



Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju



Pokroviteljstvo: Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske

Kliničke smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke

Tim za dojku - KB "Dubrava", Zagreb



Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju



Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Urednici:

Prim. dr. sc. Zlatko Vlajčić, dr. med.
Prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET



KLINIČKE SMJERNICE ZA ONKOPLASTIČNO LIJEČENJE RAKA DOJKE

Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju

Tim za dojku, KB "Dubrava", Zagreb

Urednici:

Prim. dr. sc. Zlatko Vlajčić, dr. med.

Prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med.

Prim. dr. sc. Zlatko Vlačić, dr. med., Prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med. (urednici)
/KLINIČKE SMJERNICE ZA ONKOPLASTIČNO LIJEČENJE RAKA DOJKE

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.mag.knjižnič.

Slog i prijelom:

"NEX-PRESS" Obrt za grafičke usluge, Dubrava 215, Zagreb

Naklada: 500 primjeraka

Tisak: "NEX-PRESS" Obrt za grafičke usluge

Zagreb, rujan 2013.

KLINIČKE SMJERNICE ZA ONKOPLASTIČNO LIJEČENJE RAKA DOJKE



CIP zapis dostupan u računalnom katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu
pod brojem 851889

VLAJČIĆ, Zlatko
STANEC, Zdenko
Kliničke smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke
Tim za dojku - KB "Dubrava", Zagreb
Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku
kirurgiju
ISBN 978-953-7959-03-6

Zaključci II stručno-znanstvenog simpozija: Onkoplastika dojke, Tim za dojku

održanog 14. prosinca 2012. godine, u KB "Dubrava", Zagreb

Tema: Usuglašavanje kliničkih smjernica za multidisciplinarno liječenje raka dojke

GLAVNI UREDNICI:

- Prim.dr.sc. Zlatko Vlajčić, 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:

- Dr.sc. Krešimir Martić, dr.med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB"Dubrava", Zagreb
- Prof.dr.sc. Rado Žic, dr.med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB"Dubrava", Zagreb
- Doc.dr.sc. Srećko Budi, dr.med., Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, KB"Dubrava", Zagreb

SUDIONICI:

- Doc.dr.sc. Ariana. Znaor, dr.med.-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
- Doc.dr.sc. Gordana Ivanac, dr.med., Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB"Dubrava", Zagreb
- Prof.dr.sc. Ivan Drinković, dr.med., Predsjednik hrvatskog senološkog društva, Poliklinika "Drinković"
- Dr.sc. Koraljka Gjadrov-Kuveždić, dr.med., Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb
- Sunčica Ries, dr.med., Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb
- 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. Smiljka Lambaša, dr.med., Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB"Dubrava", Zagreb
- Prim.dr.sc. Čedna Tomasović-Lončarić, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KB"Dubrava", 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. Uroš Ahčan, dr.med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklane, Univerzitetni klinični center, Ljubljana, Slovenia
- Prof.dr.sc. Mladen Stanec, dr.med., Klinika za tumore, KBC"Sestre Milosrdnice", Zagreb
- Prim.dr.sc. Paula Podolski, dr.med., Klinika za onkologiju, KBC Zagreb
- Martina Bašić Koretić, 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, psih., dopredsjednica Udruge "SVE za NJU", voditeljica Centra za psihološku pomoć
- Dr.sc. Ivan Milas, dr.med., Klinika za tumore, KBC"Sestre Milosrdnice", Zagreb

SADRŽAJ

1. EPIDEMIOLOGIJA.....	10
2. PREVENTIVNI PREGLEDI.....	11
3. SLIKOVNA RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA.....	13
4. INVAZIVNE METODE DIJAGNOSTIKE (preoperativna tkivna dijagnostika).....	15
5. NUKLEARNA MEDICINA.....	17
-indikacije za PET-CT	
-smjernice za limfoscintigrafiju čvora čuvara kod karcinoma dojke	
6. PATOLOGIJA.....	20
-molekularna podjela.....	21
7. PSIHIJARIJA (psihijatrijski protokol).....	22
8. ONKOPLASTIČNA KIRURGIJA RAKA DOJKE.....	25
9. EVAKUACIJA AKSILE.....	28
10. ONKOLOGIJA I RADIOTERAPIJA	29
A. Sustavna terapija.....	29
B. Kliničke smjernice za radioterapijsko liječenje raka dojke.....	34
C. Liječenje metastatskog raka dojke.....	38
11. POSEBNI OBLICI RAKA DOJKE.....	41
Procjena rizika povrata bolesti.....	42
12. PRAĆENJE.....	43
13. PSIHOLOGIJA (psihološka potpora).....	44
14. POPIS NAJČEŠĆE KORIŠTENIH KRATICA.....	45
15. LITERATURA.....	46

UVOD

Prošlo je 13 godina od prvog izvješća prof. Staneca o poštedi mamila-areola kompleksa kod mastektomije s poštedom kože na prvom milanskom skupu o raku dojke 1999. godine¹.

Tada je dočekan sa skepsom kao "prehrabar i preinovativan" pristup, poglavito s onkološkog stajališta. Prošlo je također 9 godina od našeg zadnjeg skupa u svezi s problematikom raka dojke održanog 09. svibnja 2003. godine u KB "Dubrava", Zagreb na kojemu je zagovaran onkoplastični i multidisciplinarni koncept liječenja raka dojke u okviru tima za dojku. Danas je to europski i svjetski standard.

Stoga smo odlučili ponovno organizirati stručno-znanstveni skup na temu "Onkoplastika dojke-Tim za dojku" radi usuglašavanja kliničkih smjernica za multidisciplinarno liječenje raka dojke.

Temeljem prezentiranih protokola i stavova NCCN Breast Cancer Guidelines 2012 (The National Comprehensive Cancer Network), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center NY, MD Anderson Cancer center Houston, St.Gallen 2011/ 2013, Europski onkološki institut u Milanu (EIO, Milano), UKC Ljubljana, KBC Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatskog senološkog društva-hrvatski konsenzus-Šibenik 2012, KBC "Sestre Milosrdnice" i KB "Dubrava" te Centra za psihološku pomoć Udruge "Sve za NJU", uključujući diskusije i zaključke panela Simpozija, radna skupina (glavni urednici i urednički odbor) je izradila prijedlog stavova i smjernica koje smo poslali na reviziju sudionicima simpozija.

Konačna inačica je sažeta u ovim smjernicama. Ovo nisu definitivni stavovi i iste planiramo osvježavati i revidirati u određenim vremenskim razmacima.

Zahvaljujemo svim sudionicima simpozija na uloženom trudu i radu.

Do slijedećeg skupa,

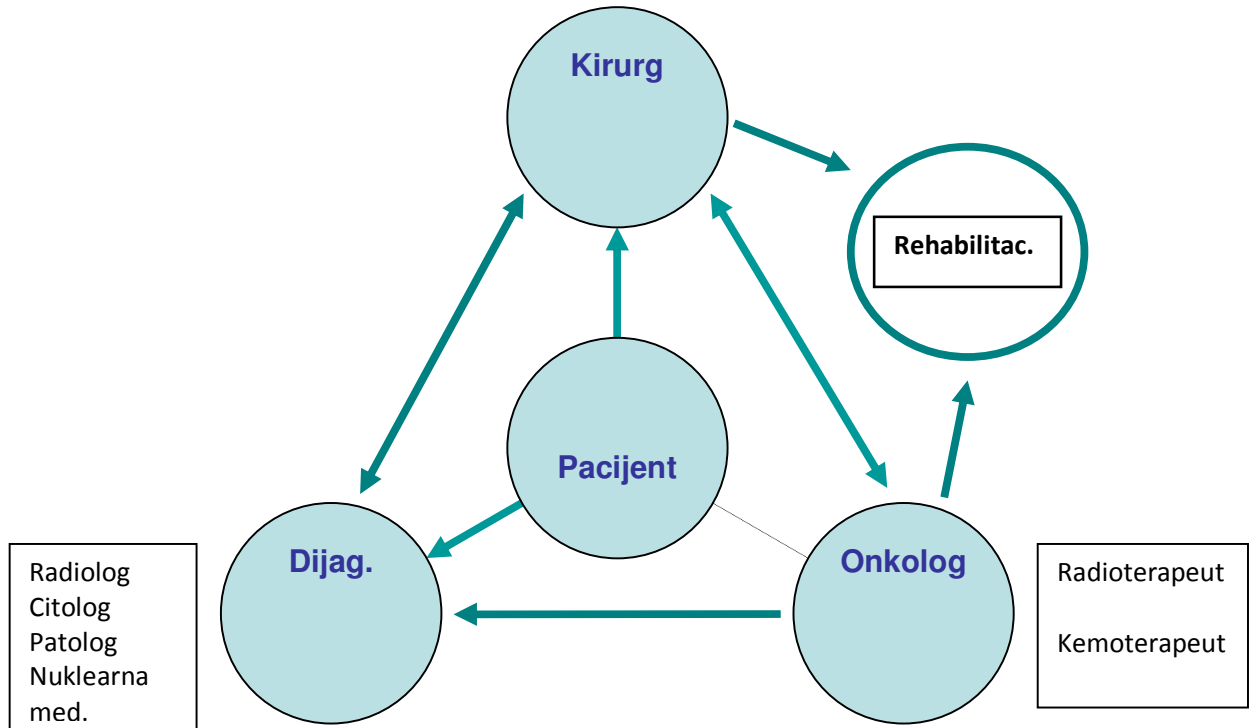
S poštovanjem,

Prim.dr.sc. Zlatko Vlajčić, dr.med.

¹ Stanec Z, Stanec S, Zic R, et al. An alternative method for treating T1 and T2 breast cancer: skin sparing mastectomy with nipple preservation. Presentation at the 1st Milan Breast Cancer, June 17-19, 1999, organized by European Institute of Oncology and the European School of Oncology

Multidisciplinarni Tim za dojku čine:

- **dijagnostički tim:** radiolog, citolog, patolog i spec.nuklearne medicine,
- **terapijski tim:** kirurg i onkolog,
- **rehabilitacijski tim:** fizijatar, psihijatar i psiholog.



1.-EPIDEMIOLOGIJA (A.Znaor)

Rak dojke najčešće je sijelo raka žena u 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 obolijeva godišnje 421 000 žena (29% novooboljelih žena). U RH su 2010. God. od raka dojke oboljele 2492 žene (26% od ukupno novooboljelih žena), a umrle 983 žene (17% od ukupno umrlih žena). U razdoblju 2009-2010. godina 34% slučajeva raka dojke bilo je otkriveno u lokaliziranom stadiju, 34% u stadiju regionalnih metastaza, a 6% u stadiju udaljenih metastaza. Za ostatak stadij nije bio poznat. Najviša incidencija bila je u Zadarskoj, a najniža u Krapinsko-zagorskoj županiji.

U svim zemljama svijeta incidencija je bila u porastu do početka 2000-ih, 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 skrininga i napretku terapije. U Hrvatskoj u razdoblju 1988-2008. god. bilježimo porast incidencije od 2,6% godišnje, uz stabilan trend mortaliteta. Pad mortaliteta u navedenom razdoblju opažen je samo u dobnim skupinama mlađim od 50 godina. Obzirom da se u Hrvatskoj od kraja 2006. godine provodi nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“, očekuje se promjena trenda mortaliteta u ciljnoj skupini programa.

- *Registar za rak, Hrvatski zavod za javno zdravstvo*
- *Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.*

2.- PREVENTIVNI PREGLEDI: (Z.Vlajčić, R.Žic, S.Budi, K.Martić, Z.Stanec)

I Visoki rizik (RR>4,0)

- dva srodnika u prvom obiteljskom koljenu ili ako je 1 srodnik obolio prije 50 godine ili ima bilateralni rak dojke
- ADH ili ALH
- rak dojke u osobnoj anamnezi

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

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

III Niski rizik (RR<2,0)

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

I+II

Samopregled jednom mjesečno

Klinički i UZV pregled/6 mj.

Prva MMG s 40 godina, odnosno 10 godina prije nego što je majka oboljela od raka dojke, ali ne prije 30. godine; MMG jednom godišnje.

III

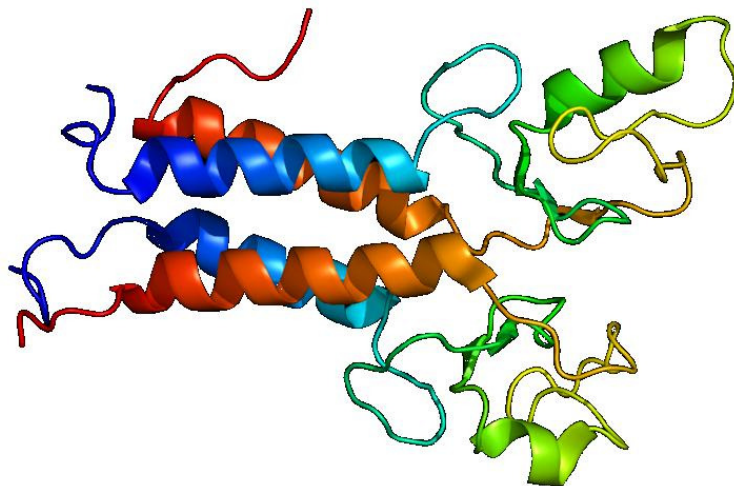
Samopregled jednom mjesečno

Klinički i UZV pregled/ 12 mj.

Prva MMG s 40 g.; MMG jednom u 2 godine/nakon 50. godine jednom godišnje

Obiteljski rak dojke i/ili ovarija

- mutacija gena BRCA 1 i/ili 2
- 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. jednom godišnje
- prevencija tamoksifenom
- *Obostrano profilaktička mastektomija (opcija)*

BRCA-1

3.-SLIKOVNA RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA (B.Brkljačić, I.Drinković, G.Ivanac)

Smjernice za dijagnostiku karcinoma dojke

(The Royal College of Radiologists-RCR Imaging Referral Guidelines 2012)

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

1. **Za dijagnozu karcinoma dojke** (točke B08-B16) indicirana je mamografija i ultrazvuk, s tim da se navodi 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 se navodi kao specijalizirana pretraga koja je korisna kao „problem-solving tool“ kada je druga procjena neodređena ali nije zamjena za biopsiju. Izričito se navodi da je scintimamografija kontraindicirana!

2. **Za lokoregionalni staging karcinoma dojke** (točka B10) 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 dojku.

3. **Za „staging“ karcinoma dojke kod klinički suspektnih udaljenih metastaza** (točka B11) 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. Napominje se da se „whole-body“ MRI i PET-CT mogu upotrijebiti za „problem-solving“, samo u posebnim okolnostima.

4. **Praćenje raka dojke “Breast cancer follow-up“** (točka B12) 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 preoperacijski 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 djelotvornosti neoadjuvantne kemoterapije (kontrola prije op. zahvata)
7. High-risk screening prema točno definiranim indikacijama (*The American College of Radiology-ACR*).

- 4.- INVAZIVNE METODE DIJAGNOSTIKE (preoperativna tkivna dijagnostika) (B.Brkljačić, G.Ivanac, K. Gjadrov-Kuveždić, T. Štoos-Veić, S.Ries)

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. Vakumsku biopsiju (Vacuum Assisted Breast Biopsy-VABB)

Objekte 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.

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 fibroadenom (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 biopsirati. 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 tvorbu 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: Uz svaki UZV pregled rutinski kod tvorbi u dojka radi i sonoelastografiju. Male, nepalpabilne lezije (<1cm) koje su otkrivene slikovnim metodama, a suspektne na karcinom, pri tkivnoj dijagnostici preporuča se preoperacijski lokalizirati/markirati.

INDIKACIJE ZA BIOPSIJU ŠIROKOM IGLOM (CB)

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

- jasnih fibroadenoma (citološki nalaz sa sukladnim slikovnim nalazom je dovoljan)
- lezija kod kojih se planira mastektomija a postoji sukladan slikovni i citološki nalaz i nije potreban preoperacijski 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 bioptirati i pod nadzorom UZV.

Napomene:

Jednostavne ciste se ne punktiraju, niti bioptiraju, osim ako se žele isprazniti.

Koristiti "second look" UZV nakon novootkrivenih lezija na MRI, dalje postupak ovisno o nalazu na UZV.

Sve nepalpabilne lezije mogu se s kirurgije uputiti na preoperacijsku lokalizaciju pod nadzorom slikovnih metoda.

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*

5.-NUKLEARNA MEDICINA (A.Balenović)

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 klinički 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), Breast Cancer, Version 2.2013. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

SMJERNICE ZA LIMFOSCINTIGRAFIJU ČVORA ČUVARA KOD KARCINOMA DOJKE (D.Kuster)

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 upotrijebiti 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 dosada upotrebljavani 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. Negativan 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 spram 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 popodnevnim satima, a operacija ujutro drugog dana – poželjno je neposredno prije operacije napraviti još jednu seriju odgođenih snimanja.

OBILJEŽAVANJE 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.

6.-PATOLOGIJA: (S.Lambaša, Č.Tomasović-Lončarić)

U cijelosti se predlaže prihvaćanje:

- WHO klasifikacija tumora dojke 2012.,
- protokola 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 se više ne spominje trostupanjsko stupnjevanje 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 dojkju).

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

Intraoperacijska biopsija "frozen section" za objektivizaciju resekcijjskih rubova odnosno u situacijama kada ne postoji tehnička mogućnost za CCP i biopsiju širokom iglom.

MOLEKULARNA PODJELA (St.Gallen 2011) (J. Jakić-Razumović):

1. **Luminal A:** ER i/ili PR pozitivan, HER-2 negativan, Ki-67 <14%
2. **Luminal B (HER-2 negativan):** ER i/ili PR pozitivan, HER-2 negativan, Ki-67 visok
3. **Luminal B (HER-2 pozitivan):** ER i /ili PR pozitivan, HER-2 pozitivan, Ki-67 visok
4. **Ne luminalni HER-2 pozitivan:** ER i PR negativan, HER-2 pozitivan
5. **Trostruko negativan (duktalni):** ER, PR i HER-2 negativan

Update St.Gallen 2013 (I.Milas)

Kontraindikacije za poštednu kirurgiju dojki (BCT):

Apsolutne kontraindikacije:

- pozitivni rubovi s invazivnim karcinomom ili DCIS nakon ponovljenih resekcija.
Napomena: čisti rub bez obzira na veličinu (1mm ili više) je onkološki prihvatljiv za ¾ panelista dok za većinu ostalih je onkološki prihvatljiv rub od 1 mm.

Relativne kontraindikacije:

- za većinu panelista: izrazito mlada dob (<35g), ekstenzivne ili difuzne mikrokalcifikacije, multicentričnost (*razmak lezija >2cm*), lokacija blizu bradavice, mutacija BRCA1 i BRCA2 gena.
- za manjinu panelista relativne indikacije su i multifokalna bolest (*razmak lezija <2cm*), ekstenzivna vaskularna invazija, ekstenzivna indraduktalna komponenta
- **Nisu kontraindikacije za poštednu kirurgiju dojki (BCT):** pozitivna obiteljska anamneza i nepovoljna biologija tumora (“trostruko negativni” tumor – nema veći rizik od drugih za poštednu kirurgiju dojke)
- **Mastektomija s poštedom bradavice** je prihvatljiva pod uvjetom da rubovi prema bradavici nisu zahvaćeni.

7.-PSIHIJATRIJA: (D. Kozarić-Kovačić, A. Havelka Meštrović, T. Peraica)

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** (mehanizme 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 multifazični inventar ličnosti (MMPI-2), Plutchik test emocija (PIE), Upitnik potreba za potporu (Supportive 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) psihoedukacija - pacijentica/obitelj - motivacija za liječenje, b) savjetovanje, c) psihoterapijski suport, d) kratkotrajna psihoterapija, e) psihofarmakološko liječenje i f) koordinacija psihosocijalne pomoći

2.2. Kontinuirane intervencije

Kontinuirane intervencije su: a) dugotrajna psihoterapija: individualna, grupna, obiteljska, b) fizičke aktivnosti/vježbanja, c) suportivne skupine, d) tehnike relaksacije i e) razne aktivnosti: ples, šetnja, hobi, ...

3. RAD S MEDICINSKIM TIMOM

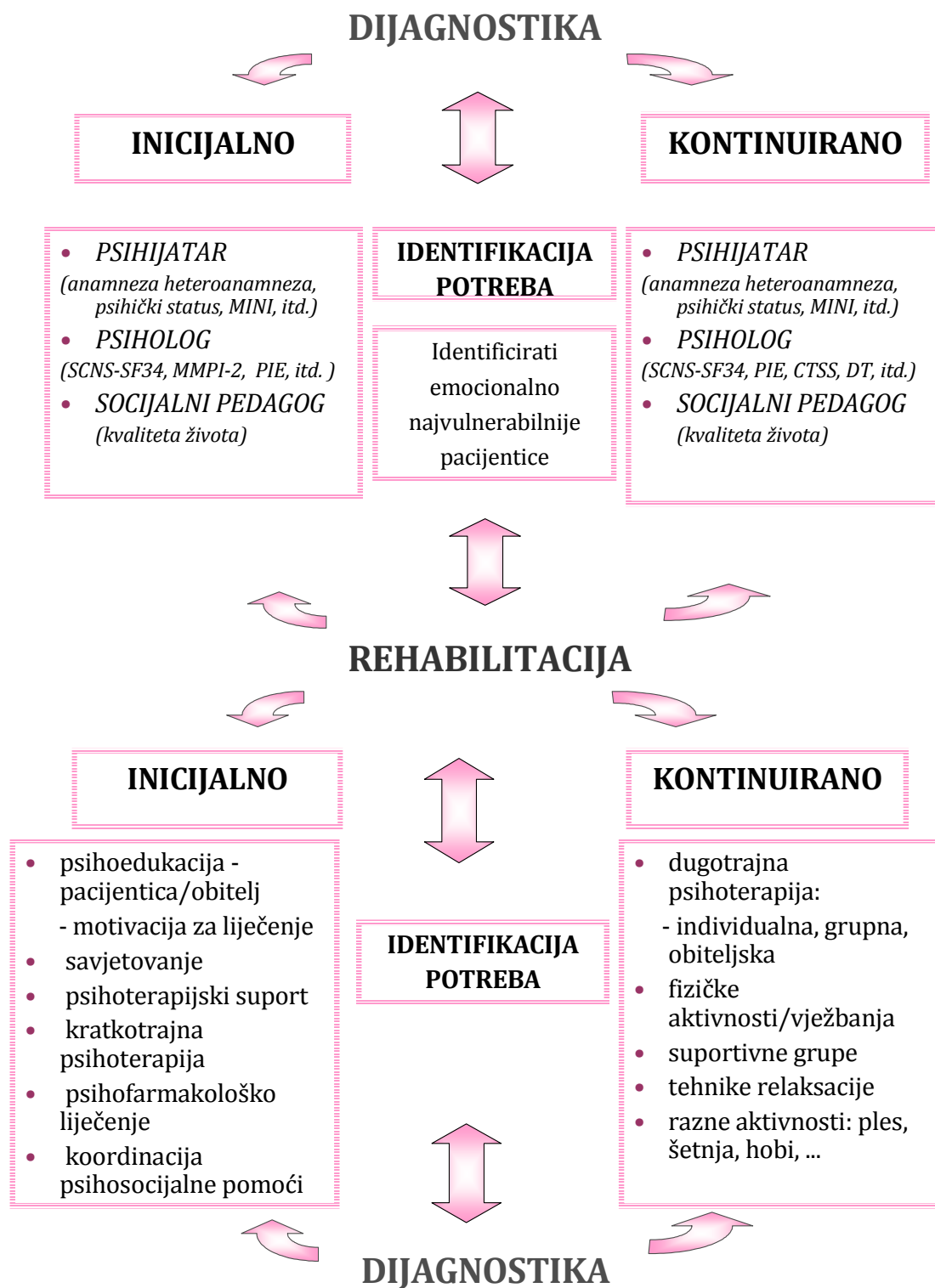
3. 1. **Edukacija** bi se odnosila na:

- osvještavanje i razumijevanje vlastitih osjećaja prema pacijentu
- razumijevanje: psiholoških reakcija, psihičkih komplikacija bolesti, 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



8.-ONKOPLASTIČNA KIRURGIJA RAKA DOJKE

(Z.Stanec, U.Ahčan, Z.Vlajčić, R.Žic, S.Budi, K.Martić):

Poštedne operacije: (tumorektomija, kvadrantektomija, segmentektomija)

Radikalne operacije: (MRM-modificirana radikalna mastektomija, SSM-„skin spearing mastectomy“, SNSM-„skin and nipple-areola complex spearing mastectomy“)

Indikacije za mastektomiju s poštedom kože i mamila areola kompleksa:

- profilaktička mastektomija (BRCA 1, 2),
- bolesnice s visoko rizičnim bolestima dojke (LCIS),
- DCIS (kad reekscizijom ne možemo postići negativni rub)
- multicentrični tumor (MR),
- T1,T2 (**odnos volumen tumora/volumena dojke**),
- 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 se mora 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:

1. kada se čisti rubovi ne mogu postići bez mastektomije,
2. bolesnice s T4 tumorom,
3. bolesnice s multiplim tumorom (MRI),
4. bolesnice s ekstenzivnim malignim mamografskim mikrokalifikacijama,
5. bolesnice s inflamatornim karcinomom.

Tehnike parcijalne rekonstrukcije nakon poštednih zahvata:

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

Autologo tkivo se uzima i transferira s udaljenog mjesta u reseksijski 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 reseksijski 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.

Tehnike 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 žele 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,
- profilaktička rizik reducirajuća mastektomija s totalnom rekonstrukcijom.

9.-EVAKUACIJA AKSILE (M.Stanec)

Indikacije za disekciju aksile:

1. klinički pozitivni l.č (dokazano CCP ili biopsija širokom iglom),
2. pozitivni SLN (*makrometastaze > 2mm*) bez obzira na broj (*izolirane tumorske stanice-ITC i mikrometastaze se za sada ne smatraju pozitivnim čvorom*). Disekcija aksile nakon pozitivnog SLN-a nije potrebna ukoliko se ide na zračenje aksile. Zračenje i disekcija smatraju se jednakopravnim metodama lokalnog liječenja aksile sa sličnim nuspojavama.,
3. načelno biopsija širokom iglom i/ili SLNB prije neoadjuvantnog liječenja (sukladno NCCN protokolu) te individualizirani postupak prema nalazu (Tim za dojku) ali se može uraditi SLNB i nakon neoadjuvantnog liječenja (*ponovno razmatranje stava nakon objave rezultata studije ACOSOG Z1071*),
4. za visokorizični i mikroinvazivni DCIS indiciran SLNB te postupak kao točka 2.

SLNB nije indiciran:

1. klinički pozitivni l.č (dokazano CCP, biopsija širokom iglom) ili udaljene metastaze,
 2. nakon prethodne ekstenzivne kirurgije (postavljanje implantata za dojku aksilarnim pristupom, redukcijske mamoplastike, ranije aksilarne kirurgije),
 3. nakon ranijeg zračenja dojke i/ili aksile (*ponovno razmatranje ovog stava nakon objave rezultata studija koje su u tijeku*),
 4. alergije na "patent blue" ili "ablumin colloid",
 5. LCIS nema potrebe za SLNB i disekcijom aksile,
 6. maligni Phyllodes tumor dojke obzirom vrsta sarkoma (hematogena diseminacija) nije indiciran SLNB i disekcija aksile.
- *Napomena:*
 - *Više se ne smatraju kontraindikacijama za SLNB: 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,*

Update St.Gallen 2013(I.Milas)

- Za disekciju aksile do sada 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.

10.-ONKOLOGIJA I RADIOTERAPIJA

A. Sustavna terapija (P.Podolski, M. Bašić Koretić)

ADJUVANTNA TERAPIJA

- izbor adjuvantne sustavne terapije ovisi o procijenjenoj koristi u odnosu na procijenjenu štetu od liječenja te je u skladu sa željama bolesnice. Zbog toga bolesnica treba biti informirana o svim mogućnostima liječenja i očekivanim nuspojavama, a u slučaju da se radi o premenopauzalnoj bolesnici koja planira rađati, preporuča se i konzultacija s ginekologom i genetičarom,
- adjuvantno sustavno liječenje mora biti individualno određeno i mora se provoditi unutar multidisciplinarnog tima,
- podvrste raka dojke i preporuke za adjuvantno sustavno liječenje prikazane su u Tablici 1. (Tablica 1. Podvrste raka dojke - molekularna podjela).
- procjena rizika za recidiv se temelji na slijedećim kliničkim i patološkim podacima (Tablica 2.):

Tablica 2. Indikacije za liječenje prema kliničko-patološkim osobinama karcinoma dojke

(St. Gallen, 2011)

Kliničko-patološki podaci	Relativne indikacije za kemoendokrinu terapiju	Relativne indikacije za samo endokrinu terapiju
ER i PR	niski	visoki
Histološki gradus	gradus 2, gradus 3	gradus 1, gradus 2
Ki-67	veći od 14%	manji od 14%
Limfni čvorovi	pozitivni (≥ 4 pozitivna l.č.)	negativni l.č.
Peritumoralna vaskularna invazija	nazočna	odsutna
pT	>5 cm	≤ 2 cm
želje bolesnice	pristaje na sve oblike liječenja	kemoterapija nije preporučljiva zbog želje bolesnice ili nuspojava

Tablica 1. Podvrste raka dojke

Rak dojke		
St. Gallen 2011 (J. Jakić-Razumović):		
Podtip	Kliničko-patološka definicija	Preporuka za liječenje
Luminal A	"Luminalni A"	Samo endokrina terapija
	ER i/ili PgR pozitivan	Citotoksična terapija moguća kod nekih s visokim rizikom (>3 pozitivna limfna čvora, G3, mlade bolesnice)
	HER2 negativan	
	Ki-67 nizak (< 14%)	
Luminal B	"Luminalni B (HER2 negativni)"	Endokrina +/- citotoksična terapija (kao i kod luminalnog A + Ki67>14%) Primjena i vrsta citotoksične terapije mogu ovisiti i o razini ekspresije endokrinih receptora, postojećem riziku i željama bolesnika.
	ER i/ili PgR pozitivan	
	HER2 negativan	
	Ki-67 visok >14%)	
Erb-B2 prekomjerna ekspresija	"Luminalni B (HER2 pozitivni)"	Citotoksična + anti-HER2 + endokrina terapija
	ER i/ili PgR pozitivan	
	Ki-67 -bilo kakav	
	HER2 prekomj.izražen ili amplificiran	
Trostruko negativni (duktalni)	"HER2 pozitivan (ne luminalni)"	Citotoksična + anti-HER2 terapija
	HER2 prekomj.izražen ili amplificiran	
	ER i PgR negativni	Citotoksična terapija
	HER2 negativan	
Posebni histološki tipovi	A. Odgovaraju na endokrinu terapiju	Endokrina terapija
	B. Ne odgovaraju na endokrinu terapiju	Citotoksična terapija (Medularni i adenoidni cistični karcinom se ne moraju liječiti adjuvantnom citotoksičnom terapijom, ako su limfni čvorovi negativni.)

ADJUVANTNA KEMOTERAPIJA

- adjuvantna kemoterapija smanjuje rizik povrata bolesti i smrti od raka dojke, osobito u bolesnica visokog rizika ,
- indicirana je najčešće u bolesnica sa metastazom u aksilarne limfne čvorove te kod visokorizičnih bolesnica bez metastaza u limfne čvorove,
- 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, 4xAC—4xT, TAC,TC,CMF),
- za visokorizične bolesnice najčešće se preporučuje kemoterapija koja sadržava antracikline(A) i taksan(T).

ADJUVANTNI TRASTUZUMAB

- indiciran je samo u HER2/neu pozitivnih tumora – HercepTest +++ /u slučaju da je HercepTest ++ treba CISH ili FISH pozitivan nalaz/ ,
- primjenjuje se u dozi 8 mg/kg za prvu aplikaciju a nakon toga 6 mg/kg za iduće aplikacije, svaka tri tjedna kroz godinu dana,
- primjenjuje se nakon provedenog primarnog liječenja (operacija, adjuvantna kemoterapija),odnosno sekvencijski ili konkomitantno s primjenom taksana i/ili zračenja.,
- kriteriji za primjenu- ECOG 0-1, EFLV (ejekciona frakcija lijevog ventrikla) >50.

ADJUVANTNA ENDOKRINA TERAPIJA

- indicirana je u bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima ER i/ili PR,
- može se primijeniti kod bolesnica sa DCIS, koje imaju pozitivne hormonske receptore
- u **premenopauzalnih bolesnica** primjenjuje se tamoksifen (2x10 mg p.o./dan) kroz pet godina +/- kastracija (kirurška ili kemijska goserelinom 3.6 mg s.c. svaka 4 tjedna kroz

najmanje dvije godine). Temeljem rezultata „Atlas“ studije može se preporučiti adjuvantna terapija tamoksifenom 10 godina,

- u **postmenopauzalnih bolesnica** primjenjuju se tamoksifen ili inhibitori aromataze u raznim kombinacijama: inhibitori aromataze kroz 5 godina, tamoksifen kroz 2-3 godine pa zatim inhibitori aromataze do ukupno 5 godina ili tamoksifen kroz 5 godina (kod bolesnica vrlo niskoga rizika),
- za bolesnice koje su završile 5 godina adjuvantne terapije tamoksifenom, može se razmotriti produženo adjuvantno liječenje tamoksifenom ili letrozolom daljnjih 5 godina,
- u bolesnica koje primaju tamoksifen preporučuju se redoviti ginekološki pregledi,
- preporuča se da bolesnice koje primaju inhibitore aromataze naprave bazičnu denzitometriju prije terapije i uzimaju preventivno vitamin D +/- kalcij (uz povremene kontrole razine kalcija u krvi), a u slučaju osteoporoze i bisfosfonate.

NEOADJUVANTNA TERAPIJA

Indicirana je za:

- lokalno uznapredovali rak dojke (stadij IIIA-B), uključujući i inflamirani karcinom dojke,
- za velike tumore, kako bi se smanjio tumor i provela poštena operacija,
- prije početka terapije, potrebno je učiniti biopsiju širokom iglom zbog dobivanja PHD, ER, PR i HER-2 statusa,
- kod bolesnica sa stadijem IIIA-B potrebno je napraviti obradu kako bi se isključila diseminacija bolesti,
- vrsta kemoterapije se određuje prema prediktivnim čimbenicima, kao i kod adjuvantne terapije,
- kod bolesnica sa HER2 pozitivnim rakom dojke, potrebno je uključiti terapiju trastuzumabom,
- nakon neoadjuvantne terapije slijedi operacija i radioterapija.

B. Kliničke smjernice za radioterapijsko liječenje raka dojke (F. Šantek, J. Grah)

Tehnike zračenja (ovisno o vrsti kirurškog liječenja koje je provedeno)

Zračenje cijele dojke

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 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%.

Doze zračenja koje se apliciraju na područje cijele dojke iznose 50 Gy s dnevnim dozama od 1,8 i 2 Gy – pet dana u tjednu.

Dodatno ozračivanje sijela tumora (boost) preporuča se provesti u bolesnica s visokim rizikom (< od 50 god. i visoki gradus). Aplicira se doza zračenja od 10 – 16 Gy s dnevnim dozom od 2 Gy, primjenom elektrona velikih energija od 9-16 MeV (ili fotona) te brahiterapijom. Ciljni volumen obuhvaća tumorsko ležište i pokriven je sa 80-90% izodoznom krivuljom.

Imobilizacija – bolesnica je u položaju na leđima s nagibom od 10-15 stupnjeva (breast board – 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.

Zračenje stijenke prsnog koša (uključujući i stanje nakon rekonstrukcije dojke)

Ciljni volumen zračenja obuhvaća stjenku prsnog koša na strani operacijskog zahvata, ožiljak mastektomije i kada je to moguće, mjesto drena. Ovisno o tome je li učinjena rekonstrukcija dojke, primijenit će se elektroni i/ili fotoni. Kako bi se smanjio volumen ozračenog tkiva pluća i srca preporuča se izrada plana zračenja na temelju CT-a, a da se osigura dostatna doza zračenja na područje kože potrebna je uporaba raznih bolusa.

Zračenje regionalnih limfnih čvorova

Najbolja homogenost raspodjele zračenja postiže se izradom plana zračenja na temelju CT-a. Dubina na kojoj će se izračunati doza zračenja za paraklavikularne i aksilarne limfne čvorove ovisi o individualnoj veličini bolesnice. Ukupna doza zračenja iznosi 50 Gy s dnevnim dozom od 2 Gy, 5 dana u tjednu. Ako su klinički pozitivni limfni čvorovi uz a. mamariju internu, potrebno je provesti zračenje te regije. U suprotnom, zračenje te regije ovisi o procjeni radijacijskog onkologa.

Radioterapija se treba provoditi i prilagoditi prema svakoj bolesnici individualno kako bi se optimizirala raspodjela doze zračenja uz uporabu klinova, bolusa, položaj u supinaciji ili pronaciji.

Indikacije za provođenje adjuvantnog zračenja raka dojke

Duktalni karcinom in situ (DCIS)

Nakon poštadne operacije indicirano je provođenje zračenja cijele dojke i boost na područje tumorskog ležišta (posebice u bolesnica mlađih od 50 godina, bliski kirurški rub <1 mm).

Nakon mastektomije ne postoji indikacija za provođenje radioterapije područja torakalne stijenke.

Invazivni karcinom dojke (Stadiji I, IIA, IIB ili T3N1M0)

Nakon **poštednog operacijskog zahvata** indicirano je provođenje zračenja područja cijele dojke te aksilarne i supraklavikularne regije u slučaju pozitivnog nalaza tumorskih stanica u limfnim čvorovima aksile (preporuča se kod 1-3 pozitivna čvora, a svakako kod 4 i više pozitivnih limfnih čvorova). Provesti i boost zračenja na područje tumorskog ležišta.

Za točan uvid u stanje limfnih čvorova aksile potrebno je najmanje 8 pregledanih limfnih čvorova. Nema razlike u stupnjevanju aksilarnih limfnih čvorova između disekcije aksile i disekcije limfnog čvora čuvara (Sentinel lymph node dissection).

Nije potrebno provesti adjuvantno zračenje tkiva dojke u bolesnica starijih od 70 godina, sa negativnim aksilarnim limfnim čvorovima, pozitivnim estrogenskim receptorima i T1 stadijem bolesti.

Nakon **mastektomije** indicirano je provoditi adjuvantnu iradijaciju područja torakalne stijenke i regionalne limfne drenaže u slučaju nalaza pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova (svakako kod 4 i više pozitivna limfna čvora, preporuka kod 1-3 pozitivna limfna čvora). U bolesnice sa primarnim tumorom većim od 5 cm i s pozitivnim 1-3 limfna čvora svakako se preporuča provesti adjuvantno zračenje stijenke prsnog koša i regionalne limfne drenaže.

U bolesnica koje su primale neoadjuvantnu kemoterapiju odluka o provođenju zračenja donosi se na temelju karakteristika tumora prije kemoterapije, neovisno o odgovoru na liječenje (svakako provesti zračenje kod stadija III i potpune remisije bolesti nakon neoadjuvantne kemoterapije i mastektomije).

Kod klinički i patološki pozitivnih limfnih čvorova uz a. mamariju internu potrebno je zračiti i to područje (limfoscintigrafija!).

U bolesnica koje nemaju nalaz pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, a veličina tumora je viša od 5 cm i/ili blizak kirurški rub (<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.

Zračenje i rekonstrukcija dojke nakon mastektomije i „skin sparing“ mastektomija

Odluku o rekonstrukciji dojke donosi se 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 nepovoljan utjecaj na homogenost distribucije doze zračenja nakon mastektomije.

Indikacije za provođenje adjuvantnog zračenja nakon mastektomije i rekonstrukcije dojke jednake su kao i nakon mastektomije.

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

Nakon provedene neoadjuvantne 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 stjenka 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.

Stadij IV – metastaska ili povratna bolest

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

Neresektabilni recidivi torakalne stjenke trebaju se zračiti ukoliko prethodno nije provedena radioterapija torakalne stjenke.

Udaljene metastaze – lokalizirane bolne koštane metastaze, prijetuća 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 primjeniti različiti obrasci frakcioniranja zračenja metastaza, najčešće 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy.

Paget-ova bolest

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

Phyllodes tumor dojke

Ne postoje čvrste preporuke za provođenje adjuvanne radioterapije nakon poštredne operacije phyllodes tumora dojke.

Rak dojke u trudnoći

Zračenje raka dojke u trudnoći se provodi prema istim indikacijama kao u ostalih žena ovisno o vrsti kirurškog liječenja. Zračenje se nastoji provesti u zadnjem trimestru trudnoće ili postpartalno. Suvremenim radioterapijskim uređajima s fokusiranim fotonskim snopovima postiže se minimalno raspršno zračenje na fetus.

Organi rizika za potencijalno radijacijsko oštećenje kod radioterapije raka dojke:

- 1. Srce** – kod zračenja karcinoma lijeve dojke:
 - 60 Gy na manje od 1/3 organa
 - 45 Gy na manje od 2/3 organa
 - 40 Gy na manje od 3/3 organa

- 2. Pluća** – manje od 20 Gy na $\leq 20\%$ plućnog parenhima

Optimalni interval između operacije i RT je 4 tjedana ako nije indicirana kemoterapija, a ako jeste, 4 tjedna po završetku KT, odnosno po oporavku od neželjenih posljedica KT.

Liječenje lokalno recidivirajućeg raka dojke

Solitarni lokalni recidiv treba liječiti kao da se radi o novom primarnom tumoru s ciljem izlječenja; kirurški zahvat +/- radioterapija.

Lokalno liječenje treba biti praćeno ordinacijom adekvatne adjuvantne terapije ovisno o obilježjima tumora i ordiniranoj adjuvantnoj terapiji u liječenju primarnog tumora.

C. Liječenje metastatskog raka dojke (D. Vrbanec)

- 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 produženja 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-ekonomski i psihološki čimbenici, te dostupnost terapije.

Endokrina terapija je terapija izbora u bolesnica s hormon-receptor pozitivnim tumorom/luminalni karcinomom dojke bez obzira na HER2 status/, osim u slučajevima hormonske rezistencije ili izrazito progresivne bolesti.

Raspoloživa endokrina terapija navedena je u sljedećoj tabelici:

VRSTA/TIP ENDOKRINE TERAPIJE

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

- Osim u premenopauzalnih bolesnica gdje se koristi kombinacija ablacije ovarija s tamoksifenom/ ili eventualno inhibitorima aromataze/ 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 /trastuzumab, lapatinib/.
- U **premenopauzi** primjenjuje se tamoksifen + ovarijektomija/kirurška ili iradijacijska/ ili goserelin, a po progresiji goserelin ili ovarijektomija uz inhibitore aromataze (IA).

- U **postmenopauzi** je terapija izbora prve linije inhibitori aromataze /ako je od završetka adjuvantne terapije IA prošlo više od 12 mjeseci/. Obično se steroidni IA koriste nakon progresije na nesteroidne IA ili obrnuto. Zbog rizika mogućeg djelovanja na kosti proporuča se kalcij i vitamin D uz IA. Tamoksifen je također jedan od izbora u prvoj liniji liječenja. Druga i više linije hormonske terapije mogu uključivati tamoksifen, IA, fulvestrant, gestagene. Nema definitivne preporuke za redoslijed i izbor terapijskih linija u liječenju hormonski ovisnih tumora.

Anti HER-2 terapiju treba primijeniti rano u svih HER-2 pozitivnih bolesnica s metastatskim rukom dojke, u kombinaciji s kemo ili endokrinom terapijom, ili kao monoterapiju. U slučaju progresije treba primijeniti drugu liniju anti-HER-2 terapije. Trastuzumab se preporuča u prvoj liniji liječenja HER 2 pozitivnog raka dojke u kombinaciji s taksanima (paklitaksel, docetaksel) bez obzira na dob i vrstu primijenjene adjuvantne terapije /osim ako je od adjuvantne terapije trastuzumabom prošlo manje od 12 mjeseci. Trastuzumab se ordinira do progresije bolesti. U slučaju progresije preporuča se nastavak primjene trastuzumaba u kombinaciji s drugim citostatikom. Lapatinib u kombinaciji s kapecitabinom primjenjuje se 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.

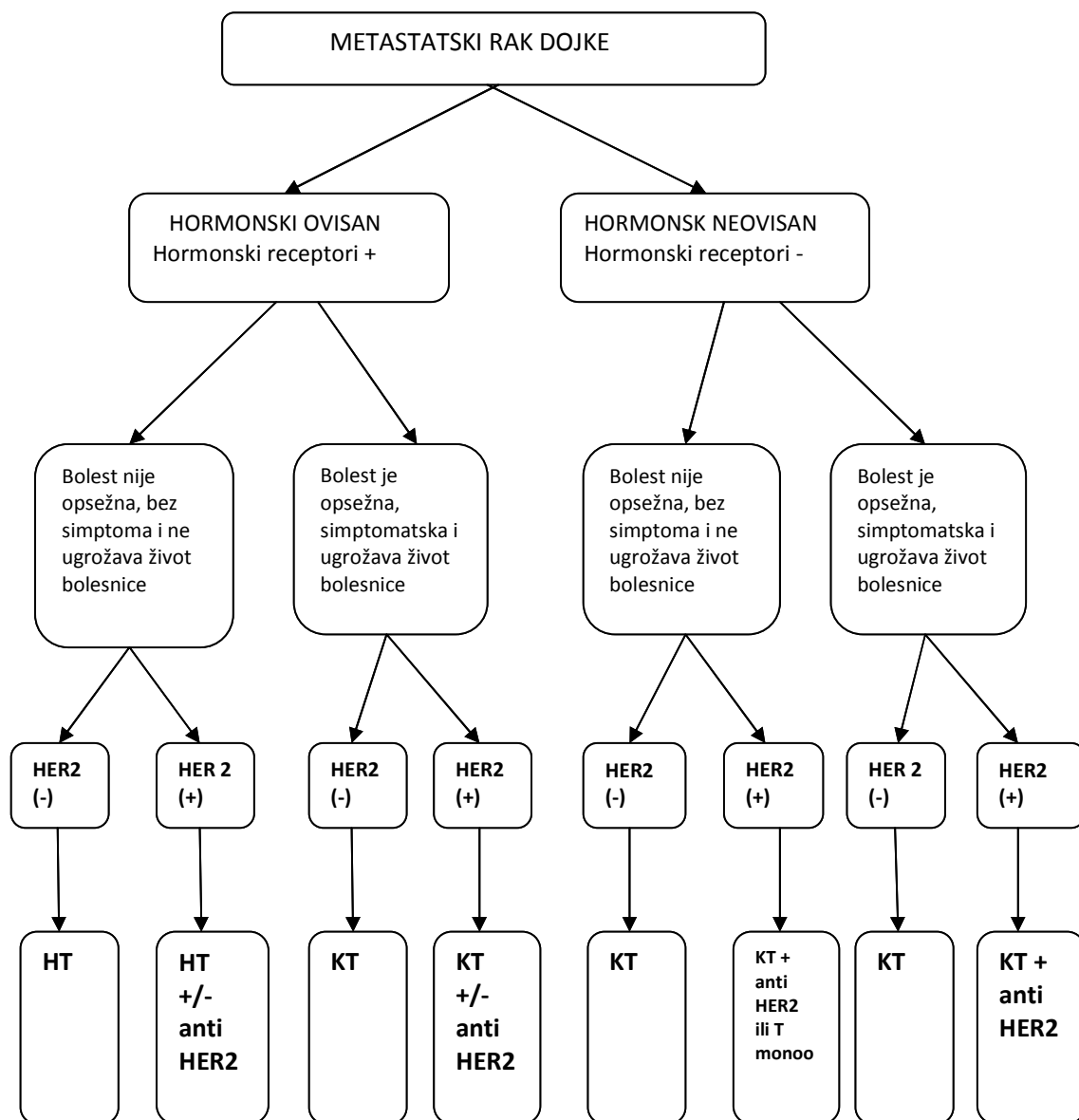
U trostrukonegativnog raka dojke i progresije u bolesnica prethodno liječenih hormonskom terapijom **kemoterapija** je osnovna terapijska opcija.

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 kombinaciju taksana i antraciklina što dovodi do povećane stope odgovora i duljeg vremena do progresije. Druge opcije su primjena kapecitabina ili vinorelbina. Nakon progresije na antracikline ordiniraju se taksani u monoterapiji (tjedni paklitaksel i trotjedno docetaksel) ili u kombinaciji s antimetabolitima (docetaksel/kapecitabin, paklitaksel/gemcitabin). U bolesnica prethodno tretiranih antraciklinima i taksanima kapecitabin u monoterapiji je moguća opcija. 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

Literatura :Cardoso F, Costa A, Norton L. i sur. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer /ABC1/. The Breast, 21(3):242-252 2012.

Cardosi F, Harbeck N, Fallowfield L i sur. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Giudelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.23(7):vii11-vii 19, 2012.

11.-POSEBNI OBLICI RAKA DOJKE

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 se ne preporučuje. 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 se liječi kao i u postmenopauzalnih 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 $\leq$ 2 cm gradus I bez perivaskularne invazije ER i PR pozitivni HER 2 negativan tumor Dob $\geq$ 35 godina	<10%
Umjereni rizik	Negativni limfni čvorovi i prisutan barem 1 od slijedećih obilježja:	
	pT>2 cm gradus II-III prisutna perivaskularna invazija ER i PR negativni HER 2 pozitivni tumori Dob<35 godina ILI Pozitivni limfni čvorovi (1-3) i ER i/ili PR pozitivni i HER 2 negativni tumor	10-50%
Visoki rizik	Pozitivni limfni čvorovi (1-3) i	
	ER i PR negativni ILI HER 2 pozitivni ILI 4 i više pozitivnih limfnih čvorova	>50%

12.-PRAĆENJE (hrvatski konsenzus-Šibenik 2012 Hrvatskog senološkog društva) (I.Drinković)

NEINVAZIVNI:

Praćenje bolesnica nakon liječenja neinvazivnog raka dojke ima za cilj pravodobno otkrivanje ranih komplikacija liječenja, recidiva na mjestu liječenog tumora, invazivnog raka drugdje u dojkama i evaluaciju rekonstruirane dojke.

Postupak praćenja nakon liječenja neinvazivnog raka dojke:

- anamneza i klinički pregled, pregled dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova,
- klinička MMG dojke 6 mjeseci nakon završetka liječenja, potom redovite MMG dojki svakih 12 mjeseci,
- UZV dojki i limfnih drenažnih regija, svakih 6 mjeseci,
- u slučaju sumnje na recidiv tkivna dijagnostika (CCP ili biopsija širokom iglom),
- ostale slikovne metode samo ciljano u slučaju kliničke indikacije multidisciplinarnog tima.

INVAZIVNI:

Nakon adjuvantnog liječenja s glavnom svrhom detekcije lokalnog recidiva, kontralateralnog tumora i nuspojava liječenja:

- klinički pregled, KKS, DKS i osnovne biokemijske pretrage krvi, CA 15-3, napraviti svakih 4-6 mjeseci prvih 5 god., zatim 1x god.,
- MMG 1x god., UZV dojki 2 x god.,
- bolesnice koje dobivaju tamoksifen ginekološki pregled uz TVCD 1-2x god.,
- bolesnice koje dobivaju AI (*aromatase inhibitors*) i LHRH (*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,
- bolesnice koje primaju trastuzumab (*Herceptin*®) svakih 6 mjeseci trebaju UZV srca.

Diseminirana bolest:

- evaluacija subjektivnih simptoma,
- procjena učinkovitosti terapije po RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kriterijima: radiološke pretrage s komparativnim mjerenjem ciljnih lezija svaka 3 mjeseca u bolesnica na HT i svaka 2 -3 ciklusa kod bolesnica na kemoterapiji; određivanje tumorskih markera CA 15-3 samo kod teško mjerljivih lezija, NIKAKO kao jedini parametar za odluku o liječenju,
- lokalno uznapredovali rak dojke – distinkcija od metastatske bolesti razmotriti **PET!**

13.-PSIHOLOGIJA (Lj.Vukota)

Smjernice za psihološku potporu („support“) ženama oboljelima od raka u Timu za dojku nakon dijagnoze, tijekom liječenja i oporavka:

- članovi tima za dojku psiholog i psihijatar međusobno se konzultiraju i Timu prezentiraju zajedničko mišljenje,
- kod postavljanja dijagnoze i preoperativnih priprema bolesnicu je potrebno uputiti psihologu,
- tijekom hospitalizacije bolesnicu prati psiholog,
- prije otpusta psiholog daje preporuku o potrebi daljnjeg psihološkog „supporta“ i to se bilježi u otpusnom pismu,
- kod nastavka tretmana nakon otpusta psiholog će učiniti psihologijsku obradu, dati nalaz i mišljenje, a psihijatar odlučiti o potrebi medikamentozne terapije,
- u tretmanu psihologa ili psihijatra, uz bolesnicu mogu biti članovi obitelji,
- psiholog ili psihijatar mogu predložiti nastavak psihosocijalnog tretmana u izvanbolničkim programima, odnosno u zajednici u organizacijama civilnog društva koje provode programe pružanja psihosocijalne podrške oboljelima i obitelji,
- psiholog i psihijatar su ravnopravni članovi tima koji međusobno usuglašavaju mišljenje, a tko će od njih biti više angažiran ovisi o organizacijskim mogućnostima bolnice,
- bolnice trebaju prijaviti postojanje takvih timova (psiholog i psihijatar) HZZO-u kako bi se njihov rad mogao naplatiti; dopisom Ministarstva zdravlja KLASA: 230-02/12-01/09, URBROJ: 534-7-1-3-1/5-12-6 od 25. rujna 2012. Udruga „SVE za NJU“ je izvještena da je prijedlog načina organizacije psihološkog savjetovališta za onkološke bolesnike razmotren na sastanku s predsjednikom Povjerenstva za psihoonkologiju Ministarstva zdravlja te je zaključeno: „... da se psihološka potpora onkoloških bolesnika mora provoditi u sustavu zdravstva u psihoonkološkim ambulantama u sklopu psihijatrijske skrbi. Od 2009. godine psihološke ambulante (u timu psiholog i psihijatar) organizirane su u zdravstvenim ustanovama na prijedlog Nacionalnog povjerenstva za psihoonkologiju, kada je zatraženo da se u cilju osiguranja psihoonkološke podrške bolesnicima i članovima njihovih obitelji, **u popis djelatnosti u okviru Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje prema iskazanim potrebama bolničkih zdravstvenih ustanova dogovaraju psihoonkološke ambulante.**“,
- sve bolesnice trebaju biti upućene na razgovor preoperativno i biti praćene tijekom liječenja, a one koje imaju reaktivnih psihičkih poteškoća vezanih uz dijagnozu ili su i premorbidno imale psihičkih problema i bile liječene, treba slati psihologu i psihijatru radi dijagnostičke obrade i nastavka tretmana nakon otpusta,
- preporuka za izvanbolnički tretman zajednički može biti postavljena u svakoj fazi pružanja psihološkog „supporta“ (kod otpusta ili kasnije tijekom tretmana).

Kod prvog razgovora koristi se standardizirani upitnik u kojemu će biti anamnestički i drugi podaci unificirani, tako da se mogu provoditi zajednička kumulativna 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:

- NCCN breast cancer clinical practice guidelines in oncology: an update. Carlson RW. J Natl Compr Canc Netw. 2003 Jan; 1 Suppl 1:S61-3.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, Farrar WB, Fleming I, Garber JE, Harris RE, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2009 Nov; 7(10):1060-96.
- Prevalence of BRCA Mutations Among Women with Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in a Genetic Counseling Cohort. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, King R, McLennan J, Crawford B, Kelly Marcom P, Shelley Hwang E. Ann Surg Oncol. 2013 Aug 22. [Epub ahead of print]
- 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. Kuo YL, Chen WC, Yao WJ, Cheng L, Hsu HP, Lai HW, Kuo SJ, Chen DR, Chang TW. Int J Surg. 2013; 11(7):538-43. Epub 2013 May 22.
- Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. Garcia-Etienne CA, Cody III HS 3rd, Disa JJ, Cordeiro P, Sacchini V. Breast J. 2009 Jul-Aug; 15(4):440-9. Epub 2009 May 22.
- Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, et al. J Clin Oncol. 2004 Jun 15; 22(12):2303-12.
- 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. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members. Ann Oncol. 2011 Aug; 22(8):1736-47. Epub 2011 Jun 27.
- 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. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Ann Oncol. 2013 Aug 4
- 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). Gentilini O, Veronesi U. Breast. 2012 Oct; 21(5):678-81. Epub 2012 Jul 25.
- 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, Milan. De Lorenzi F, Rietjens M, Soresina M, Rossetto F, Bosco R, Vento AR, Monti S, Petit JY. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010 Mar; 63(3):511-5. Epub 2008 Dec 24.
- 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, Istituto Oncologico Veneto, Rovigo, Italy; Medical Oncology, Breast Diseases Unit, Saint-Louis Hospital, Paris, France - J Nucl Med 2011; 52:405–414
- BNMS Procedure Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localisation in Breast Carcinoma
- Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer : A. Goyal1 , R. G. Newcombe2 and R. E. 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, Schönenbeinstrasse 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. *European J of Oncology Nursing*. 2002; 6: 155-161.
- 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. *Patient Education and Counseling*. 2000; 40: 209-217.
- 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: 217-225.
- 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 Psychology*. 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: 769-778
- 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 of Women's Health*. 2007; 16: 1348-1361.
- 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): 1494-1502.
- Landmark BT, Bohler A, Loberg K, Wahl AK. Women with newly diagnosed breast cancer and their 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 of Psychosomatic Research*. 2008; 65: 513-523
- 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 Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry*, 1998;59(20):22-23.

- 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: 345-352.
- Schmid-Buchi S, Halfens RJG, Muller M, Dassen 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. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics North America*. 2007; 18: 521-537.
- Sprangers MAG, Groenvold M, Arraras JJ, 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;14:2756-2768.
- 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. *European J of Oncology Nursing*. 2000; 4: 78-88.
- WHOQOL-BREF. Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment –field trial version. Geneva: World Health Organization; 1996.



