bila potrebna ekscizija s negativnim rubovima.

Intraoperacijska biopsija “frozen section” za objektivizaciju resekcijskih rubova! (*opcija u situacijama kada ne postoji tehnička mogućnost za CCP i biopsiju širokom iglom*).

Panel St.Gallen 2017. prihvaća recentnu preporuku SSO („Surgical Society of Oncology“), ASCO („American Society of Clinical Oncology“) i ASCO („American Society for Radiation Oncology“) o **marginima ≥ 2 mm za DCIS** (pod ovim uvjetom poštena kirurgija dojke i zračenje ostaju standard liječenja za DCIS).

SUBTIPIZACIJA: (St.Gallen 2017)

- 1. Luminalni A** - visoki ER/PR, HER-2 negativan i jasno niski Ki-67 (< 20%) ili histološki gradus G1)
- 2. Luminalni B (HER2 negativni)** - niski pozitivni ER/PR, HER-2 negativan, s jasno visokim histološkim gradusom (2 i 3) i visokim Ki-67 (≥ 20 –29%!))
- 3. Luminalni B (HER2 pozitivni)** - niski pozitivni ER/PR, HER-2 pozitivan (prema ASCO/CAP smjernicama) i Ki-67 (bilo koji)
- 4. Neluminalni HER2 pozitivan** (prema ASCO/CAP smjernicama), ER/PR negativni
- 5. Trostruko negativan** (ER, PR i HER-2 negativan)

ŠTO UKLJUČUJE PH-NALAZ BIOPSIJE ŠIROKOM IGLOM?

A. PRIJEOPERATIVNO

1.- INOPERABILNE (indicirana neoadjuvantna terapija):

Patohistološki nalaz uključuje:

1. Histološki tip karcinoma
2. Nuklearni gradus karcinoma
3. ER/PR status imunohistokemijski
4. Her2 status imunohistokemijski / u slučaju dvojbenog nalaza imunohistokemije (HER2 2+) napraviti in situ hibridizaciju; CISH/SISH/FISH test
5. Proliferacijski indeks (Ki67) imunohistokemijski
6. Molekularni tip karcinoma

2.- OPERABILNE (indiciran kirurški zahvat):

Patohistološki nalaz uključuje:

1. Histološki tip karcinoma
2. Nuklearni gradus karcinoma
3. ER/PR status* (može se odrediti na operacijskom materijalu)

4. Her2 status* (može se odrediti na operacijskom materijalu)
5. *Ukoliko su ER i PR negativni na iglenoj biopsiji, pretragu treba ponoviti na operacijskom materijalu. U slučaju pozitivnih receptora ne treba ih ponavljati na operacijskom materijalu.
6. *HER2 testiranje treba ponoviti na operacijskom materijalu u slijedećim slučajevima:
 - ako se iz bilo kojih razloga nije mogao odrediti na materijalu dobivenim iglenom biopsijom,
 - ako je testiranje negativno (*nije potrebno ponavljati ako je karcinom niskog nuklearnog gradusa i hormonski visoko osjetljiv ili se radi o histološkim tipovima koji su po definiciji HER2 negativni!*),
 - ako je HER2 nesiguran ili slabo pozitivan.

B. INTRAOPERATIVNA BIOPSIJA:

Za objektivizaciju resekcijskih rubova!

C. POSLIJEOPERATIVNO:

Konačni patohistološki nalaz uključuje:

1. Broj i dimenzije svakog tumorskog žarišta
2. Histološki tip karcinoma
3. Histološki gradus karcinoma
4. ER/PR status
5. Her2 status/ SISH, FISH ili CISH u slučaju dvojbenog nalaza IHC
6. Proliferacijski indeks (Ki67)
7. Molekularni tip karcinoma
8. Peritumorsku limfovaskularnu invaziju
9. Status resekcijskih rubova (mm), odrediti najuži resekcijski rub invazivnog Ca i *in situ* komponente
10. Ostale promjene (*ADH, LIN, FEA, benigne promjene*)
11. Ukupan broj limfnih čvorova (sentinel čvor ili disekcija aksile)
12. Broj pozitivnih limfnih čvorova
13. Veličinu metastatskog depozita u pozitivnim čvorovima (*izolirane tumorske stanice, mikrometastaze, metastaze*), veličinu najveće metastaze i eventualni proboj kapsule čvora, odnosno tumorske depozite u masnom tkivu aksile

Psihijatrijsko-psihološki pristup i protokol tretmana bolesnica s rakom dojke

1. PSIHIJATRIJSKO-PSIHOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

1.1. Inicijalna dijagnostika

Inicijalna dijagnostika se odnosi na identifikaciju potreba bolesnica. Važno je **identificirati emocionalno najvulnerabilnije bolesnice** što se odnosi na **emocionalne smetnje i kvalitetu života** te njihove **načine sučeljavanja** (mekhanizme obrane) s bolešću.

1.2. Kontinuirana dijagnostika

Emocionalni distress se kod žena operiranih od raka dojke najčešće javlja 3-7 mjeseci nakon dijagnoze, a najveće promjene u prilagodbi se zbivaju između 4. i 13. mjeseca te je stoga potrebno provoditi **kontinuiranu dijagnostiku**.

1.3. Metode dijagnostike: Inicijalno i kontinuirano

Psihijatrijski pregled: obuhvaća uzimanje anamneze, heteroanamneze, psihičkog statusa i dijagnostiku prema važećim dijagnostičkim kriterijima (Međunarodna klasifikacija bolesti, 10 revizija-MKB-X) te primjenu MINI intervjua (Međunarodni neuropsihijatrijski intervju). Također se mogu koristiti i dodatne dijagnostičke skale.

Psihološki pregled: obuhvaća klinički intervju, psihologijske testove vezane uz dijagnozu karcinoma dojke i moguće promjene u emocionalnom doživljavanju. Psihologijski mjerni instrumenti su Minnesota multifazni inventar ličnosti (MMPI-2), Plutchik test emocija (PIE), Upitnik potreba za potporu (Suportive Care Needs Survey-SCNS-SF34), Skala simptoma vezana uz liječenje osoba oboljelih od karcinoma (The Cancer and Cancer Treatment-related Symptom Scale-CTSS), Vizualna analogna skala distresa (Distress Thermometer-DT), itd.

Procjena kvalitete života: Upitnik za procjenu kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije (WHOQOL-BREF) te Upitnik kvalitete života oboljelih od karcinoma (EORTC QOL-C30) i Upitnik za kvalitetu života oboljelih od karcinoma dojke (EORTC QLQ-BR23) Europskog udruženja za dijagnosticiranje i liječenje karcinoma.

2. REHABILITACIJA

Rehabilitacija je proces oporavljanja vještina kod osoba koje su imale bolest ili ozljedu kako bi postigle maksimalno funkcioniranje koje je gotovo normalno ili blizu normalnog. Intervencije koje se provode u rehabilitaciji bolesnica oboljelih od raka dojke su **inicijalne i kontinuirane**.

2.1. Inicijalne intervencije

Inicijalne intervencije su:

- a) psioedukacija - pacijentica/obitelji - motivacija za liječenje,
- b) savjetovanje,
- c) psihoterapijski suport,
- d) kratkotrajna psihoterapija,
- e) psihofarmakološko liječenje,
- f) koordinacija psihosocijalne pomoći.

2.2. Kontinuirane intervencije

Kontinuirane intervencije su:

- a) dugotrajna psihoterapija: individualna, skupna, obiteljska,
- b) fizičke aktivnosti/vježbanja,
- c) suportivne skupine,
- d) tehnike relaksacije,
- e) razne aktivnosti: ples, šetnja, hobi ...

3. RAD S MEDICINSKIM TIMOM

3. 1. **Edukacija** bi se odnosila na:

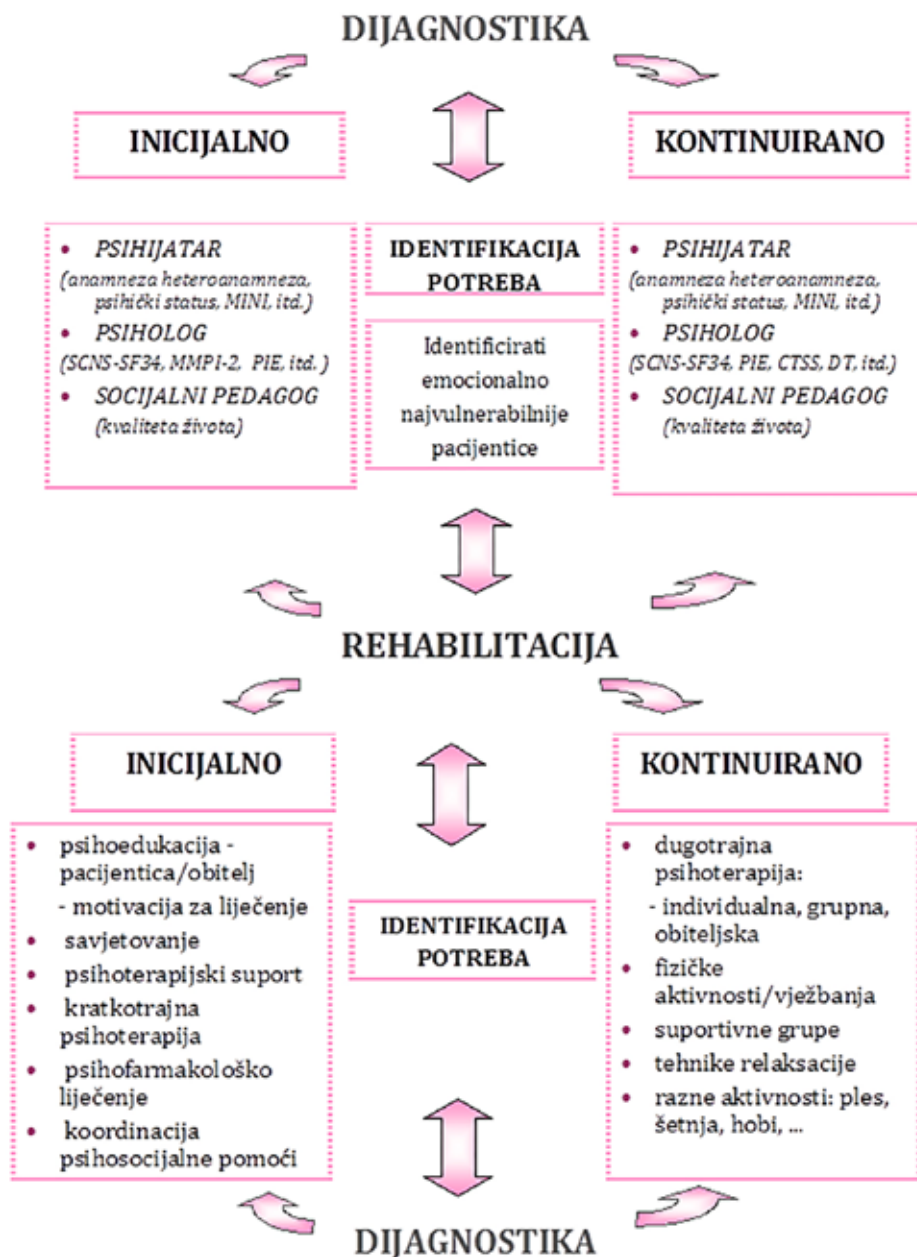
- osvještavanje i razumijevanje pacijentovih osjećaja,
- razumijevanje psiholoških reakcija, psihičkih komplikacija bolesti i emocionalnih reakcija na bolest.

3.2 . Rad s **kontratransfernim reakcijama**

4. PROVODITELJI INTERVENCIJA:

- a) psihijatar,
- b) psiholog,
- c) socijalni pedagog.

Grafički prikaz 1. Psihijatrijsko-psihološki protokol tretmana



Kirurške preporuke panela St.Gallen 2017.:

1. za **DCIS** ostaje standard poštedna kirurgija dojke i radijacijska terapija (“BCT-breast conserving surgery with RT-radiation therapy”),
2. za **multifokalne** (multiple lezija u jednom kvadrantu) i **multicentrične** (multiple lezije u više od jednog kvadranta) invazivne karcinome dojke (“IBC”) ostaje preporuka poštedne kirurgije dojke i radijacijske terapije (“BCT+RT”),
3. za invazivni karcinom dojke (“IBC”) ostaje preporuka **čistog ruba “bez boje na tumoru”** bez obzira na biologiju i subtipizaciju, (*St.Gallen 2015.- bez obzira na lobularnu histologiju, ekstenzivnu intrduktalnu komponentu-“EIC- extensive intraductal component” ili dob manju od 40.godina*),
4. za **mastektomiju s poštedom kože i mamila-areola kompleksa** (“NSM-nipple-sparing mastectomy”) meta-analiza iz 2015.godine pokazuje veoma nizak rizik loko-regionalnog recidiva [De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE et al. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3241–3249.].
5. mastektomija s poštedom kože i mamila-areola kompleksa je opcija i za žene s **BRCA 1/2 mutacijom** i **poslije neoadjuvantne terapije** uz uvjet negativnog patohistološkog nalaza retro-areolarnog tkiva,
6. potpuna **resekcija cijelog inicijalnog mjesta tumora (“tumor bed”)** nakon **neoadjuvantne** terapije nije neophodna već samo dobiti čiste rubove reseciranog ostatnog tumora “bez boje na tumoru”.

Kontraindikacija za poštednu kirurgiju dojki (BCT) su pozitivni rubovi s invazivnim karcinomom ili DCIS nakon ponovljenih resekcija.

Poštedne operacije su: tumorektomija, kvadrantektomija, segmentektomija.

Radikalne operacije su: modificirana radikalna mastektomija (MRM), “skin sparing mastectomy” (SSM) “skin and nipple-areola complex sparing mastectomy” (SNSM).

Indikacije za mastektomiju s poštedom kože i mamila areola kompleksa u dogovoru s pacijenticom su:

- profilaktička mastektomija (*BRCA 1, 2 poz.*), • bolesnice s visoko rizičnim bolestima dojke (*LCIS*), • DCIS (*kada reekscizijom ne možemo postići negativni rub*) • multicentrični tumor (MR), (*stav našeg panela, ali vidjeti preporuke St.Gallen 2017*) • T1,T2 (*odnos volumen tumora/volumena dojke - veliki tumor u maloj dojci*), • difuzne mikrokalcifikacije, • recidiv nakon poštedne kirurgije dojke .Protokol Udruženja za kirurgiju dojke Britanskog udruženja za kiruršku onkologiju (*The Association of Breast Surgery at the British Association of Surgical Oncology - BASO*) i Britanskog udruženja plastičnih kirurga (*The British Association of Plastic Surgeons – BAPS*) definiraju onkoplastiku dojke kao proceduru koja obuhvaća:

1. adekvatnu onkološku ekstirpaciju tumora s čistim rubovima,
2. parcijalnu rekonstrukciju za korekciju širokih ekscizijskih defekata,
3. sinkronu ili odgođenu totalnu rekonstrukciju sa širokim spektrom tehnika,
4. korekciju asimetrije rekonstruirane i kontralateralne nezahvaćene dojke.

Ovakav pristup onkoplastici dojke zahtjeva kirurga koji vlada ne samo onkološkim procedurama već je familijaran i s cijelim spektrom plastično-rekonstrukcijskih mogućnosti na dojci, primarnih i sekundarnih.

U odluci pacijenta i tima o konkretnoj onkoplastičnoj proceduri mora se uzeti u obzir:

- nekompromitiranje onkoloških principa,
- razmatranje čimbenika rizika (pušenje, gojaznost, dijabetes, hipertenzija, drugi relevantni komorbiditeti) te komplikacije prethodnih zahvata (duboka venska tromboza, nekroze kože i reznjeva, infekcije rane, odgođena cijeljenja),
- potencijalna odgoda adjuvantne terapije koja se može pojaviti kao rezultat komplikacija,
- razmotriti kako adjuvantna terapija može negativno utjecati na konačni rezultat rekonstrukcije.

Onkoplastični tim mora osigurati da bolesnica:

- ima realna očekivanja od onkoplastične procedure,
- bude svjesna potencijalnih implikacija procedure na duže vrijeme,
- bude upoznata s mogućnošću potrebe i nekoliko dodatnih kirurških procedura do konačnog rezultata,
- zna da ukoliko odustane od primarne rekonstrukcije postoji mogućnost i sekundarne rekonstrukcije,
- bude upoznata s razlikama primarne i sekundarne rekonstrukcije,
- shvaća uvjet nekompromitiranja onkoloških principa zahtjevima rekonstrukcije.

Današnji cilj rekonstrukcije nije više samo poboljšati izgled odjevene bolesnice uz izbjegavanje vanjske proteze već postizanje simetrije koja zadovoljava želje bolesnice unutar mogućnosti tehničke izvedivosti a vodeći računa o konturi, dimenziji i poziciji kontralateralne dojke. To može uključivati uporabu implantata ili autolognog tkiva ali i uporabu korektivne kirurgije suprotne strane.

Kontraindikacije za poštednu kirurgiju dojke i parcijalnu rekonstrukciju su u slučajevima:

1. kada se čisti rubovi ne mogu postići bez mastektomije,
2. bolesnice s T4 tumorom,
3. bolesnice s multiplim tumorom (MRI), (*stav našeg panela, St.Gallen 2017?*),
4. bolesnice s ekstenzivnim malignim mamografskim mikrokalcifikacijama,
5. bolesnice s inflamatornim karcinomom.

Tehnike parcijalne rekonstrukcije nakon pošteditnih zahvata:

1. Zamjena, vraćanje volumena («volume replacement»)

Autologno tkivo se uzima i transferira s udaljenog mjesta u resekcijski defekt kao zamjena za izgubljeni volumen resekcijom.

2. Pomicanje, remodeliranje volumena («volume displacement»)

Ova tehnika podrazumijeva mobilizaciju lokalnog glandularnog ili dermoglandularnog reznja i transpozicija u resekcijski defekt. Podrazumijeva:

- glandularno remodeliranje,
- tehnike donje peteljke,
- tehnike gornje peteljke,
- tehnike vertikalnog ožiljka,
- «Round block» tehnike,
- Grisotti klizno-rotacijski režanj za male tumore u središnjem kvadrantu dojke.

Tehnika totalne rekonstrukcije nakon mastektomije

1. Totalna rekonstrukcija implantatom

Postoje tri mogućnosti:

1. implantat fiksnog volumena (jedna operacija),
2. expander-implantat varijabilnog volumena (Becker, Spectra) (jedna operacija),
3. ekspanzija tkiva koju slijedi trajni implantat (dvije operacije).

Indikacije za ekspanzije tkiva:

- male do srednje dojke bez ptoze,
- dobar kožni pokrov uz intaktnu pektoralnu muskulaturu,
- obostrana rekonstrukcija,
- bolesnici kod kojih nije indicirana ili ne želi autolognu rekonstrukciju.

2. Najčešće totalne rekonstrukcije dojke autolognim tkivom:

- LD peteljkasti režanj (*latissimus dorsi*),
- peteljkasti TRAM režanj (*transverse rectus abdominis myocutaneous*),
- slobodni DIEP režanj s poštedom dijela mišića (*deep inferior epigastric perforator*),
- slobodni SIEA režanj (*superficial inferior epigastric artery flap*).

Alternativne mogućnosti totalne rekonstrukcije dojke autolognim tkivom:

- slobodni gornji i donji glutealni perforator režanj,
- lateralni transverzalni bedreni režanj,
- režanj Rubenovog periilijačnog masnog jastučića,
- slobodni latissimus dorsi režanj s kontralateralne strane.

Onkoplastika kontralateralne dojke obuhvaća dvije situacije:

- redukcija i peksija zbog postizanje asimetrije,
- profilaktički rizik reducirajuća mastektomija s totalnom rekonstrukcijom.

Profilaktička kirurgija dojke

U nositeljica patogenih mutacija BRCA1 i BRCA2 gena, vrlo često će biti potreban kirurški zahvat u vidu liječenja raka dojke koji se već pojavio ili preventivne obostrane mastektomije, ukoliko se žena odluči na takav zahvat. S obzirom da je kumulativni rizik od nastanka karcinoma dojke u žena s BRCA1 i BRCA2 mutacijom od 45 do 65 %, a profilaktička mastektomija taj rizik smanjuje i za 90 %, profilaktička mastektomija najbolji je oblik profilakse u žena s patološkim mutacijama BRCA1 i BRCA2 gena.

Kod žena s patološkim mutacijama BRCA1 i BRCA2 gena **i pojavom karcinoma u jednoj dojci**, rizik od nastanka drugog karcinoma u istoj (u slučaju poštodne operacije dojke) ili kontralateralnoj dojci značajno je povišen. Stoga je profilaktička mastektomija kontralateralne dojke u tih žena također opravdana.

Za profilaktičku mastektomiju u žena bez patološke mutacije BRCA1 i BRCA2 gena indikacija za profilaktičnu mastektomiju kontralateralne dojke nije toliko jasna, no postoje indicije kako kod pojedinih genotipova karcinoma, koji su češći kod bolesnica s recidivima, također je opravdana.

9. EVAKUACIJA AKSILE

St.Gallen 2017: (Official Aug 2017): Sukladno ACOSOG Z-11 studiji ("The American College of Surgeons Oncology Group"):

Indikacije za aksilarnu disekciju i SLNB aksile:

1. aksilarna disekcija nije potrebna u žena s **1-2 pozitivna sentinel čvora u kojih je očuvana dojka** i koja će adjuvantno primiti zračenje i sustavnu terapiju bez obzira na biologiju tumora,
2. kod bolesnica s **mastektomijom i 1-2 limfna čvora s makrometastazama** poželjno je učiniti aksilarnu disekciju ili iradijaciju aksile.

Nakon neoadjuvantnog liječenja:

1. kod bolesnica s **klinički negativnom aksilom prije neoadjuvantnog** liječenja indicirana je biopsija čvora čuvara nakon provedenog neoadjuvantnog liječenja,
2. kod žena s **pozitivnom aksilom prije neoadjuvantnog liječenja i kompletnom regresijom** indicirana je biopsija čvora čuvara (barem 3 negativna čvora),
3. disekcija aksile je indicirana kod bolesnica s **klinički pozitivnom aksilom ili makrometastazama u čvoru čuvaru nakon neoadjuvantne kemoterapije**.

Napomena:

- *Kontraindikacijama za SLNB više se ne smatraju : multipli tumori (**multifokalni**-razmak do 2 cm-isti lobul i **multicentrični** razmak veći od 2 cm - različiti lobuli), tumor >5 cm te prethodna biopsija dojke,*
- *Za disekciju aksile ranije je s onkološke strane vrijedila granica 8 limfnih čvorova. Manje je smatrano inkompletnom disekcijom. Ta je teza izmijenjena. Zaključak panela je da se i manji broj od toga smatra dovoljnom disekcijom (bilo da su čvorovi pozitivni ili negativni) obzirom je dovoljno za odluku o daljnjem liječenju.*

ADJUVANTNO LIJEČENJE

- Izbor adjuvantnog sustavnog liječenja ovisi o procijenjenoj koristi u odnosu na procijenjenu štetu od liječenja i skladno je sa željama bolesnice. Bolesnica treba biti informirana o svim mogućnostima liječenja i očekivanim nuspojavama. Ako je riječ o premenopauzalnoj bolesnici koja nakon provedenog liječenja planira ostvariti trudnoću, preporuča se konzultacija s ginekologom oko mogućnosti onko-fertilitetnog postupka.
- Adjuvantno sustavno liječenje mora biti individualno određeno i mora se provoditi unutar multidisciplinarnog tima.
- Podvrste raka dojke i osnovne preporuke za sustavno adjuvantno liječenje prikazane su u Tablici 1 (Podvrste raka dojke- definicije podtipa).
- Razvidno je kako u osnovi postoje četiri bazična „podtipa“ koja zahtijevaju različit pristup u adjuvantnom sustavnom liječenju: trostruko negativna bolest za koju je kemoterapijsko liječenje jedini izbor, HER-2 pozitivna bolest u koje je neovisno o statusu hormonskih receptora indicirana kemoterapija i anti HER 2 terapija, dva podtipa hormonski ovisne bolesti koji će se liječiti adjuvantnim hormonskim liječenjem (s ili bez kemoterapije).

Tablica 1. Podvrste raka dojke

Rak dojke		
Prema St. Gallen 2017.g.		
Podtip	Kliničko-patološka definicija	Preporuka za liječenje
Hormon receptor pozitivan	“Luminalni A” ER i/ili PgR pozitivan HER2 negativan Ki-67 nizak (< 20%), nizak gradus	Samo endokrino liječenje
	“Luminalni B (HER2 negativni)” ER i/ili PgR pozitivan HER2 negativan Ki-67 visok (>20%), gradus 3	Endokrina terapija +/- kemoterapija Primjena i vrsta kemoterapije ovisi o veličini tumora, postojanju zahvaćenosti pazušnih limfnih čvorova, visini proliferacijskog indeksa/gradusu, ukupno procijenjenom riziku.
	“Luminalni B (HER2 pozitivni)” ER i/ili PgR pozitivan Ki-67 - bilo koji HER2 pozitivan (prema ASCO/CAP smjernicama)	Kemoterapija + anti-HER2 terapija + endokrina terapija
Hormon receptor negativan i HER 2 pozitivan	“HER2 pozitivan” HER2 pozitivan (prema ASCO/CAP smjernicama) ER i PgR negativni	Kemoterapija + anti-HER2 terapija
Trostruko negativan	ER i PgR negativni HER2 negativan	Kemoterapijsko liječenje

ADJUVANTNA KEMOTERAPIJA

- adjuvantna kemoterapija smanjuje rizik povrata bolesti i smrti od raka dojke, osobito u bolesnica visokog rizika
- indicirana je u bolesnica sa metastazama u aksilarne limfne čvorove te kod visokorizičnih bolesnica bez metastaza u limfne čvorove (biološki podtipovi: HER2 pozitivan, trostruko negativan, Luminalni B visoko proliferativan)
- izbor terapije ovisi o rizičnosti povrata bolesti (Tablica 2), potencijalnoj koristi od terapije, nuspojavama liječenja i želji bolesnice;
- mogu se primjeniti različiti kemoterapijski protokoli (FAC, FEC, AC, EC, AC—P, FEC-T, TAC, TC, CMF),
- za visokorizične bolesnice najčešće se preporučuje kemoterapija koja sadrži antracikline (doksorubicin, epirubicin) i taksane (docetaxel, paklitaxel).

ADJUVANTNO LIJEČENJE S TRASTUZUMABOM

- Indicirano je samo u HER2/neu pozitivnih tumora (IHC +++ ili ISH amplifikacija), od stadija pT1bN0 i višim stadijima.
- Primjenjuje se kroz godinu dana, svaka 3 tjedna. Način primjene je: s.c. (pojedinačna fiksna doza 600 mg) ili i.v. (8 mg/kg TT za prvu aplikaciju, a zatim 6 mg/kg TT sve ostale aplikacije).
- Primjenjuje se nakon provedenog primarnog liječenja (operacija, adjuvantna kemoterapija), konkomitantno s primjenom taksana i tijekom provođenja adjuvantnog zračenja.
- U HER2 pozitivnih i hormonski ovisnih tumora provodi se istodobno s adjuvantnom hormonskom terapijom.
- Kriteriji za primjenu: ECOG 0-1, EFLV (ejekciona frakcija lijevog ventrikla) >50%.

ADJUVANTNO ENDOKRINO LIJEČENJE

- Indicirano je u bolesnica s hormonski ovisnim rakom dojke: pozitivnim hormonskim receptorima ER i/ili PR.
- **Premenopauzalne bolesnice:** tamoksifen (2x10 mg p.o./dan) kroz pet godina je standard liječenja. U bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za povrat bolesti zbog kojega se indicira adjuvantno kemoterapijsko liječenje, savjetuje se i ovarijalna ablacija primjenom LHRH agonista uz tamoksifen ili inhibitor aronataze. U bolesnica visokog rizika nakon pet godina liječenja s tamoksifenom može se preporučiti produženo 10-godišnje adjuvantno liječenje.

- **Postmenopauzalne bolesnice:** primjenjuju se tamoksifen ili inhibitori aromataze kroz 5 godina. U bolesnica sa srednjim ili visokim rizikom prednost se daje inhibitorima aromataze. Za bolesnice koje su završile 5 godina adjuvantne terapije tamoksifenom, može se razmotriti produženo adjuvantno liječenje tamoksifenom do ukupno 10 godina ili inhibitorom aromataze daljnjih 5 godina.
- Odabir lijeka ovisi i o podnošljivosti, nuspojavama i odabiru informirane bolesnice.
- U bolesnica koje se liječe inhibitorima aromataze savjetuje se prije početka liječenja učiniti bazičnu denzitometriju a zatim nastaviti s periodičnim kontrolama gustoće kosti, preventivno uzimanje vitamina D3 i dostatan dnevni unos kalcija hranom.
- U bolesnica koje primaju tamoksifen preporučuju se redoviti ginekološki pregledi.
- Adjuvantno endokrino liječenje kroz 5 godina se može primijeniti u bolesnica s DCIS-om koje imaju pozitivne hormonske receptore.

NEOADJUVANTNO SUSTAVNO LIJEČENJE

Indikacije:

- lokalno uznapredovali rak dojke (stadij III A-B),
- inflamirani karcinom dojke,
- veliki, operabilni tumori, kako bi se smanjio tumor i omogućio poštediti op. Zahvat,
- operabilni tumori >2 cm, ali visokorizični, agresivnog biološkog podtipa: trostruko negativni, HER 2 pozitivni, Luminalni B visoko proliferativni,
- klinički/citološki potvrđeno postojanje metastaza u aksili, neovisno o veličini tumora u dojci.

Prije početka terapije, potrebno je učiniti:

- biopsiju širokom iglom zbog dobivanja PHD, ER, PR i HER-2 statusa,
- ostavljanje titanskog „markera“ u područje tumora,
- u bolesnica sa stadijem IIIA-B i u onih s agresivnim biološkim podtipovima, potrebno je napraviti obradu kako bi se isključila diseminacija bolesti.

Vrsta sustavnog liječenja (kemoterapija, hormonska terapija i biološka terapija) određuje se prema biološkim obilježjima tumora, kao i kod adjuvantnog sustavnog liječenja.

- U bolesnica sa HER2 pozitivnim rakom dojke, uz kemoterapiju je potrebno uključiti dvojni anti-HER2 terapiju s trastuzumabom i pertuzumabom,
- Bolesnice s uznapredovalim luminalnim A tumorima, neoadjuvantno hormonsko liječenje je terapija izbora.

Nakon neoadjuvantne terapije slijedi:

- klinička i radiološka (UZV, MMG i/ili MR) ocjena učinka liječenja,
- ovisno o postignutom učinku liječenja, bazičnom nalazu prije početka liječenja, planira se ekstenzivnost operativnog zahvata dojke i pazuha,
- ovisno o inicijalnoj proširenosti bolesti u dojci, statusu aksile i vrsti operativnog zahvata, planira se poslijeoperativna adjuvantna radioterapija,
- prema biološkom profilu tumora planira se nakon op. zahvata: u hormonski ovisnih tumora – adjuvantno hormonsko liječenje a u HER2 pozitivnih tumora – adjuvantna primjena trastuzumaba.

Radioterapija je učinkovita metoda liječenja karcinoma dojke, danas s jasno istraženim rezultatima kontrolirane primjene u velikim kliničkim studijama, što joj daje visoko mjesto u liječenju ove bolesti u medicini utemeljenoj na dokazima. U zadnja tri desetljeća publicirani su brojni rezultati koji jasno definiraju mjesto radioterapije u liječenju raka dojke: dukalnog karcinoma *in situ*, ranog raka dojke nakon poštudnog kirurškog zahvata te radioterapije torakalne stijenke nakon mastektomije, uključivši i rekonstrukciju. U svim studijama liječenja ranog raka dojke ustanovljeno je da radioterapija povećava ukupno preživljenje te smanjuje rizik od relapsa bolesti, dok u liječenju DCIS-a za sada imamo potvrde o smanjenju rizika od relapsa, a pitanje preživljenja se i dalje istražuje. Definirane su jasne smjernice o uporabi zračenja raka dojke po stadijima, od ranih stadija, do metastatske bolesti i specijalnih kliničkih entiteta.

Radioterapijske tehnike izuzetno se sofisticirano razvijaju s minimaliziranjem sekvela zračenja. Koristi se 3D konformalna radioterapija uz CT planiranje, a razvijeni su i sustavi kontrole respiratorne pomičnosti grudnoga koša. Radioterapija modularnog intenziteta (IMRT) također se primjenjuje radi daljih umanjivanja toksičnosti. U tijeku su studije APBI (akcelerirana parcijalna iradijacija dojke), bilo intraoperativne ili perkutane primjene, s ciljem smanjenja trajanja iradijacije i ozračivanja manjih volumena radiobiološki većim dozama čime bi porasla učinkovitost iradijacije uz još manje izlaganje organa riziku.

Općenito se smatra da je optimalni interval između operacije i radioterapije 4 tjedna ako nije indicirana kemoterapija, a ako jeste, 4 tjedna po završetku kemoterapije, odnosno po oporavku od neželjenih posljedica kemoterapije.

Principe radioterapije u liječenju raka dojke u daljnjem tekstu razmatrat ćemo prema pojedinoj vrsti bolesti i klinički specifičnim entitetima kako je to uobičajeno u velikom svjetskim smjernicama:

- 1.) neinvazivni karcinomi: karcinomi *in situ* (lobularni i dukalni),
- 2.) invazivni karcinom dojke: stadiji I, IIA, IIB i IIIA /T3N1Mo/, stadij III, Stadij IV,
- 3.) specijalni klinički entiteti: Pagetova bolest, Philodes tumori, karcinom dojke u trudnoći, inflamirani rak dojke te tzv. "aksilarni" karcinom dojke.

1.) Neinvazivni karcinomi dojke

Oba entiteta LCIS (lobularni karcinom *in situ*) i DCIS (dukalni karcinom *in situ*) zahtijevaju pažljivu histopatološku reevaluaciju prije kliničkog odlučivanja, jer ih može biti teže diferencijalno dijagnostički razlikovati od atipične hiperplazije ali i od invazivnih karcinoma u stadiju rane invazije.

1.1. Lobularni karcinom in situ

Klasični lobularni karcinom *in situ* (LCIS) ne zahtijeva kirurški tretman, niti radioterapiju. Njegova „pleomorfna“ varijanta može zahtijevati daljnje procedure radi većeg potencijala razvitka u invazivni karcinom, no za ovo do sada nisu razvijene jasne smjernice. Bolesnicama se preporuča strukturirani program kliničkog praćenja.

1.2. Duktalni karcinom in situ

Kako su kirurške smjernice u liječenju dukalnog karcinoma *in situ* (DCIS) poštediti ili radikalni kirurški zahvat, postoje i jasno definirane skupine bolesnica s indikacijom za radioterapiju.

Poštediti kirurški zahvati (tumorektomija, kvadrantektomija, segmetektomija, lumpektomija) s postignutim zadovoljavajućim rubovima resekcije (Ro, generalno margine veće od 1 cm) nisu kandidati za aksilarnu disekciju limfonoda. U bolesnica s opsežnijim detektiranim obuhvatom bolesti u samoj dojci indicirana je totalna mastektomija, a može se opcionalno razmatrati i sentinel biopsija limfonoda. Ovisno o statusu estrogenskih receptora radi redukcije rizika od relapsa bolesti uključuje se tamoxifen (preporuka i u premenopauzi i postmenopauzi) ili inhibitorima aromataze, posebice u postmenopauzalnih bolesnica.

Radioterapija cijele dojke nakon bilo koje pošteditne operacije je standardni postupak u DCIS. Cijela bi dojka trebala prema ovome standardu primiti doze od 46-50 Gy u 23-25 frakcija, po shemi 5 frakcija tjedno. U bolesnica s nižim rizikom od povrata bolesti, dakle s adekvatnim rubovima resekcije, postoje studije u kojima je zabilježen benefit glede smanjenja rizika od lokalnog povratka bolesti uporabom poslijeoperativne iradijacije, no nema jasnoga benefita u ukupnome preživljenju bolesnica. Nakon mastektomije ne postoji indikacija za provođenje radioterapije područja torakalne stijenke.

U cilju što kvalitetnije isporuke iradijacije na ciljni volumen s minimaliziranjem sekvela valja koristiti konformalnu 3D radioterapiju ako je dostupna, a može se koristiti IMRT (IMRT=Intensity-modulated radiation therapy).

Većina relapsa bolesti nakon inicijalnoga liječenja DCIS tumora smještena je u samoj dojci, najčešće uz mjesto inicijalnoga tumorskog ležišta. U slučajevima u kojima je inicijalno liječenje bio poštediti kirurški zahvat s radioterapijom, ako dođe do relapsa bolesti, indicirana je mastektomija.

2. Invazivni karcinom dojke

U liječenju ranih stadija raka dojke I, IIA, IIB i IIIA/T3N1Mo/ izbor adekvatnoga kirurškog zahvata i zatim karakteristike tumora dobivene patohistološkom analizom čimbenika proliferacije tumora, njegove lokoregionalne proširenosti kao i ekspresije receptorskih sustava (steroidnih receptora i her-2/neu sustava), determiniraju daljnju uporabu radioterapije.

Iradijacija cijele dojke preporuča se svakako nakon svakoga poštenog kirurškog zahvata, u slučaju pozitivnih aksilarnih limfonoda s „evidence-based“ razinom 1, a u slučaju negativnih s razinom 2A. Ove preporuke temelje se na meta-analizi EBCTGC i pokazuju redukciju 10-godišnjega rizika od recidiva s 35% na 19%, te također signifikantnu redukciju 15-godišnje smrtnosti od karcinoma dojke s 25% na 21%.

Pitanje izostavljanja iradijacije nakon poštodne operacije u ranome stadiju karcinoma dojke može se razmatrati samo za specifične podskupine bolesnica starije životne dobi, ovisno o kvaliteti razine resekcije i resekcijskim marginama.

Cijela dojka, kao ciljni volumen u liječenju invazivnog raka dojke, trebala bi dobiti doze od 46 do 50 Gy u 23-25 frakcija, zraчено klasičnim frakcioniranjem po 2 Gy dnevno, 5 frakcija tjedno. Alternativni režim koji se preporuča je hipofrakcionirano, od 40-42.5 Gy u 15-16 frakcija, po 5 frakcija tjedno. Cilj je ozračiti čitavo tkivo dojke. Za izradu plana zračenja koristi se sustav planiranja volumena zračenja na temelju CT-a. Pri izradi plana zračenja nastoji se osigurati što homogenija raspodjela doze zračenja uz istodobno minimalno ozračivanje okolnih zdravih struktura. Uobičajeno je koristiti fotonske snopove energije 6 MV (dva tangencijska ili više snopova). Homogenizacija doze postiže se uz primjenu klinova i tkivnih kompenzatora te drugih, viših energija fotonskih snopova. Plan zračenja ne smije imati varijacije doze veće od 5 – 8%, a dozni maksimum ne smije prelaziti 15%.

Dodatno ozračivanje sijela tumora (boost) preporuča se provesti u bolesnica s visokim rizikom (< od 50 god. i visoki gradus). Preporučljiv je „boost“ na tumorsko ležište u dozi od 10-16 Gy kroz 4-8 frakcija. Boost doza na tumorsko ležište može se isporučiti fotonima, elektronima ili brahiterapijom. Aplicira se doza zračenja od 10 – 16 Gy s dnevnom dozom od 2 Gy, primjenom elektrona velikih energija od 9-16 MeV (ili fotona) te brahiterapijom. Ciljni volumen obuhvaća tumorsko ležište i pokriven je s 80-90% izodoznom krivuljom. Imobilizacija je važan dio sustava planiranja radioterapije dojke: bolesnica je u položaju na leđima s nagibom od 10-15 stupnjeva („breast-bord“ – da se izravna nagib prsnog koša). Ruka na strani dojke koja se zrači položena je iznad glave, a glava je zakrenuta prema drugoj dojci. Primjenjuju se radiološki vidljive oznake za obilježavanje obruba dojke i ožiljaka.

Hipofrakcionirana radioterapija danas je općenito prihvaćeni prikladan terapijski modalitet u liječenju raka dojke, neovisno o dobi bolesnice. O ovome postoji usuglašeno mišljenje u slučajevima u kojima nije bilo prijašnje kemoterapije ili ako nije bilo kliničke zahvaćenosti limfnih čvorova. U ostalim slučajevima općenito je prihvaćena u slučajevima zahvaćenosti limfnih čvorova ili u slučajevima u kojima je kemoterapija prethodno bila primijenjena.

Nakon poštodne operacije dojke, smatra se da radioterapija treba biti ograničena na samu dojku, ako su limfni čvorovi bili negativni. Postignut je konsenzus u smislu regionalne nodalne iradijacije u slučajevima kada su aksilarni limfni čvorovi bili pozitivni, a samo neki radijacijski onkolozi smatraju da se volumen zračenja valja proširiti na limfne čvorove uz arteriju mamariju internu. Postoje različita mišljenja o ulozi patohistološkog nalaza u izboru bolesnika s manjom zahvaćenošću limfonoda pogodnih za radioterapiju.

2.2. Iradijacija torakalne stijenke nakon mastektomije uključujući i rekonstrukciju dojke

Suvremeno shvaćanje uloge radioterapije u liječenju ranog karcinoma dojke nakon mastektomije (PMXRT=radioterapija nakon mastektomije) temelji se na tri velike randomizirane prospektivne kliničke studije provedene između 1997. i 1999. godine: dvije velike danske i jedne kanadske. U dvije velike danske studije bilo je uključeno oko 1.400 bolesnica, a u kanadskoj studiji njih 318. Sve su bolesnice bile inicijalno podvrgnute mastektomiji i liječene adjuvantnom kemoterapijom, a bile su randomizirane u dvije velike skupine: s i bez uporabe PMXRT. Osim očekivanog benefita glede lokalne kontrole bolesti, sve tri studije su pokazale signifikantno povećanje preživljenja bolesnica liječenih radioterapijom nakon mastektomije.

Prema rezultatima navedenih studija, opće je prihvaćen kriterij za uporabu radioterapije nakon mastektomije u ranom invazivnom karcinomu dojke veličine samoga tumora od 5 i više cm, te postojanje 4 i više pozitivnih limfonoda zahvaćenih karcinomom u disektatu aksile te u bolesnica s 1-3 zahvaćena limfonoda u slučajevima nepovoljnog patohistološkog nalaza. U odsutnosti nepovoljne patohistologije, bolesnice s 1-3 pozitivna aksilarna limfna čvora mogu biti liječene bez radioterapije nakon mastektomije, iako manji broj stručnjaka preferira radioterapiju u ovakvim slučajevima u bolesnica mlađih od 40 godina. Postoji konsenzus oko uporabe radioterapije nakon aksilarne disekcije bez prijašnje sentinel biopsije, ako je bilo pregledano manje od 8 limfnih čvorova. U bolesnica koje nemaju nalaz pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, a veličina tumora je viša od 5 cm i/ili bliska kirurškom rubu (<1mm), potrebno je provesti zračenje torakalne stijenke. U bolesnica s ekstenzivnom limfovaskularnom invazijom ili neadekvatne evaluacije limfnih čvorova aksile preporuča se provesti zračenje i regionalne limfne drenaže.

Ciljni volumeni zračenja nakon mastektomije uključuju ipsilateralnu torakalnu stijenku, ožiljak nakon mastektomije, kao i mjesta na kojima je bio dren ako je to lokalnim statusom opravdano. Ovisno o tome ima li bolesnica učinjenu rekonstrukciju dojke, tehnike u kojima se koriste fotoni ili elektroni, ili i jedne i druge zrake su prikladne. Konformalno 3D planiranje korištenjem CT simulatora poželjno je kako bi se jasno markirali kritični organi: srce, pluća, jetra, kralješnična moždina, ev. timus te time minimalizirala izlaganja tih organa zračenju. Poželjni su sustavi kontrole respiratorne pomičnosti grudnog koša kao i razmatranje radioterapije u pronaciji, kako bi se smanjilo daljnje izlaganje kritičnih organa riziku iradijacije, posebice srca i pluća.

Iako se nije postigao konsenzus oko potrebe kirurške resekcije inicijalno zahvaćenog područje dojke tumorom prije smanjenja postignutog neoadjuvantnom sustavnom terapijom, za radioterapiju nakon neoadjuvantne sustavne terapije smatra se općenito da valja biti usmjerena na volumen tumora prije takve terapije.

Odluku o rekonstrukciji dojke valjalo bi razmatrati u odnosu na moguću potrebu za adjuvantnom radioterapijom. Nakon provedene radioterapije može doći do značajne kontrakture i izobličenja ovojnice implantata. Nadalje, zračenje nakon mastektomije može imati negativan kozmetički učinak kada se u neposrednoj rekonstrukciji dojke koriste autologna tkiva. Rekonstrukcija implantatima ili autolognim tkivima ima nepovoljni utjecaj na homogenost distribucije doze zračenja nakon mastektomije. Indikacije za provođenje adjuvantnog zračenja nakon mastektomije i rekonstrukcije dojke jednake su kao i nakon mastektomije.

2.3. Regionalna nodalna iradijacija

Klinička studija Nacionalnog Kancerološkog Instituta Kanade (NCIC) prezentirana 2011. godine izvijestila je o benefitu u preživljenju bolesnica oboljelih od raka dojke u kojih je bila tretirana cijela dojka zajedno s regionalnim limfnim čvorovima, nasuprot iradijaciji same dojke.

Ciljni volumen najbolje je odrediti CT-baziranim planiranjem. Valja voditi računa o dubini na kojoj se nalaze supraklavikularni, infraklavikularni i aksilarni limfni čvorovi. Identifikacija čvorova uz a.mamaria-u internu obavlja se lociranjem pripadne arterije i vene. Temeljeno na studijama PMXRT i recentnim kliničkim studijama, preporuča se razmatranje ozračivanja regija limfnoda uz arteriju mammaria-u internu, iako o tome nema još postignutog jasnog konsenzusa. Preporučene su doze od 46-50 Gy u 23-25 frakcija na regionalne limfnode, klasičnim fracioniranjem od po 2 Gy na dan, 5 frakcija tjedno.

Pitanje regionalne nodalne iradijacije povezano je značajno s brojem zahvaćenih limfonoda. I dok se uglavnom svi autori provedenih studija slažu o potrebi lokoregionalne iradijacije s ustanovljenih 4 i više pozitivnih limfnih čvorova u disektatu aksile, postoje dvojbe i debate u slučajevima kada su zahvaćene 1-3 limfonode. Međutim, i u takvim slučajevima benefiti od iradijacije su signifikantni, iako relativno mali, pa je pitanje indikacija za radioterapiju prema opsegu zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova predmet daljnjih istraživanja.

2.4. Akcelerirana parcijalna iradijacija dojke (APBI)

Lokalni recidivi nakon konzervativnog liječenja (koje se definira kao poštediti kirurški zahvat plus WBI), pojavljuju se u neposrednoj blizini inicijalnog tumorskog ležišta u 70-90% slučajeva /24/. Ova saznanja dovela su do razvitka parcijalne iradijacije dojke, PBI (Partial Breast Irradiation) s ciljem da se terapiju isporuči na ciljni volumen u kraćem ukupnom vremenu u kojemu se odvija iradijacija, da se isporuči više doza zračenja na manje volumene čime bi trebala rasti efikasnost, te da se ujedno smanji toksičnost obzirom na izlaganje zračenju manjeg volumena okolnih tkiva. PBI se pokazala usporedivom s WBI u „single-arm“ kontroliranoj studiji u kojoj je zračenje korišteno intraoperativno.

Prema ASTO konsenzus izjavi smatra se da bi za sada potencijalni podskup bolesnica za APBI bile starije bolesnice, BRCA1 i BRCA2 negativne, tretirane inicijalno kirurški, stadija T1NoMo, nakon R0 resekcije te Er pozitivne. Preporučeni režimi fracioniranja mogli bi biti 34 Gy u 10 frakcija po 2 frakcije dnevno, brahiterapijom 38.5 Gy u 10 frakcija po 2 frakcije dnevno ili fotonskom terapijom na ležište tumora. Daljnje veće kliničke studije su potrebne do jasnijih smjernica za druge podskupine bolesnica.

2.5. Inoperabilni, lokalno uznapredovali rak dojke (stadij IIIA, stadij IIIB i C)

Nakon provedene neoadjuvante kemoterapije sve su bolesnice pod povećanim rizikom za nastanak lokoregionalnog recidiva i preporuča se provesti adjuvantnu radioterapiju bez obzira na opseg kirurškog liječenja (mastektomija ili lumpektomija s disekcijom aksile). Zrači se tkivo dojke ili torakalna stijenka s regionalnom limfnom

drenažom. Čvorovi uz a. mamariju internu zrače se u slučaju kliničke ili patološke zahvaćenosti.

U slučaju progresije inoperabilnog raka dojke tijekom neoadjuvantne kemoterapije indicirano je provođenje palijativne radioterapije područja dojke.

2.6. Stadij IV – metastaska ili povratna bolest

U bolesnica s recidivom bolesti nakon mastektomije, poslije kirurške ekscizije recidiva, indicirano je provođenje radioterapije područja torakalne stijenke i regionalne limfne drenaže ukoliko bolesnica prethodno nije zračena ili je moguće provesti nerizičnu reiradijaciju.

Nerespektabilni recidivi torakalne stijenke trebaju se zračiti ukoliko prethodno nije provedena radioterapija torakalne stijenke.

Udaljene metastaze – lokalizirane bolne koštane metastaze, prijeteća fraktura uslijed koštanih metastaza, moždane metastaze, kompresija leđne moždine, bilijarna kompresija (u nekim slučajevima) mogu se uspješno tretirati palijativnom radioterapijom.

Ovisno o općem stanju bolesnice mogu se primijeniti različiti obrasci frakcioniranja zračenja metastaza, najčešće 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy.

Ad 3. Specijalni klinički entiteti

Kao specijalni klinički entiteti u liječenju raka dojke pojavljuju se Pagetova bolest, Philodes tumori, karcinom dojke u trudnoći, inflamirani rak dojke te tzv. “aksilarni” karcinom dojke.

U liječenju **Pagetove bolesti** primarna lokalna terapija je kirurška, dok se prema patološkim nalazima i daljnjoj obradi u kojoj je važna dijagnostička metoda magnetska rezonanca dojke, u slučaju detekcije invazivnoga karcinoma, postupa prema smjernicama za njegovo liječenje ili prema smjernicama za liječenje DCIS-a ako se utvrdi ovaj stadij bolesti. Smjernice liječenja uključuju i novi adekvatni kirurški zahvat sukladno stadiju bolesti, uključivši i razmatranje indikacija za „sentinel-node“ biopsiju aksilarnih limfonoda. Zatim se može razmatrati i indikacija za radioterapiju koja ovdje ima nešto nižu „evidence-base“ razinu od 2B.

U bolesnica nakon poštenog operativnog zahvata s ekscizijom kompleksa areola - bradavica i negativnim kirurškim rubom indicirano je provesti adjuvantno zračenje cijele dojke.

U liječenju **Philodes tumora** nakon inicijalne kirurške terapije prema nalazu razmatra se daljnje onkološko liječenje. Radioterapija se razmatra po smjernicama sukladno nalazima lokoregionalne proširenosti i planu sustavne terapije koja se ovdje

U liječenju **inflamatornog raka dojke** radioterapija se primjenjuje nakon neoadjuvantne sustavne i/ili hormonalne i/ili ciljane terapije, ovisno o nalazima bioptata i odgovoru. U slučaju povoljnog odgovora na sustavnu terapiju preferira se operativno rješavanje a zatim poslijeoperativna iradijacija PMXRT s iradijacijom lokoregionalnih limfonoda, uključivši i noduse uz a.mammaria-u internu po zahvaćenosti. Pitanje rekonstrukcije dojke razmatra se nakon iradijacije. U slučaju nepovoljnog odgovora na sustavnu terapiju, radioterapija se može koristiti i kao prijeoperativna, konkomitantno s hormonalnom terapijom prema receptorskom statusu.

Dodatak 1. Organi rizika za potencijalno radijacijsko oštećenje kod radioterapije raka dojke:

Pluća – manje od 20 Gy na $\leq 20\%$ plućnog parenhima

- Liječenje metastatskog raka dojke mora se provoditi unutar multidisciplinarnog tima.
- Metastatski rak dojke je neizlječiva bolest tako da je glavni cilj liječenja palijacija s ciljem održanja/poboljšanja kvalitete života te mogućeg produljenja preživljenja.
- Sustavno liječenje metastatskog raka dojke uključuje endokrinu terapiju, kemoterapiju, ciljanu biološku terapiju i terapiju koštanih metastaza.
- Izbor terapije ovisi o čimbenicima vezanim uz samu bolest i čimbenicima vezanim uz bolesnike. Prva skupina čimbenika koja se odnosi na bolest uključuje: dužinu razdoblja bez bolesti, prethodnu terapiju i terapijski odgovor, biomarkere / ER, PgR i HER-2/, broj i mjesto metastaza, potreba za brzom kontrolom bolesti i simptome. Čimbenici vezani za bolesnice su: biološka dob, menopauzalni status,

izbor pacijenta, komorbiditeti i performans status, socio-ekonomske i psihološke čimbenike te dostupnost terapije.

Endokrina terapija je terapija izbora u bolesnica s hormon-receptor pozitivnim tumorom (luminalni karcinom dojke bez obzira na HER2 status), osim u slučajevima hormonske rezistencije ili izrazito progresivne bolesti/odnosno tzv. visceralne krize/.

Raspoloživa endokrina terapija navedena je u sljedećoj tablici :

VRSTA/TIP ENDOKRINE TERAPIJE

selektivni estrogen receptor modulatori	tamoksifen
estrogen receptor deregulatori	fulvestrant
LHRH analozi	goserelin
treća generacija inhibitora aromataze	
nesteroidni	anastrozol, letrozol
steroidni	eksemestan
progestini	medroksiprogesteron acetat
	megostrol acetat
ostalo	estrogeni, anabolički steroidi

- Osim u premenopauzalnih bolesnica gdje se koristi kombinacija supresije ovarija / OS/ ili ablacije ovarija /OA/ i hormonske terapije /inhibitori aromataze, fulvestrant i tamoksifen/ ne preporuča se kombinirana endokrina terapija. Konkomitantna kemo-endokrina terapija ne preporuča se izvan kliničkih studija.
- U slučajevima ER+ i HER2+ tumora endokrina terapija se može kombinirati s antiHER2 terapijom.
- U **premenopauzi** primjenjuje se supresija ovarija OS/ablacija ovarija OA + hormonska terapija (inhibitori aromataze, fulvestrant i tamoksifen). Liječenje se zatim provodi po istim principima kao u postmenopauzi.
- U **postmenopauzi** terapija izbora prve linije su inhibitori aromataze (ako je od završetka adjuvantne terapije IA prošlo više od 12 mjeseci). Zbog rizika mogućeg djelovanja na kosti proporuča se istodobno uzimati kalcij i vitamin D. Druga i više linije hormonske terapije mogu uključivati tamoksifen, IA, fulvestrant, gestagene. Nema konačne preporuke za redoslijed i izbor terapijskih linija u liječenju hormonski ovisnih tumora.
- Kombinacija CD4/6 inhibitora i hormonske terapije u prvoj (s inhibitorima aromataze) i drugoj liniji liječenja (fulvestrantom) novi je oblik terapije u hormonski ovisnih tumora za žene u postmenopauzi i peri odnosno premenopauzi (u kombinaciji s OA/ OS).

Anti HER-2 terapiju treba primijeniti rano u svih HER-2 pozitivnih bolesnica s metastatskim rakom dojke, u kombinaciji s kemo ili endokrinom terapijom ili kao monoterapiju. Trastuzumab i pertuzumab primjenjuju se danas u prvoj liniji liječenja HER 2 pozitivnog raka dojke u kombinaciji sa taksanima (paklitaksel, docetaksel) bez obzira na dob i na vrstu primjenjene adjuvantne terapije (osim ako je od adjuvantne terapije trastuzumabom prošlo manje od 12 mjeseci). Terapija se ordinira do progresije bolesti. U

slučaju progresije treba primijeniti drugu liniju anti-HER-2 terapije. U drugoj terapijskoj liniji standard liječenja je danas T-DM1. U slučaju progresije preporuča se primjena trastuzumaba u kombinaciji s drugim citostatikom, odnosno lapatinib. U kombinaciji s kapecitabinom može se primijeniti u HER2 pozitivnih bolesnica s presadnicama u CNS-u ili u bolesnica koje su progredirale na terapiju koja uključuje trastuzumab a prethodno su liječene antraciklinima i taksanima.

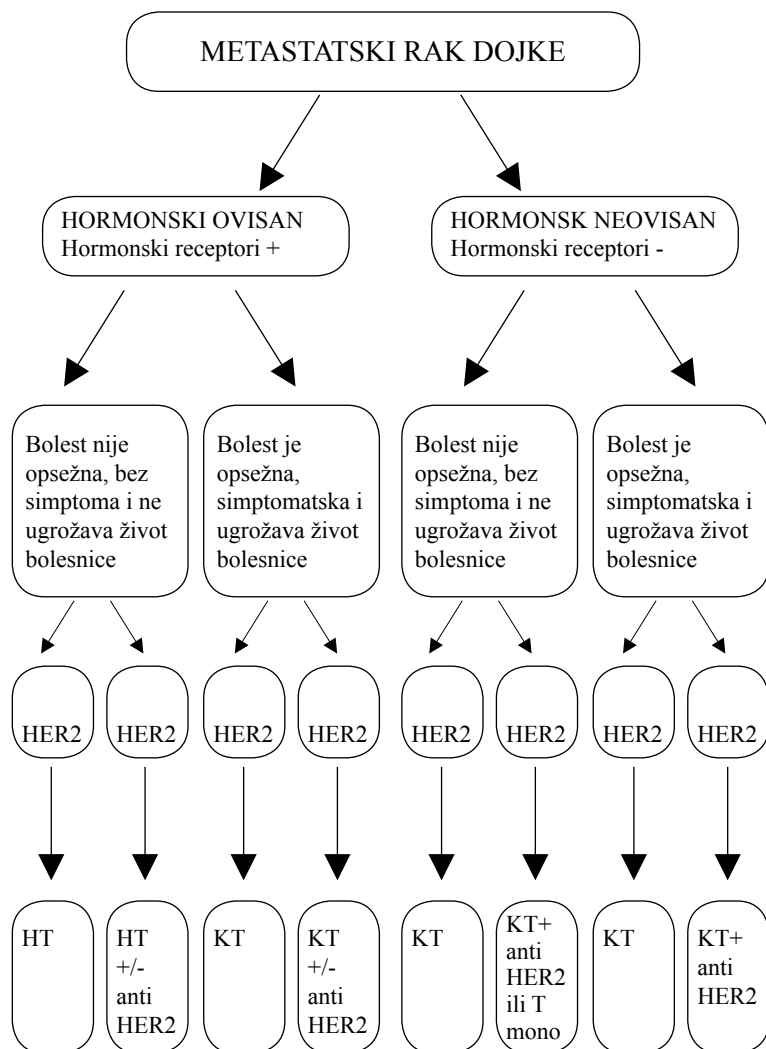
U trostruko negativnog raka dojke i progresije u bolesnica prethodno liječenih hormonskom terapijom **kemoterapija** je osnovna terapijska opcija.

Sekvencijska mono-kemoterapija je opcija u liječenju metastatskog raka dojke u odsutnosti brze kliničke progresije, po život opasnih visceralnih metastaza ili potrebe za brzom kontrolom simptoma ili bolesti. Ako ne postoje medicinske kontraindikacije kemoterapija na bazi antraciklina ili taksana, koristi se obično u prvoj liniji liječenja ako ih adjuvantno nisu primali (od provedene adjuvantne kemoterapije mora proći najmanje 12 mjeseci da bi se mogli reinducirati).

Moguće je primijeniti i kombinaciju taksana i antraciklina što dovodi do povećane stope odgovora i duljeg vremena do progresije. U bolesnika prethodno liječenih antraciklinima s ili bez taksana soli platine (npr. karboplatina) su valjana opcija. Nakon progresije na antracikline mogu se primijeniti i taksani u monoterapiji (tjedni paklitaksel i trotjedno docetaksel) ili u kombinaciji sa antimetabolitima (docetaksel/kapecitabin, paklitaksel/gemcitabin). Druge mogućnosti su primjena kapecitabina ili vinorelbina. Trajanje terapije je do progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti. U bolesnica s koštanim metastazama u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom treba primijeniti bifosfonate.

U praćenju učinka liječenja u metastatskom raku dojke potrebno je redovito praćenje subjektivnih simptoma, laboratorijskih parametara, a procjena učinka vrši se slikovnim radiološkim metodama mjerenjem ciljnih lezija svaka 2 do 3 mjeseca. Tumorski biljeg CA 15-3 može se određivati samo kao dodatni čimbenik za praćenje terapijskog odgovora.

ALGORITAM SUSTAVNOG LIJEČENJA METASTATSKOG RAKA DOJKE
 (prema Cardoso i sur.: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.2012).



KT – kemoterapija, HT- hormonska terapija, antiHER2- antiHER2 terapija, T-trastuzumab

NEINVAZIVNI - TRUDNOĆA

Preporučuje se da pacijentica kojoj je dijagnosticiran neinvazivni tumor koristi nehormonsku kontracepciju do završetka liječenja. Ako je u trenutku otkrivanja tumora pacijentica već trudna, kirurško liječenje može se izvesti u bilo kojoj fazi trudnoće, iako su rizici vjerojatno nešto manji u drugom i trećem trimestru. Radioterapija se ne preporučuje, ali se može obaviti odmah nakon porođaja. Smatra se da u trudnoći koja nastupi nakon završetka liječenja rizici nisu povišeni u odnosu na prirodne bazične rizike trudnoće i rizik od teratogenosti.

INVAZIVNI - TRUDNOĆA

Rak dojke u trudnica: dijagnostika i staging kao i u drugih tumora dojke s naglaskom na UZV dojke. Posebno je važno multidisciplinarno donošenje odluka vezano za održanje ili prekid trudnoće i za svaki pojedini korak u liječenju. Najčešće se liječi modificiranom radikalnom mastektomijom. Poštedni zahvati dolaze u obzir ako se obzirom na stadij bolesti RT može odgoditi za puerperij. Sentinel biopsija s radioaktivnim farmakom je kontraindicirana. Savjetuje se kemoterapija na bazi antraciklina ili alkilirajućih agenasa. Kemoterapija se nikako ne smije davati unutar prvog tromjesečja trudnoće. Zračenje se može provesti postpartalno ili iznimno, na zahtjev tima za dojku, u zadnjem trimestru trudnoće. Hormonska terapija i trastuzumab su apsolutno kontraindicirani u trudnoći.

Rak dojke u muškaraca liječi SE kao i u postmenopausalnih žena s tom razlikom da učinkovitost AI ovdje nije dokazana.

Procjena rizika povrata bolesti u 10 godina (%)

Niski rizik	Negativni limfni čvorovi i prisutna sva navedena obilježja:	Procjena rizika povrata bolesti u 10 godina (%)
	pT≤2 cm gradus I bez perivaskularne invazije ER i PR pozitivni HER 2 negativan tumor Dob ≥ 35 godina	<10%
Umjereni rizik	Negativni limfni čvorovi i prisutan barem 1 od slijedećih obilježja:	10-50%
	pT>2 cm gradus II-III prisutna perivaskularna invazija ER i PR negativni HER 2 pozitivni tumori Dob<35 godina Pozitivni limfni čvorovi (1-3) i ER i/ili PR pozitivni i HER 2 negativni tumor	
Visoki rizik	Pozitivni limfni čvorovi (1-3) i	
	ER i PR negativni HER 2 pozitivni 4 i više pozitivnih limfnih čvorova	>50%

NEINVAZIVNI RAK DOJKE

Praćenje bolesnica nakon liječenja neinvazivnog raka dojke ima za cilj pravodobno otkrivanje ranih komplikacija liječenja, povrata bolesti na mjestu liječenog tumora, razvoja novog invazivnog raka u istoj ili suprotnoj dojci i evaluaciju ev. rekonstruirane dojke.

Postupak praćenja nakon liječenja neinvazivnog raka dojke:

- klinički pregled dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova 1x godišnje,
- prva MMG dojke 6 mjeseci nakon završetka liječenja, zatim redovite MMG dojki svakih 12 mjeseci,
- UZV dojki i regionalne limfne drenaže, svakih 6 mjeseci ili prema procjeni radiologa,
- u slučaju sumnje na povrat bolesti - tkivna dijagnostika (FNA ili biopsija širokom iglom),
- ostale slikovne metode, MR dojki samo ciljano u slučaju kliničke indikacije multidisciplinarnog tima, prema procjeni radiologa.

INVAZIVNI RAK DOJKE:

Nakon adjuvantnog liječenja glavna svrha praćenja je otkrivanje povrata bolesti (ev. lokalnog recidiva, tumora kontralateralne dojke, diseminacije) kao i praćenje nuspojava liječenja:

- klinički pregled svakih 4 - 6 mjeseci tijekom prvih 5 godina, zatim 1 x godišnje,
- MMG 1 x god., UZV dojki 2 x god., MR dojki prema procjeni radiologa,
- ginekološki pregledi 1x godišnje, bolesnice koje uzimaju tamoksifen ginekološki pregled uz TVCD 1-2 x god.,
- bolesnice koje uzimaju inhibitore aromataze (AI) i LHRH (engl. *luteinizing-hormone-releasing hormone*) agoniste: denzitometrija svake 2 godine,
- RTG/CT pluća, UZV/CT abdomena, scintigrafija skeleta isključivo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza, sumnje na diseminaciju,
- bolesnice koje se liječe trastuzumabom (*Herceptin*®), tijekom liječenja UZV srca s LEVF svaka 3 mjeseca,
- laboratorijski nalazi (KKS i biokemijske pretrage krvi): indicirati individualizirano (ovisno o prethodnom sustavnom onkološkom liječenju, komorbiditetima, procijenjenom riziku, simptomatologiji).

DISEMINIRANA BOLEST

- evaluacija subjektivnih simptoma,
- procjena učinkovitosti terapije prema RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kriterijima: radiološke pretrage s komparativnim mjerenjem ciljnih lezija nakon svaka 3 ciklusa kemoterapijskog liječenja ili svaka 3 mjeseca u bolesnica koje se liječe hormonskom terapijom,
- određivanje tumorskog biljega CA 15-3 treba individualizirati, nikako kao jedini parametar za odluku o liječenju,
- periodična laboratorijska obrada,
- PET/CT ukoliko standardna radiološka evaluacija sa sigurnošću ne može isključiti/ potvrditi diseminaciju bolesti, prema ocjeni kliničara.

Smjernice za psihološku i psihosocijalnu podršku ženama oboljelima od raka u Timu za dojku nakon dijagnoze, tijekom liječenja, oporavka i praćenja:

- Psiholog i/ili psihijatar su članovi Tima za dojku i na raspolaganju su bolesnicama tijekom dijagnosticiranja, liječenja i praćenja.
- Bolesnici se mora omogućiti razgovor s psihologom ili psihijatrom kada to zatraži sama bolesnica ili na preporuku člana tima ili medicinske sestre tijekom bolničkog i ambulantnog liječenja.
- Svi članovi Tima za dojku koji sudjeluju u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju žena s rakom dojke moraju imati adresar i kontakte psihoonkoloških ambulanti, dnevnih bolnica za psihoonkologiju i stručnih savjetovališta za onkološke bolesnike i njihove obitelji u svojoj i u drugim zdravstvenim ustanovama.
- Savjetovalište za onkološke bolesnike i njihove obitelji pri zdravstvenoj ustanovi mora imati psihologa i psihijatra.
- Dio adresara moraju biti i stručna savjetovališta ili izvanbolnički programi za psihološku i psihosocijalnu podršku organizirani u zajednici u sastavu organizacija civilnog društva.
- Na odjelima, klinikama, zavodima i dr. gdje se liječe bolesnice treba biti na vidnom mjestu, dostupno bolesnicama, popis kontakata i adresa stručnih savjetovališta za onkološke pacijente u zdravstvenim ustanovama i zajednici.
- Članovi Tima za dojku trebaju u bilo kojem trenutku od dijagnoze, tijekom liječenja, oporavka i praćenja bolesnici u potrebi predložiti javljanje psihologu.
- Psiholog će napraviti inicijalnu intervenciju i procjenu potreba bolesnice, psihoedukaciju, savjetovanje i prema potrebi provesti psihološku dijagnostiku te preporučiti intervenciju psihijatra.
- Prema potrebama bolesnice nastaviti će se provoditi kontinuirana intervencija, psihološki i psihosocijalni tretman koji uključuje individualnu ili/i skupnu psihoterapiju, skupine za podršku, tjelesnu aktivnost, savjetovanje o prehrani, tehnike relaksacije i sl. Aktivnosti.

U tretmanu psihologa ili psihijatra, osim bolesnice mogu sudjelovati i članovi obitelji.

Poželjno je voditi evidenciju podataka o bolesnicama koje ulaze u psihološki tretman, bilježiti intervencije i rezultate tretmana te se međusobno povezivati na stručnim temeljima radi unaprjeđenja tretmana i provedbe istraživanja.

14. POPIS NAJČEŠĆE KORIŠTENIH KRATICA:

ACR – The American College of Radiology	HER-2 - Human Epidermal growth factor Receptor 2
ADH – atipična duktalna hiperplazija	ITC – Isolated Tumor Cells
AJCC – The American Joint Committee on Cancer	LCIS – Lobular Carcinoma in Situ
ALH – atipična lobularna hiperplazija	LIN - Lobular Intraepithelial Neoplasia
BAPS – The British Association of Plastic Surgeons	MMG – mamografija
BASO – The British Association of Surgical Oncology	MR – magnetska rezonanca
BCS - Breast-Conserving Surgery	MRI - Magnetic Resonance Imaging
BD - Blue dye	NCCN – The National Comprehensive Cancer Network
BIRADS - Breast Imaging Reporting and Data System	NST – No Special Type
BRCA gen - (Breast Cancer Gene)	PET - Positron Emission Tomography
CB – Core Needle Biopsy (biopsija širokom iglom)	PR – Progesterone
CCP – Ciljana citološka punkcija = FNAC=FNAB (Fine Needle Aspiration (Cytology/Biopsy))	RC – Radiocoloid
CT - Computed Tomography	RCR - The Royal College of Radiologists
CTSS – The Cancer and Cancer Treatment-related Symptom Scale	SLNB – Sentinel Lymph Node Biopsy
DCIS – Ductal Carcinoma in Situ	SNSM – Skin and Nipple-areola Complex Sparing Mastectomy
EANM - the European Association of Nuclear Medicine	SPECT - Single-photon emission computed tomography
EIO – European Institute of Oncology	TVCB – transvaginalni Collor Doppler
ER – Estrogen	TVUZV – transvaginalni ultrazvuk
FA – Fibroadenoma	UICC - Union for International Cancer Control
	UZV – ultrazvuk
	VABB - Vacuum-Assisted Breast Biopsy

15. LITERATURA:

- St.Gallen 2017: (Official Aug 2017)
- ACOSOG Z-11 (“the American College of Surgeons Oncology Group”):
- Cardoso F, Senkus E, Costa A i sur. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer /ABC 4/. Ann Oncol 2018;29:1634-57
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 1.2018 NCCN.org
- Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP i sur. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St.Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol 2017;28:1700-12
- Carlson RW. NCCN breast cancer clinical practice guidelines in oncology: an update. J Natl Compr Canc Netw 2003;1 Suppl 1:S61-3.
- Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, Farrar WB, Fleming I, Garber JE, Harris RE. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(10):1060-96.
- Greenup R, Buchanan A, Lorzio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, King R, McLennan J, Crawford B, Kelly Marcom P, Shelley Hwang E. Prevalence of BRCA Mutations Among Women with Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in a Genetic Counseling Cohort. Ann Surg Oncol. 2013 Aug 22. [Epub ahead of print]
- Kuo YL, Chen WC, Yao WJ, Cheng L, Hsu HP, Lai HW, Kuo SJ, Chen DR, Chang TW. Validation of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison. Int J Surg 2013; 11(7):538-43
- Garcia-Etienne CA, Cody III HS 3rd, Disa JJ, Cordeiro P, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. Breast J 2009;15(4):440-9
- Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. J Clin Oncol 2004; 22(12):2303-12.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011., Panel members. Ann Oncol 2011;22(8):1736-47
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013.; Panel members. Ann Oncol 2013, Aug 4
- Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). Breast 2012; 21(5):678-81
- Milan. De Lorenzi F, Rietjens M, Soresina M, Rossetto F, Bosco R, Vento AR,

- Monti S, Petit JY. Immediate breast reconstruction in the elderly: can it be considered an integral step of breast cancer treatment? The experience of the European Institute of Oncology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(3):511-5
- Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. John Buscombe & Giovanni Paganelli & Zeynep E. Burak & Wendy Waddington Jean Maublant & Enrique Prats & Holger Palmedo & Orazio Schillaci & Lorenzo Maffioli & M. Lassmann & Carlo Chiesa & Emilio Bombardieri & Arturo Chiti & On behalf of the European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee and Dosimetry Committee
Published online: 18 October 2007 # EANM 2007
 - The Sentinel Node Procedure in Breast Cancer: Nuclear Medicine as the Starting Point :
 - Elif Hindie1, David Groheux, Isabelle Brenot-Rossi, Domenico Rubello, Jean-Luc Moretti†, and Marc Espie ; Nuclear Medicine, Saint-Louis Hospital, University of Paris VII, Paris, France; Nuclear Medicine, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; Nuclear Medicine–PET Unit, S. Maria della Misericordia Hospital, Insituto Oncologico Veneto, Rovigo, Italy; Medical Oncology, Breast Diseases Unit, Saint-Louis Hospital, Paris, France - *J Nucl Med* 2011; 52:405–14
 - BNMS Procedure Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localisation in Breast Carcinoma
 - A. Goyal1 , R. G. Newcombe2 and R. E. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. Mansel1 on behalf of the Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group ; Departments of 1 Surgery and 2 Epidemiology, Statistics and Public Health, Cardiff University, Cardiff, UK Correspondence to: Professor R. E. Mansel, Department of Surgery, Wales College of Medicine, Cardiff University, Cardiff CF14 4XN, UK
 - Different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. Manuel Garcia-Manero, Begona Olartecoechea, Pedro Royo - Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universitaria de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain Breast Unit, Clínica Universitaria de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain ; Article history: Received 12 May 2009 Received in revised form 26 May 2010 Accepted 25 June 2010
 - Clinical Breast Lymphoscintigraphy: Optimal Techniques for Performing Studies, Image Atlas, and Analysis of Images1 : Borys R. Krynyckyi, MD, Chun K. Kim, MD, Martin R. Goyenechea, MD, Peggy T. Chan, MD, Zhuang-Yu Zhang, PhD, Josef Machac, MD : - *RadioGraphics* 2004; 24:121–145 • Published online 10.1148/rg.241025713
 - Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer : Anees B. Chagpar, MD, MSc,a Robert C. Martin, MD, Charles R. Scoggins, MD, David J. Carlson, MD, Alison L. Laidley, MD, Souzan E. El-Eid, MD,d Terre Q. McGlothlin, MD, Robert D. Noyes, MD, Phillip B. Ley, MD, Todd M. Tuttle, MD, and Kelly M. McMasters, MD, PhD, (For the: University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study), Louisville, KY, Evansville, Ind, Dallas, Tex, Kingston, NY, Salt Lake City, Utah, Jackson, Miss, and Minneapolis, Minn

- Lymphoscintigraphy and Radiopharmaceutical Safety : Daniel Worsley, MD
Division of Nuclear Medicine Vancouver General Hospital
- Sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: Trust the radiolabeled colloid method and avoid unnecessary procedures : S.M. Schmid, M.E. Myrick, F. Forrer, E.C. Obermann, C.T. Viehl, C. Rochlitz, - University Hospital Basel (UHB), Department of Gynecology and Obstetrics, Spitalstrasse 21, CH-4031 Basel, Switzerland , UHB, Breast Centre, Spitalstrasse 21, CH-4031 Basel, Switzerland , UHB, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland , UHB, Institute of Pathology, Schenbeinstrasse 40, CH-4031 Basel, Switzerland , UHB, Department of Surgery, Spitalstrasse 21, CH-4031 Basel, Switzerland , UHB, Department of Oncology, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland , Accepted 20 December 2010
- Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer - The "Optimal Technique" Systems not individual : Greg McKinnon MD FRCSC
- Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer: Gang Cheng & Stephanie Kurita & Drew A. Torigian & Abass Alavi Received: 28 April 2010 / Accepted: 18 July 2010 / Published online: 11 August 2010
- Allen A. The meaning of the breast cancer follow-up experience for the women who attend. *Europ J Oncol Nursing* 2002;6:155-61.
- Bertero C, Chamberlain Wilmoth M. Breast cancer diagnosis and its treatment affecting the self: a meta-synthesis. *Cancer Nursing* 2007;30:194-202.
- Bleiker EM, Pouwer F, van der Ploeg HM, Leer JM, Ader HJ. Psychological distress two years after diagnosis of breast cancer: frequency and prediction. *Pat Educ Counsel* 2000;40:209-17.
- Bonevski B, Sanson-Fisher R, Girgis A, Burton L, Cook P, Boyes A. Evaluation of an instrument to assess the needs of patients with cancer. *Cancer* 2000;8:217-25.
- Hathaway SR, McKinley JC. MMPI-2 priručnik. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2000.
- Helgeson VS, Snyder P, Seltman H. Psychological and physical adjustment to breast cancer over 4 years: identifying distinct trajectories of change. *Health Psychol* 2004;23:3-15.
- Hunter MS, Grunfeld EA, Mittal S, Sikka P, Ramirez AJ, Fentiman I et al. Menopausal symptoms in women with breast cancer: prevalence and treatment preferences. *Psycho-Oncology* 2004; 31:769-78
- Janz NK, Mujahid M, Chung LK, Lantz PM, Hawley ST, Morrow M et al. Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *J Wom Health* 2007;16:1348-61.
- Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, Fleishman SB, Zabora J, Baker F, Holland JC. Screening for Psychologic Distress in Ambulatory Cancer Patients: A Multicenter Evaluation of the Distress Thermometer. *Cancer* 2005; 103(7):1494-502.
- Landmark BT, Bohler A, Loberg K, Wahl AK. Women with newly diagnosed

- breast cancer and there perceptions of needs in health-care context. *J Clin Nursing* 2008;17:192-200.
- Lebel S, Rosberger Z, Edgar L, Devins GM. Predicting stress-related problems in long term breast cancer survivors. *J Psychosomat Res* 2008; 65:513-23.
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2013. Distress Management. www.nccn.org.
 - Plutchik R, Kellerman H. Priručnik za Plutchik indeks emocija, Jastrebarsko: Naklada Slap, 2000.
 - Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Intervju (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Intervju. *J Clin Psychiatry* 1998;59(20):22-3.
 - Schmid-Buchi S, Dassen T, Halfens RJ. Die Erfahrung an brustkrebs zu erkranken, und wie die betroffenen Frauen ihr leben wieder unter Kontrolle bringen. *Pflege* 2005; 18: 345-52.
 - Schmid-Buchi S, Halfens RJG, Muller M, Dasen T, van der Borne B. Factors associated with supportive care needs of patients under treatment for breast cancer. 2012; XX: 1-8.
 - Silver JK. Rehabilitation in women with breast cancer. *Physic Med Rehabil Clin North America*. 2007;18:521-37.
 - Sprangers MAG, Groenvold M, Arraras JI, et al.. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Breast Cancer Specific Quality of Life Questionnaire Module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996;14:2756-8.
 - Wen K, Gustafson D. Need assessment for cancer patients and their families. 2004. Health quality of life outcomes. 2004;2:2-12.
 - Wengstrom Y, Haggmark C, Strander H, Forsberg C. Perceived symptoms and quality of life in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Europ J Oncol Nurs* 2000;4:78-88.
 - WHOQOL-BREF. Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment –field trial version. Geneva: World Health Organization; 1996.
 - Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the breast. 4. izd. Lyon: IARC;2012.
 - Edge SB, Byrd DR, Compton CC i sur. American Joint Committ on Cancer (AJCC): Cancer staging manual. 7. izd. New York: Springer; 2010.
 - Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG i sur. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of clinical Oncology/College of American Pathologist Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;21:3997-4013.
 - Šeparović R, Ban M, Silovska T i sur. Kliničke upute Hrvatskog onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. *Liječ Vjesn* 2015; 137:143-7.

