



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

МИЛАН ЖЕГАРАЦ

**ХИРУРШКА РЕСЕКЦИЈА ИЗОЛОВАНИХ
МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ:
ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014.



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

МИЛАН ЖЕГАРАЦ

**ХИРУРШКА РЕСЕКЦИЈА ИЗОЛОВАНИХ
МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ:
ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

SCHOOL OF MEDICINE

Milan Žegarac

**SURGICAL RESECTION OF ISOLATED LIVER
METASTASIS FROM BREAST CANCER:
PROGNOSTIC FACTORS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2014.

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме: Милан Жегарац	
Датум и место рођења: 23.05.1975. године, Вршац, Република Србија	
Садашње запослење:	Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију и радиологију Србије Специјалиста опште хирургије
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Наслов:	Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори
Број страница: 145	
Број слика: 4	
Број библиографских података: 176	
Установа и место где је рад израђен: Институт за онкологију и радиологију Србије	
Научна област (УДК): Онкологија, Хирургија	
Ментор: Доц Др Срђан Нинковић	
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 25.10.2013.	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-66/11, 05.02.2014.	
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф Др Слободан Милисављевић 2. Доц Др Срђан Нинковић 3. Доц Др Весна Плешинац Карапанџић
Комисија за оцену докторске дисертације:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф Др Слободан Милисављевић 2. Проф Др Драган Чановић 3. Доц Др Весна Плешинац Карапанџић
Комисија за одбрану докторске дисертације:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф Др Слободан Милисављевић 2. Проф Др Драган Чановић 3. Доц Др Весна Плешинац Карапанџић
Датум одбране дисертације:	2014. године

Желео бих да изразим посебну ЗАХВАЛНОСТ

Др сц Момчилу Инићу, мом учитељу и човеку коме посвећујем ову докторску дисертацију.

Асс Др сц Срђану Николићу, пријатељу и колеги на пријатељским саветима и подрици.

Доц Др сц Срђану Нинковићу, свом ментору и пријатељу на великој помоћи приликом израде дисертације.

Душици Гавриловић, на великој помоћи и корисним саветима приликом израде дисертације.

Др сц мед. Љиљани Вучковић – Декић, на пријатељским саветима.

Душку Стојановском, на техничкој подрици приликом израде дисертације.

И на крају, мојој породици на подрици приликом израде дисертације!

САЖЕТАК

Увод: Код карцинома дојке изоловане метастазе у јетри се јављају у 1-5% болесница. Ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри повећава преживљавање болесница. У овој студији испитани су прогностички фактори који утичу на време до појаве метастаза у јетри, преживљавање без знакова болести и преживљавање након ресекције метастаза карцинома дојке у јетри.

Метод: На Институту за онкологију и радиологију Србије, у периоду од фебруара 2006. до децембра 2009. г. оперисано је 32 болеснице код којих је урађена ресекција метастаза карцинома дојке у јетри. Код свих болесница урађена је операција примарног карцинома дојке. Метастазе у јетри су прво и једино место прогресије болести. Испитивано је како фактори везани за: опште карактеристике болесница, особине примарног тумора, третмана примарног тумора, особине метастаза карцинома дојке у јетри и њиховог третмана утичу на време до појаве метастаза у јетри, преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри.

Резултати: Медијана времена до појаве метастаза у јетри је износила 25 месеци. Након ресекције метастаза у јетри, медијане праћења, преживљавања без знакова болести (DFS) и укупног преживљавања (OS) као и одговарајући 95% интервали поверења износиле су респективно 37 (7-66), 22.5 (12-40) и 37 (≥ 23) месеци. Величина примарног тумора дојке, метастазе у пазушним лимфним чворовима, негативан рецепторски хормонски статус тумора дојке, непримењена хормонотерапија, краћи временски период до појаве метастаза у јетри као и већи број ресектабилних метастаза у јетри утичу на краће преживљавање без знакова болести и краће укупно преживљавање након ресекције метастаза.

Закључак: Код добро селекованих пацијената са изолованим метастазама карцинома дојке у јетри, ресекција метастаза у јетри продужава преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање.

Кључне речи: Карцином дојке, метастазе у јетри, преживљавање без знакова болести, укупно преживљавање.

ABSTRACT

Purpose: Isolated liver metastases (LM) from breast cancer (BC) occur in only 1-5% of cases. Resection of isolated LM improves survival. We examined the prognostic factors for time to LM development, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) after LM resection.

Methods: From february 2006 to december 2009, 32 patients underwent LM resection at the Institute of oncology and radiology of Serbia. All of them had breast cancer surgery for their primary tumor and developed resectable LMs as the first and only site of disease progression. We examined the factors related to in the general characteristics of the patient, the characteristics of the primary tumor, the treatment of the primary tumor, the metastatic properties of breast cancer in the liver, and their influence on the time of treatment to the appearance of metastases, disease free survival and overall survival after resection of liver metastases.

Results: Liver metastases developed after a median of 25 months. After resection of liver metastases, median follow-up, disease free survival (DFS) and the overall survival (OS) with corresponding 95% CI were 37 (7-66), 22.5 (12-40) and 37 (≥ 23) months respectively. Size of the primary breast cancer, metastasis to axillary lymph nodes, hormone receptor negative breast cancer status, hormonal therapy unapplied, shorter period of time to the liver metastasis development as well as the greater number of resectable metastases affecting shorter disease-free survival and overall survival after liver metastasis resection.

Conclusion: In patients with a well-selected isolated breast cancer LM, the resection of the liver metastasis extends disease-free survival and overall survival after LM resection.

Key words: Breast cancer, liver metastasis, disease free survival, overall survival

Садржај

	<i>Страна</i>
1. УВОД	1
1.1. Карцином дојке	2
1.1.1. Историјат лечења карцинома дојке	2
1.1.2. Учесталост карцинома дојке	3
1.1.3. Биологија карцинома дојке	4
1.1.4. Прогностички фактори за карцином дојке	5
1.1.5. Хистолошка класификација карцинома дојке	7
1.1.6. TNM класификација	8
1.2. Хируршко лечење карцинома дојке	12
1.2.1. Поштедне операције карцинома дојке	12
1.2.2. Субкутана мастектомија	16
1.2.3. Радикална мастектомија	16
1.3. Хемиотерапија у лечењу карцинома дојке	17
1.3.1. Адјувантна хемиотерапија	17
1.3.2. Неоадјувантна хемиотерапија	18
1.3.3. Метастаски карцином дојке	19
1.4. Хормонотерапија у лечењу карцинома дојке	22
1.5. Биолошка терапија у лечењу карцинома дојке	23
1.6. Радиотерапија у лечењу карцинома дојке	24
1.6.1. Радиотерапија код раног карцинома дојке	25
1.6.2. Радиотерапија након радикалне мастектомије	25
1.6.3. Радиотерапија у метастаској болести код карцинома дојке	26
1.7. Метастазе карцинома дојке у јетри	27
1.7.1. Хируршка анатомија јетре	27
1.7.2. Дијагностика метастаза у јетри	31
1.7.3. Хируршке технике ресекције метастаза у јетри	33
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	36
3. МЕТОДОЛОГИЈА И МАТЕРИЈАЛ	37
4. РЕЗУЛТАТИ	44

4.1. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА, ПРИМАРНОГ ТУМОРА ДОЈКЕ, ЛЕЧЕЊА ПРИМАРНОГ ТУМОРА ДОЈКЕ, МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ И ЛЕЧЕЊА МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ	44
4.1.1. Опште карактеристике пацијената	44
4.1.2. Карактеристике примарног тумора дојке	45
4.1.3. Карактеристике лечења примарног тумора дојке	46
4.1.4. Време до појаве метастаза у јетри	47
4.1.5. Карактеристике метастаза карцинома дојке у јетри	48
4.1.6. Карактеристике лечења метастаза карцинома дојке у јетри	49
4.1.7. Исход (график за DFS, OS, TTBCLM)	50
4.2. ПОВЕЗАНОСТ ПРЕЖИВЉАВАЊА БЕЗ ЗНАКОВА БОЛЕСТИ И УКУПНОГ ПРЕЖИВЉАВАЊА НАКОН РЕСЕКЦИЈЕ ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТИ СА КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА, ПРИМАРНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ И ЊЕГОВОГ ЛЕЧЕЊА	52
4.2.1. Старост пацијената	52
4.2.2. Тип карцинома дојке	54
4.2.3 Величина тумора дојке	56
4.2.4. Статус хормонских рецептора у тумору дојке	58
4.2.5. Статус HER у тумору дојке	60
4.2.6. Статус пазушних лимфних чворова	62
4.2.7. Хирургија карцинома дојке	63
4.2.8. Адјувантна хемиотерапија	66
4.2.9. Адјувантна хормонотерапија	68
4.2.10. Постоперативна радиотерапија	70
4.2.11. Резултати Cox-ове регресионе анализе за DFS, OS	72
4.3. ПОВЕЗАНОСТ ПРЕЖИВЉАВАЊА БЕЗ ЗНАКОВА БОЛЕСТИ И УКУПНОГ ПРЕЖИВЉАВАЊА НАКОН РЕСЕКЦИЈЕ ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ СА КАРАКТЕРИСТИКАМА МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ И ЊИХОВОГ ЛЕЧЕЊА	75
4.3.1. Време протекло до појаве метастаза у јетри	75

4.3.2. Број метастаза у јетри	78
4.3.3. Врста операције метастаза у јетри	80
4.3.4. Статус хормонских рецептора у метастазама у јетри	82
4.3.5. Статус HER у метастазама у јетри	83
4.3.6. Постоперативна хормонотерапија након операције метастаза у јетри	85
4.3.7. Постоперативна хемиотерапија након операције метастаза у јетри	87
4.3.8. Резултати Cox-ове регресионе анализе за DFS, OS	89
4.4. ПОВЕЗАНОСТ ВРЕМЕНА ДО ПОЈАВЕ ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ СА КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА, ПРИМАРНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ И ЊЕГОВОГ ЛЕЧЕЊА	91
4.4.1. Старост пацијената	91
4.4.2. Тип карцинома дојке	93
4.4.3. Величина тумора дојке	94
4.4.4. Статус хормонских рецептора у тумору дојке	95
4.4.5. Статус HER у тумору дојке	96
4.4.6. Статус пазушних лимфних чворова	97
4.4.7. Хирургија карцинома дојке	98
4.4.8. Адјувантна хемиотерапија	99
4.4.9. Адјувантна хормонотерапија	100
4.4.10. Постоперативна радиотерапија	101
4.4.11. Резултати Cox-ове регресионе анализе за TTBCLM	102
5. ДИСКУСИЈА	104
6. ЗАКЉУЧАК	120
7. ЛИТЕРАТУРА	122
8. СКРАЋЕНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У ТЕКСТУ	139
9. БИОГРАФИЈА	141
10. Кључна документацијска информатика	142

1. УВОД

Код бар половине болесница са карциномом дојке, и поред примене свих модалитета лечења, развијају се удаљене метастазе и представљају параметре лоше прогнозе.¹ Изоловане метастазе у јетри се јављају код свега 1-5% болесница.² Код болесница са метастазама у јетри са одговором на примењено хемиотерапијско лечење, преживљавање је око 15 месеци, а уколико нема одговора на примењену хемиотерапију око 3 месеца.

Објављено је више студија чији резултати показују боље преживљавање (петогодишње преживљавање 20-37% и медијаном преживљавања 20-32 месеца) ако се ради ресекција метастаза у јетри.³

Ресекције метастаза у јетри је могуће радити у специјализованим центрима са обученим тимом за хирургију јетре, едукованим анестезиолозима и свим пратећим службама.⁴

У објављеним студијама наводи се неколико фактора који утичу на преживљавање, али није постављен консензус.

У нашем раду, испитивање ће бити спроведено у три сегмента. У првом ће се испитати како фактори везани за опште карактеристике пацијената, карактеристике примарног тумора дојке и његовог третмана утичу на преживљавање без прогресије болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри. У другом сегменту ће се испитати како особине метастаза у јетри и њихових третмана утичу на преживљавање без прогресије болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри. У трећем сегменту ће се испитати како фактори везани за опште карактеристике пацијената, карактеристике примарног тумора дојке и његовог третмана утичу на време до појаве метастаза у јетри.

Циљ рада јесте да се на нашем узорку пацијената оболелих од карцинома дојке код којих је урађена ресекција изолованих метастаза у јетри испитају и идентификују прогностички фактори за преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције изолованих метастаза у јетри. Добијени резултати ће омогућити бољу селекцију пацијената код којих се, ресекцијом

изолираних метастаза карцинома дојке у јетри, очекује бенефит исказан кроз дужу укупно преживљавање или преживљавање без знакова болести.

1.1. Карцином дојке

1.1.1. Историјат лечења карцинома дојке

Рак дојке је планетарни здравствени проблем. Још у древном Египту, пре више од 3.500 година на папирусима су нађени записи о тумору дојке који се не може излечити. *Хипократ* је рак дојке описао и назвао “*karkinos*” од грчке речи, која значи, „са пипцима који се шири“. Он је сматрао да је рак дојке системска болест и да настаје због вишка “црне жучи”.⁵

Након њега *Гален* је подржао његову системску теорију, он је сматрао да су једни тумори опаснији од других. До 17. века су веровали у Галенову теорију о настанку рака дојке. Француски лекар *Francois de la Boe Sylvius* је оспорио теорију системске болести и сматрао је локализованом болешћу. *Henri Le Dran*, водећи француски лекар, предложио је операцију са уклањањем лимфних чворова. *Claude-Nicolas Le Cat* је сматрао да се једино хируршки може излечити рак дојке.⁶

William Halstead, хирург из Њујорка, направио је златни стандард у третману рака дојке и поставио постулате локалног третмана дојке. То је подразумевало мутилантну операцију уклањања дојке ,пекторалних мишића и свих лимфних чворова пазушне јаме. Ова операција се сматра и почетком оперативног локо-регионалног третмана рака дојке.^{7,8}

Временом је схваћено да је ово веома мутилантан захват са много компликација и великим деформитетом. Касније је доживела многе модификације. У првој половини 20. века мастектомија је била стандард у лечењу рака дојке.

Године 1895 , шкотски хирург *J.Benson* открио је да је уклањањем јајника код једне од његових пацијенткиња смањио тумор дојке . Тада су посумњали да естроген из јајника подстиче раст тумора

George Crile 1955. године сматра да се рак дојке шири по целом организму.

Bernard Fisher 1976. г. објављује резултате поштедних операција дојке са постоперативним зрачењем и хемиотерапијом.

Временом су укључени други модалитети лечења све са једним циљем, а то је излечење!

1.1.2. Учесталост карцинома дојке

Рак дојке је најчешћи малигни тумор код жена. Године 2010. године у свету је регистровано око 1,4 милиона нових случајева болести и преко 450.000 смртних исхода са овом дијагнозом.⁹ У Србији се сваке године региструје око 3700 нових случајева рака дојке, док око 1300 жена умре сваке године.^{10, 11}

Епидемијски талас ове болести погађа и развијене и земље у развоју. Та расподела, када је у питању број оболелих, је 2010. године била готово равномерна, док је број смртних исхода у земљама у развоју био за око 40% већи. Ризик, односно вероватноћа оболевања од карцинома дојке, износи око 12,4%, односно једна од 8 жена може очекивати да ће током свог живота оболети од ове болести.

У Србији, 26% свих оболелих и 17,5% свих умрлих жена због малигну тумора имају дијагнозу карцинома дојке.

Просечна стандардизована стопа инциденције карцинома дојке у централној Србији у периоду 1999-2009. године износила је 60,8/100.000, а морталитетна стопа 20,2/100.000. Сличне вредности инциденције и морталитета од карцинома дојке региструју се и у Војводини.¹² У земљама Европске уније просечна годишња инциденција карцинома дојке се креће у распону од 57/100.000 (Грчка) до 145/100.000 (Белгија), а морталитетна стопа од 18,4/100.000 (Шпанија) до 31,1/100.000 (Ирска).¹³

Географска дистрибуција карцинома дојке на глобалном нивоу није равномерна. Подручја у којима се региструје највиша учесталост болести су Западна Европа, Северна Америка, Аустралија, Нови Зеланд и неке земље Јужне Америке (Аргентина), што се приписује вишој преваленцији познатих фактора ризика за ову болест у поменутиим регионима. Европска популација је такође поларизована у погледу учесталости карцинома дојке. Највише стопе инциденције

региструју се у Западној и Северној Европи, док су стопе у Јужној и Источној Европи значајно ниже.

Недавно објављена систематска анализа оболевања и умирања од карцинома дојке која је укључивала податке регистара за рак из 187 земаља (укључујући и Србију), показала је да учесталост болести на глобалном нивоу континуирано расте већ 30 година и да тај пораст износи 3,1% годишње, док морталитет варира. Анализа кретања инциденције карцинома дојке у западноевропским земљама показала је трендове драматичног пораста, посебно код жена старијих од 50 година, што се делом приписује чешћем и ранијем откривању болести, односно ефектима организованог скрининга, али и ефектима демографске транзиције, који воде повећању броја жена у ризику од болести. Када је у питању морталитет од карцинома дојке, евидентан је тренд опадања у САД и развијеним земљама.¹⁴

У Европи, кретање морталитета од карцинома дојке последњих деценија има различите тенденције, односно, креће се од смањења за 30% у Енглеској до повећања од 25% у Естонији. Евидентан је и учинак скрининга у снижавању морталитета од карцинома дојке, који се спроводи у развијеним земљама Европе.

1.1.3. Биологија карцинома дојке

Рак дојке одликује локално инфилтративни раст и способност давања лимфонодалних и удаљених метастаза.

Теорија каскаде говори да је неинвазивни (ин ситу) рак дојке или минимално инвазивни рак дојке без лимфонодалних метастаза, локална болест а када се појаве лимфонодалне метастазе рак дојке постаје системска болест.

Према студијама ћелијске кинетике може се тврдити да је потребно у просеку десет година (1-20 г.) од настанка малигнућ ћелија до клинички испољеног тумора величине 0.5 до 1цм.

Од хиперплазије и атипиче ћелија настају појединачне малигне ћелије које остају унутар каналића или режњића без пробоја базалне мембране. Различит је малигни потенцијал ћелија, када пробију базалну мембрану настаје инвазивна

форма рака. До промера до 2 мм туморско ткиво се исхрањује дифузијом а потом настаје неоангиогенеза и бржи раст са клиничким испољавањем болести.

Време дуплирања масе тумора или метастаза је око три месеца (7 дана и 1 године).

Рак дојке има агресивнији фенотип код млађе популације. У САД 6,6% карцинома дојке се јавља код жена млађих од 40 година. Тумори код млађе популације се одликују вишим градусом, ниским вредностима хормонских рецептора, високом експресијом HER2 рецептора.¹⁵

Лимфонодалне метастазе настају када малигне ћелије уђу у лимфоток. Метастазе обично настају у лимфним чворовима (LN-лимфни нодуси) првог реда (аксиларни, мамарни и инфраклавикуларни). Ретко метастазе прескоче подручја првог реда и дају метастазе у наредним регионима.

Метастазе у лимфним чворовима око унутрашње мамарне артерије (мамарни л.ч.) могу бити једино место метастазирања. Број захваћених л.ч. и степен захваћености имају важан прогностички значај. Истраживања су показала да 30% болесника без лимфонодалних метастаза умире од рака дојке најчешће због метастаза у костима.

Метастазе у лимфним чворовима су и показатељ фенотипа тумора.

Удаљене метастазе настају миграцијом и заустављањем малигнућ ћелија у различитим органима и ткивима. Метастазирање може бити хематогено и лимфогено. Метастаски потенцијал малигнућ ћелија је генетски одређен. Метастазе се могу испољити пре него што се клинички испољи примарни тумор дојке. Метастазе обично имају бржи раст од раста примарног тумора.

Болесник лечен од рака дојке може добити рецидив и после 20 година од отпочетог лечења.¹⁶

1.1.4. Прогностички фактори за карцином дојке

Патолошка величина тумора pT изражена у мм представља највећу димензију примарног тумора, измерену микроскопски на хистолошком препарату. Уколико постоје 2 или више тумора pT је највећа димензија највећег тумора.

Статус аксиларних лимфних чворова pN је најснажнији прогностички фактор. Потребно је прегледати најмање 8-10 лимфних чворова (нодуса) аксиле да би правилно проценили прогнозу. Изражава се као захваћеност лимфних чворова (N0 или N+), и код N+ обавезно је одредити број захваћених LN. Микроинвазија само једног LN (мања од 0.2 мм) се не сматра захваћеношћу аксиле.

Статус интрамамарних LN има исти значај, али дисекција истих не побољшава прогнозу.

Хистолошки градус тумора (I-III) је комплексни прогностички фактор, који се израчунава на основу скоровања процента тубуларних формација, нуклеарног плеоморфизма и броја митоза.

Хистолошки тип тумора сам по себи не одређује прогнозу, али је значајан због тога што неки ретки хистолошки типови могу имати донекле другачију прогнозу од два најчешћа типа (дукталног инвазивног и лобуларног инвазивног типа).

Лимфо - васкуларна инвазија. Присутна лимфо - васкуларна инвазија указује на лошу прогнозу.¹⁷

Маркери пролиферативности Ki67. Индекси ћелијске пролиферације указују на сличну карактеристику тумора као и хистолошки градус. У рутинској пракси се примењује једино Ki67.

Статус естрогенских и прогестеронских рецептора (ER, PR). Статус стероидних рецептора је снажан предиктивни фактор за процену хормонске сензитивности тумора.¹⁸ Као прогностички фактори, стероидни рецептори нису снажни независни фактори прогнозе, али се користе у комбинацији са осталим факторима и HER2 при сврставању пацијената у прогностичке групе.

Хумани епидермални фактор раста 2 (HER2) Такође, важан прогностички фактор, а снажан предиктивни фактор за одговор на анти - HER2 агенсе.¹⁹

Тестови мултигенских профила тумора *ONCOTYPE DX* и *MAMMAPRINT* прецизније дефинишу фенотип тумора, и указују на ризик од релапса болести, на другачији начин од комбинације класичних параметара прогнозе. Све више се користе у многим развијеним земљама.^{20,21}

Старост болеснице. Старост има улогу важног прогностичког фактора и издваја болеснице до 35 године живота као прогностички лошију групу.²²

1.1.5. Хистолошка класификација карцинома дојке

Инвазивни дуктални карцином је најчешћи тип и обихвата 70-80% случајева.

Дуктални:

- Интрадуктални (ин ситу)
- Инвазивни са доминантном интрадукталном компонентом
- Комедо тип
- Инфламаторни
- Медуларни
- Муцинозни (колоидни)
- Папиларни
- Скирусни
- Тубуларни
- Остали

Лобуларни:

- Ин ситу
- Инвазивни са доминантном ин ситу компонентом
- Инвазивни

Брадавица:

- Паџетова (*Paget*) болест
- Паџетова болест са интрадукталним карциномом
- Паџетова болест са инвазивним дукталним карциномом

Други:

- Недиферентовани карциноми

Подврсте тумора које се јављају у дојци, а нису типични карциноми дојке:

- Филодни тумор
- Ангиосарком
- Примарни лимфом^{23, 24, 25}

1.1.6. TNM Класификација (седма ревизија)

Процедуре за процену Т, N, и М категорија су физикални преглед и имиџинг методе.

Регионални лимфни чворови

Регионални лимфни чворови су:

1. Аксиларни (истострани): интерпекторални (Rotter) чворови и лимфни чворови дуж аксиларне вене и њених притока, које се могу поделити на следеће нивое:
 - Ниво I (доњи спрат): лимфни чворови бочно у односу на спољашњу ивицу малог грудног мишића.
 - Ниво II (средњи спрат): лимфни чворови између унутрашње и спољашње ивице малог грудног мишића и интерпекторалних (Rotter) лимфних чворова.
 - Ниво III (горња спрат): горњи лимфни чворови у врху аксиле и они унутра од унутрашње ивице малог грудног мишића, искључујући инфра и супраклавикуларне чворове.
2. Инфраклавикуларни (субклавикуларни) (истострани)
3. Дуж мамарије интерне (истострани): лимфни чворови у међуребарним просторима дуж ивице стернума у ендоторакалној фасцији
4. Супраклавикуларни (истострани).

Напомена: Метастаза било ког другог лимфног чвора биће означена као удаљена метастаза (M1), укључујући цервикалне или контралатералне лимфне чворове дуж мамарије интерне.

TNM Клиничка класификација

T – Примарни тумор

TX - Примарни тумор се не може проценити

T0 - Нема доказа о примарном тумору

Tis - Карцином ин ситу

Tis (DCIS) - Дуктални карцином ин ситу

Tis (LCIS) - Лобуларни карцином ин ситу

Tis (Paget) - Паџетова болест брадавице (мамиле)

T1 - Највеће димензије тумора 2 цм или мање

T1mic - Микроинвазија највећих димензија 0.1 цм

T1a - Тумор димензија 0.1 - 0.5 цм

T1b - Тумор 0.5 - 1 цм

T1c - Тумор 1- 2 цм

T2 - Тумор 2 - 5 цм

T3 - Тумор већи од 5 цм

T4 - Тумор било које величине са директним ширењем на зид грудног коша или кожу

T4a - Ширење у зид грудног коша

T4b - Улцерација коже дојке, истострани сателитски чворови у кожи или едем коже (укључујући *peau d'orange*)

T4c 4a и 4b

4d - Инфламаторни карцином

N – Регионални лимфни чворови

NX - Регионални лимфни чворови се не могу проценити (нпр. претходно су уклоњени)

N0 - Регионални лимфни чвор без метастазе

N1 - Метастаза у покретном истостраном аксиларном лимфном чвору (чворовима) нивоа I и II

N2 - Метастазе у истостраном аксиларном лимфном чвору (чворовима) нивоа I и II, клинички фиксирани или сливени; или клинички евидентном истостраном лимфном чвору (чворовима) око артерије мамарије интерне у одсуству клинички евидентних метастаза у аксиларним лимфним чворовима

N2a - Метастазе у аксиларном лимфном чвору (чворовима) фиксиране међусобно (сливене) или за друге структуре

N2b - Метастазе само у клинички евидентном* лимфном чвору (чворовима) око артерије мамарије интерне (или унутрашње мамарне артерије) у одсуству клинички евидентних метастаза у аксиларним лимфним чворовима.

N3 - Метастазе у истостраном инфраклавикуларном (Ниво III аксиле) лимфном чвору (чворовима)

N3a - Метастазе у инфраклавикуларном лимфном чвору (чворовима)

N3b - Метастазе у лимфном чвору (чворовима) аксиле или артерије мамарије интерне

N3c - Метастазе у супраклавикуларном лимфном чвору (чворовима)

Напомена:* Појам клинички евидантан се дефинише као детектован клиничким прегледом или имиџинг методама.

M – Удаљене метастазе

MX - Удаљена метастаза се не може проценити

M0 - Нема удаљених метастаза

M1 - Удаљена метастаза

Категорије **M1** и **pM1** се даље могу делити на следећи начин:

Плућа-**PUL** Кичмена мождина-**MAR** Кости-**OSS** Плеура-**PLE** Јетра-**HEP**
Перитонеум-**PER** Мозак-**BRA** Надбубрег-**ADR** Лимфни чворови-**LYM** Кожа-**SKI**
Остало-**OTH**

pTNM Патолошка класификација

pT - Примарни тумор

pT - категорије одговарају Т категоријама.

Напомена: Приликом класификовања pT величина тумора је мера инвазивне компоненте.

pN - Регионални лимфни чворови

Патолошка класификација захтева ресекцију и преглед бар доњих аксиларних лимфних чворова (ниво I) Таква ресекција ће обично укључивати 6 или више лимфних чворова. Ако су лимфни чворови негативни, а број прегледаних није довољан, класификују се као pN0.

Преглед једног или више сентинел лимфних чворова може се користити за патолошку класификацију. Ако се класификација базира само на биопсији сентинел чвора без дисекције одговарајућег аксиларног лимфног чвора, треба је означити са (sn) због сентинел чвора, нпр. pN1 (sn).

pNX - Регионални лимфни чворови се не могу проценити (нису уклоњени ради испитивања или су претходно уклоњени)

pN0 - Регионални лимфни чвор без метастазе

pN1 - Микрметастазе; или метастаза у 1 до 3 истострана аксиларна лимфна чвора,

pN2 - Метастазе у 4-9 истостраних аксиларних лимфних чворова,

pN3 - Метастазе описане као:

pN3a - Метастаза у 10 или више аксиларних лимфних чворова или метастаза у инфраклавикуларним лимфним чворовима или у супраклавикуларном лимфном чвору (чворовима).

pM - Удаљене метастазе

R класификација

Одсуство или присуство резидуалног тумора после лечења означено је знаком R.

R - класификација се односи на:

RX - Присуство резидуалног тумора се не може проценити

R0 - Нема резидуалног тумора

R1 - Микроскопски резидуални тумор

R2 - Макроскопски резидуални тумор

Груписање по стадијумима

Стадијум 0 Tis N0 M0

Стадијум IA T1* N0 M0

Стадијум IB T0, T1* N1mi M0

Стадијум IIA T0, T1* N1 M0, T2 N0 M0

Стадијум IIB T2 N1 M0, T3 N0 M0

Стадијум IIIA T0, T1*, T2 N2 M0, T3 N0, N1, N2 M0

Стадијум IIIB T4 N0, N1, N2 M0

Стадијум IIIC било који T N3 M0

Стадијум IV било који T било који N M1 ²⁶

1.2. Хируршко лечење карцинома дојке

1.2.1. Поштедне операције карцинома дојке

Поштедна хирургија рака дојке подразумева уклањање примарног тумора до у здраво, уз очување волумена и симетричног изгледа дојке уз проверу лимфних чворова стражара (сентинел) или функционалну дисекцију пазушне јаме.²⁷

Циљ поштедне хирургије рака дојке је да резултат лечења буде раван оном који се постиже мутилантном хирургијом.²⁸ Постигне се бољи естетски резултат и бољи квалитет живота.

Из концепта поштедне хирургије рака дојке проистиче да је могуће да се рак дојке открије у раној фази.

Екцизија примарног тумора са околним здравим ткивом од 15-20мм је задовољавајућа.

Индикације за поштедну хирургију рака дојке су непалпабилне лезије, T1иT2 тумори до 3цм, и N0 и N1 лимфонодални статус у пазушној јами.

Гранична величина примарног тумора када се може урадити поштедна операција је 3цм.

Дефинитивна одлука се доноси на основу величине примарног тумора и волумена дојке.

Поштедна операција се може урадити и након доброг одговора на неoadјувантну хемиотерапију када је примарни тумор био већи од 30 мм.

Резултати неколико проспективних студија показали су да нема разлике у преживљавању када је код раног карцинома урађена поштедна операција у односу на пацијенте код којих је у истом стадијуму урађена радикална мастектомија.²⁹

Свакако, важан је психолшки моменат код жена код којих је сачувана дојка.³⁰

Контраиндикације за поштедну операцију:

- Пацијенти у стадијуму IIb (T3N0M0) и III (T3N1M0), када је тумор превелик за постизање естетског ефекта
- Неповољан однос величине тумора и дојке (мале дојке)
- Понављано позитивне маргине ресекције код инвазивног и неинвазивног карцинома
- Дифузне микрокалцификације малигног изгледа.
- Мултифокални карциноми
- Претходно високодозна радиотерапија дојке
- Немогућност спровођења радиотерапије
- Предвиђен лош козметски ефекат
- Жеља пацијента за мастектомију

Врсте поштедних операција

ТУМОРЕКТОМИЈА - Екцизија тумора уз 1цм ресекције здравог ткива.

СЕГМЕНТЕКТОМИЈА - Екцизија тумора са ресекцијом 2цм здравог ткива.

КВАДРАНТЕКТОМИЈА - Екцизија тумора са здравим ткивом тако да се одстрани цео квадрант и део фасције мишића.

РЕВИЗИЈА РЕТРОМАМИЛАРНОГ КОНУСА - Ресекција ткива непосредно иза мамиле и ареоле уз ресекцију завршних млечних каналића.

ДИСЕКЦИЈА АКСИЛЕ - Подразумева одстрањивање масног и лимфног ткива 1 и 2 а некада и 3 спрата пазушне јаме. Увек треба радити функционалну дисекцију која подразумева очување свих важних неуро-васкуларних елемената пазушне јаме. Дисекција пазушне јаме има два аспекта. Први је дијагностички говори нам да ли су регионални л.ч. захваћени метастазама, што је и најзначајнији прогностички фактор. Други је терапијски који се постиже уклањањем метастаски измењених л.ч.³¹

Код поштедне операције дојке мора се задовољити онколошки принцип да се одстрани примарни тумор са слободним ивицама ресекције уз дисекцију 1. и 2. спрата пазушне јаме.

Радикална дисекција аксиле подразумева дисекцију и 3 спрата пазушне јаме уз одстрањивање и апикалних чворова. Радикална дисекција повећава ризик за настанак лимедема руке.

Након оперативног захвата спроводи се радиотераписки третман остатка дојке.

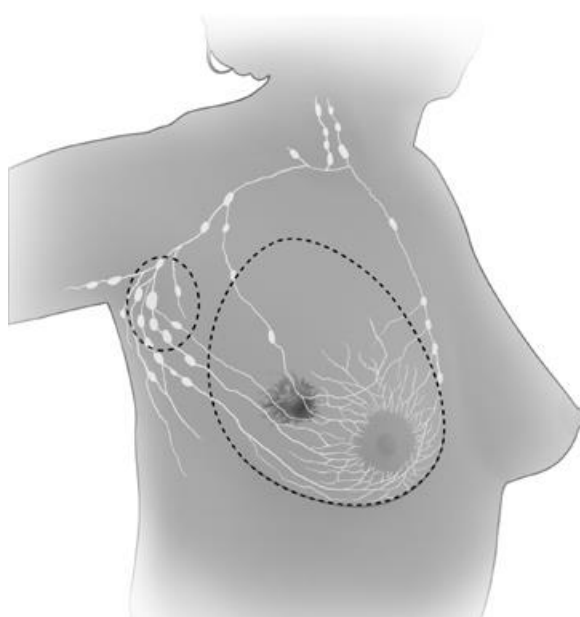
Провера лимфних чворова стражара – **СЕНТИНЕЛ БИОПСИЈА**³²

Термин стражарски лимфни чвор (Sentinel lymph node SLN) први је употребио *Gould* 1960 г. радећи биопсију првог дренажног л.чвора код тумора паротине жлезде. Према дефиницији, стражарски лимфни чвор (SLN) је први лимфни чвор који прима лимфну дренажу из малигног тумора.³³

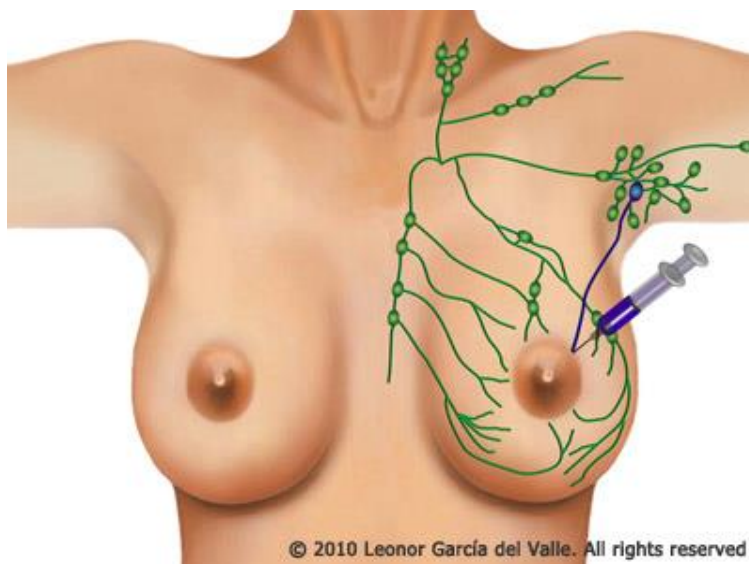
Биопсија SLN је постала стандард код операције рака дојке. Доказано је да код 2/3 болесница са раним карциномом дојке нема метастаза у л.ч. пазушне јаме тако да је дисекција аксиле нема тераписки значај код њих. Обележавање SLN

врши се на два начина предоперативном лимфосцинтиграфијом и перитуморским убризгавањем виталне боје. Најбоље је користити обе методе истовремено.^{34,35}

Ова техника обезбеђује прецизну процену аксиларног статуса, ниску стопу лажно негативних резултата уз значајну редуцкију хируршког морбидитета, посебно лимфедема.^{36,37,38}



Слика 1. Регионални лимфатици дојке



Слика 2. Стражарски лимфни чвор

1.2.2. Субкутана мастектомија

Индикација за субкутану мастектомију је мултицентрични карцином, централно локализован карцином, мали волумен дојки. Субкутана мастектомија подразумева одстрањење целокупног glandуларног ткива уз очување коже и ареоле и истовремено са дисекцијом пазушне јаме. Истовремено се ради и примарна реконструкција, најчешће уграђивањем ендопротезе испод великог грудног мишића или експандера који се постепено допуњује до жељеног волумена, а након тога замени са ендопротезом.^{39,40,41}

Примарну и секундарну реконструкцију је могуће урадити аутологним графтовима: флап латисимус дорси, TRAM - флап *muskulus rektus abdominis*. Ово су свакако компликованије процедуре, обично се користе за секундарне реконструкције.⁴²

1.2.3. Радикална мастектомија

Радикална мастектомија која се раније радила је подразумевала уклањање ткива дојке, великог и малог грудног мишића и дисекцију сва три спрата пазушне јаме, то је мастектомија по **Halsted** - у.

Ова врсте операције се јако ретко ради. Данас се ради модификована радикална мастектомија по **Madden** - у. Она подразумева уклањање ткива дојке уз широку екцизију коже, мамиле и ареоле као и дисекцију доњег и средњег спрата аксиле.

Индикована је код мултицентричног карцинома, код тумора већих од 30мм, код болесница које су иницијално примали неoadјувантну терапију због канцер-маститиса и инфилтрације коже.

Врсте мастектомија:

- Проста мастектомија (**simplex**)
- Модификована радикална мастектомија (**Madden, Patey**)⁴³
- Радикална мастектомија (**Halsted**)⁴⁴

- Мастектомија за очувањем коже дојке (*Skin sparing mastectomy*) са примарном реконструкцијом дојке имплантацијом ендопротезе субпекторално⁴⁵

1.3. Хемиотерапија у лечењу карцинома дојке

1.3.1. Адјувантна хемиотерапија

Примена адјувантне хемиотерапије има за циљ да цитостатским дејством на евентуалне микрометастазе смањи ризик од претпостављеног ризика за релапс болести. Индивидуални ризик за релапс болести одређује се сврставањем појединачног болесника у једну од прогностичких група.

Адјувантна хемиотерапија се препоручује код болесница са умереним, и нарочито код оних са високим ризиком од релапса болести. Од десетак хемиотерапијских режима који се најчешће примењују у адјувантној терапији, они који садрже **антрациклине** се препоручују код болесница са високим ризиком, нарочито уколико постоји HER2 оверекспресија или амплификација. Код старијих болесница или код болесница са кардиолошким и другим контраиндикацијама за примену антрациклина, **CMF** хемиотерапија може бити најбоља терапијска опција..^{46,47,48}

Оптимална дужина адјувантне хемиотерапије није у потпуности испитана, али се најчешће примењује током 6 до 8 циклуса, односно траје 18-24 недеље. Краћа примена (12-16 недеља) може бити погодна за старије болеснице.⁴⁹

Примена **таксана** препоручује се код болесница са нодус позитивним туморима, а нарочито оних које припадају категорији високог ризика.^{50,51}

Уколико постоји и индикација за **ендокрину терапију**, исту треба примењивати након завршене адјувантне хемиотерапије.

Уколико постоји индикација за примену **анти-HER2** терапије **трастузумабом**, исти треба примењивати након завршеног антрациклинског дела хемиотерапије, са таксаном или без њега.

1.3.2. Неоадјувантна хемиотерапија

Неоадјувантна (примарна системска, преоперативна, индукциона) терапија је системска апликација агенаса (цитотоксичних, хормонских, биолошких) пре локорегионалне терапије у неметастатској болести карцинома дојке.

Локално одмакли карцином дојке чини врло хетерогена група најодмаклијих неметастатских тумора дојке: с једне стране, то су индолентни, споро растући или запуштени тумори, а са друге стране, агресивни, брзо напредујући карциноми или и мањи тумори са великим, фиксираним л.ч, или сраслим у конгломерату.⁵² Локално одмакли карцином дојке може имати различиту клиничку презентацију (на пример, велики тумори > 5 цм, тумори који директно захватају зид грудног коша или кожу са едемом, укључујући *peau d'orange*, тумори у виду улцерација, сателитски чворови на кожи дојке, захватање аксиларних/ надкључних/ парастерналних лимфних нодуса, имфламаторни карцином дојке).

ЛОКАЛНО ОДМАКЛИ КАРЦИНОМИ ДОЈКЕ

Клинички стадијум TNM:

- стадијум IIIA T3 N1 M0, T0-3 N2 M0
- стадијум IIIB T4 N0-2 M0
- стадијум IIIC сваки T N3 M0
- стадијум IIB T3 N0 M0

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

Дуже трајање неoadјувантне хемиотерапије (6-8 циклуса) је ефикасније него краће трајање (3-4 циклуса), те се не препоручује примена мање од 6 циклуса неoadјувантне хемиотерапије.^{53,54}

У пацијенткиња са хормон-рецептор позитивним локално одмаклим карциномом дојке, примена неoadјувантне хормонске терапије може бити алтернативна терапијска опција неoadјувантној хемиотерапији:

Код пацијената лошијег општег стања (свих животних доба) или оних са коморбидитетима који представљају контраиндикације за примену хемиотерапије;

У пацијенткиња са високо позитивном експресијом ER и/или PR када се процени да се ради о локално одмаклом карциному дојке са индолентним током;

Старије пацијенткиње са високо позитивном експресијом ER и/или PR.^{55,56,57}

1.3.3. Метастаски карцином дојке

Узависности од иницијалног стадијума болести 20-85% болесница развиће метастазе карцинома дојке. Медијана преживљавања, упркос лечењу је 2-3 године. Метастатска болест може бити дијагностикована истовремено са појавом локо-регионалног релапса, или у тренутку дијагнозе карцинома дојке (око 10% свих новодијагностикованих карцинома дојке), али најчешће ипак у току праћења.

Метастазе се најчешће јављају у костима, затим плућима, јетри, јајницима, кожи и CNS-у, али се метастатски депозити могу наћи у било ком делу организма и органу.

Када се дијагностикује метастаза у једном органу, увек је неопходно урадити и прегледе других органа, а све са циљем *ПРОЦЕНЕ ПРОШИРЕНОСТИ БОЛЕСТИ*. Затим треба проценити *ПРОГНОЗУ* болести и поставити *ЦИЉ* системске терапије и изабрати *ОПТИМАЛНИ ТРЕТМАН*.

При процени прогнозе и избору оптималне терапије и многи други фактори имају улогу, као што је старост болесника, нарушеност функције разних органа и система услед болести, лабораторијски поремећаји, разни коморбидитети, као и мишљење самог пацијента. Избор терапијског приступа све је више индивидуализован, прилагођен појединачном пацијенту.

ЦИЉ ТЕРАПИЈЕ

- Излечење (изузетно ретко)
- Продужење укупног преживљавања (OS)
- Продужење времена до даље прогресије болести (DFS)
- Што већи број узастопних терапијских одговора (RR) на различите третмане
- Ублажавање симптома болести
- Побољшање квалитета живота
- Превенција компликација везаних за болест

Упркос великом напретку у лечењу карцинома дојке уопште, метастатски карцином дојке је и даље инкурабилна болест.⁵⁸ То значи да упркос лечењу, болеснице са метастатском болешћу најчешће прогредирају даље у току 1-2 године. Пет година у САД преживи нешто мање од 30%, осам година око 12% болесника и само мали број (1%-3%) може да преживи и до 20 година.

Оптимално лечење метастаске болести је велики терапијски изазов. Избор најприкладнијег лечења за сваку појединачну болесницу са метастатским карциномом дојке зависи од процене параметара агресивности болести:

- рецепторски стаус
- HER-2 статус
- протекло време између примарног лечења и појаве релапса
- локализација метастаза
- проширеност метастаских лезија⁵⁹

Алгоритми:

- Хормонотерапија → релативни индолентне форме
- Хемиотерапија → агресивне форме

Највећу активност у лечењу метастаског карцинома дојке показали су алкилирајући агенси, антимераболити, винка алкалоиди, антрациклини и таксани. Применом монотерапије објективни терапијски одговор (RR) постиже се у 20-80%

болесница. Комплетна ремисија је ретка, у око 15% а траје дуже од 5 година у само 10% пацијената.⁶⁰

АНТРАЦИКЛИНИ

Од 60 - их година најчешће примењивани протоколи:

- CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-флуоурацил)
- CMFP (циклофосфамид, метотрексат, 5-флуоурацил, пронизон)
- CMFVP (циклофосфамид, метотрексат, 5-флуоурацил, винкрестин, пронизон)

Објективни терапијски одговор (RR) постиже се 50-60%, а комплетан одговор (CR) у 5-10%. Укупно преживљавање (OS) 15-18 месеци.

Седеамдесетих година уводи се антрациклин Доксорубицин и Епирубицин. Када се примени као моноагенс RR се постиже у око 35-50%.

Комбинације :

- FAC (5-флуоурацил, доксорубицин, циклофосфамид)⁶¹
- AC (доксорубицин, циклофосфамид)
- FEC (5-флуоурацил, епирубицин, циклофосфамид)

Постиге се RR у 50-80% случајев, а OS 17-25 месеци.

У поређењу CMF и FAC протокола 10% је боље преживљавање са применом FAC протокола.^{62,63}

Нежељене појаве са применом Доксорубицина: алопеција, повраћање, кумулативна кардиотоксичност. Док применом Епирубицина који је аналог Доксорубицина, слична је ефикасност, а мања токсичност.

Таксани су 90-тих година уведени у клиничку праксу, то су Паклитаксел и Доцетаксел. Примена **таксана** је стандард у лечењу метастаског карцинома дојке после примене антрациклинске НТ.

Нови цититоксични лекови који се користе у контроли узнатредовале метастаске болести су: Капецитабин - перорални препарат флуоропиримидина, имитира континуирану примену 5-флуоурацила са мањом токсичношћу и мањим бројем нус појава.

1.4. Хормонотерапија у лечењу карцинома дојке

Хормонотерапија је врста системског лечења малигних тумора. У терапијске сврхе се користи сличност у биолошким функцијама између малигних тумора и нормалних ткива у смислу да су да су они под мањим или већим регулациским утицајем хормона. Сматра се да је веома карцинома дојке хормонски зависна. Традиционална хормонотерапија прве линије у лечењу карцинома дојке је анти естроген Тамоксифен. Услов за ефикасност тамоксифена у заустављању раста тумора је присуство естрогенских рецептора (ER). Тамоксифен се примењује у дужем периоду, а има парцијални антагонистички ефекат на мека ткива и органе-индукција ендометријалне хиперплазије.

Ако тумор после извесног времена измакне контроли тамоксифена, наставља раст то се описује као резистенција на тамоксифен. Након релапса болести, већина тумора задржава респонзивност на друге хормонске агенсе: инхибитори ароматазе, прогестагени.⁶⁴

Увођењем инхибитора ароматазе треће генерације направљен је велики напредак у хормонској терапији карцинома дојке. Боља је подношљивост, већа ефикасност од тамоксифена, користи се у првој линији метастатске болести.

Применом LH-RH аналога замењујемо трајну хируршку и радиолошку аблацију јаника у пременопаузалних жена.

Кључни проблем у примени ендокрине терапије је кад постоји резистенција на анти-естрогене, инхибиторе ароматазе и друге ендокрине агенсе. Примена чистог анти-естрогена Фулвестранта за превазилажење резистенције.

Познато је да рецептори (ER и PR) нуклеарни протеини транскрипциони фактори који регулишу испољавање читавог низа гена одговорних за пролиферацију и раст тумора.

Испољаване PR (прогестеронски рецептор) је регулисано естрогеном. PR је маркер функционалности ER. Ако тумор садржи ER, а не PR претпоставља се да је ER не функционалан.^{65,66}

1.5. Биолошка терапија у лечењу карцинома дојке

Хумани епидермални фактор раста 2 (HER2)

Развој онкологије повезан је и са напретком молекуларне биологије. Открићем туморских антигена направљен је концепт „*target*“ терапије. Хумани епидермални фактор раста 2 (HER2) спада у групу *тумору придружених антигена* (ТАА) и производ је протоонкогена. Они се, поред туморских, налазе и на нормалним ћелијама у организму. Он припада фамилији рецептора за факторе раста и налази се на нормалним епителним ћелијама дојке. У 90% позитивних HER2 карцинома повећана је амплификација, што подстиче ћелиску пролиферацију.⁶⁷ Одређивање HER2 рецептора на туморској ћелији одређује се имунохистохемијском методом, користе се моноклонска антитела, која се везују за екстра мембрански део рецептора. Ова метода је семиквантитативна по систему скора. HER2 негативна ћелија има око 20000 рецептора на својој површини док HER2 позитивна туморска ћелија означена као 3+ има 2 милиона рецептора. Имунохистохемијска метода је приступачна, јефтина, а негативна особина је да је субјективна, зависи од патолога. Прецизније методе су CISH (хромогена ин ситу хибридизација и FISH (флуоресцентна ин ситу хибридизација) ова метода одређује амплификацију HER2 гена. Ова метода није субјективна, знатно је скупља, прецизнија и ради се у већим центрима.⁶⁸

Утврђено је да постоји значајна повезаност између HER2 амплификације са високим градусом тумора, високим индексом пролиферације туморских ћелија, негативним ER/PR рецепторима, p53 мутацијом. Многе студије су доказале су да HER2 амплификација указује на лошу прогнозу у болесница са раком дојке.

HER2 позитивност је много чешћа код дукталних у односу на лобуларне карциноме. Немају сви HER2 позитивни тумори лошу прогнозу, само они код којих је HER2 активан.. Сматра се да су HER2 позитивни карциноми имају

негативе стероид-рецептор статус, а у мањем броју постоји истовремено и HER2 и ER/PR позитивност. Постоје испитивања која тврде да је HER2 оверекспресија удружена са резистенцијом на Тамоксифен.⁶⁹

Уколико постоји индикација за примену **анти-HER2** терапије **трастузумабом**, у адјувантном приступу, треба је примењивати након завршеног антрациклинског дела хемиотерапије, са таксанима или без њега. На основу досадашњих резултата, најефикаснијом се чини AC x 4 а затим паклитаксел у недељним интервалима (x12) са истовременом применом трастузумаба (до годину дана).⁷⁰

Додавање трастузумаба неoadјувантној хемиотерапији (а затим адјувантно до укупног трајања примене око једне године) у пацијената са HER2 позитивним локално одмаклим и инфламаторним карциномом дојке значајно побољшава преживљавање у односу на пацијенте лечене само хемиотерапијом.⁷¹ У метастатском кациному дојке Трастузумаб је веома ефикасан када се комбинује како са антрациклинима уз циклофосфамид, тако и са таксанима и те комбинације доводе до продужења времена до прогресије (DFS), побољшања RR, дужег трајања ремисије и значајно смањене смртности након годину дана и продужење преживљавања.Одређивање вентрикуларне ејекционе фракције, неопходно је пре, као и током примене трастузумаба. Код болесница са EF(ејекциона фракција) 50% трастузумаб није индикован.⁷²

1.6. Радиотерапија у лечењу карцинома дојке

Радиотерапија као и хирургија спада у локорегионални третман. Радиотерапија се примењује у свим стадијумима болести код карцинома дојке, почев од раног карцинома након поштедне операције, након мастектомије, преко локално узнапредовалог тумора па до метастаске болести.

1.6.1. Радиотерапија код раног карцинома дојке

Терапија раног карцинома дојке након оперативног лечења садржи две важне компоненте: примену адјувантне системске терапије, примену радиотерапије као локорегионалног третмана.

Након поштедних операција дојке и након тога примена радиотерапије постиже се исти резултат као и код мутилантних операција.⁷³

Постоперативна радиотерапија, било након поштедне операције или мастектомије, смањује појаву локалног рецидива за 2/3 у односу на групу код које није спроведено зрачење. Ефекат радиотерапије је још већи код позитивних аксиларних лимфних чворова с обзиром на већи ризик за појаву релапаса.⁷⁴

Доказано је да постоперативна адјувантна радиотерапија утиче на мањи број појаве локалног рецидива а системска(хемио или хормоно) терапија на појаву удаљених метастаза.⁷⁵

Радиотерапија се примењује и након поштедне операције DCIS (Дуктални карцином ин ситу), с обзиром да ако се не примени локални рецидив се јави у 20-30%. У новије време користи се рестрикциона радиотерапија на место примарног тумора дојке.⁷⁶

1.6.2. Радиотерапија након радикалне мастектомије

И ако се мастектомија све мање изводи а више се раде поштедне операције постоје случајеви где је и даље мастектомија операција избора а то су: велики тумори, тумори са централном локализацијом, мултицентрични тумори, рецидив након поштедне операције.

Постоперативна радиотерапија након мастектомије утиче на мању појаву локалног рецидива и дуже преживљавање.

Рецидив, након мастектомије, се најчешће јавља у зиду грудног коша. Захваченост аксиларних лимфних чворова је снажан предиктивни фактор за појаву локалног рецидива на зиду грудног коша. Код пацијената са 1-3 позитивна лимфна чвора локални рецидив се јавља у 9-13% а ако је позитивно 4 и више л.чворова 28-36% без спровођења радиотерапије. Екстракапсуларно ширење

тумора је исто тако фактор ризика за појаву локалног рецидива, а оно је у корелацији са захваћеним л.ч.аксиле.

Индикације за зрачење наком мастектомије су: тумори вечи од 5цм, 4 и више позитивна аксиларна л.чвора.⁷⁷

Отворено се питање ако је позитивно 1-3л.ч., Данска студија показала је да је преживљавање боље ако се примени радиотерапија.⁷⁸

Ако је урађена дисекција пазушне јаме зрачење аксиларне регије се обично не примењује.

Супраклавикуларна регија је друго најчешће место локалног рецидива (41%), па је препорука да се озрачи и та регија ако постоји 4 и више позитивна л.чвора. Мамарни л.чворови и ако су захваћени ретко клинички испољавају рецидив, а ова регија буде захваћена зрачним волуменом кад се примени зрачење дојке.

Радиотерапија након реконструкције са аутологим миокутанним флаповима без протезе добро толерише постоперативно зрачење. ако се ради реконструкција са ендопротезом када се примени зрачење чешће су компликације и лошији је кожметски ефекат.

1.6.3. Радиотерапија у метастаској болести код карцинома дојке

Радиотерапија је онколошки модалитет који се користи код метастатских депозита у костима.

Код претећих фрактура пршљена поред антидолорног ефекта постиже се стабилизација и превенира патолошка фрактура. RT се користи и код метастаских депозита у мозгу као палијативни третман.

Генерални закључци:

- Постизање максималне иницијалне локорегионалне туморске контроле неопходно је да би се постигла највећа могућа стопа преживљавања,⁷⁹
- Радиотерапија је важан део мултидисциплинарног приступа, посебно код пацијената са високом ризиком за релапс.⁸⁰

1.7. Метастазе карцинома дојке у јетри

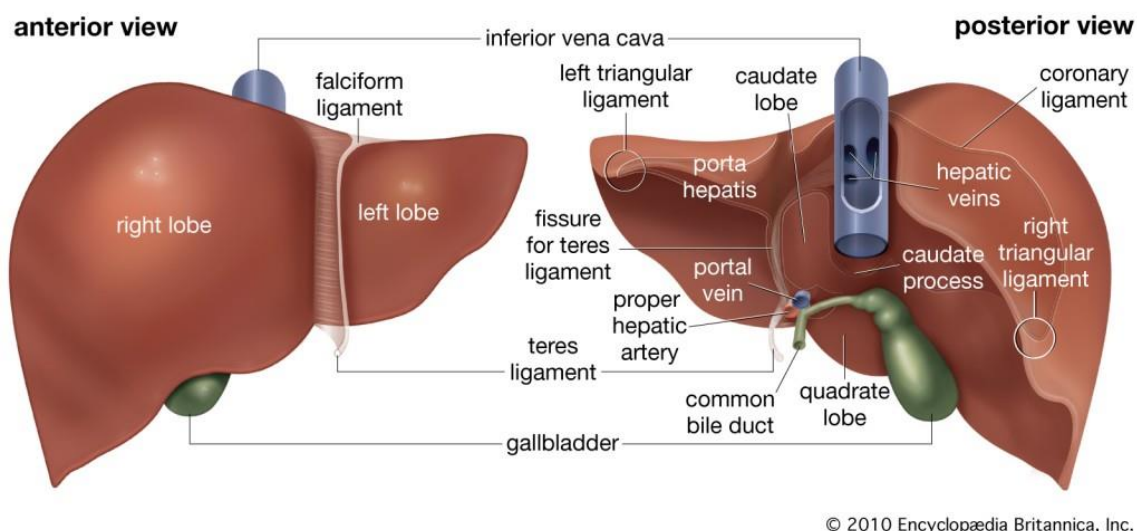
1.7.1. Хируршка анатомија јетре

Класична (морфолошка) анатомија јетре дефинисана је спољашњим изгледом јетре, а не описују се унутрашње структуре, грађа крвних судова и жучних путева.

Функционална (сегментна) анатомија јетре. Јетра се дели на 8 сегмената који имају своју доводну и одводну васкуларну мрежу и дренажу жучи.

Добро познавање анатомије јетре је предуслов за модерну хирургију јетре – Bismuth.

Реална анатомија јетре - интраоперативни ултразвук.



Слика 3. Класична (морфолошка) анатомија јетре

Класификације хируршке анатомије јетре - још увек не постоји консензус.

1. Класификација по **Healay u Schroy**-у (1953)

- принцип Кантлијеве линије
- јетра се дели на 5 сегмената: медиални, латерални, постериорни, ентериорни и лобус каудатус;
- сегменти се деле на горњи и доњи субсегмент.^{81,82}

2. **Goldsmith** и **Woodburne**-ова класификација (1957) ⁸³

- класификација у односу на анатомију портне вене и хепатичних вена;
- 4 сегмента: латерални, медиални, антериорни, постериорни.

3. **Couinaud**-ова класификација (1957)

- постоји 8 сегмената на основу гранања портне вене трећег реда
- *Couinaud* је поделио јетру на десну и леву према главној сцизури, линији која садржи средњу хепатичну вену.
- даља подела десне и леве јетре је на основу положаја десне и леве хепатичне вене које леже у десној и левој сцизури. ⁸⁴

4. **Bismuth**-ова класификација (1982) ⁸⁵

- постоје три плана који пролазе кроз сцизуру према хепатичним венама и трансверзални план који пролази кроз десну и леву портну грану.
- дели јетру на десну и леву и 7 сегмената, а лобус каудатус је посебан сегмент.

5. **Бризбејнска класификација** (2000) ⁸⁶

- Интернационална хепато-панкреатико-билијарна асоцијација.

Кантлијева линија раван средње хепатичне вене (главна сцизура) спаја леву страну ложе жучне кесе и VCI (доња шупља вена), дели јетру на десну и леву. Десна хепатична вена пролази кроз десну сцизуру и десни лобус на постериорни и антериорни сектор. Лева хепатична вена прати путању фалциформног лигамента и дели леви лобус на медиални и латерални сектор.

Сектори и сегменти су делови јетре са независном васкуларизацијом, снабдевени гранама хепатичне артерије, портне вене и жучним водовима. Између сегмената и сектора леже гране хепатичних вена, оне су интерсегментарне и свака дренира два суседна сегмента.

Четири сектора јетре деле се на 8 сегмената.

Lobus caudatus је део јетре који се налази између VCI и порте хепатис. Интерлобарним планом је подељен на десни и леви субсегмент. Лево је *processus papilaris* (сег. I) а десно *processus caudatus* (сег. IX).

Осим у лобусу кудатусу везе између жучних водова и великих крвних судова десног и левог лобуса су несталне и незначајне.⁸⁷

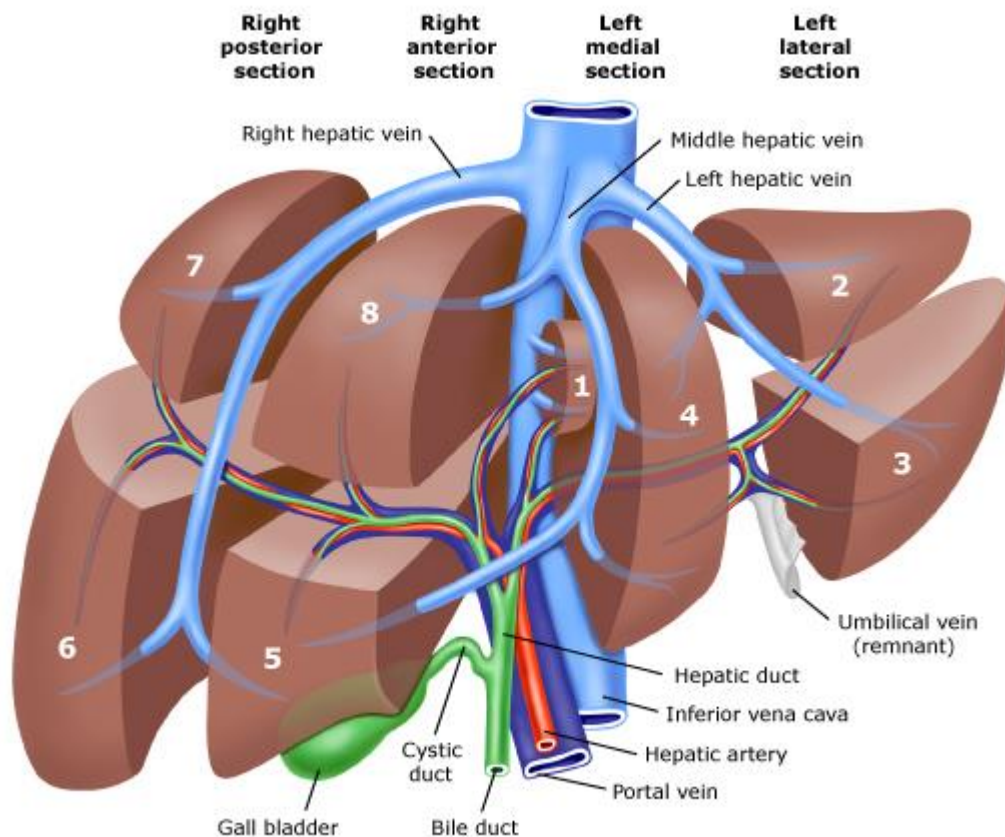
Анатомија хепатичних вена „*Outflow*“ јетре

Три хепатичне вене (десна, средња, лева) су главни дренажни путеви крви из јетре. Ове вене леже у фисурама којима се јетра дели на лобусе и секторе. Хепатичне вене су интерсегменталне и дренирају делове суседних сегмената. Десна хепатична вена лежи у десној сцизури и дели десни лобус на задњи и предњи сектор и дренира V,VI,VII и делом VIII сегмент. Средња хепатична вена лежи у главној сцизури одваја десни предњи сектор од медиалног сектора, дренира сег. IV, V, и део VIII. Лева хепатична вена лежи у левој сцизури одмах иза фалциформног лигамента, дренира део IV и II, III сег.

Хепатичне вене се уливају у VCI. Десна х.в. има кратак екстрахепатичан пут око 1цм и улива се директно у VCI. Средња и лева хепатична вена обично граде заједничко стабло пре уливања у VCI.

Умбиликална вена налази се испод фалциформног лигамента и представља алтернативни дренажни пут и најчешће се улива у леву хепатичну вену, битна је код ресекције IVa сегмента, преко ње је могућа венска дренажа IVb сегмента. Кратке ретрохепатичне вене различитог су калибра и варирају у броју.

Lobus caudatus има засебну венску дренажу у ретрохепатични део VCI.



Слика 4. Сегментна анатомија јетре

Анатомија артерије хепатике и в.порте „Inflow“ јетре

Arteria hepatica communis је грана *truncus-a celijakus-a*, кад се од ње одвоји *a.gastroduodenalis* она се као *a.hepatica propria* пружа навише кроз гастродуоденални лигамент и дели на десну и леву хепатичну артерију. Најчешће (80%) случајева десна пролази позади у односу на заједнички жучни вод а ређе (20%) лежи испред. Кад уђе у јетрени паренхим десна хепатична артерија се дели на предњу (V и VIII сег.) и задњу (VI и VIII) секторску грану.

Лева хепатична артерија тече вертикално према умбиликалној фисури где даје мању грану (средња хепатична артерија) за сег. IV ,и већу грану за сег. II и III. Лобус каудатус се најчешће снабдева из обе хепатичне артерије. Најчешћа аномалија је акцесорна десна хепатична артерија, нађена је у 25% случајева, настаје из артерије мезентерике супериор.

Анатомија вене порте

Портна вена у 2/3 случајева настаје спајањем горње мезентеричне артерије и лијеналне артерије изнад панкреаса, а у 1/3 случајева доња мезентерична вена се улива у овај конfluence. Она се са заједничким жучним водом и хепатичном артеријом налази у хепатодуоденалном лигаменту. Обично у средини и иза главног жучног вода и хепатичне артерије. Пре уласка у јетру у порти хепатис дели се на десну и леву грану. Лева портна вена има дужи екстрахепатични ток 3-4cm испод хиларног платоа (сег. IVb). Дели се на гране за 4 сег. и гране за леви латерални сегмент. Десна портна вена има кратак екстрахепатични пут 1-1.5cm пре него што уђе у јетру и дели на секторске гране.⁸⁸

1.7.2. Дијагностика метастаза у јетри

Након операције примарног тумора провера локалног статуса и трагање за удаљеним метастазама представља основне принципе праћења онколошких пацијената.⁸⁹

Ултразвук (UZ) је најјефтинија и најприступачнија неинвазивна метода. Обично се метастазе у јетри прво дијагностификују UZ.⁹⁰

Спирална компјутеризована томографија (СТ) са интравенским контрастом је данас златни стандард у дијагностици метастаза у јетри. СТ је поуздан у детекцији и у процени ресектабилности метастаза у јетри. Сензитивност СТ је 85%.⁹¹

Нуклеарна магнетна резонанца (NMR) је метода која се користи за дијагностику јетрених метастаза.⁹² Корисна је код постоперативног праћења и диференцирања ожиљка од рест-рецидива тумора. Веома је значајан у диференцијацији хемангиома од метастаза као и за праћење након радиофреквентне аблације (RFA).⁹³

Позитронска емисиона томографија (PET) је најновија дијагностичка метода, најзначајнија је у детекцији проширености болести. Даје нам информације о броју и величини метастаза у јетри.⁹⁴

Набројане методе осим метастаза у јетри дају неопходне информације о анатомији јетре и односима туморских промена са великим васкуларним и билијарним структурама на основу којих се доноси одлука о типу и обиму ресекције.

Ако се планира већа ресекција, више од 50% јетреног паренхима потребно је урадити волуметриски СТ и функционалне тестове јетре (*MEGX, indocianin green test*).⁹⁵

Постоје методе преоперативне емболизације одговарајуће гране вене порте тако да се у року од 3-8 недеља постигне компензаторна хипертрофија преосталог јетреног паренхима који се може увећати за 20-50%.

Преоперативна испитивања се могу допунити одговарајућим интраоперативним дијагностичким методама.

Бимануелна палпација јетре је незаобилазни део интраоперативне дијагностике. Бимануелном палпацијом хирург прецизно локализује метастазе и планира ресекцију јетре.

Интраоперативни UZ је веома важна дијагностичка процедура. Овом методом је у 20% случајева верификују метастазе које преоперативно нису виђене. Прецизно се одређује удаљеност од интрахепатичних билијарних и васкуларних структура. Помаже нам да одредимо ресекциону раван према метастази а у односу на васкуларне елементе, да би задовољили онколошки аспект операције

Употреба интраоперативног UZ је омогућила пажљиву еволуацију окултних промена и сигурније извођење ресекције. Интраоперативни UZ може променити преоперативни план како одустајање од ресекције тако и промене које су деловале да су не ресектабилне пажљивим прегледом могу бити ресектабилне. Интраоперативни UZ има високу сензитивност 97%.^{96,97}

1.7.3. Хируршке технике ресекције метастаза у јетри.

Одлука о оперативном лечењу метастаза карцинома дојке у јетри заснована је на основу утврђених критеријума:

- да су метастазе у јетри једино место прогресије болести,
- да су метастазе у јетри ресектабилне,
- да након ресекције остаје довољан функционални волумен јетре.

Ресекција метастаза у јетри има куративни карактер што подразумева ресекцију свих метастаских депозита у јетри.

Контраиндикације за ресекцију јетре и прогностички фактори (*EKberg* и сар. су 1986 г. предложили основне контраиндикације за ресекцију хепатичних метастаза, преvasходно за метастазе колоректалног карцинома):

- присуство преко 4 метастазе;
- присуство екстрахепатичних метастаза;
- немогућност извођења ресекција са сигурносном линијом мањом од 1cm.

Данас се мерила ресектабилности фокусирају на два аспекта:

- могућност постизања негативне ресекционе ивице (R0) на јетри;
- задовољавајући анатомски и функционални капацитет дела јетре који остаје након ресекције.⁹⁸

Обим и тип ресекције јетре у лечењу метастаза

Ресекције јетре могу бити неанатомске или анатомске (сегментно оријентисане). Анатомске ресекције подразумевају ресекцију једног или више сегмената јетре захваћених метастазама. Неанатомске ресекције нису засноване на сегментној анатомији. Код ових ресекција уклања се много мање здравог ткива јетре. Непосредни и удаљени резултати обе врсте ресекција су слични. Тип ресекције диктира број и локација метастаза а не сегментна анатомија јетре. Хирургија јетре у сваком случају мора бити поштедна.⁹⁹ R0 ресекција је императив у хирургији метастаза у јетри. *Pawlik* (2005) тврди да ширина ресекционе маргине нема утицаја на појаву локалног рецидива и

преживљавање.¹⁰⁰ **Kakudo** у свом раду (2002) наводи да је граница од 2 мм.¹⁰¹ Данас се сматра да је ресекциона маргина без присуства тумора онколошки прихватљива и представља R0 ресекцију.

АНАТОМСКЕ РЕСЕКЦИЈЕ ЈЕТРЕ

- Десна хепатектомија (сег. V-VIII);
- Лева хепатектомија (сег. II-IV);
- Десна лобектомија(проширена десна хепатектомија сег. IV-VIII);
- Лева лобектомија(проширена лева хепатектомија, сег. II, III, IV, V, VIII);
- Ресекције појединачних сегмената јетре.¹⁰²

КОНТРОЛА ИНТРАОПЕРАТИВНОГ КРВАРЕЊА

Контрола интраоперативног крварења је јако битан фактор у смањењу периоперативног морталитета и морбидитета. Методе интраоперативне контроле крварења су: привремена васкуларна оклузија (парцијална или тоталана)крвних судова који васкуларизују јетру, анестезија са ниским централним венским притиском,техника ресекције јетре са минималним губитком крви.

Принглов (**Pringle**) маневар је најчешће коришћена метода и представља парцијалну васкуларну оклузију јетре. Изводи се клемовањем елемената хепатодуоденалног лигамента.^{103,104}

РАДИОФРЕКВЕНТНА АБЛАЦИЈА МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ

Радиофреквентна аблација (RFA) је метода којом се постиже деструкција метастаза високофреквентном електричном енергијом.^{105,106} Агитирањем интраћелиских јона долази до повећања температуре која доводи до деструкције ћелија и прогресивно настаје аблација метастаза. Ова метода је једноставнија за извођење, погодна је ако постоји неколико мањих метастаза, могућ перкутани UZ навођењем приступ или лапароскопски приступ.¹⁰⁷ Ограничења ове методе су: величина метастаза, близак однос са васкуларним и билијарним структурама, као и постоперативно праћење. Пгодна је за старије пацијенте са већим оперативним ризиком.¹⁰⁸

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

A. ГЛАВНИ ЦИЉЕВИ

Испитати повезаност преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања након ресекције изолованих метастаза у јетри са карактеристикама пацијената, примарног тумора дојке и његовог лечења (старост пацијенткиња, патохистолошки тип тумора дојке, величина тумора дојке, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора тумора дојке, статус HER2 рецептора тумора дојке, присуство метастаза у пазушним лимфним чворовима, тип хирургије дојке, постоперативна (адјувантна) хемиотерапија, постоперативна (адјувантна) хормонотерапија, постоперативна радиотерапија).

Испитати повезаност преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања након ресекције изолованих метастаза у јетри са карактеристикама метастаза карцинома дојке у јетри и њиховог лечења (период до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри, број метастаза у јетри, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора у метастази, статус HER2 рецептора у метастази, примењена хемиотерапија након ресекције метастаза у јетри, примењена хормонотерапија након ресекције метастаза у јетри).

Испитати повезаност времена до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри са карактеристикама пацијената, примарног тумора дојке и његовог лечења (старост пацијенткиња, патохистолошки тип тумора дојке, величина тумора дојке, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора тумора дојке, статус HER2 рецептора тумора дојке, присуство метастаза у пазушним лимфним чворовима, тип хирургије дојке, постоперативна (адјувантна) хемиотерапија, постоперативна (адјувантна) хормонотерапија, постоперативна радиотерапија).

Приказ укупног преживљавања болесница од примарног карцинома дојке

Б. РАДНА ХИПОТЕЗА

Болеснице са карциномом дојке код којих је урађена ресекција изолованих метастаза у јетри имају дуже преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање уколико:

- изоловане метастазе у јетри јављају се након дужег периода (≥ 2 године),
- тумор дојке јесте хормон-рецептор позитиван,
- примарни тумор дојке је мањи (2 цм),
- у аксиларним лимфним чворовима није било метастаза
- метастазе у јетри су биле појединачне.

3. МЕТОДОЛОГИЈА И МАТЕРИЈАЛ

А. ВРСТА СТУДИЈЕ:

Клиничка опсервациона студија.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ:

В. УЗРОКОВАЊЕ

У студију су укључене 32 пацијенти са карциномом дојке и метастазама у јетри. Те болеснице су извојене из групе од 1450 болесница које су лечене због метастатског карцинома дојке. Код ових болесница метастазе у јетри су једино и прво место прогресије болести. Операције јетре су рађене у периоду од фебруара 2006. до децембра 2009. године на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду, на Клиници за Онколошку хирургију. Код свих је одлука о операције јетре донета од стране Конзилијума лекара.

Критеријуми за укључивање:

- Метастазе у јетри су једино место прогресије болести;
- Метастазе у јетри су прво место прогресије болести;
- Примарни тумор дојке је оперисан код свих болесница;
- Нема локалног рецидива примарног тумора дојке;
- Да су метастазе у јетри ресектабилне и да је могућа Р0 ресекција;
- Да су болеснице у добром општем стању и да нема контраиндикација за операцију.

ПРЕДОПЕРАТИВНА ДИЈАГНОСТИКА

Код свих болесница укључених у истраживање, претходно је спроведено примарно лечење карцинома дојке. То значи да је оперисан примарни тумор дојке а потом је спроведено постоперативно (адјувантно) лечење према Националном протоколу за лечење карцинома дојке. Код свих болесница укључених у ову студију развиле су се метастазе у јетри као прво и једино место прогресије болести што је утврђено комплетним дијагностичким претрагама.

Спроведена је комплетна евалуација што подразумева проверу локорегионалног статуса оперисане дојке и провера да ли постаје удаљене метастазе на другим системима и органима. Провера локорегионалног подразумева: клинички преглед, мамографија неоперисане и оперисане дојке (ако јерађена поштедна операција), UZ регионалних лимфатика.

Провера постојања удаљених метастаза: СТ и UZ абдомена, радиографију или СТ плућа, радиографију и скинтиграфију коштаног система.

Код свих болесница је одређена вредност туморског маркера СА 15-3, крвна слика и биохемија .

Ради испитивања и потврде ресектабилности метастаза у јетри, болесницама је рађен ангиоскениер јетре или магнетна резонанца, а по потреби и волуметрија јетре.

Преоперативна припрема је подразумевала интернистичко - кардиолошки налаз, анестезиолошки налаз. Све болеснице су биле у добром општем стању. Све

болеснице су детаљно информисане о предложеној операцији и све су потписали информисани пристанак за операцију.

ОПЕРАТИВНА ТЕХНИКА

Оперативни приступ је био увек десна субкостална лапаротомија, а некада и обострана субкостална лапаротомија. Након експлорације трбушне дупље, детаљне палпације јетре и интраоперативног UZ јетре прављен је дефинитивни план ресекције метастаза. Први корак операције јетре подразумева њено ослобађање. У зависности дела јетре у коме се налазе метастазе, јетра се ослобађа пресецањем: венозног, фалциформног, левог или десног триангуларног и коронарног лигамента. Следи препарација, а некада и дисекција хепатодуоденалног лигамента. Њега чине портна вена, заједнички жучни вод и хепатична артерија. Клемовање елемената хепатодуоденалног лигамената зове се парцијална васкуларна оклузија или Принглов маневар. Овај поступак нам служи за контролу интраоперативног крварења приликом ресекције. Клемовање може трајати од 15 до 25 минута, а потом се мора скинути клема 10 минута па се може поновити. Када су рађене ресекције у једном лобусу тада је прављен селективни Прингл маневар који подразумева клемовање гране в.порте и артерије хепатике за тај лобус. Селективни Прингл маневар је повољнији због могућности дужег интервала клемовања. Ресекција јетре је рађена кавитроном Cusa, који је ултразвучни аспиратор који аспирира паренхим јетре уз препарацију васкуларних и билијарних структура. Овом методом добија се добар преглед ресекционе површине уз могућност добре хемо и билистазе. Преко већих ресекционих површина апликован је ткивни лепак ради додатне контроле хемо и билистазе. Болесницама је затим рађена анатомска ресекција јетре (подразумева ресекцију сегмента или целог лобуса јетре), неанатомска ресекција или метастазектомија, у зависности од карактеристика метастаза.

Ресековане метастазе су подвргнуте детаљној хистопатолошкој анализи која је обухватала и одређивање хормонских (ER/PR) и HER2 рецептора у метастази.

ПОСТОПЕРАТИВНА ТЕРАПИЈА

Код свих болесница је након операције метастаза у јетри ординирана терапија од стране Онколошког Конзилијума. Примењена је заштитна хемиотерапија, а хормоно и биолошка терапија је оринирана на основу рецепторског ER/PR и HER2 статуса метастаза.

ПОСТОПЕРАТИВНО ПРАЋЕЊЕ БОЛЕСНИЦА

Све болеснице су праћене како од операције примарног тумора дојке, тако и од операције метастаза у јетри. Контроле и праћење пацијената обављане су у интервалима од 3-6 месеци. Код свих пацијената су рађени контролни дијагностички прегледи да би се одредило тренутно стање болести. У случају изостанка пацијента на заказаној контроли, пацијент или његова родбина је контактирана путем телефона ради информације о стању пацијента и разлогу изостанка.

Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ (Узрок)

Демографске карактеристике болесника - старост пацијенткиња.

Карактеристике примарног тумора - патохистолошки тип тумора дојке, величина тумора дојке, TNM класификација примарног карцинома дојке, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора тумора дојке, статус HER2 рецептора тумора дојке, присуство метастаза у пазушним лимфним чворовима.

Карактеристике метастаза у јетри – период до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри (<2 vs \geq 2 године), број метастаза у јетри (1 vs више), статус хормонских естроген/прогестерон рецептора у метастази (негативни vs остали), статус HER рецептора у метастази (позитивни vs негативни).

ЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ (Исход)

- Време до појаве метастаза у јети;
- Преживљавање без знакова болести након ресекције јетре;
- Укупно преживљавање након ресекције јетре.

ЗБУЊУЈУЋЕ ВАРИЈАБЛЕ (Фактори који утичу на исход директно или индиректно)

Карактеристике лечења примарног тумора - тип хирургије дојке, постоперативна (адјувантна) хемиотерапија, постоперативна (адјувантна) хормонотерапија, постоперативна радиотерапија.

Карактеристике лечења метастаза у јетри (тип операције метастаза, примењена хемиотерапија након ресекције метастазе у јетри, примењена хормонотерапија након ресекције метастаза у јетри.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Студијски узорак је израчунат на основу података о вредностима MVD публикованих у студијама сличног дизајна узимајући алфа као 0.05 и снагу студије 0.8 према статистичком програму GPower *3.

У студију су укључење болеснице које су извојене из групе од 1450 болесница које су у периоду фебруара 2006. до децембра 2009. године лечене због метастатског карцинома дојке. Болеснице које су укључене у студију су развиле метастазе у јетри које су у том тренутку биле прво и једино место прогресије основне болести и оне су ресектабилне.

У публикованим радовима са овом проблематиком наводи се да се изоловане метастазе карцинома дојке у јетри јављају у 1-5% болесника са карциномом дојке.

Узорак од 32 болеснице је у складу са светски публикованим серијама:

- Немачка студија 38 болесница;
- Јапанска студија 35 болесница;
- Француска студија 32 болеснице.

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА

- За испитивање сагласности узорачких расподела са нормалном, коришћени су Kolmogorov–Smirnov и Shapiro-Wilk тестови као и Normal Q-Q Plot и Histogram.
- За опис параметара од значаја а у зависности од њихове природе, користе се методе дескриптивне статистике: фреквенције, проценат, просек, медијана, стандардна девијација (SD) и опсег (распон).
- За ниво статистичке значајности усвојена је вредност $\alpha=0.05$.
- За приказ времена до појаве метастаза, преживљавања без знакова болести као и укупног преживљавања, коришћена је Kaplan-Meier product-limit метода а за њихов опис су коришћене медијане Survival Analysis и одговарајући 95% интервали поверења (95% CI). За тестирање разлика у времену до појаве метастаза, преживљавања без знакова болести као и укупног преживљавања у односу на факторе од значаја за истраживање, коришћен је Log-rank тест.
- За испитивање фактора утицаја на време до појаве метастаза, преживљавање без знакова болести као и укупно преживљавање коришћен је Cox proportional hazard regression (униваријантни и мултиваријантни). За дескрипцију је коришћен Hazard Ratio (HR) са одговарајућим 95% интервали поверења (95% CI). За испитивање статистичке значајности коришћен је Wald и Likelihood ratio тест.
- Статистичка анализа је рађена у статистичком програму R - version 3.0.2 (2013-09-25) -- "Frisbee Sailing"; Copyright (C) 2013; The R Foundation for Statistical Computing; Platform: i386-w64-mingw32/i386 (32-bit); (Преузето: 07.02.2014.)
- За графички приказ података коришћен је Microsoft Office Excel 2010.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА, ПРИМАРНОГ ТУМОРА ДОЈКЕ, ЛЕЧЕЊА ПРИМАРНОГ ТУМОРА ДОЈКЕ, МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ И ЛЕЧЕЊА МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ

4.1.1. Опште карактеристике пацијената

Сви пацијенти су женског пола. У табели 1. је приказана просечна старост болесница. Болеснице су подељене у две старосне категорије, млађе и старије од 50 година.

Табела 1. Карактеристике лечења болесница

Карактеристике	N (%)
<i>Старост (године)</i>	
Просек (SD)	51.66 (11.22)
Медијана (Опсег)	49 (29-73)
<i>Старост - категорије</i>	
<50 год.	16 (50%)
≥50 год.	16 (50%)
Укупно	32 (100%)

Просечна старост болесница је била 51.66 (11.22) година. У обе старосне категорије је било по 16 болесница.

4.1.2. Карактеристике примарног тумора дојке

У табели 2. су приказане карактеристике примарног карцинома дојке: хистолошки тип тумора, величина тумора по TNM класификацији, хормонски рецепторски статус, HER2 статус и статус пазушних лимфних чворова.

Табела 2. Карактеристике примарног тумора дојке

Карактеристике	N (%)
<i>Хистолошки тип тумора дојке</i>	
Дуктални	19 (59.4%)
Лобуларни	13 (40.6%)
<i>T у TNM класификацији</i>	
T1	5 (15.6%)
T2	23 (71.9%)
T4	4 (12.5%)
<i>ER/PR статус тумора дојке</i>	
ER/PR негативно	12 (37.5%)
Остало	20 (62.5%)
<i>HER2 статус тумора дојке</i>	
Негативан	23 (71.9)
Позитиван	9 (28.1)
<i>Лимфни нодуси</i>	
Негативни	10 (31.2)
Позитивни	22 (68.8)
Укупно	32 (100%)

Већи број болесница (19 vs 13) је имало дуктални хистолошки тип карцинома дојке. Тумор величине T2(2-5cm) је био најчешћи 71,9%. Позитиван хормонски рецепторски статус је имало 62.5% болесница, док је 28,1% болесница било HER2 позитивно. Лимфни чворови су код 68.8% болесница били захваћени метастазама.

4.1.3. Карактеристике лечења примарног тумора дојке

У табели 3. су приказне карактеристике лечења примарног тумора дојке: урађена операција и примењена постоперативна терапија.

Табела 3. Карактеристике лечења примарног тумора дојке

Карактеристике	N (%)
<i>Операција дојке за</i>	
Поштедна ($T < 3\text{cm}$)	17 (53.1%)
Радикална ($T \geq 3\text{cm}$)	15 (46.9%)
<i>Позитивне lgl</i>	
N (%)	22 (68.75%)
Просек (SD)	5.41 (4.76)
Медијана (Опсег)	4 (1-21)
<i>Број позитивних lgl</i>	
Просек (SD)	3.72 (4.67)
Медијана (Опсег)	2 (0-21)
<i>Постоперативна (адјувантна) хормонотерапија</i>	
Не	14 (43.8%)
Да	18 (56.2%)
<i>Постоперативна (адјувантна) радиотерапија</i>	
Не	11 (34.4%)
Да	21 (65.6%)
Укупно	32 (100%)

Код 53.1% болесница које су имале примарни тумор дојке мањи од 3cm урађена је поштедна операција. Просечан број одстрањених lgl је износио 15,7. Постоперативну (адјувантну) хемиотерапију је имало 71,9%, док је

постоперативна хормонотерапија примењена код 56,2% болесница. Постоперативни радиотерапијски третман је примењен код 65,6% болесница.

4.1.4. Време до појаве метастаза у јетри (TTLM)

У табели 4. је приказано време које је протекло од операције примарног тумора дојке до појаве метастаза у јетри.

Табела 4. Време до појаве метастаза у јетри (TTLM)

Карактеристике	N (%)
<i>Период од примарног тумора дојке до метастаза у јетри</i>	
Синхроне метастазе у јетри	3 (8.4%)
Метахроне метастазе у јетри	29 (90.6%)
<i>Период од примарног тумора дојке до метастаза у јетри (месеци)</i>	
N	29 (90.6%)
Просек (SD)	30.8 (23.4)
Медијана (Опсег)	25 (8-120)
<i>Период од примарног тумора дојке до метастаза у јетри (категорије)</i>	
≤ 24 месеци	17 (53.1%)
> 24 месеци	15 (46.9%)
Укупно	32 (100%)

Код 3(8,4%) болеснице метастазе у јетри су дијагностификоване у тренутку када је и постављена дијагноза примарног карцинома дојке (синхроне метастазе). Код ових болесница у истом оперативном акту је урађена операција примарног тумора и ресекција метастаза у јетри. Просечно време појаве метастаза (TTLM) у јетри је износило 30,8 месеци. Направили смо две временске категорије у односу да ли су болеснице добиле метастазе у првих 24 месеца или касније.

4.1.5. Карактеристике метастаза карцинома дојке у јетри

У табели 5. су приказане карактеристике метастаза карцинома дојке у јетри: број, величина, ER/PR и HER2 статус у метастазама.

Табела 5. Карактеристике метастаза карцинома дојке у јетри

Карактеристике	N (%)
<i>Број метастаза у јетри</i>	
1	16 (50%)
≥2	16 (50%)
<i>Величина метастаза у јетри (цм)</i>	
Просек (SD)	2.8 (1.18)
Медијана (Опсег)	2.6 (1-6)
<i>ER/PR статус метастаза у јетри</i>	
ER/PR негативно	25 (78.1)
Остало	7 (21.9)
<i>HER2 статус метастаза у јетри</i>	
Негативан	25 (78.1)
Позитиван	7 (21.9)
Укупно	32 (100%)

У односу на број метастаза у јетри направили смо две групе, у првој групи су солитарне а у другој више од једне. Просечна величина метастаза је износила 2,8 цм, код мултиплих метастаза за вредност је узета највећа метастаза. У метастазама је 78,1% имало негативни ER/PR статус, а 21,9% позитиван HER2 статус.

4.1.6. Карактеристике лечења метастаза карцинома дојке у јетри

У табели 6. су приказане карактеристике лечења метастаза карцинома дојке у јетри: тип операције, постоперативна хормонотерапија, постоперативна хемиотерапија.

Табела 6. Карактеристике лечења метастаза карцинома дојке у јетри

Карактеристике	N (%)
<i>Тип операције метастаза у јетри</i>	
Ресекција	30 (93.8%)
Хепатектомија	1 (3.1%)
Лобектомија	1 (3.1%)
Два сегмента	3 (9.4%)
Један сегмент	12 (37.5%)
Метастазектомија	13 (40.6%)
Аблација	2 (6.2%)
<i>Постоперативна хормонотерапија након ресекције метастаза у јетри</i>	
Не	25 (78.1%)
Да	7 (21.9%)
<i>Постоперативна хемиотерапија након ресекције метастаза у јетри</i>	
FAC	9 (28.1%)
CMF	4 (12.5%)
Taxol	17 (53.1%)
Xeloda	2 (6.2%)
Укупно	32 (100%)

Код 93,8% болесница је рађена ресекција метастаза док је код 6,2% рађена радиофреквентна аблација. Код 15,6% болесница су рађене веће ресекције јетре (хепатектомија, лобектомија, ресекција 2 сегмента), а код осталих ресекција

једног сегмента или метастазектомија. Постоперативна хормонотерапија је примењена код болесница које су задржале ER/PR позитивност у метастазама. Све болеснице су имале хемиотерапију након операције јетре.

4.1.7. Исход (график за DFS, OS, TTCLM)

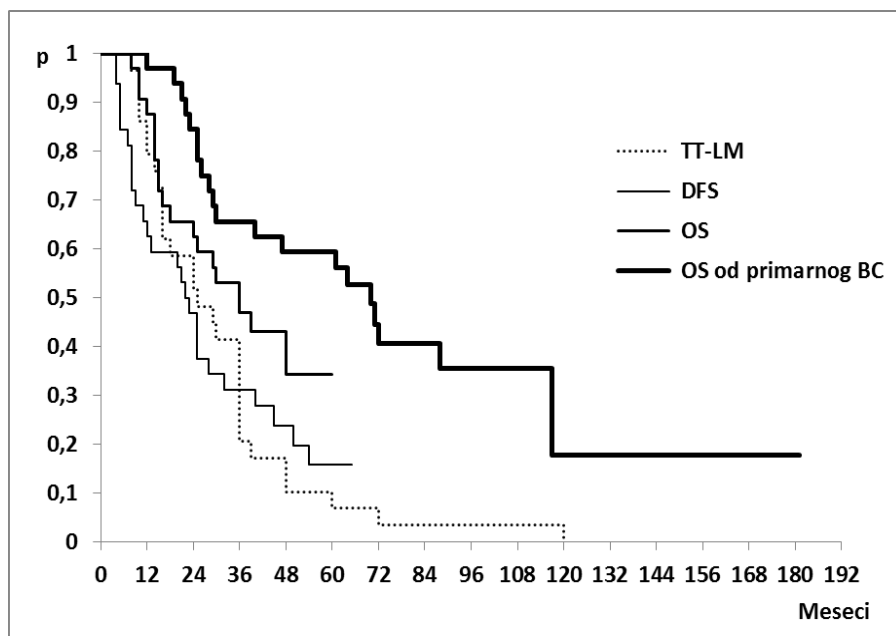
У табели 7. су приказана времена: време до појаве метастаза у јетри (TTLM), преживљавање без прогресије болести (DFS), укупно преживљавање (OS) и укупно преживљавање од операције примарног карцинома дојке (OS-BC).

Табела 7. Исход лечења

Време	N (%)	Медијана (95%CI)
TTLM	29 (90.6%)	25 (16-36) месеци
DFS	32 (100%)	22.5 (12-40) месеци
OS	32 (100%)	37 (≥ 23) месеци
OS - BC	32 (100%)	70 (≥ 40) месеци

Медијана време до појаве метастаза у јетри је износило 25 месеци. Медијана преживљавања без знакова прогресије (DFS) је износило 22,5 а укупно преживљавање (OS) медијана 37 месеци након операције метастаза у јетри. Медијана укупног преживљавања од операције примарног карцинома дојке (OS-BC) је износило 70 месеци.

У графikonу 1. су приказана наведена времена.



Графикон 1. TT-LM, DFS, OS и OS од примарног BC

4.2. ПОВЕЗАНОСТ ПРЕЖИВЉАВАЊА БЕЗ ЗНАКОВА БОЛЕСТИ И УКУПНОГ ПРЕЖИВЉАВАЊА НАКОН РЕСЕКЦИЈЕ ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ СА КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА, ПРИМАРНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ И ЊЕГОВОГ ЛЕЧЕЊА

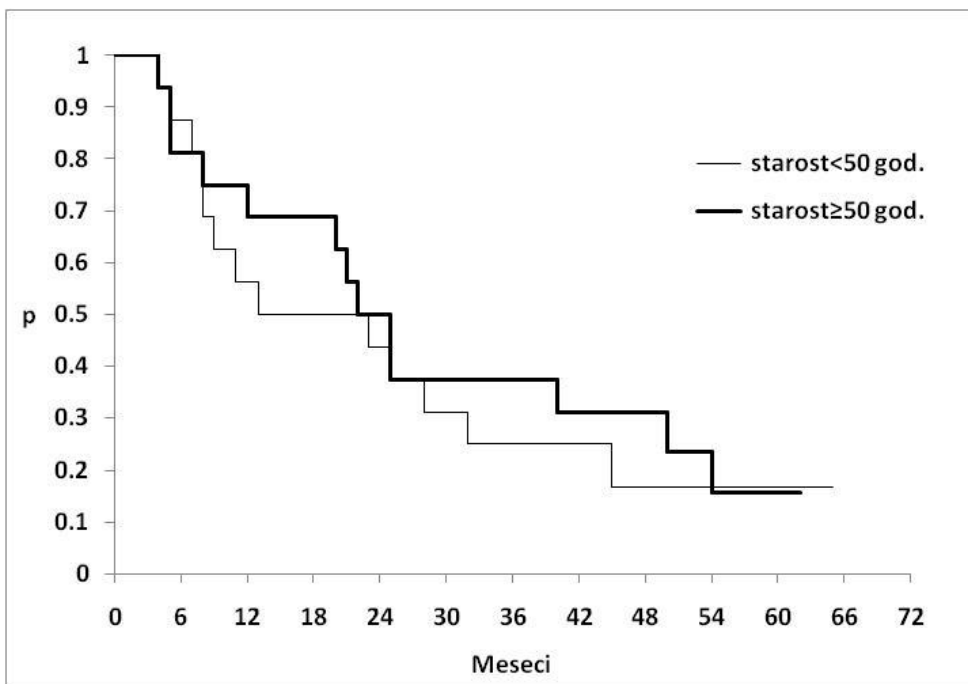
4.2.1. Старост пацијената

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на старосне категорије дати су у табели 8, а приказани на графиконима 2 и 3.

Табела 8. Категорије старости и DFS, OS

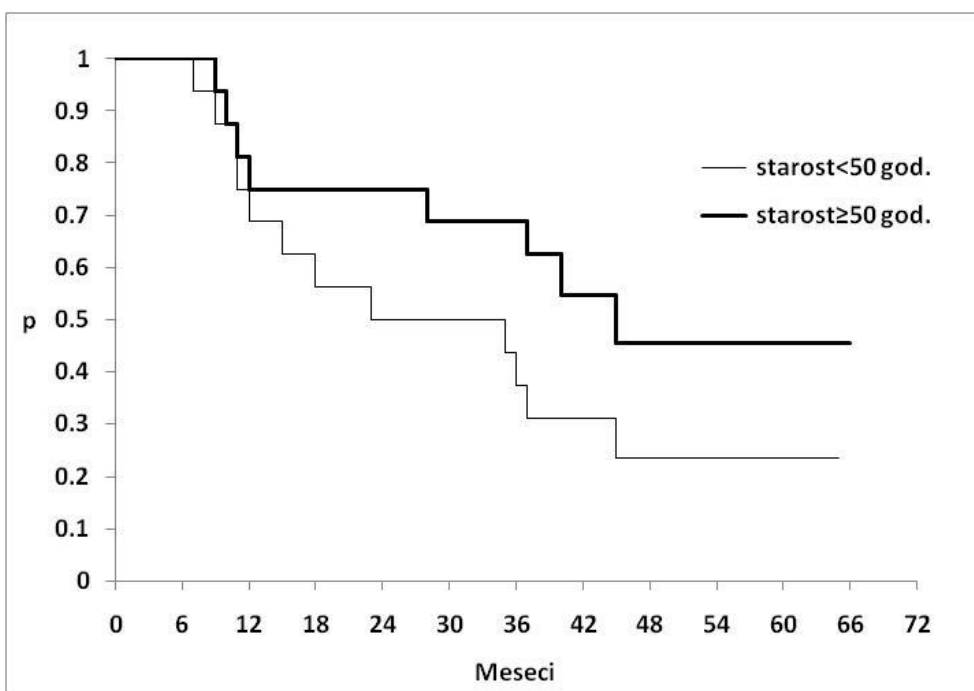
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
Старост	-		
категорије			
<50 год.	16 (50%)	18 (≥8) месеци	$\chi^2_1=0.157$
≥50 год.	16 (50%)	23.5 (≥12) месеци	p=0.6919
OS			
Старост	-		
категорије			
<50 год.	16 (50%)	29 (≥12) месеци	$\chi^2_1=2.152$
≥50 год.	16 (50%)	45 (≥28) месеци	p=0.142394

Није доказана статистичка значајност у DFS између старосних категорија болесница ($\chi^2_1=0.157$, p=0.6919).



Графикон 2. Повезаност DFS и старосних категорија болесница

Није доказана статистичка значајност у OS између старосних категорија болесница ($\chi^2_1=2.152$, $p=0.142394$).



Графикон 3. Повезаност OS и старосних категорија болесница

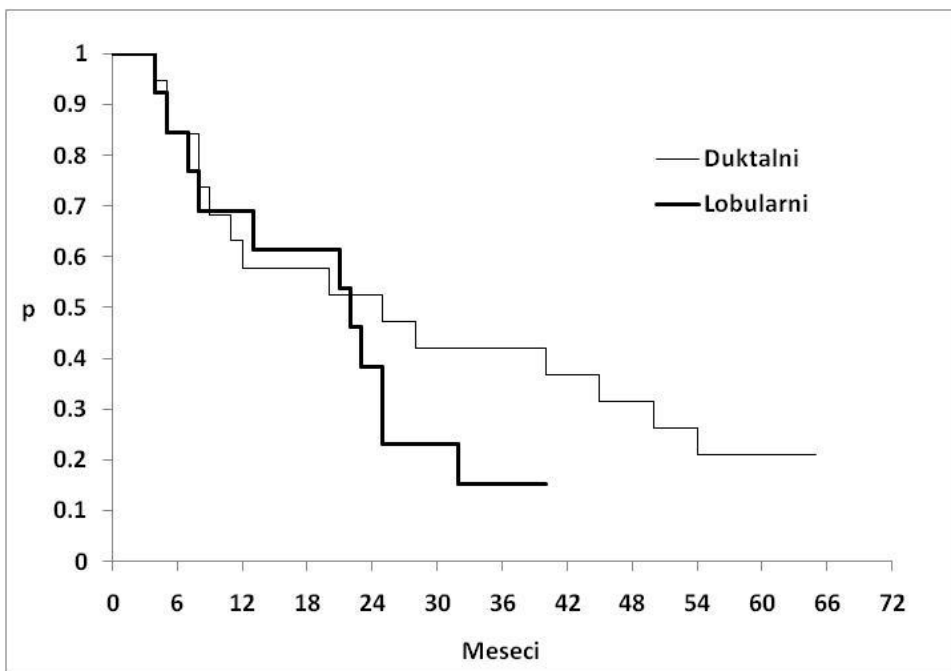
4.2.2. Тип карцинома дојке

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на тип BC дати су у табели 9, а приказани на графиконима 4 и 5.

Табела 9. Хистолошки тип BC и DFS, OS

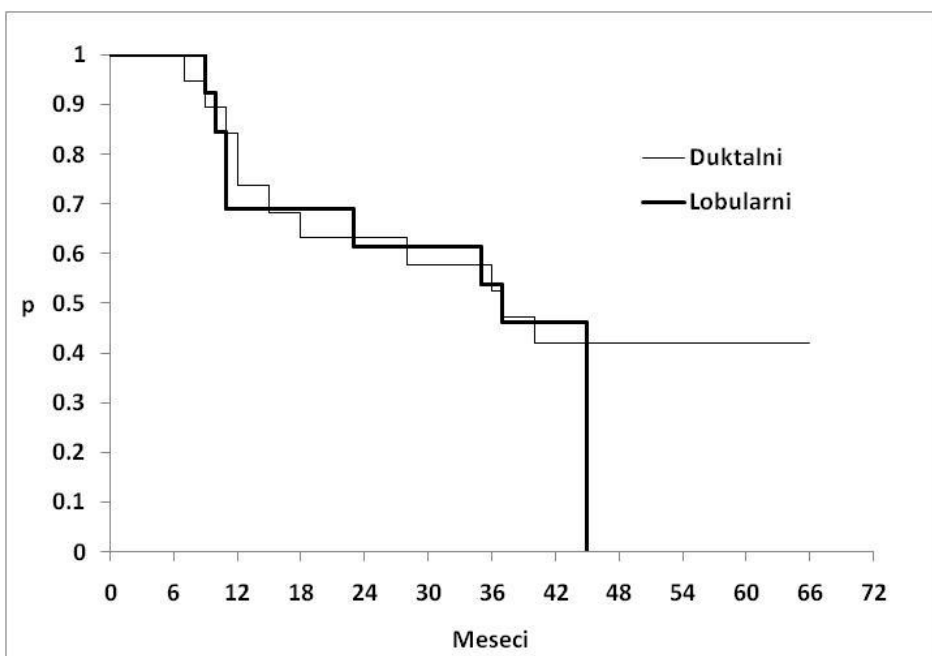
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Хистолошки тип тумора</i>			
<i>дојке</i>			
Дуктални	19 (59.4%)	25 (≥ 11) месеци	$\chi^2_1=1.205$
Лобуларни	13 (40.6%)	22 (≥ 8) месеци	p=0.272354
OS			
<i>Хистолошки тип тумора</i>			
<i>дојке</i>			
Дуктални	19 (59.4%)	37 (≥ 18) месеци	$\chi^2_1=0.528$
Лобуларни	13 (40.6%)	37 (≥ 11) месеци	p=0.467

Није доказана статистичка значајност у DFS између хистолошких типова карцинома. ($\chi^2_1=1.205$, p=0.272354).



Графикон 4. DFS и хистолошки тип карцинома дојке

Није доказана статистичка значајност у OS између хистолошких типова карцинома. ($\chi^2_1=0.528$, $p=0.467$).



Графикон 5. OS и хистолошки тип карцинома дојке

4.2.3 Величина тумора дојке

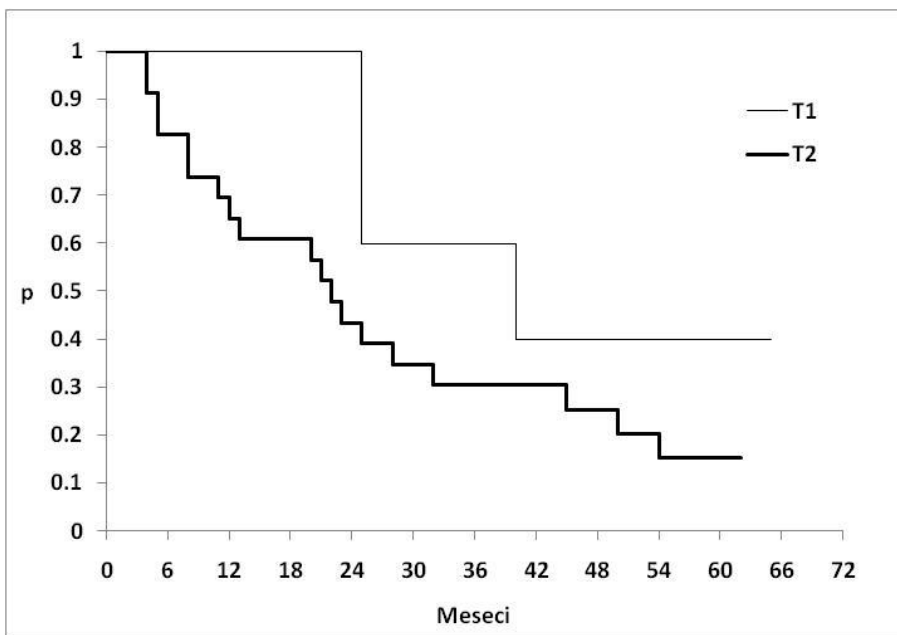
Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на величину BC дати су у табели 10, а приказани на графиконима 6 и 7.

Из обраде изостављена 4/32 (12.5%) пацијената са T4 величином тумора.

Табела 10. Величина BC и DFS, OS

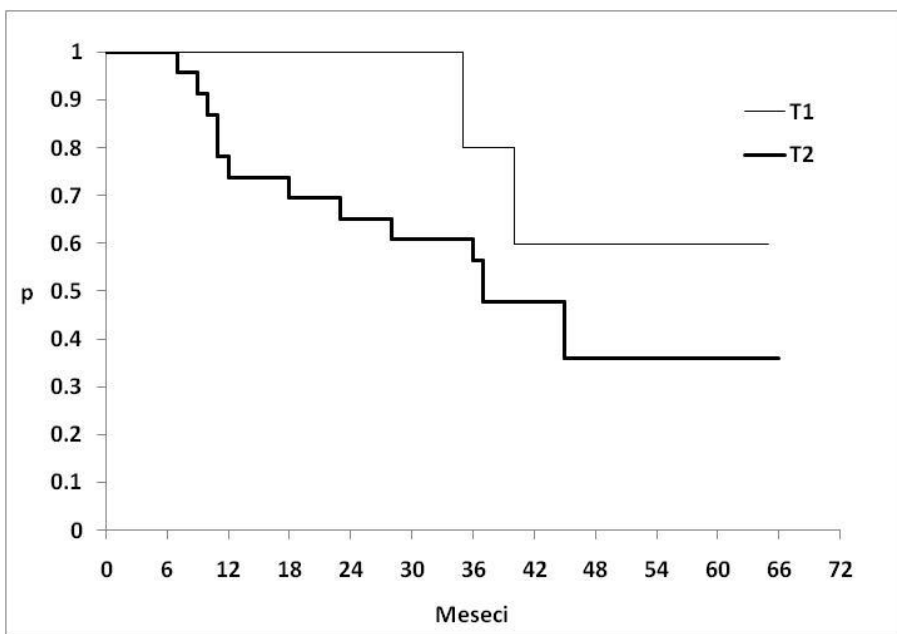
Време	N (%)	Медијана (95% CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>T у TNM класификацији</i>			
T1	5 (15.6%)	40 (≥ 25) месеци	$\chi^2_1=1.477$
T2	23 (71.9%)	22 (≥ 12) месеци	p=0.22431
OS			
<i>T у TNM класификацији</i>			
T1	5 (15.6%)	-	$\chi^2_1=0.928$
T2	23 (71.9%)	37 (≥ 23) месеци	p=0.3355

Евидентно је да су групе које су обрађиване хетерогене, група T1 је јако мала 15,6% у односу на групу T2 71,9% .



Графикон 6. DFS и величина примарног BC

Није доказана статистичка значајност у DFS у односу на величину примарног BC ($\chi^2_1=1.477$, $p=0.22431$).



Графикон 7. OS и величина примарног тумора дојке

Није доказана статистичка значајност у OS у односу на величину примарног BC ($\chi^2_1=0.928$, $p=0.3355$).

Као што се из табеле 10 види, нема статистички значајне разлике у DFS и OS између испитиваних категорија величина примарног тумора.

4.2.4. Статус хормонских рецептора у тумору дојке

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на рецепторски ER/PR хормонски статус BC дати су у табели 11, а приказани на графиконима 8 и 9.

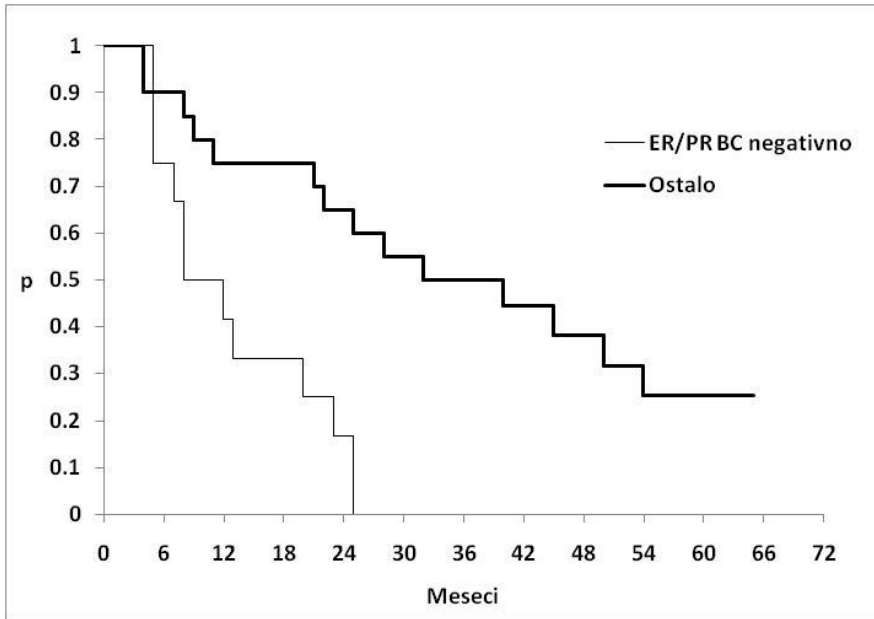
Испитивање смо вршили са две групе болесница. У првој групи су ER/PR хормон рецептор негативне а у другој групи су све остале болеснице.

Табела 11. Рецепторски ER/PR статус BC и DFS, OS

Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>ER/PR статус тумора дојке</i>			
ER/PR негативно	12 (37.5%)	10 (≥ 7) месеци	$\chi^2_1=11.982$
Остало	20 (62.5%)	36 (≥ 22) месеци	p=0.000537
OS			
<i>ER/PR статус тумора дојке</i>			
ER/PR негативно	12 (37.5%)	9 (≥ 11) месеци	$\chi^2_1=13.755$
Остало	20 (62.5%)	-	p=0.0002

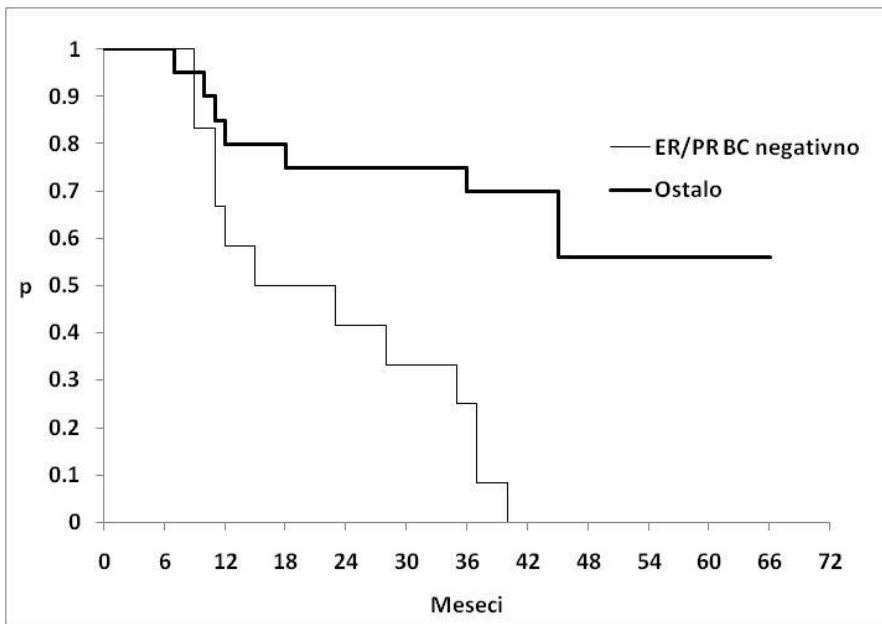
Постоји статистичка значајност у DFS између ER/PR негативних болесница и осталих ($\chi^2_1=11.982$, p=0.000537).

Болеснице са негативним ER/PR стаусом имале су краћи DFS.



Графикон 8. Повезаност DFS и хормонског ER/PR стауса BC

Постоји статистичка значајност у OS између ER/PR негативних болесница и осталих ($\chi^2_1=13.755$, $p=0.0002$).



Графикон 9. DFS и ER/PR стаус BC

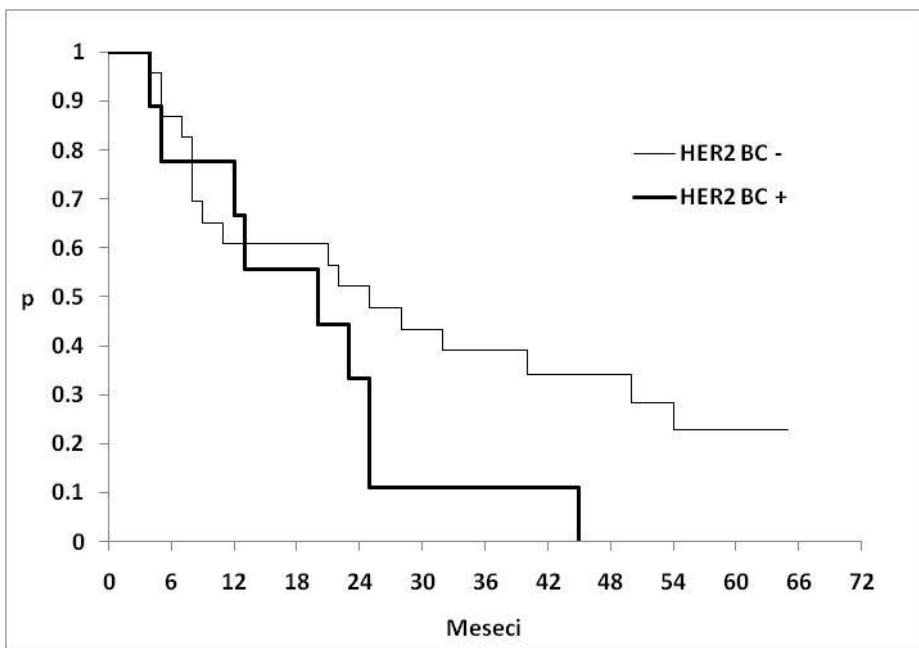
4.2.5. Статус HER у тумору дојке

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на HER 2 статус BC дати су у табели 12, а приказани на графиконима 10 и 11.

Табела 12. Статус HER2 BC и DFS, OS

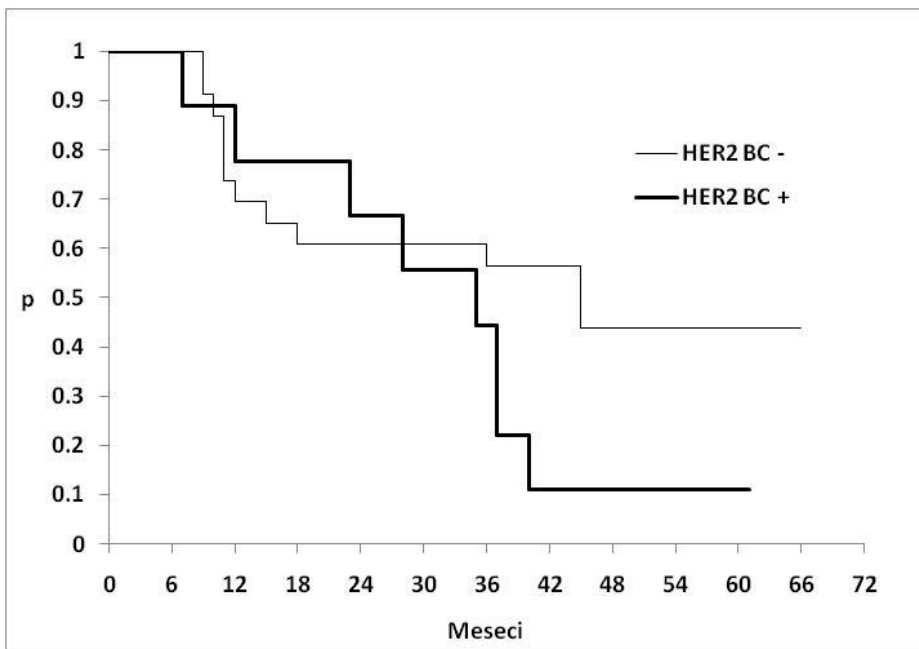
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>HER2 статус тумора дојке</i>			
Негативан	23 (71.9%)	25 (≥ 9) месеци	$\chi^2_1=2.709$
Позитиван	9 (28.1%)	20 (≥ 12) месеци	p=0.099814
OS			
<i>HER2 статус тумора дојке</i>			
Негативан	23 (71.9%)	45 (≥ 15) месеци	$\chi^2_1=2.246$
Позитиван	9 (28.1%)	35 (≥ 23) месеци	p=0.13399

Није доказана статистичка значајност у DFS у односу на HER2 статуса BC ($\chi^2_1=2.709$, p=0.099814).



Графикон 10. DFS и статус HER2 BC

Није доказана статистичка значајност у OS у односу на HER2 статуса BC ($\chi^2_1=2.246$, $p=0.13399$).



Графикон 11. OS и статус HER2 BC

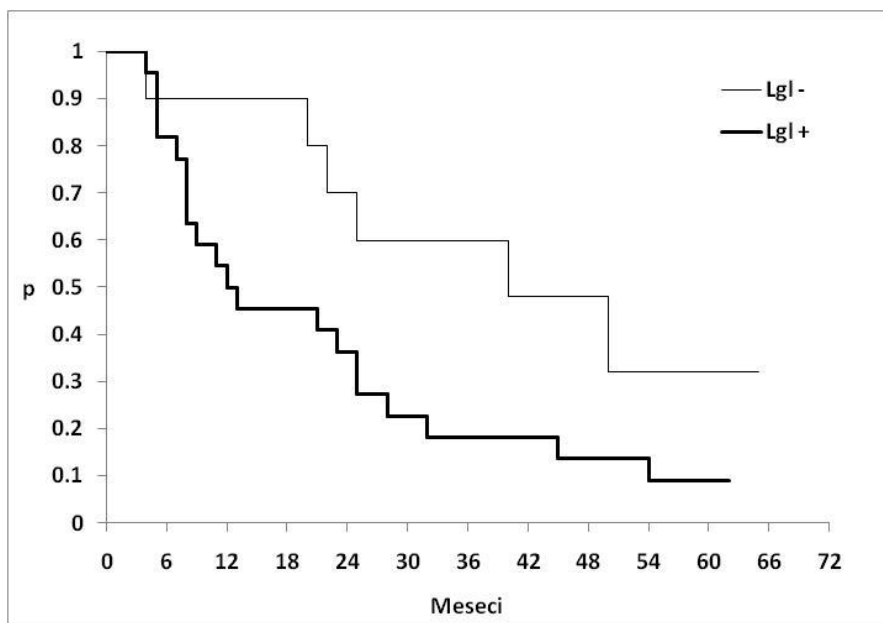
4.2.6. Статус пазушних лимфних чворова

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на лимфонодални стаус у пазушној јами дати су у табели 13, а приказани на графиконима 12 и 13.

Табела 13. Повезаност LGL BC и DFS, OS

Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Лимфни нодуси</i>			
Негативни	10 (31.2%)	40 (≥ 22) месеци	$\chi^2_1=3.774$
Позитивни	22 (68.8%)	12.5 (8-28) месеци	p=0.052069
OS			
<i>Лимфни нодуси</i>			
Негативни	10 (31.2%)	-	$\chi^2_1=5.52$
Позитивни	22 (68.8%)	25.5 (≥ 12) месеци	p=0.018804

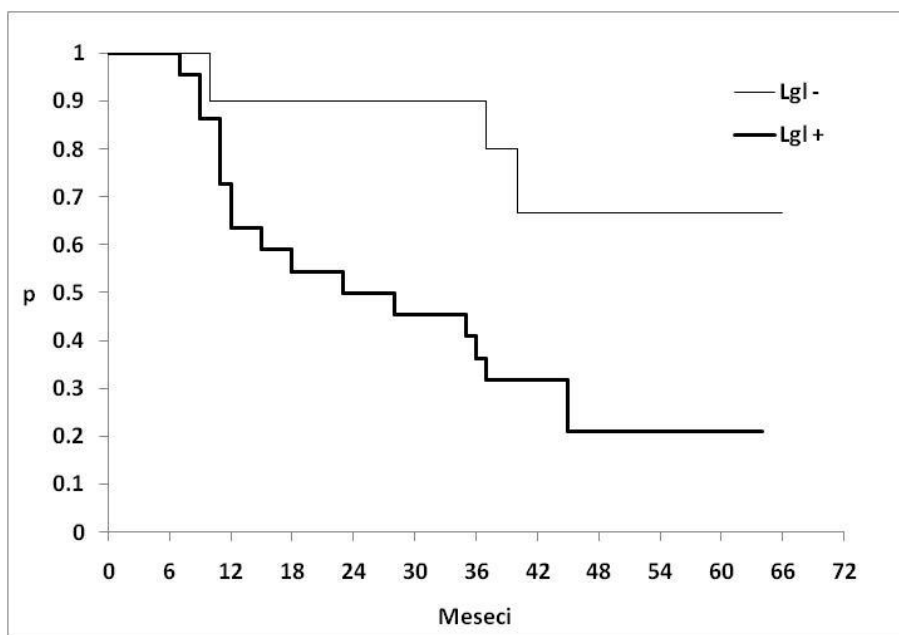
Статистичка значајност је на граници у DFS у односу на лимфонодални пазушне јаме. ($\chi^2_1=3.774$, p=0.052069).



Графикон 12. Повезаност DFS и статус лимфних чворова пазушне јаме

Постоји статистичка значајност у OS у односу на лимфонодални пазушне јаме. ($\chi^2_{1}=5.52$, $p=0.018804$).

Болеснице са позитивним лимфним чворовима у пазушној јами су имале краће OS.



Графикон 13. OS и статус лимфних чворова пазушне јаме

4.2.7. Хирургија карцинома дојке

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на врсту операције BC дати су у табели 14, а приказани на графиконима 14 и 15.

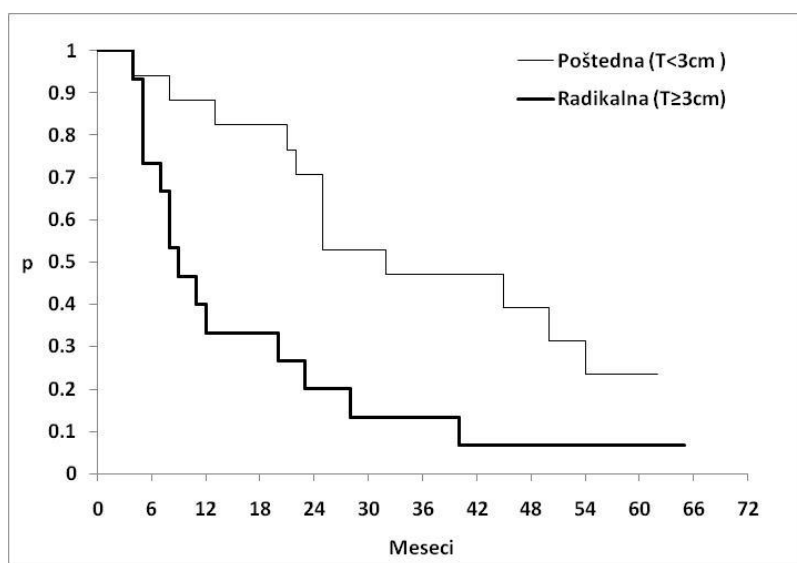
Код болесница чији је примарни тумор дојке био до 3цм рађена је поштедна операција дојке, а код болесница са већим тумором рађена је радикална модификована мастектомија.

Табела 14. Тип операције BC и DFS, OS

Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Операција дојке за</i>			
T<3цм (поштедна)	17 (53.1%)	32 (≥25) месеци	$\chi^2_1=7.628$
T≥3цм (радикална)	15 (46.9%)	9 (≥7) месеци	p=0.005748
OS			
<i>Операција дојке за</i>			
T<3цм (поштедна)	17 (53.1%)	15 (≥11) месеци	$\chi^2_1=9.62$
T≥3цм (радикална)	15 (46.9%)	25.5 (≥12) месеци	p=0.001924

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на врсту операције BC ($\chi^2_1=7.628$, p=0.005748).

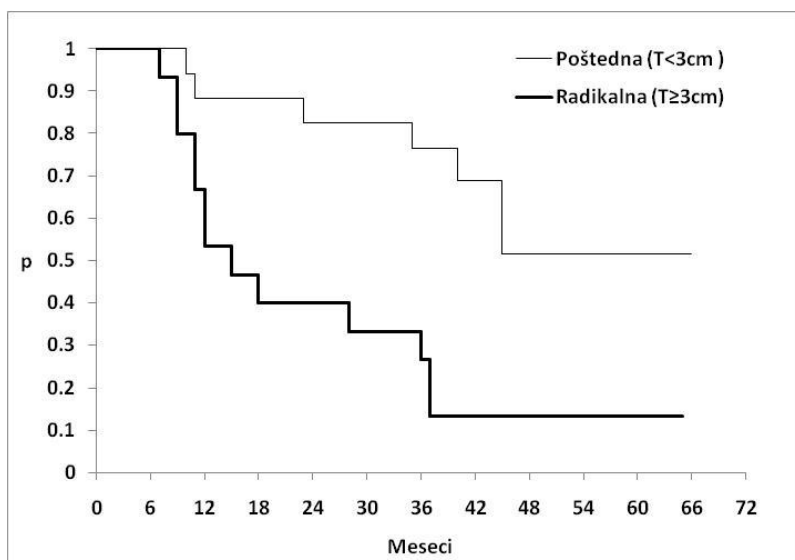
Болеснице са поштедном операцијом (T<3цм) имале су дужи DFS.



Графикон 14. DFS и тип операције BC

Постоји статистичка значајност у OS у односу на врсту операције BC ($\chi^2_1=9.62$, $p=0.001924$).

Болеснице са поштедном операцијом ($T<3\text{cm}$) имале су дужи OS.



Графикон 15.OS и тип операције BC

4.2.8. Адјувантна хемиотерапија

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на примењену постоперативну (адјувантну) хемиотерапију дати су у табели 15, а приказани на графиконима 16 и 17.

У табели 15. је приказана зависност између примењене постоперативне (адјувантне) хемиотерапије са DFS и OS.

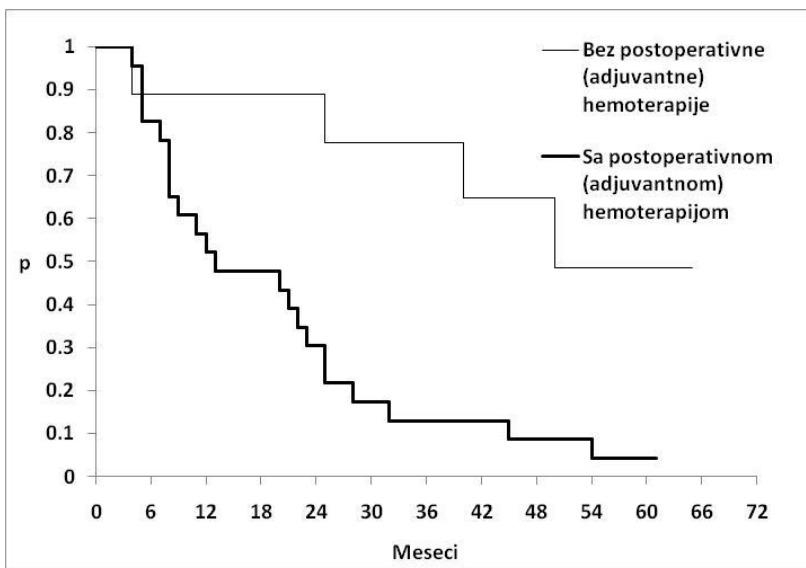
Постоперативну (адјувантну) хемиотерапију су примали пацијенти са повећаним ризиком од релапса болести а према националном протоколу за карцином дојке.

Табела 15. Адј НЕМ ВС и DFS, OS

Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Постоперативна</i>			
<i>(адјуванта) хемотерапија</i>			
Не	9 (28.1%)	50 (≥ 40) месеци	$\chi^2_1=9.18$
Да	23 (71.9%)	13 (8-25) месеци	p=0.002446
OS			
<i>Постоперативна</i>			
<i>(адјуванта) хемотерапија</i>			
Не	9 (28.1%)	-	$\chi^2_1=7.041$
Да	23 (71.9%)	28 (12-45) месеци	p=0.007968

Постоји статистичка значајност у DFS у односу постоперативну (адјувантну) хемиотерапију ($\chi^2_1=9.18$, p=0.002446).

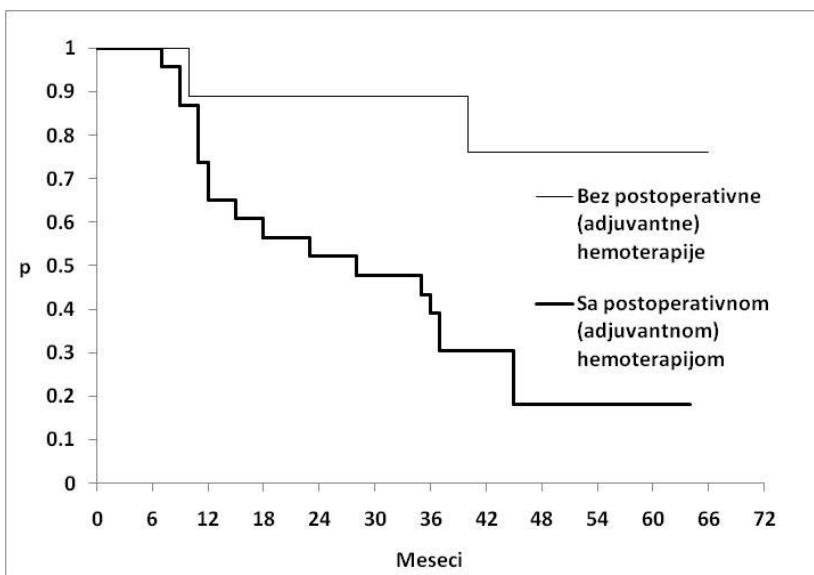
Болеснице које су примале постоперативну (адјувантну) хемиотерапију имале су краћи DFS.



Графикон 16. DFS и постоперативна (адјувантна) хемиотерапија

Постоји статистичка значајност у OS у односу постопетативну (адјувантну) хемиотерапију ($\chi^2_1=7.041$, $p=0.007968$).

Болеснице које су примале постоперативну (адјувантну) хемиотерапију имале су краћи OS.



Графикон 17. Повезаност OS и постоперативна (адјувантна) хемиотерапија

4.2.9. Адјувантна хормонотерапија

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на примењену постоперативну (адјувантну) хормонотерапију дати су у табели 16, а приказани на графиконима 18 и 19.

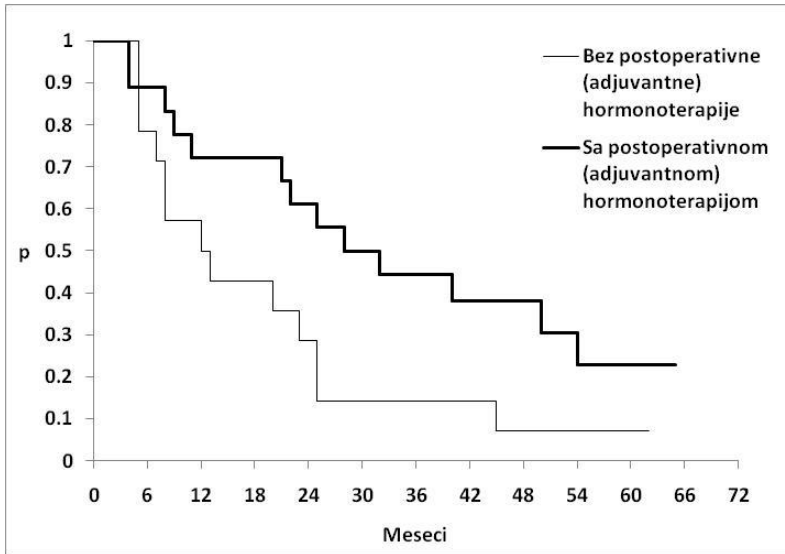
Постоперативна (адјувантна) хормонотерапија је примењена код болесница са позитивним хормонским рецепторима ER/PR ако није постојало контраиндикација за примену те терапије.

Табела 16. Постоперативна (адјувантна) хормонотерапија и DFS, OS

Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Постоперативна (адјувантна) хормонотерапија</i>			
Не	14 (43.8%)	12.5 (8-45) месеци	$\chi^2_1=3.822$
Да	18 (56.2%)	30 (≥ 21) месеци	p=0.050573
OS			
<i>Постоперативна (адјувантна) хормонотерапија</i>			
Не	14 (43.8%)	25.5 (≥ 12) месеци	$\chi^2_1=5.429$
Да	18 (56.2%)	45 (≥ 36) месеци	p=0.019805

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на постоперативну (адјувантну) хормонотерапију ($\chi^2_1=3.822$, p=0.050573).

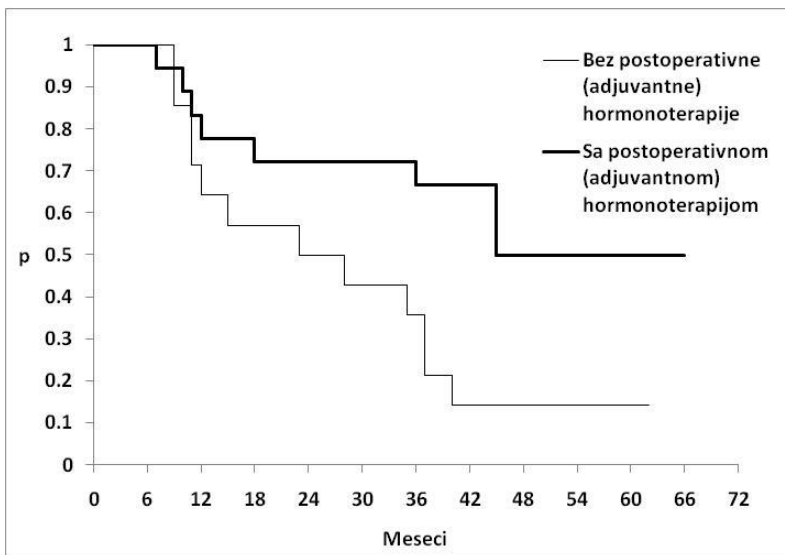
Болеснице које су имале постоперативну (адјувантну) хемиотерапију имале су дужи DFS.



Графикон 18. Повезаност DFS и постоперативна (адјувантна) хормонотерапија

Постоји статистичка значајност у OS у односу на постопетативну (адјувантну) хормонотерапију ($\chi^2_1=5.429$, $p=0.019805$).

Болезнице које су имале постоперативну (адјувантну) хемиотерапију имале су дужи OS.



Графикон 19. OS и постоперативна (адјувантна) хормонотерапија

4.2.10. Постоперативна радиотерапија

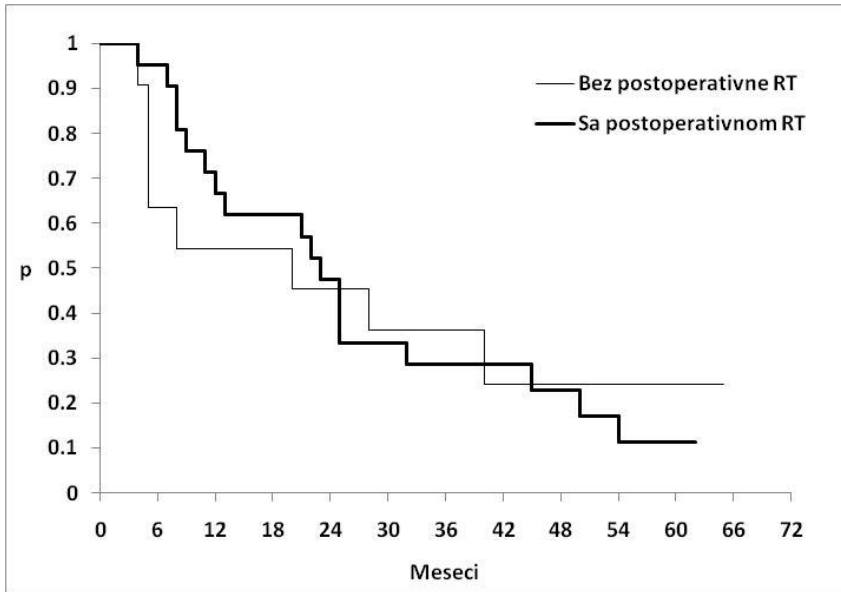
Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на постоперативну радиотерапију дати су у табели 17, а приказани на графиконима 20 и 21.

Радиотерапија је примењена код свих болесница са поштедном операцијом дојке и код болесница са радикалном операцијом дојке а код којих је према протоколу за карцином дојке била индикована.

Табела 17. Постоперативне радиотерапија и DFS, OS

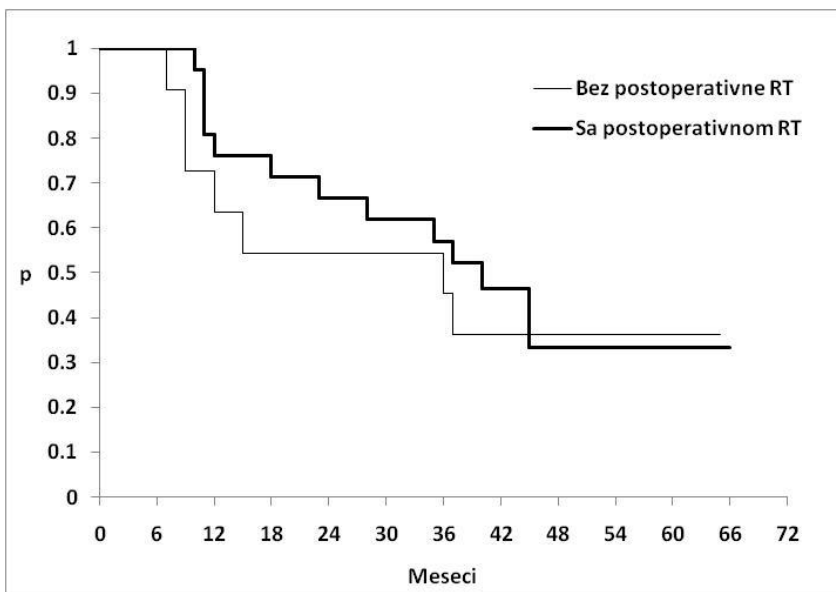
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Постоперативна (адјувантна) радиотерапија</i>			
Не	11 (34.4%)	20 (≥ 5) месеци	$\chi^2_1=0.008$
Да	21 (65.6%)	23 (12-50) месеци	p=0.928956
OS			
<i>Постоперативна (адјувантна) радиотерапија</i>			
Не	11 (34.4%)	36 (≥ 12) месеци	$\chi^2_1=0.241$
Да	21 (65.6%)	40 (≥ 23) месеци	p=0.623247

Није доказана статистичка значајност DFS у односу на постоперативну RT ($\chi^2_1=0.008$, p=0.928956).



Графикон 20. Повезаност DFS и постоперативна радиотерапија

Није доказана статистичка значајност у OS у односу на постоперативну RT ($\chi^2_1=0.241$, $p=0.623247$).



Графикон 21. OS и постоперативна радиотерапија

4.2.11. Резултати Сох-ове регресионе анализе за DFS, OS

Све карактеристике примарног карцинома дојке и лечења примарног карцинома дојке које су статистички значајне за DFS и OS, укључили смо у униваријантну и мултиваријантну Сох регресиону анализу.

Резултати униваријантне и мултиваријантне Сох регресионе анализе за карактеристике и лечење примарног карцинома дојке и за DFS и OS приказани су у табели 18.

Табела 18. Униваријантни и мултиваријантни Cox: карактеристике BC, лечења BC и DFS, OS

Карактеристике	Униваријантни Cox regression		Мултиваријантни Cox regression	
	HR (95%CI)		HR (95%CI)	
	DFS	OS	DFS	OS
Укупно болес.: N (%)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)
ER/PR BC статус				
ER/PR нег vs. остали	4.8 (1.9-12.2) p** <0.01	5.71 (2.1-15.7) p** <0.01	2.87 (1.0-8.0) p# <0.05	3.40 (1.1-10.9) p# <0.05
Лимфни чворови				
LN+ vs. LN -	2.4 (1.0-6.1) p** <0.05	3.95 (1.2-13.6) p** <0.05	-	4.12 (1.1-14.9) p# <0.05
Тип операције дојке				
T≥3цм (радик.) vs T<3цм (пошт.)	2.9 (1.3-6.4) p** <0.01	4.02 (1.6-10.3) p** <0.01	2.54 (1.0-6.3) p# <0.05	3.14 (1.0-9.8) p# <0.05
Постоп (адјувант) хемиотерапија				
Да vs. Не	4.7 (1.6-13.8) p** <0.01	5.91 (1.4-25.8) p** <0.01	4.30 (1.3-13.7) p# <0.01	-
Постоп.(адјувант) хормонотерапија				
Не vs. Да	2.2 (1.0-4.8) ns**	2.82 (1.1-7.0) p** <0.05	-	-
Likelihood ratio test for the multivariate Cox regression model			p<0.01	p<0.01

** Likelihood ratio test for univariate Cox regression analysis, # Wald test for multivariate Cox regression analysis. LN: lymph nodes. For other abbreviations see footnote of Table 1

Униваријантна Сох регресиона анализа је показала да су дуже преживљавање без знакова болести (DFS) након ресекције метастаза у јетри, имале болеснице са: позитивним рецепторским ER/PR статусом, без метастаза у пазушним лимфним чворовима, поштедном операцијом дојке, без постоперативне хемиотерапије. На дуже укупно преживљавање (OS) су утицали исти фактори као и примена постоперативне (адјувантне) хормонотерапије.

Мултиваријантна Сох регресиона анализа је показала да су дуже преживљавање без знакова болести (DFS) након ресекције метастаза у јетри, имале су болеснице са: позитивним рецепторским ER/PR статусом, поштедном операцијом дојке, без постоперативне хемиотерапије. Дуже укупно преживљавање (OS) након ресекције метастаза у јетри имале су болеснице са: позитивним рецепторским ER/PR статусом, без метастаза у пазушним лимфним чворовима, поштедном операцијом дојке.

4.3. ПОВЕЗАНОСТ ПРЕЖИВЉАВАЊА БЕЗ ЗНАКОВА БОЛЕСТИ И УКУПНОГ ПРЕЖИВЉАВАЊА НАКОН РЕСЕКЦИЈЕ ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТИ СА КАРАКТЕРИСТИКАМА МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ И ЊИХОВОГ ЛЕЧЕЊА

4.3.1. Време протекло до појаве метастаза у јетри

У табели 19. је приказано време протекло од операције примарног карцинома дојке до појаве метастаза у јетри (TTML).

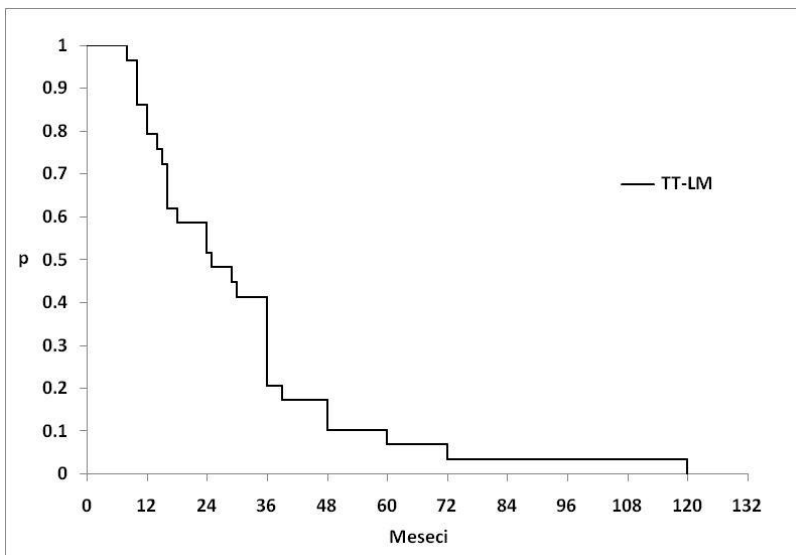
Синхроне метастазе су дијагностификоване у истом времену када и примарни карцином дојке. Код тих болесница у истом оперативном акту је рађена операција примарног тумора дојке и операција метастаза у јетри. Направљене се две временске категорије у односу на време појаве метастаза у јетри у односу да ли су се метастазе јавиле у првих 24 месеца од операције примарног тумора или након тога. Болеснице са синхроним метастазама у јетри сврстане су у категорију које су добиле метастазе у првих 24 месеца.

Табела 19. Време протекло од операције примарног карцинома дојке до појава метастаза у јетри

Карактеристике	N (%)
<u>Период TTLM</u>	
Синхроне LM	3 (8.4%)
Метахроне LM	29 (90.6%)
<u>Период TTLM (месеци)*</u>	
N (%)	29 (90.6%)
Mean (SD)	30.8 (23.4)
Median (range)	25 (8-120)
<u>Период TTLM (категорије)</u>	
≤24 months	17 (53.1%)
>24 months	15 (46.9%)

*Период TTLM за болеснице са метахроним LM

Болеснице са метакроним метастазама добиле су метастазе у просеку 30,8 (23.4) месеци са медианом од 25 месеци. Нешто мање од половине болесница 46,9% је добило метастазе након 24 месеца.



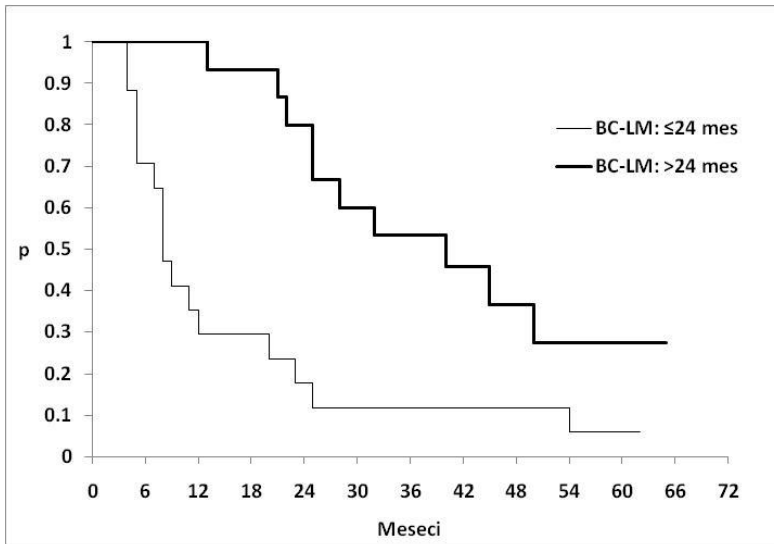
Графикон 22. Време појаве метастаза карцинома дојке у јетри (TTLM)

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на време појаве метастаза у јетри (TTLM) дати су у табели 20, а приказани на графиконима 23 и 24.

Табела 20. Категорије TTLM и DFS, OS

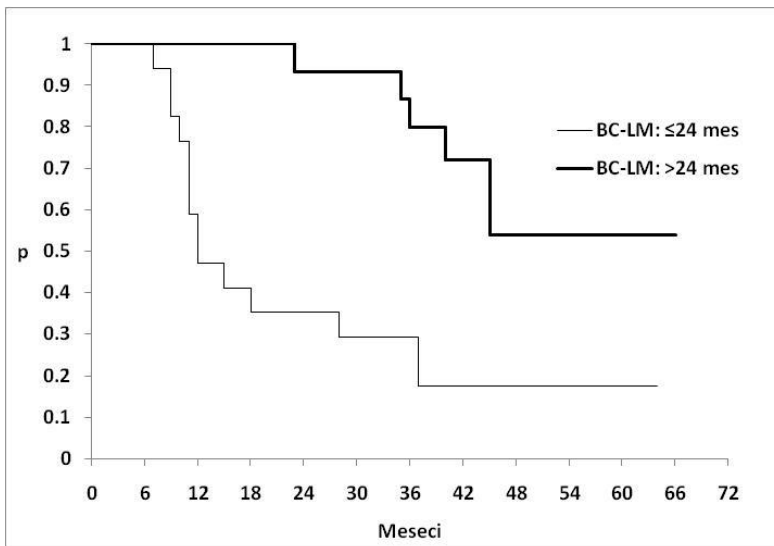
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>TTLM</i>			
≤24 мес.	17 (53.1%)	8 (7-23) месеци	$\chi^2_1=10.405$
>24 мес.	15 (46.9%)	40 (≥25) месеци	p=0.001257
OS			
<i>TTLM</i>			
≤24 мес.	17 (53.1%)	12 (11-37) месеци	$\chi^2_1=11.05$
>24 мес.	15 (46.9%)	-	p=0.000882

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на на TTML ($\chi^2_1=10.405$, $p=0.001257$).



Графикон 23. DFS+ TTLM

Постоји статистичка значајност у OS у односу на TTML ($\chi^2_1=11.05$, $p=0.000882$).



Графикон 24. OS+ TTLM

4.3.2. Број метастаза у јетри

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на број BCLM дати су у табели 21, а приказани на графиконима 25 и 26.

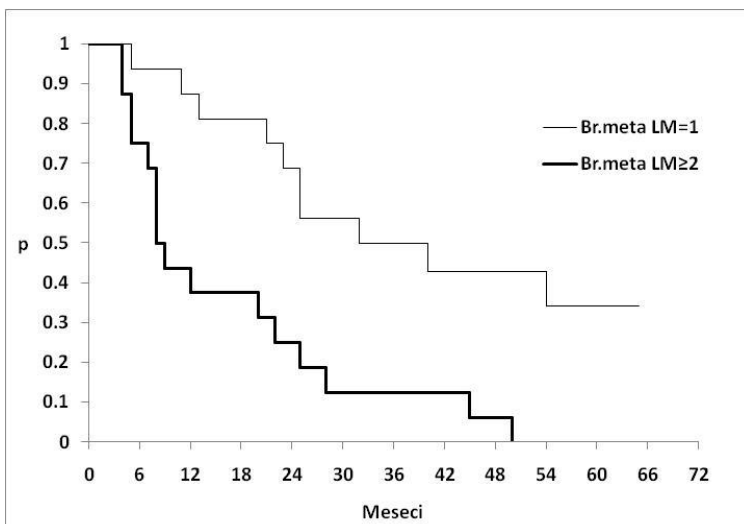
У односу на број метастаза у јетри направили смо две категорије болесница и то прва са солитарним и друга са две и више метастаза (мултипле).

Просечна величина метастаза је износила 2.8 (1.18) цм. Код мултиплих метастаза рачунала се вредност највеће метастазе.

Табела 21 . Број BCLM и DFS, OS

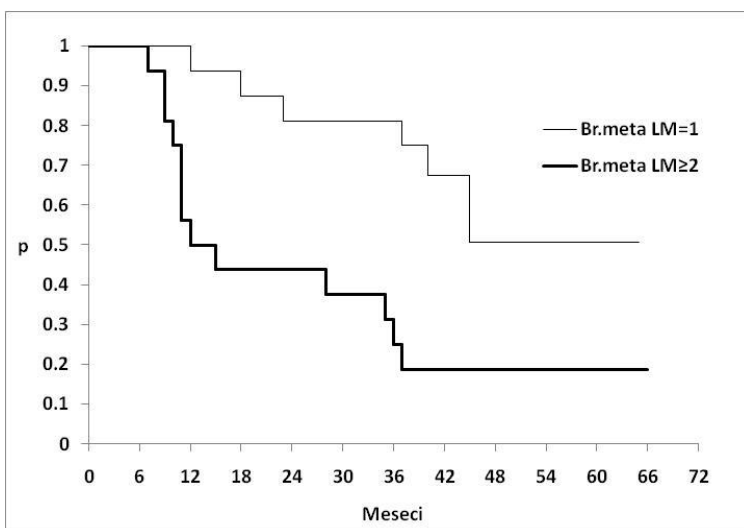
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Бр. мета LM</i>			
1	16 (50%)	36 (≥23) месеци	$\chi^2_1=11.064$
≥2	16 (50%)	8.5 (7-28) месеци	p=0.00088
OS			
<i>Бр. мета LM</i>			
1	16 (50%)	-	$\chi^2_1=8.911$
≥2	16 (50%)	13.5 (≥11) месеци	p=0.002834

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на број BCLM ($\chi^2_1=11.064$, p=0.00088).



Графикон 25. DFS+ бр.мета LM

Постоји статистичка значајност у OS у односу на број BCLM ($\chi^2_1=8.911$, $p=0.002834$).



Графикон 26. OS+ бр.мета LM

4.3.3. Врста операције метастаза у јетри

У табели 22. су показане врсте операција јетре. Операције смо поделили у две категорије и то ресекције и радиофреквентна аблација (RFA).

Табела 22. Врсте операција јетре

Characteristics	N (%)
ТИП ОПЕРАЦИЈЕ	
<u>Ресекција</u>	30 (93.8)
Хепатектомија	1 (3.1)
Лобектомија	1 (3.1)
Два сегмента	3 (9.4)
Један сегмент	12 (37.5)
Метастазектомија	13 (40.6)
<u>RFA</u>	2 (6.2)

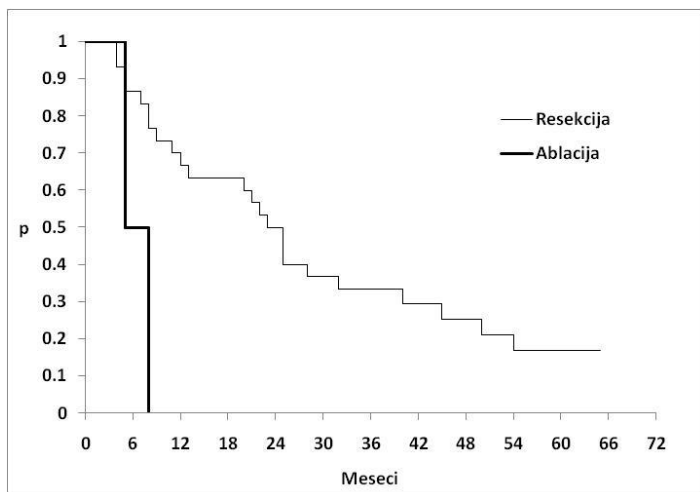
Код 93,8% болесница је рађена ресекција метастаза док је код 6,2% рађена радиофреквентна аблација. Код 15,6% болесница су рађене веће ресекције јетре (хепатектомија, лобектомија, ресекција 2 сегмента), а код осталих ресекција једног сегмента или метастазектомија.

У табели 23. је приказана повезаност типа операције метастаза карцинома дојке у јетри (BCLM) са DFS и OS.

Табела 23. Тип операције јетре и DFS, OS

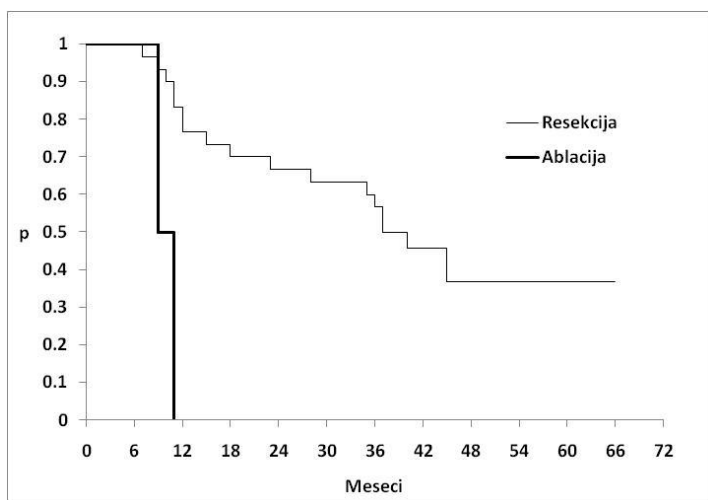
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Тип операције LM</i>			
ресекција	30 (93.8%)	24 (13-45) месеци	$\chi^2_1=5.456$ p=0.019507
аблација	2 (6.2%)	6.5 (≥ 5) месеци	
OS			
<i>Тип операције LM</i>			
ресекција	30 (93.8%)	38 (≥ 28) месеци	$\chi^2_1=9.132$ p=0.002511
аблација	2 (6.2%)	10 (≥ 9) месеци	

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на врсте операције BCLM ($\chi^2_1=5.456$, $p=0.019507$).



Графикон 27. DFS+ тип оп. BCLM

Постоји статистичка значајност у OS у односу на врсте операције BCLM ($\chi^2_1=9.132$, $p=0.002511$).



Графикон 28. OS+ тип оп. BCLM

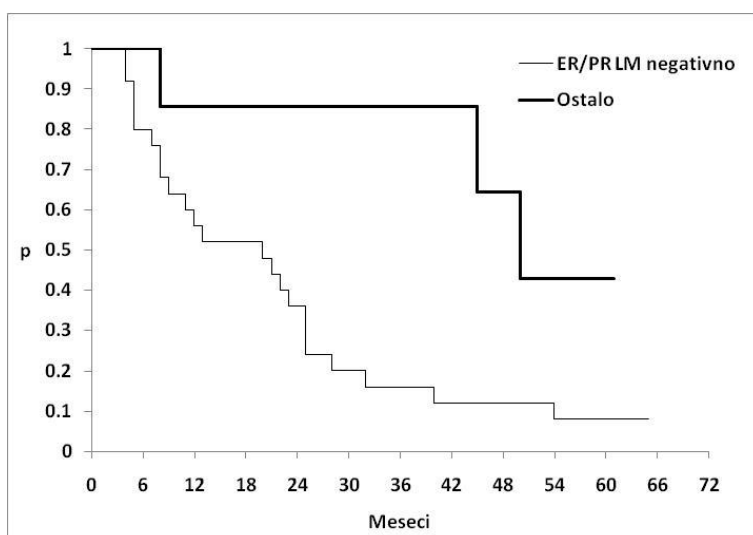
4.3.4. Статус хормонских рецептора у метастазама у јетри

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на ER/PR статус BCLM дати су у табели 35, а приказани на графиконима 29 и 30.

Табела 24. Повезаност рецепторског ER/PR LM статуса и DFS, OS

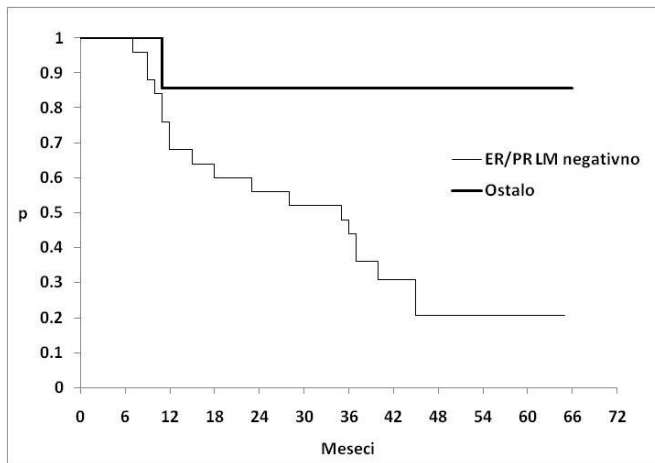
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>ER/PR статус BCLM</i>			
ER/PR негативно	25 (78.1%)	20 (9-25) месеци	$\chi^2_1=6.646$
Остало	7 (21.9%)	50 (≥ 45) месеци	p=0.009938
OS			
<i>ER/PR статус BCLM</i>			
ER/PR негативно	25 (78.1%)	35 (15-45) месеци	$\chi^2_1=5.983$
Остало	7 (21.9%)	-	p=0.014448

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на ER/PR рецепторски статус BCLM ($\chi^2_1=6.646, p=0.009938$).



Графикон 29. Рецепторски ER/PR BCLM статус и DFS

Постоји статистичка значајност у OS у односу на ER/PR рецепторски статус BCLM ($\chi^2_1=5.983$, $p=0.014448$).



Графикон 30. Рецепторски ER/PR BCLM статус и OS

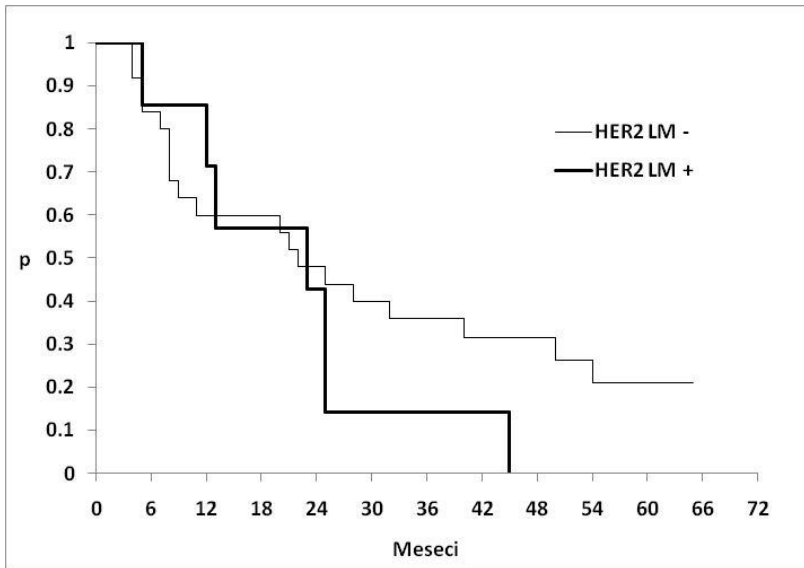
4.3.5. Статус HER2 у метастазама у јетри

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на HER2 статус BCLM дати су у табели 25, а приказани на графиконима 31 и 32.

Табела 25. Повезаност статуса HER2 LM и DFS, OS

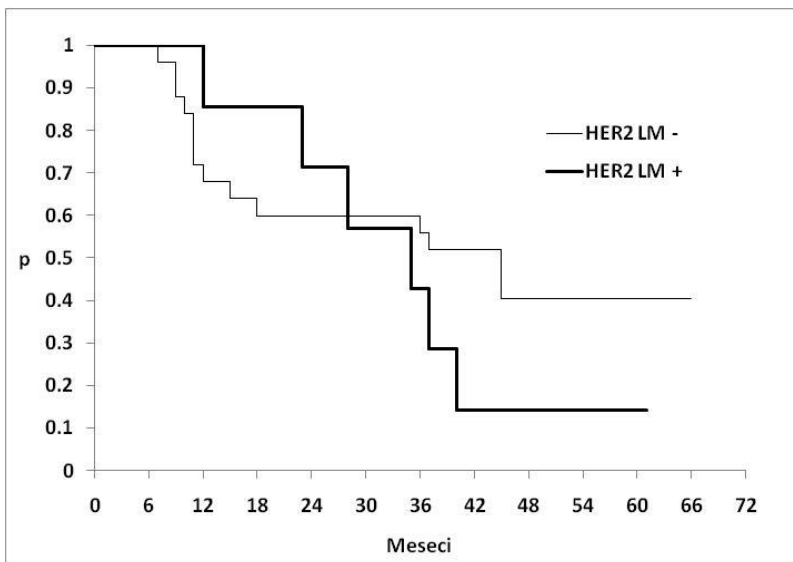
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>HER2 статус BCLM</i>			
негативан	25 (78.1%)	22 (9-54) месеци	$\chi^2_1=0.989$
позитиван	7 (21.9%)	23 (≥ 12) месеци	$p=0.319883$
OS			
<i>HER2 статус BCLM</i>			
негативан	25 (78.1%)	45 (≥ 15) месеци	$\chi^2_1=0.798$
позитиван	7 (21.9%)	35 (≥ 23) месеци	$p=0.371805$

Није доказана статистичка значајност у DFS у односу на HER2 статус BCLM ($\chi^2_1=0.989$, $p=0.319883$).



Графикон 31. HER2 статуса BCLM и DFS

Није доказана статистичка значајност у OS у односу на HER2 статус BCLM ($\chi^2_1=0.798$, $p=0.371805$).



Графикон 32. HER2 статуса BCLM и OS

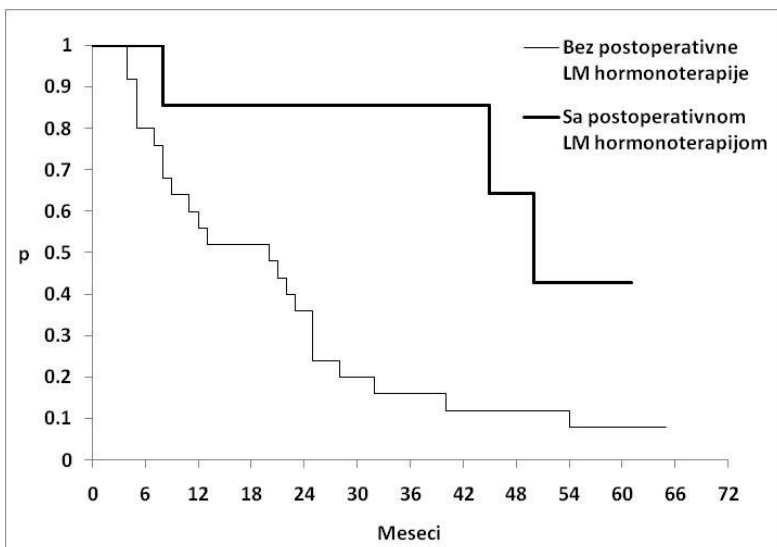
4.3.6. Постоперативна хормонотерапија након операције метастаза у јетри

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на примењену хормонотерапију након операције BCLM дати су у табели 26, а приказани на графиконима 33 и 34.

Табела 26. ХОР LM и DFS, OS

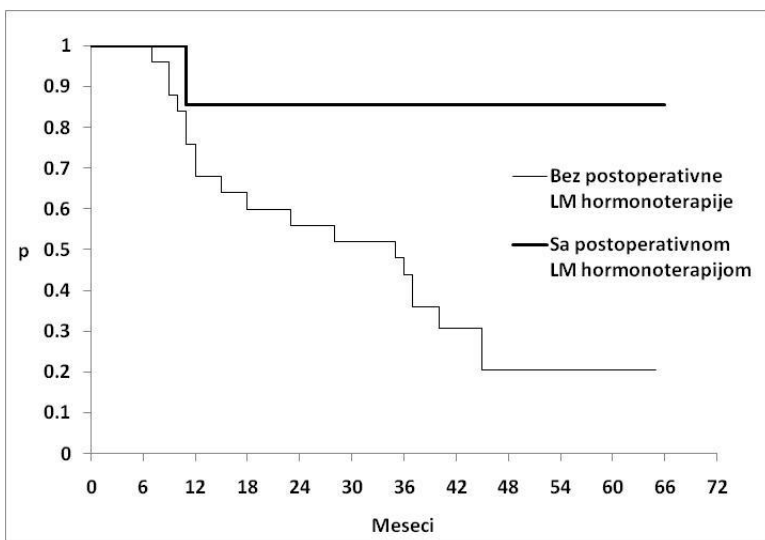
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Постоперативна LM</i>			
<i>хормонотерапија</i>			
Не	25 (78.1%)	20 (9-25) месеци	$\chi^2_1=6.646$
Да	7 (21.9%)	50 (≥ 45) месеци	p=0.009938
OS			
<i>Постоперативна LM</i>			
<i>хормонотерапија</i>			
Не	25 (78.1%)	35 (15-45) месеци	$\chi^2_1=5.983$
Да	7 (21.9%)	-	p=0.014448

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на хормонотерапију након операције BCLM ($\chi^2_1=6.646$, p=0.009938).



Графикон 33. DFS+ HOR LM

Постоји статистичка значајност у DFS у односу на хормонотерапију након операције BCLM ($\chi^2_1=5.983$, $p=0.014448$).



Графикон 34. OS+ HOR LM

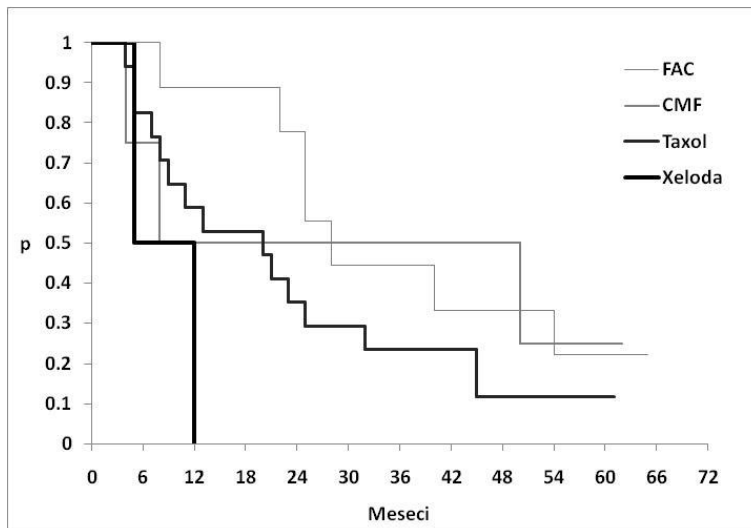
4.3.7. Постоперативна хемиотерапија након операције метастаза у јетри

Дескриптивни подаци и резултати тестирања DFS и OS у односу на примењену хемиотерапију након операције BCLM дати су у табели 27, а приказани на графиконима 35 и 36. Групе су мале због различитих врста примењених хемиотерапија.

Табела 27. Постоперативна хемиотерапија LM и DFS, OS

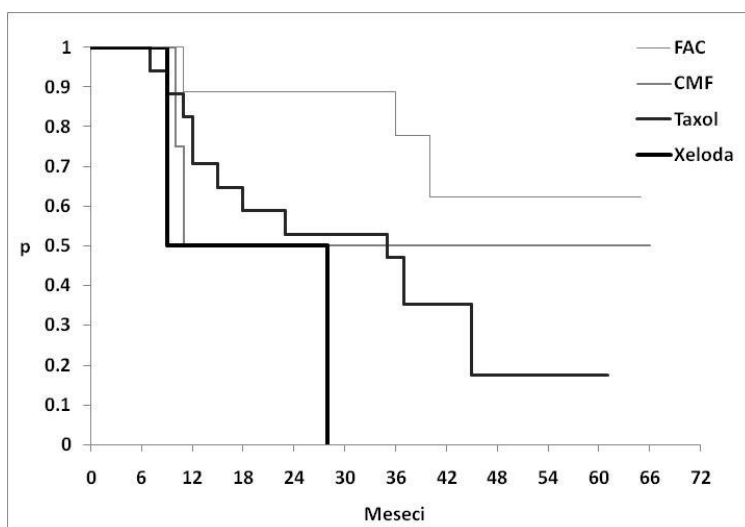
Време	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
DFS			
<i>Постоперативна LM хемотерапија</i>			
FAC	9 (28.1%)	28 (≥25) месеци	$\chi^2_3=5.345$ p=0.148198
CMF	4 (12.5%)	29 (≥4) месеци	
Taxol	17 (53.1%)	20 (≥9) месеци	
Xeloda	2 (6.2%)	8.5 (≥5) месеци	
OS			
<i>Постоперативна LM хемотерапија</i>			
FAC	9 (28.1%)	-	$\chi^2_3=7.196$ p=0.065898
CMF	4 (12.5%)	11 (≥10) месеци	
Taxol	17 (53.1%)	35 (≥15) месеци	
Xeloda	2 (6.2%)	18.5 (≥9) месеци	

Није доказана статистичка значајност у DFS у односу на примењену хемиотерапију након операције BCLM ($\chi^2_3=5.345$, $p=0.148198$).



Графикон 35. DFS+ HEM LM

Није доказана статистичка значајност у OS у односу на примењену хемиотерапију након операције BCLM ($\chi^2_3=7.196$, $p=0.065898$).



Графикон 36. OS+ HEM LM

4.3.8. Резултати Сох-ове регресионе анализе за DFS, OS

Све карактеристике ВСЛМ и лечења ВСЛМ које су стаистички значајне за DFS и OS укључили смо у униваријантну и мултиваријантну Сох регресиону анализу. Резултати униваријантне и мултиваријантне Сох регресионе анализе за карактеристике метастаза карцинома дојке у јетри и лечења метастаза карцинома дојке у јетри и за DFS и OS представљени су у табели 28.

Табела 28. Униваријантни и мултиваријантни Сох: карактеристике ВСЛМ, лечења ВСЛМ и DFS, OS

Карактеристике	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
	HR (95%CI)		HR (95%CI)	
	DFS	OS	DFS	OS
Период TTLM (категорије) ≤24 vs. >24 месеци	3.6 (1.6-8.1) p* < 0.01	4.7 (1.7-12.4) p* < 0.01	3.3 (1.2-8.8) p# < 0.05	2.9 (1.0-8.2) p# < 0.05
Број ВСЛМ ≥2 vs. 1	3.8 (1.6-8.7) p* < 0.01	3.8 (1.5-9.8) p* < 0.01	6.5 (2.4-17.6) p# < 0.01	5.3 (1.8-15.7) p# < 0.01
ER/PR ВСЛМ статуса ER/PR нег. vs. остали	4.4 (1.3-14.8) p* < 0.01	8.2 (1.1-61.5) p* < 0.01	3.9 (1.0-15.6) p# = 0.054	7.2 (0.8-64.3) p# = 0.076
Постоперативна хормонотерапија Не vs. Да	4.4 (1.3-14.9) p* < 0.01	8.2 (1.1-61.5) p* < 0.01	-	-
<i>Likelihood ratio test for the multivariate Cox regression model</i>			p < 0.01	p < 0.01

*Likelihood ratio test, #Wald test. For other abbreviations see footnote of Table 1

Униваријантна Сох регресиона анализа је показала да су дуже преживљавање без знакова болести (DFS) након ресекције метастаза у јетри, и дуже укупно преживљавање (OS) након ресекција метастаза у јетри, имале болеснице са: дужим периодом до појаве метастаза у јетри (TTML), са солитарним метастазама у јетри, са позитивним ER/PR рецепторским статусом у метастазама а самим тим и болеснице које су након операције примале хормонотерапију.

Мултиваријантна Сох регресиона анализа је показала да су дуже преживљавање без знакова болести (DFS) након ресекције метастаза у јетри, и дуже укупно преживљавање (OS) након ресекција метастаза у јетри, имале болеснице са: дужим периодом до појаве метастаза у јетри (TTML) ,са солитарним метастазама у јетри,док је позитиван ER/PR рецепторски статус у метастазама на граници статистичке значајности.

4.4. ПОВЕЗАНОСТ ВРЕМЕНА ДО ПОЈАВЕ ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА У ЈЕТРИ СА КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА, ПРИМАРНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ И ЊЕГОВОГ ЛЕЧЕЊА

У овом поглављу смо приказали повезаност карактеристика пацијента, примарног карцинома дојке и његовог лечења са временом до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри (TTLM).

У овом испитивању су укључене пацијенткиње са метакроним метастазама у јетри (29/32).

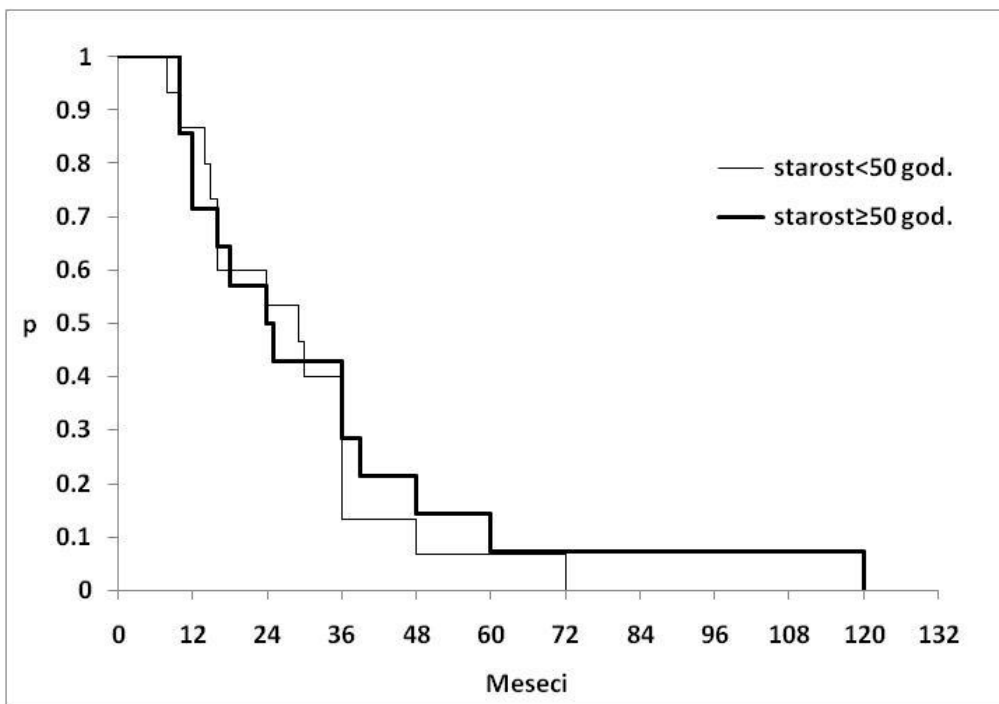
4.4.1. Старост пацијената

Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на старосне категорије дати су у табели 29, а приказани на графикону 37.

Табела 29. Категорије старости и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
Старост	-		
категорије			
<50 год.	15(51.72%)	29 (16-36) месеци	$\chi^2_1=0.201$
≥ 50 год.	14(48.28%)	24.5 (16-60) месеци	$p=0.653634$

Није доказана статистичка значајност у TTLM између старосних категорија болесница ($\chi^2_1=0.201$, $p=0.653634$).



Графикон 37. TTLM и старосне категорије болесница

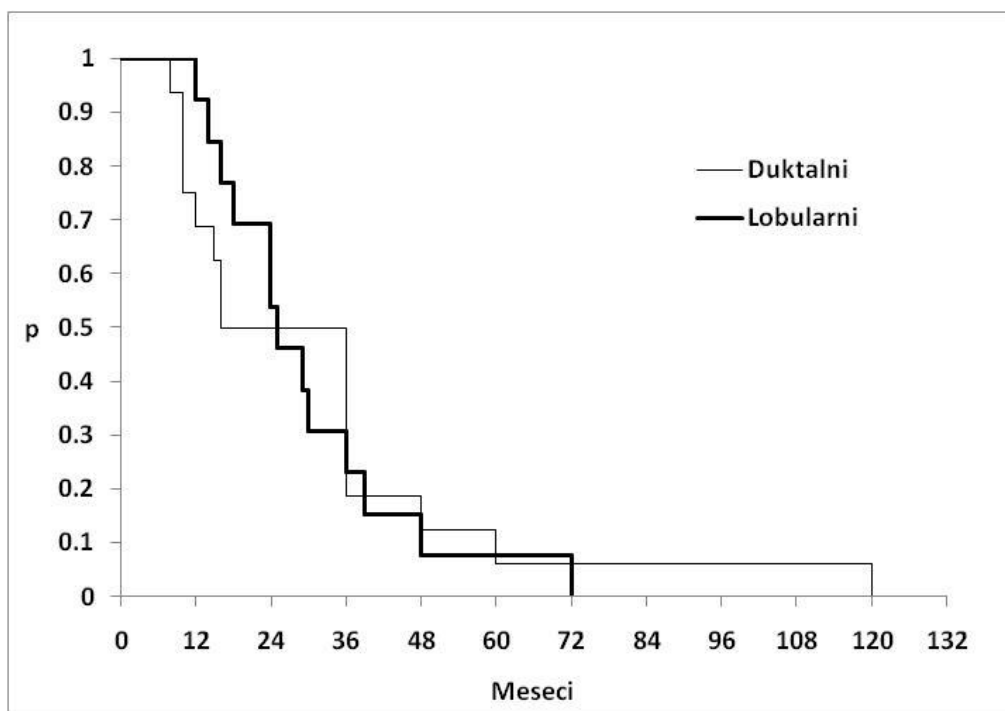
4.4.2. Тип карцинома дојке

Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на хистолошки тип карцинома дојке (BC) дати су у табели 30, а приказани на графикону 38.

Табела 30. Хистолошки тип BC и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>Хистолошки тип тумора дојке</i>			
Дуктални	16(55.17%)	26 (≥12-48) месеци	$\chi^2_1=0.042$
Лобуларни	13(44.83%)	25 (≥18) месеци	p=0.83674

Није доказана статистичка значајност у TTLM између хистолошких типова BC ($\chi^2_1=0.042$, p=0.83674).



Графикон 38. Повезаност TTLM и хистолошког типа тумора

4.4.3. Величина тумора дојке

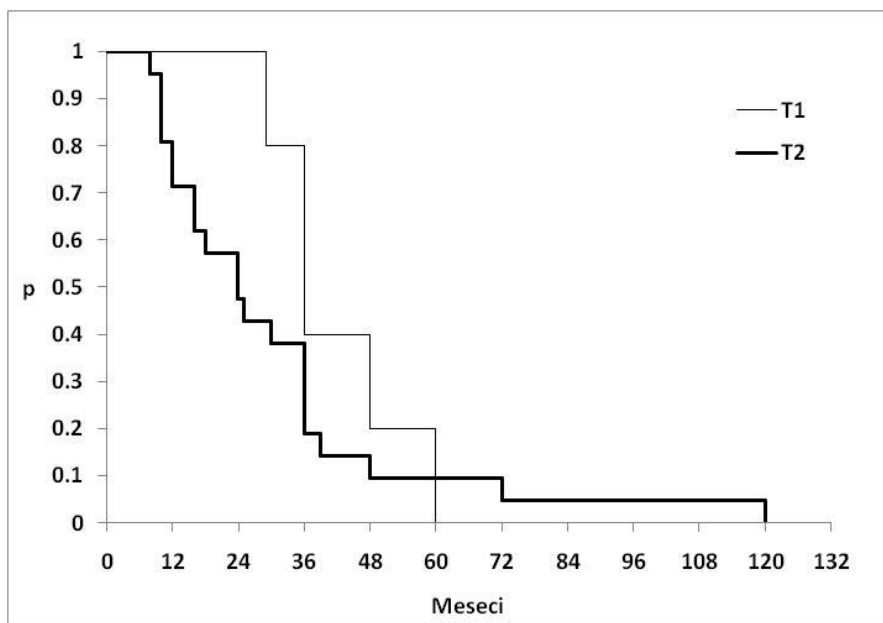
У табели 42. је приказана повезаност величина примарног карцинома дојке и TTLM. Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на величину карцинома дојке (BC) дати су у табели 31, а приказани на графикону 39.

У испитивање нису укључене болеснице са T4 тумором, које су пре операције дојке примале неoadјувантну хемиотерапију.

Табела 31. Величина BC и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>Т у TNM класификацији</i>			
T1	5(17.24%)	36 (≥ 36) месеци	$\chi^2_1=1.06$
T2	23(72.41%)	24 (16-36) месеци	p=0.303159

Није доказана статистичка значајност у TTLM у односу на величину BC ($\chi^2_1=1.06$, p=0.303159).



Графикон 39. Повезаност TTLM и величине примарног тумора

4.4.4. Статус хормонских рецептора у тумору дојке

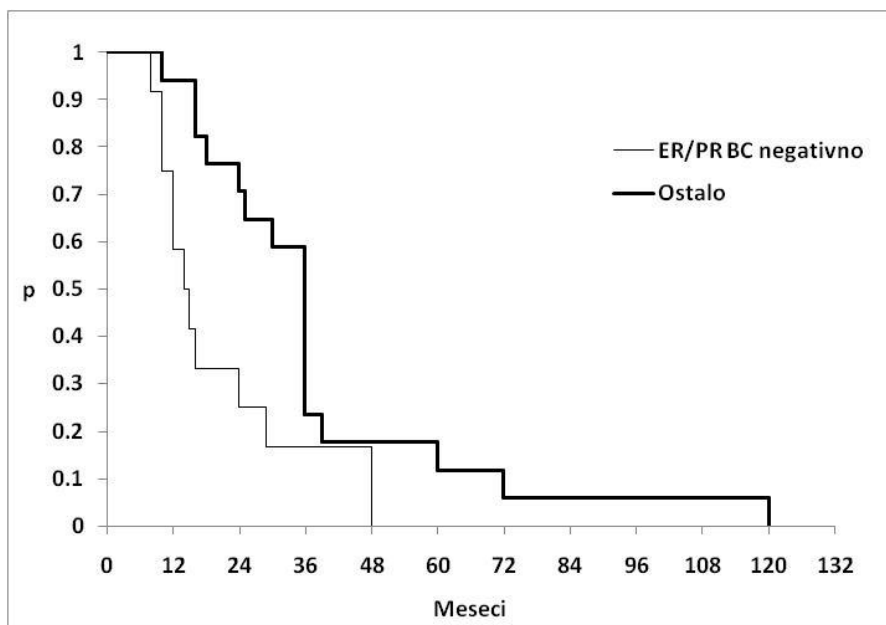
У табели 43. је приказана повезаност рецепторског ER/PR хормонског статуса са TTLM. Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на рецепторски ER/PR статус BC дати су у табели 32, а приказани на графикону 40.

Табела 32. Рецепторски ER/PR статус BC и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>ER/PR статус тумора дојке</i>			
ER/PR негативно	12(41.38%)	14.5 (≥ 12) месеци	$\chi^2_1=5.884$
Остало	17(58.62%)	36 (25-39) месеци	p=0.015278

Постоји статистичка значајност у TTLM у односу на ER/PR статус BC ($\chi^2_1=5.884$, p=0.015278).

Болеснице са негативним ER/PR хормонским статусом брже су добиле метастазе у јетри.



Графикон 40. TTLM и рецепторски ER/PR статус BC

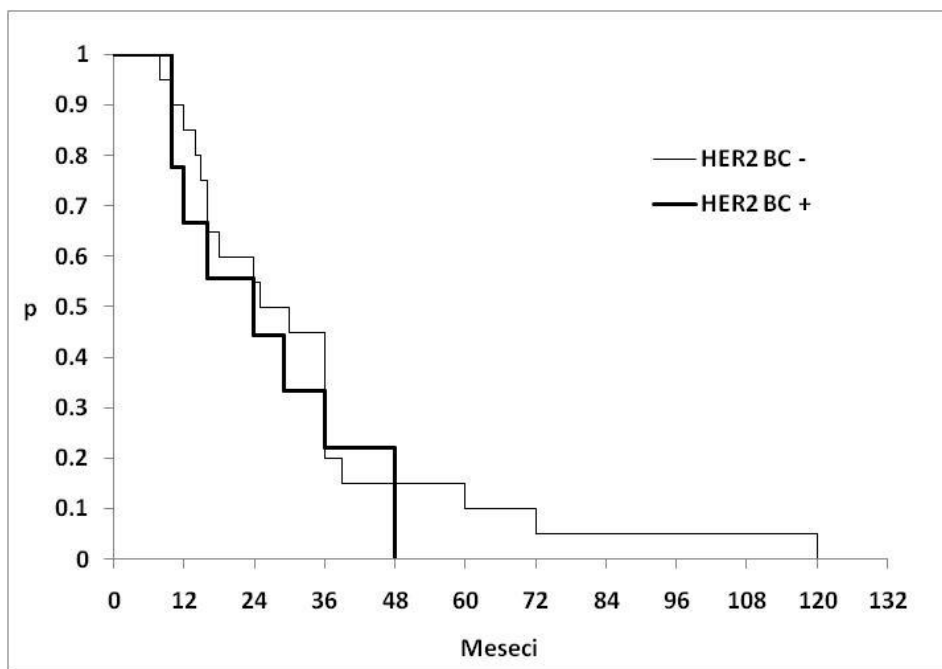
4.4.5. Статус HER2 у ВС

У табели 44. је приказана повезанос HER2 статуса примарног тумора дојке са TTLM. Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на HER2 статус ВС дати су у табели 33, а приказани на графикону 41.

Табела 33. HER2 ВС и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>HER2 статус тумора</i>			
<i>дојке</i>			
Негативан	20(68.97%)	27.5 (16-36) месеци	$\chi^2_1=0.494$
Позитиван	9(31.03%)	24 (≥ 12) месеци	p=0.482361

Није доказана статистичка значајност у TTLM у односу на HER2 статус ВС ($\chi^2_1=0.494$, p=0.482361).



Графикон 41. TTLM и HER2 статуса ВС

4.4.6. Статус пазушних лимфних чворова

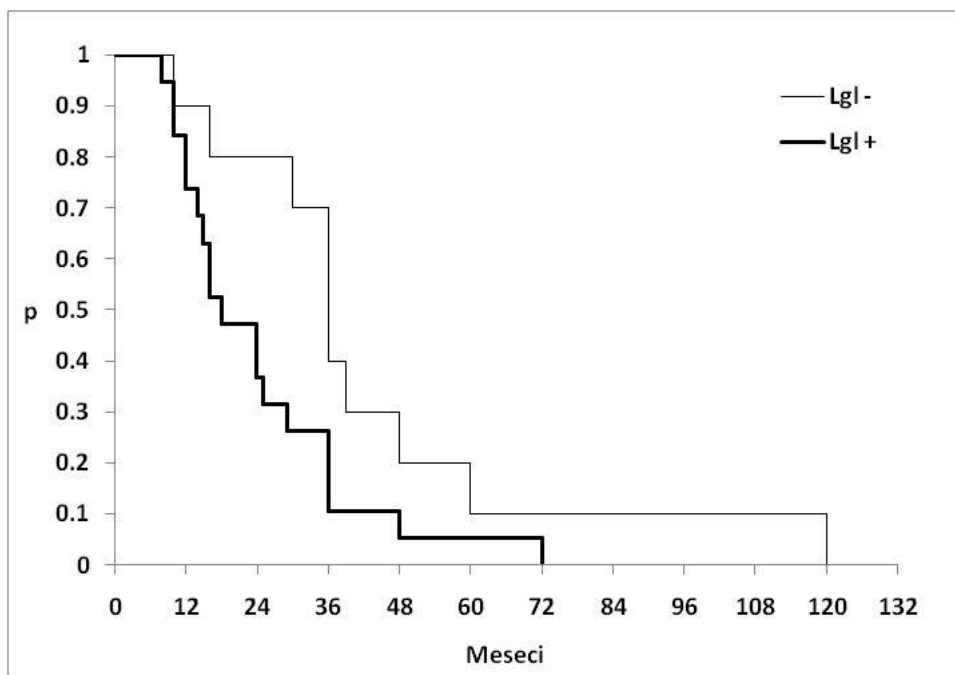
Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на статус пазушних лимфних чворова дати су у табели 34, а приказани на графикону 42.

Табела 34. LGL BC и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>Лимфни нодуси</i>			
Негативни	10(34.48%)	36 (≥ 30) месеци	$\chi^2_1=4.117$
Позитивни	19(65.52%)	18 (15-36) месеци	p=0.042459

Постоји статистичка значајност у TTLM у односу на статус пазушних лимфних чворова ($\chi^2_1=4.117$, p=0.042459).

Болеснице са позитивним лимфним чворовима у пазуху имале су краћи временски интервал до појаве метастаза у јетри.



Графикон 42. TTLM и статуса лимфних чворова пазуха

4.4.7. Хирургија карцинома дојке

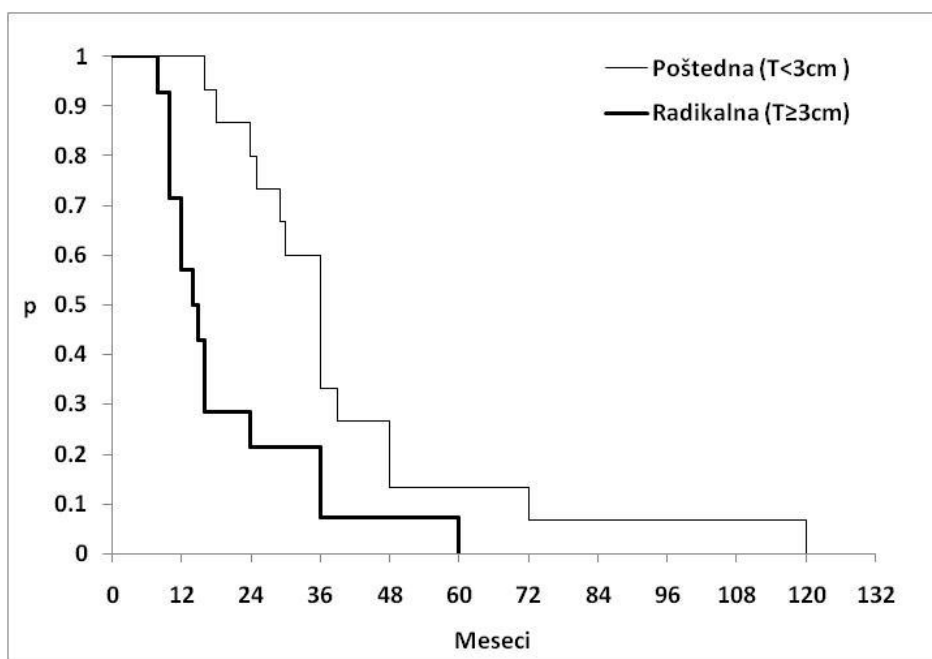
Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на врсту операције BC дати су у табели 35, а приказани на графикону 43.

Табела 35. Тип операције дојке и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>Операција дојке за</i>			
T<3цм (поштедна)	15(51.72%)	36 (29-48) месеци	$\chi^2_1=7.947$
T≥3цм (радикална)	14(48.28%)	14.5 (12-36) месеци	p=0.004817

Постоји статистичка значајност у TTLM у односу на врсту операције BC ($\chi^2_1=7.947$, p=0.004817).

Болеснице код којих је урађена радикална операција дојке (T≥3цм) брже су добиле метастазе у јетри.



Графикон 43. TTLM и тип операције BC

4.4.8. Адјувантна хемиотерапија

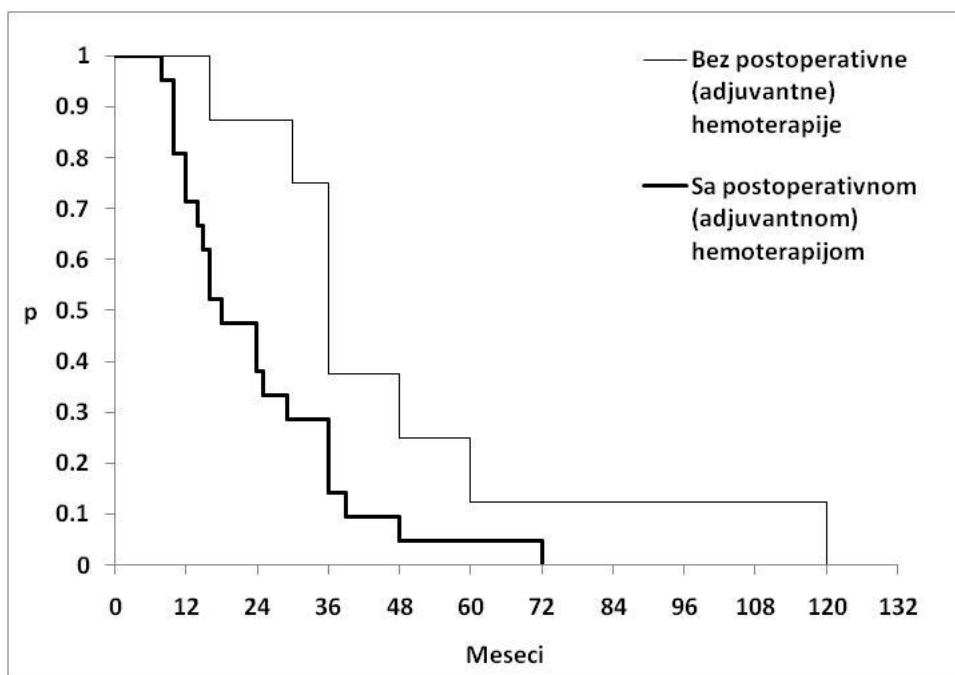
У табели 36. је приказана повезаност примењене постоперативне(адјувантне) хемиотерапије са TTLM. Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на примењену (адјувантну) хемиотерапију дати су у табели 36, а приказани на графикону 44.

Табела 36. Постоперативна (адјувантна) хемиотерапија и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>Постоперативна</i>			
<i>(адјуванта) хемотерапија</i>			
Не	8(27.59%)	36 (≥36) месеци	$\chi^2_1=4.834$
Да	21(72.41%)	18 (14-36) месеци	p=0.027901

Постоји статистичка значајност у TTLM у односу на примењену (адјувантну) хемиотерапију ($\chi^2_1=4.834$, p=0.027901).

Болеснице које нису имале постоперативну (адјувантну) хемиотерапију имале су дужи временски интервал до појаве метастаза у јетри.



Графикон 44. TTLM и постоперативна (адјувантна) хемиотерапија

4.4.9. Адјувантна хормонотерапија

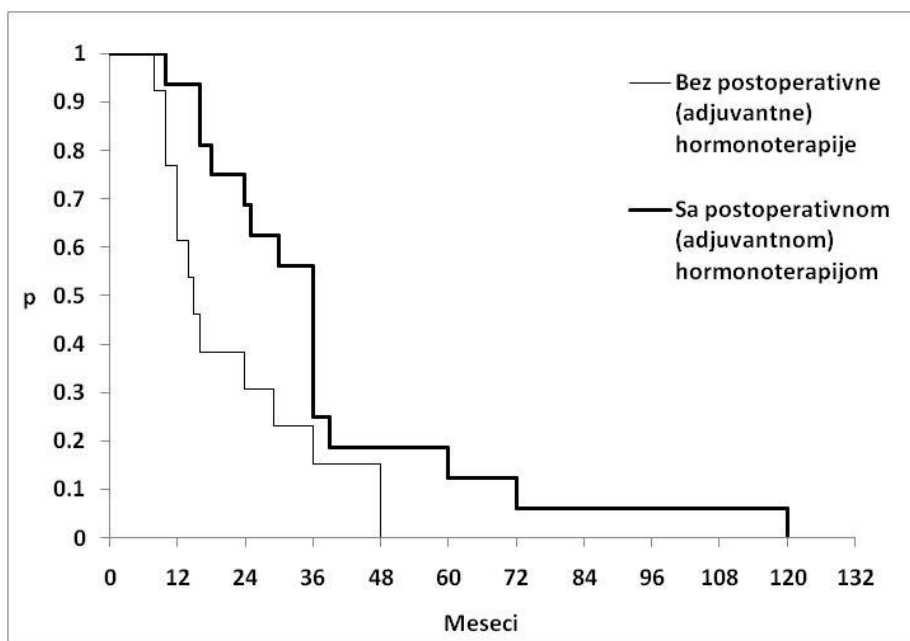
У табели 37. је приказана повезаност између постоперативне (адјувантне) хормонотерапије са TTLM. Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на примењену (адјувантну) хормонотерапију дати су у табели 37, а приказани на графиконима 45.

Табела 37. Постоперативна (адјувантна) хормонотерапија и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>Постоперативна (адјувантна) хормонотерапија</i>			
Не	13(44.83%)	15 (≥ 12) месеци	$\chi^2_1=4.577$
Да	16(55.17%)	36 (24-60) месеци	p=0.032405

Постоји статистичка значајност у TTLM у односу на примењену (адјувантну) хормонотерапију ($\chi^2_1=4.577$, p=0.032405).

Болеснице које су добијале адјувантну хормонотерапију добијале су касије метастазе у јетри.



Графикон 45. TTLM и постоперативна (адјувантна) хормонотерапија

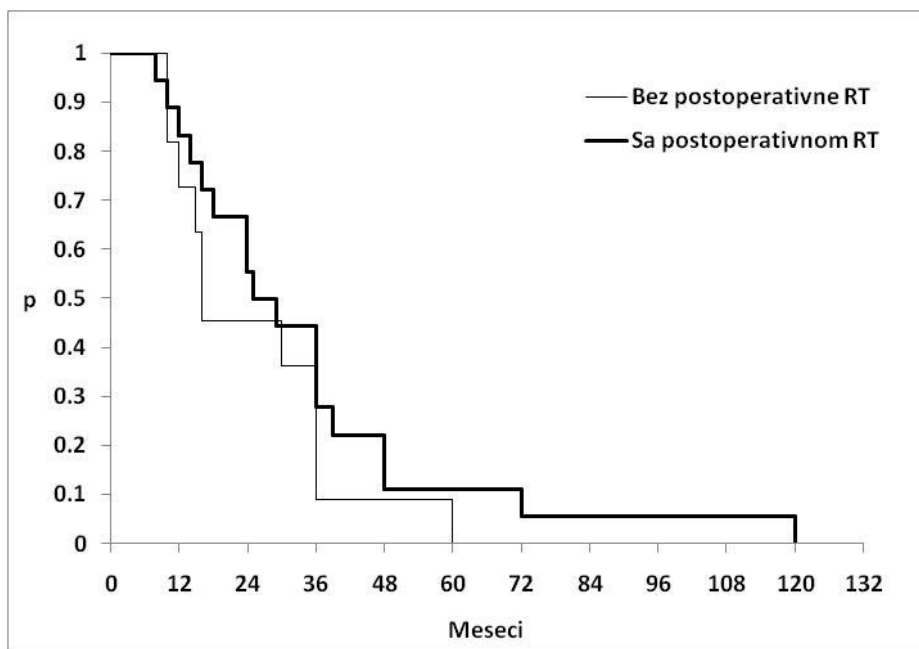
4.4.10. Постоперативна радиотерапија

У табели је приказана повезаност постоперативне радиотерапија са TTLM. Дескриптивни подаци и резултати тестирања TTLM у односу на постоперативну RT дати су у табели 38, а приказани на графикону 46.

Табела 38. Постоперативна RT и TTLM

TTLM	N (%)	Медијана (95%CI)	Лог-ранк тест
<i>Постоперативна</i>			
<i>(адјувантна)</i>			
<i>радиотерапија</i>			
Не	11(37.93%)	16 (≥15) месеци	$\chi^2_1=0.941$
Да	18(62.07%)	27 (18-48) месеци	p=0.332143

Није доказана статистичка значајност у TTLM у односу на постоперативну RT ($\chi^2_1=0.941$, p=0.332143).



Графикон 46. TTLM и постоперативна RT

4.4.11. Резултати Сох-ове регресионе анализе за ТТВСЛМ

Све карактеристике примарног ВС и лечења примарног ВС које статистички значајно утичу на ТТЛМ укључили смо у униваријантну и мултиваријантну Сох регресиону анализу.

Резултати униваријантне и мултиваријантне Сох регресионе анализе за карактеристике и лечење примарног карцинома дојке и за ТТЛМ представљени су у табели 39.

Табела 39. Униваријантни и мултиваријантни Сох: карактеристике ВС, лечења ВС и ТТЛМ

Карактеристике	Униваријантни Cox regression HR (95%CI)	Мултиваријантни Cox regression HR (95%CI)
Укупно болес.: N (%)	29* (90.6)	29* (90.6)
ER/PR статус	2.36 (1.1-5.2)	-
ER/PR нег vs.остали	p**<0.05	-
Аксиларни л.ч.	2.22 (1.0-5.0)	-
LN+ vs. LN -	p**<0.05	-
Операција дојке		
T≥3цм (радикална)	2.8 (1.3-6.1)	3.42 (1.5-7.7)
vs.	p**<0.01	p#<0.01
T<3цм (поштедна)		
Постоп (адјувант)		
хемиотерапија	2.44 (1.0-5.8)	3.02 (1.2-7.6)
Да vs. Не	p**<0.05	p#<0.05
Постоп.(адјувант)		
хормонотерапија	2.17 (1.0-4.7)	-
Не vs. Да	ns**	-
Likelihood ratio test for the multivariate Cox regression model		p<0.01

* Болеснице са метахроним ВС LM, ** Likelihood ratio test за униваријантну Сох регресиону анализу, # Wald test за мултиваријантну Сох регресиону анализу. LN: лимфни чворови. For other abbreviations see footnote of Table 1

Униваријантна Сох регресиона анализа је показала да су краће време до појве метастаза у јетри имале болеснице са: негативним ER/PR рецепторским стаусом, позитивним лимфонодалним статусом у пазушној јами, радикалном операцијом дојке ($T \geq 3$ цм), са постоперативном (адјувантном) хемиотерапијом.

Мултиваријантна Сох регресиона анализа је показала да су краће време до појве метастаза у јетри имале болеснице са: радикалном операцијом дојке ($T \geq 3$ цм), са постоперативном (адјувантном) хемиотерапијом.

ДИСКУСИЈА

Предмет овог истраживања су биле болеснице са метастазама карцинома дојке у јетри. Дијагностификовање метастаза карцинома дојке у јетри је свакако знак проширености болести са лошим исходом.¹⁰⁹ Око 50% болесница са метастаском болешћу карцинома дојке добије метастазе у јетри.¹¹⁰ Обично се поред метастаза у јетри верификују и метастазе на другим органима. Јетра је треће место после плућа и костију на којима се јављају метастазе карцинома дојке.¹¹¹ Код 10-15% пацијенткиња метастазе у јетри су једино место прогресије болести, а у 4-5% случајева метастазе су ресектабилне.¹¹²

Са напретком хиургије јетре, ресекције јетре због метастаза, су постале стандарне хиуршке процедуре.¹¹³ Највећи број публикација се односи на колоректалне метастазе у јетри. Поред хиургије, унапређена је анестезија, мониторинг и постоперативна нега. Седамдесетих година прошлог века смртност код болесника након ресекције јетре је износила 20%, данас у центрима у којима се рутински ради ресекција јетре смртност је мање од 5%.^{114, 115}

Прве серије хепатектомија због метастаза карцинома дојке публиковане су 1991. године, објавио је *Dominique Elias*, аутор са највећим бројем публикација из ове проблематике један од највећих ауторитета из области хиургије јетре. Наведено је да не постоје 5-годишње стопе преживљавања кад су болесници са метастазама карцинома дојке у јетри (BCLM), третирани хемио и хормонотерапијом. У период од 1985. до 1988. године оперисано је 22 пацијенткиње под сликом BCLM. Бенигне промене су нађене код 4 пацијенткиње, дифузне нересектабилне промене у јетри код 6 пацијенткиња. Ресекција јетре је урађена код 12 пацијенткиња. Медиана OS код 12 пацијентата са ресекцијом јетре је била 37 месеци.¹¹⁶

Elias D. је показао у свом раду серије са више од 10 пацијентата.¹¹⁷

Табела 40. Survival after liver resection for liver metastases from breast cancer in the literature.*

Series (References)	Period	Number of patients	Median survival (months)	3-year survival (%)	5-year survival (%)
<i>Raab et al. 1996</i>	1983–1994	34	27	50	18.4
<i>Siefert et al. 1999</i>	1985–1997	15	57	54	18
<i>Selzner et al. 2000</i>	1987–1999	17	24	35	22
<i>Pocard et al, 2001</i>	1988–1999	65	41	71	46 (4 years)
<i>Carlini et al. 2002</i>	1990–1999	17	53	68	46
<i>Elias et al. 2003</i>	1986–2000	54	34	50	34
					22 (disease-free)
<i>Vlatos et al. 2004</i>	1991–2002	31	25	86 (2 years)	61
<i>Weitz et al. 2005</i>	1981–2002	29	48		
			15 (disease-free)	/	/
<i>Sakamoto et al. 2005</i>	1985–2003	34	36	52	21
					16 (disease-free)

*Only series including at least 10 cases are listed.

Ово су свакако пионирски радови из ове проблематике. Види се да серије нису велике, али с обзиром на проблематику не можемо ни очекивати велике серије. Приказивањем ових серија пацијената постављена је дилема да ли постоји бенефит од ресекције јере код ових болесника?

У поређењу са групом пацијената који су лечени само применом системске терапије, показан је бољи исход код пацијената код којих је рађена ресекција јетре.

Тежиште нашег истраживања су били прогностички фактори везани за примарни карцином дојке (BC) и за BCLM. Проучавањем смо желели да дамо одговор који су то пацијенти који би имали највећи бенефит од ресекције BCLM.

Веома је битно код пацијената који су потенцијални кандидати за ресекцију BCLM утврдити да ли је јетра једино место прогресије. Управо, можда је то најбитнији фактор прогнозе. Ми смо користили конвенционалне дијагностичке методе од најприступачнијих радиографских и UZ налаза преко СТ и NMR и скинтиграфије скелета. Управо је најновија метода PET CT, метода која ће у многоме помоћи у што тачнијем стажирању пацијената. PET CT добијамо најпоузданију информацију о проширености болести, а са друге стране информације о броју, величини и дистрибуцији метастаза у јетри. Ова метода још увек није лако доступна нашим пацијентима, али у будућности ће бити основна дијагностичка метода за стажирање болесника са метастатском болешћу.¹¹⁸

Rene Adam у својој публикацији објављеној 2006. године, са једном од највећих серија од 84 оперисаних пацијента, наводи да догма да ресекција метастаза у јетри нема значаја не важи. Ресекција метастаза је саставни део мултимодалног третмана.¹¹⁹

Свакако, не треба занемарити да су у групу пацијена који су подвргнути ресекцији сврстани болесници на почетку метастаске болест (само једна локализација), са добрим перформанс статусом.

Две главне, рутински коришћене скале у онкологији су Karnofsky (KPS) и Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS). Скала Карновског¹²⁰ рангира од 0 до 100, у подецима по 10, да би дефинисала 11 различитих нивоа болесникове способности да функционише на послу и код куће, тежине симптома и потребе за медицинском помоћи и негом, од асимптоматског пацијента који нормално функционише (100) до мртвог пацијента. Веће вредности су, дакле, пожељније од мањих.

ECOG скала PS¹²¹ има шест нивоа рангирања, почев од 0 (потпуно активан, без симптома), преко симптоматских али покретних (PS 1), оних који су у постељи мање од 50% времена (PS 2), више од 50% времена (PS 3), до потпуно везаних за постељу (PS 4) и мртвог пацијента (PS 5). Уобичајено је да пацијенти са ECOG PS 0 и 1 (Карнофску 80, 90 и 100) означавају као „доброг“ перформанс статуса, кандидати су за ресекцију BCLM.

У публикованим радовима са овом проблематиком апострофира се добра селекција пацијената.¹²² Са друге стране, већина студија које су презентовале

результате хемио и хормонотерапије нису разликовале пацијенте са изолованим метастазама у јетри од оних са генерализованом болешћу.¹²³

Друга дилема је била који су то фактори који утичу на исход болести код таквих пацијената.

С обзиром на ограничене серије тешко је поставити консензус.

Публикација из 2012 године” *Management of liver dominant metastatic breast cancer: surgery, chemotherapy, or hepatic arterial therapy - benefits and limitations.*” **Rodes Brown** и аут. описује објављене серије везане за третман ВСЛМ у период од 2000-2012. године. У свим студијама је укупно укључено 8260 пацијената. У 27 студија примењивана је само хемиотерапија и било је укључено 4958 пацијената са медианом OS 17,9 (6-29,2) месеци. Хируршка ресекција у 24 студије са укупно 2552 пацијента, има медиан OS 38,1 (10,9-57) месеци, док је 6 студија код 373 пацијента примењена интраартериска хемиотерапија са медианом OS од 27,9 (18,5-47) месеци. Закључак је да уколико су метастазе само у јетри локални третман утиче на дужину и квалитет живота.¹²⁴

Ми смо у нашој студији испитивали прогностичке факторе који су повезани са DFS и OS. Посебно смо испитали факторе везане за примарни ВС и третман примарног ВС а посебно факторе везане за ВСЛМ и њихов третман.

Потом смо испитали повезаност временске категорије време до појаве метастаза у јетри (ТТЛМ) са особинама и третманом ВС и ВСЛМ.

Сви пацијенти укључени у студију су женског пола. Просечна старост је 51,7 година. Јетра прво и једино место прогресије болести. Све болеснице су биле у добром општем стању. То је био предуслов да оне буду кандидати за хируршки третман.

Хирургија јетре је у нашој установи рутинска, али свакако спада у групу великих операција, са могућношћу мањих или већих периферних и постоперативних компликација.

У односу на старост, пацијенткиње смо поделили на две старосне категорије са границом 50 година.

Није постајала статистичка повезаност у односу на старосне категорије са DFS и OS.

И ако није доказана статистичка повезаност са OS, евидентно је да су старије болеснице имале боље преживљавање. Медиана OS код групе старије од 50 година је износила 45 месеци у односу на 29 месеци код млађих болесница ($\chi^2_1=2.152$, $p=0.142394$).

У радовима се наводи да код млађих болесница је знатно лошији ток и исход болести. Млађе болеснице имају лошији фенотип тумора што се одликује: ниским вредностима хормонских рецептора, високом експресијом ХЕР2, високим градусом тумора.^{125, 126}

Steve Martinez у свом раду наводи да су лошије преживљавање имале болеснице млађе од 50 година и са више од 2 метастазе у јетри због вероватно лошијег фенотипа тумора.¹²⁷

У публикацији из 2013. године, у студији у којој је укључено 50 пацијената са ВСМ, у мултиваријантној анализи као лоши прогностички фактор се наводи старост преко 50 година и HER2 експресија.¹²⁸

Највећи број наших болесница 23 (71,9%) је имало Т2 величину тумора. У односу на величину тумора хетерогене су групе тако да је било 5/32 болесница са Т1 а 23/32 са Т2 туморима дојке. Болеснице са Т1 тумором су имале медиану DFS од 40 месеци у односу на 22 месеца код болесница са Т2 туморима ($\chi^2_1=1.477$, $p=0.22431$).

Код 4/32 (12.5%) примењена је неoadјувантна терапија као иницијални модалитет лечења. Неoadјувантна терапија је примењена зато што су болеснице имале Т4 примарни ВС. Примењена је терапија по FAC протоколу. Након примењене терапије, дошло је до регресије и урађена је радикална мастектомија. Код доброг одговора на примењену неoadјувантну терапију преживљавање је исто као код иницијално операбилних болесница. Према новим протоколима у неoadјувантном приступу се код HER2 позитивних болесница примењује Трастузумаб, што побољшава одговор на примењену терапију и продужава преживљавање.^{129, 130}

Увођењем новина и нових научних технологија у дијагностици и терапији рака дојке, променио се и хируршки приступ. Рак дојке се раније изједначавао са мастектомијом. Увођењем поштедних операција свакако је постигнут много бољи квалитет живота.^{131, 132} Психолошки моменат болесника је један од најбитнијих

фактора у борби за излечење. Очување дојке, која је синоним женствености и материнства, а уз задовољене онколошке захтеве, свакако је битан фактор. Примарне и секундарне реконструкције су још један корак напред у третману рака дојке.^{133, 134} Увођењем концепта лимфног чвора стражара у многа је променио хирургију аксиле. Избегавају се дисекције када лимфни чворови нису захваћени метастазама.¹³⁵ Ово свакако смањује могућност настанка лимфедема руке, што може представљати озбиљан проблем. Много је мањи инвалидитет, а бољи квалитет живота код болесница код којих није рађена дисекција пазушне јаме. У најновијој студији испитује се могућност интраоперативног UZ аксиларних лимфних чворова као алтернатива дисекцији пазушне јаме.¹³⁶ Са друге стране, код болесница са примарним BC већим од 3cm и са N1 стаусом у аксилу, модификована радикална мастектомија по **Maddenu** је златни стандард.¹³⁷ Овом операцијом постижемо добру локорегионалну контролу болести, код старијих жена индикована, избегава се постоперативно зрачење, оне често због коморбидитета нису у могућности да примају адјувантну хемиотерапију. Ако погледамо резултате наше студије, види се да су болеснице са поштедном операцијом имале дужу медиану DFS 32 vs 9, као и медиану OS 25,5 vs 15 у односу на болеснице са мастектомијом. Овако велика разлика није последица урађене операције примарног BC већ иницијалног стадијума болести када је постављена дијагноза BC. Болеснице са BC већим од 3cm и болеснице са иницијалним неoadјувантним приступом су имале мастектомији, тако да су оне у старту имале већи ризик од релапсе болести.

Лимфонодални статус пазушне јаме је један од најбитнијих прогностичких фактора за карцином дојке. У нашој студији су болеснице које су имале позитивни аксиларни стаус (22/32) имале медиану DFS 12,5 месеци у односу на болеснице са негавним стаусом од 40 месеци. Болеснице са позитивним стаусом су имале медиану TTLM 36 месеци у односу на 18 месеци код негативних болесница.

Selzner M, et al. у свом раду у којем су укључене 33 пацијенкиње, наводи да на OS утичу два прогностичка фактора негативна аксила и време до појаве метасза у јетри.¹³⁸

Хормонски ER/PR статус је статистички повезан са DFS и OS. Болеснице са позитивним ER/PR стаусом имају бољи ток болести.¹³⁹ Ми смо пацијенткиње сврстали у две групе у односу на стаус ER/PR рецептора, негативне ER и PR и остале у другој групи. Медијана DFS ER/PR позитивних је износила 36 месеци у односу на 10 месеци код ER/PR негативних болесница. ER/PR позитивне болеснице су добиле касније метастазе у јетри, 35 у односу на 14,5 месеци ($\chi^2_1=5.884$, $p=0.015278$). ER/PR се показао као снажан прогностички фактор повезан са исходом болести и у уни и мултиваријантној анализи.

Свакако, на бољи исход ER/PR позитивних болесница утицала је и примена адјувантне хормонотерапије. Управо је то и доказано у униваријантној анализи. У мултиваријантној анализи није приказана повезаност примењене адјувантне хормонотерапије зато што је њена примена директно повезана са ER/PR статусом. ER/PR позитивне болеснице након операције примарног ВС у дужем периоду добијају адјувантни Тамоксифен.¹⁴⁰

Martinez SR и аут. наводе да ER/PR поз. тумори имају мање агресиван фенотип, и да је код тих болесника бољи одговор на примењену адјувантну или неoadјувантну терапију. У њиховој серији ER/PR поз. болесници су имали медијану OS 3,1 у односу на 0,77 годину, код ER/PR негативних.¹⁴¹

У Јапанској серији у којој је укључено 35 болесница код којих је урађена ресекција BCLM у униваријантној и у мултиваријантној, анализи као прогностички фактор се издваја хормонски рецепторски стаус. Хормонски рецепторски стаус је један од главних варијабли које детерминишу третман рака дојке.¹⁴²

Elias D. наводи да је једини прогностички фактор хормонски рецепторски статус. Када су рецептори били позитивни медијана OS је износила 44, а 19 месеци ако су били негативни.¹⁴³

У студији из **MD Anderson Cancer Center** наводи се да болеснице ER/PR негативне имају медијан OS 28,3 месеца у односу на ER/PR позитивне који имају медијан OS од 76,8 месеци. Хормонски рецепторски стаус је један најбитнијих предиктивних фактора.¹⁴⁴

У студији у којој је истраживано преживљавање трипл - негативних болесника (ER/PR нег., HER2 нег.) наводи се медиана OS (95%CI) од 8,9 (3,5-14,4) месеци од тренутка дијагностификовања метастаза у јетри.¹⁴⁵

Увођењем концепта адјувантне хемиотерапије, значајно је повећано преживљавање болесница са раком дојке.¹⁴⁶ Хемиотерапија има системско деловање. Ако су на неком месту присутне удаљене метастазе, које у том тренутку клинички нису испољене и дијагностички нису верификоване, применом адјувантне хемиотерапије спречава се развој метастаских фокуса. Временом се мењала и врста хемиотерапије која се примењује у адјувантном приступу. Од средине прошлог века кад се примењивао CMF протокол, затим FAC протокол седамдесетих година са знатно бољим ефектом. Данас је AC протокол у комбинацији са таксанима терапија која се примењује код болесница са већим ризиком од релапса болести.¹⁴⁷ Код старијих пацијената CMF протокол је и данас златни стандард.^{148, 149}

Код наших болесница и поред примене адјувантне хемиотерапије та група болесница је имала краћи DFS и OS. Ово се објашњава чињеницом да су у супротној групи биле болеснице са повољним прогностичким факторима па самим тим и нису имале индикацију за адјувантну хемиотерапију након операције BC, медијана TTLM код њих износи 36 месеци, што је статистички значајно ($\chi^2_1=4.834$, $p=0.027901$).

Abbott DE и сар. у раду који је објављен 2012. године, а спроведен у *MD Anderson Cancer* центру на 86 пацијената, наводи значај примене неoadјувантне терапије у трајању од 3 до 4 циклуса. Наиме, ова терапија се примењује код болесница које су кандидати за ресекцију метаза у јетри. Одговор на примењену хемиотерапију је јако битан прогностички фактор. Они су на основу **RECIST** (*Respons Criteria in Solid Tumors*) одређивали одговор на примењену хемиотерапију. Код 62% пацијената је постигнут PD (парцијална регресија, промена је смањења > од 30%), док је код 16% постигнут CR (комплетна регресија).¹⁵⁰

Уз хемиотерапију, примењује се и адјувантна хормонотерапија. Она се примењује уколико је тумор хормонски завистан. Свакако, примена тамоксифена у пето-годишњем интервалу је терапијски модалитет који је умногоме продужио

преживљавање. Често је код болесница са повољним факторима везаним за примарни тумор уз незахваћене лимфне чворове, адјувантна хемиотерапија једини потребни модалитет.

Eichbaum и аут. наводе у свом раду да код пацијената са проширеном метастаском болешћу ако постоји одговор на хормонотерапију, медијана OS је 13,9 месеци у односу на остале код којих је медијана OS 4,23 месеца. У њиховој серији пацијената са BCLM медијана OS код пацијената код којих је примењена хормонотерапија је износила 20 месеци, док је медијана OS код пацијената који нису примали хормонотерапију износила 10 месеци.¹⁵¹

У нашој студији, тај однос је био 45 (≥ 36) месеци код пацијената са адјувантном хормонотерапијом у односу на 25.5 (≥ 12) месеци код пацијената који нису имали адјувантну хормонотерапију.

HER2 статус BC утиче на одговор на примењену хемиотерапију и на OS и DFS. Болеснице са HER2 позитивним стаусом су имале медиану OS 35 у односу на 45 месеци код негативних болесница. Позитивне болеснице су имале медијану TTLM 24 месеца у односу на 27,5 месеци код HER2 негативних болесница.

Биолошка терапија је свакако корак напред у третману рака дојке. Тестирањем тумора на HER2 позитивност, додатни прогностички фактор.

HER2 позитивне болеснице имају знатно већи ризик од релапсе и лошији исход болести. Применом Трастасумаба настоји се да се побољша ток болести и продужи OS. Трастасумаб се примењује у адјувантном приступу након хемиотерапије у једногодишњем периоду.¹⁵²

Dittmar Y и аут., на 50 куративних ресекција BCLM наводе да је мултиваријантна анализа показала да је HER2 експресија најбитнији фактор лоше прогнозе. Наводе да су управо пацијенти са HER2 експресијом кандидати код којих би требало очекивати бенефит од куративне ресекције метастаза у јетри.¹⁵³

У *Abbott*-овој студији наводе да су 32 (37%) пацијента били HER2 позитивни, од тога 15 пацијената је имало синхроне а 17 метахроне метастазе. Код болесница са синхроним метастазама Трастусумаб је укључен у нео-адјувантном приступу са хемиотерапијом. Код болесница са метахроним метастазама, Трастусумаб је укључен у адјувантном приступу након операције јетре.¹⁵⁴

Namoto Y. и аут. су приказали случај пацијенткиње са мултиплим променама у јетри као једином месту проширености болести. Примењена је Хормон – Цитокин - Хемиотерапија и постигнута комплетна регресија. Терапија 5-FU, CPU (циклофосфамид) и TNF – алфа(тумор некрозис фактор) је примењен преко катетера пласираног у хепатичну артерију. Након 8 година праћења нема прогресије болести.¹⁵⁵

Постоперативно RT представља додатну локо-регионалну контролу болести. Спречава се наставак локалног рецидива. Код болесница са поштедном операцијом и постоперативном радиотерапијом дојке, имамо исту локалну контролу болести као и када је урађена мастектомија.

У односу на примењену постоперативну радиотерапију није постојала статистички значајна разлика у DFS и OS. У групи пацијената код којих је примењена постоперативна терапија су две различите подгрупе болесница. У првој су болеснице са поштедном операцијом дојке а у другој болеснице са мастектомијом и са више од 3 позитивна аксиларна лимфна чвора. У другој подгрупи су болеснице са иницијално вишим стадијумом болести са локорегионалном проширеношћу.¹⁵⁶

У раду *Fodor J.* и аут. из 2005 године на узорку од 148 болесница млађих од 40 година, приказан је ризик од појаве локалног рецидива у зависности од типа операције и постоперативне RT. Медијана праћења је била 199 месеци, а умрло је 60 жена (40,5%). Мултиваријантном анализом је утврђено да су негативни фактори који утичу на појаву локалног рецидива након мастектомије: позитивни аксиларни лимфни чворови, непримењена RT. А фактори који утичу на локални рецидив након поштедне операције: присуство интрадукталне компоненте тумора и непримењена RT. Локални рецидив се јавио након поштедне операције код 29% пацијената које су имале RT, а код 75 % када није било постоперативне RT. Код пацијената са позитивним аксиларним л.чворовима, а код којих је урађена мастектомија, рецидив се у односу на примењену RT јавио 6% када је примењена у односу на 46% када није примењена.¹⁵⁷

Код 3(8,4%) наше болеснице имале су синхроне метастазе. Код њих је у истом акту рађена ресекција BCLM и операција примарног BC. Код болесница са метакроним BCLM медијана TTLM износила је 25(16-36) месеци.

У односу на то да ли су се BCLM јавиле пре или после 24 месеца од примарног BC, направили смо две групе болесница. Доказана је статистички значајна разлика у DFS и OS у односу на време до појаве BCLM. Разлика у DFS између група је износила 8vs40 месеци, што нам указује да је TTLM снажан прогностички фактор. Управо је TTLM прогностички фактор који је битан за селекцију пацијената који су кандидати за ресекцију BCLM.

Pocard је објавио да је време до појаве метастаза у јетри (TTLM) једини фактор који је у корелацији са преживљавањем. Он је објавио да је преживљавање од 36 месеци у 55% случајева када су се метастазе јавиле до 48 месеци, а 85% ако су се јавиле после 48 месеци.¹⁵⁸

Болеснице са солитарним BCLM имале су 4 пута дужи DFS (36 vs 8,5 месеци) у односу на болеснице са више BCLM.

Просек - просечан број BCLM у нашој серији, износио 2,6, а највећи број је био 6.

У раду *Cassera MA* и аут.наводи се да је критеријум за ресекцију метастаза био 4 и мање и метастазе мање од 4 цм.¹⁵⁹

У Холандској студији *van Walsum GA* и аут. са публикацијом из 2012. године,у коју су укључене 32 пацијенкиње из 11 центара у Холандији, наводи се да је солитарна метастаза у јетри једини сигнификантни прогностички фактор на основу мултиваријантне анализе. Петогодишње преживљавање је износило 37% или 55 месеци, док је петогодишњи DFS износио 19% са медијаном релапса од 11 месеци.¹⁶⁰

Најновији ставови који се односе на ресекцију метастаза у јетри наводе као лимитирајуће факторе могућност извођења R0 ресекције и остатак довољног функционалног волумена јетре. Ови закључци су постављени на основу искуства са ресекцијом колоректалних метастаза.^{161,162} Када су у питању BCLM, свакако да не постоје препоруке које се односе на њих. Нема дилеме да увек треба тежити истим принципима: R0 ресекција, остатак довољног волумена.

Анатомске ресекције подразумевају ресекцију анатомски дефинисаног дела јетре.¹⁶³ То су ресекције сегмената, лобуса или једне половине јетре.¹⁶⁴ Дуго су се водиле полемике да ли треба радити анатомске или неанатомске ресекције. Обе врсте ресекција имају своје предности и недостатке. Анатомске ресекције су

свакако индиковане код већих ресекција. Овим ресекцијама омогућена је добра васкуларизација остатка јетре и добра венска и билијарна дренажа. Недостатак ових ресекција је ако постоји више метастаза у различитим сегментима јетре.^{165,166} Свакако треба настојати да ресекујемо метастазе, а да остане довољно волумена јетре.

Са употребом интраоперативног UZ, омогућено је добро планирање ресекције. То управо даје предност неанатомским ресекцијама. Увек се води рачуна о великим билијарним путевима, гранама вене портеа, дренажним великим венским судовима. Управо се на грађи јетре и заснива комплексност ресекције. Док са једне стране елементи који улазе у јетру кроз порту имају сегментално дељење, за свако сегмент посебно, одводне вене дренирају два суседна сегмента. Употребом интраоперативног UZ може се одредити однос сваке метастазе са билијарним и васкуларним структурама. Ми смо ресекцију изводили кавитроном *CUSA* са којим је могућа прецизна препарација структура у јетри. Техника се заснива на препарацији већих структура у јетри уз аспирацију паренхима на месту препарације. Добија се добар увид на жељеном месту ресекције уз могућност добре хемо и билистазе. Ова метода се користи и код анатомских и неанатомских ресекција.¹⁶⁷

Новији радови наводе да поред интраоперативног UZ и лапароскопска експлорација има велики значај у непосредном плану ресекција. У раду *Cassera MA* и сар. наводи се да су утврдили да код 47% болесника лапароскопском експлорацијом виђен већи број метастаза него што се претпостављало на основу преоперативне дијагностике. Управо они реферишу предност лапароскопског приступа уз RFA промена у јетри. Посебно је ова метода погодна за старије болеснике које због коморбидитета нису кандидати за ресекцију јетре.¹⁶⁸

Ми смо RFA радили код 2/32 (6,2%) болеснице. Оне су биле старије са неколико метастаза, па је овај приступ био безбеднији за њих. Доказано је статистички значајно краће преживљавање код ове две болеснице 10 vs 38 месеци ($\chi^2_1=9.132$, $p=0.002511$). RFA је погодна метода када постоји већи периоперативни ризик. Може се применити и ако постоје метастазе у оба лобуса јетре, комбинација ресекције јетре са радиофреквентном аблацијом уз оптималну хемиотерапију код колоректалног царцинома достижу медиану OS од 36 месеци.

RFA је могуће радити перкутано када се помоћу UZ наводи игла за аблацију у метастазу. У раду *Marije Meloni* и аут. наводи се да је у 97% метастаза постигнута комплетна некроза, урађена је аблација 87 метастаза код 52 пацијенткиње. Аутори су закључили да се употребом RFA постиже се дужа локална контрола болести.¹⁶⁹

D. Elijas је објавио студију у којој је поредио локалну контролу болести у јетри. Рецидив се јавио:

- код 5,7% болесника у групи од 40 пацијената код којих је рађена RFA;
- код 7,1% болесника са метастазектомијом;
- код 12,5 болесника са анатомском ресекцијом.

Са закључком да се постиже слична локална контрола болести.¹⁷⁰

*„Добро познавање анатомије је предуслов за модерне хирургије јетре“ - Н. Bizmut.*¹⁷¹

Код осталих пацијената из наше серије рађене су ресекционе процедуре.

Велике (мајор) ресекције су оне када се ресекује 3 и више сегмената јетре. Код једне пацијенткиње рађена је лева лобектомија, а код једне десна хепатектомија. Код већине пацијената су рађене ресекције једног или два сегмента јетре или метастазектомија.

Приликом плана ресекције, увек смо водили рачуна да се уради R0 ресекција уз очување што већег волумена јетре. Ово је веома битно зато што је ресекција BCLM само један од онколошких модалитета у њиховом лечењу.¹⁷²

Ми смо приступали експлорацији јетре увек након субкосталне лапаротомије. Изводили смо прво десну, а по потреби и леву субкосталну лапаротомију. Поред детаљне бимануелне палпације уз компарацију са СТ налазом, користили смо интраоперативни UZ. Употребом интраоперативног UZ може се сагледати тачан однос метастаза са великим васкуларним структурама, како гранама артерије хепатике и вене порте, тако и са дренажним гранама хепатичних вена. Да би преостали паренхим јетре био функционалан неопходна је добра васкуларизација и венска дренажа преосталог дела јетре. Јако је важно да се не повреде велики билијарни путеви. На ресекционој површини је поред хемостазе веома битна и билистаза. Управо је цурење жучи на ресекционој површини извор постоперативних компликација. Колекције жучи зову се биломи,

и за последицу имају продужени опоравак и самим тим дужи интервал до примене адјувантне (постоперативне) хемиотерапије. Контролу интраоперативног крварења смо вршили интермитентном васкуларном оклузијом - Принглов маневар. Када смо били у прилици, радили смо селективни маневар за десни или леви лобус, клемовањем грана вене порте и хепатичне артерије. Након завршетка ресекције неопходна је добра дренажа трбушне дупље. Код мајор ресекција одстрањује се велики волуме јетре, тако да се доводи у питање даља примена хемиотерапије. Различити су онколошки принципи код ресекције метастаза и код ресекција пимарног тумора јетре (хепатоцелуларног карцинома). Код примарног тумора јетре ресекција је основни модалитет лечења, док други модалитети имају јако скроман учинак. Када су у питању метастазе, ресекција је део мултимодалног третмана.

Selzner M. и аут. наводи да је ивица ресекција 1цм сигурносна ивица, и да не постоји разлика када је у питању сегментна или *wedge* ресекција. Наводи се да висока инциденце рецидива након куративне ресекције јетре од 67%. Разлог тога су биолошки фактори који фаворизују метастазирање у јетри. Друга претпоставка је је присуство микрометастаза у јетри које нису могле бити детектоване. Нове методе као што је ПЕТ СТ би могле помоћи у откривању микрометастаза. Интраартеријска хемиотерапија би могла смањити релапс у јетри.¹⁷³ У појединим радовима се наводи могућност поновне ресекције што је уобичајена процедура код колоректалних метастаза.¹⁷⁴

Стаус ER/PR у метастазама је значајно утицао на исход болести. Наиме, болеснице које су задржале ER/PR позитивност у метастазама су имале медиану DFS 50 vs 20 месеци ($\chi^2_1=6.646$, $p=0.009938$). Евидентно је да је доста болесница изгубило позитивност ER/PR у метастазама. То се објашњава већом дедиференцијацијом метастаза у односу на примарни ВС. Губитак позитивности може настати због дуготрајне примене адјувантне хормонотерапије.

Тумор после извесног времена измакне контроли тамоксифена и наставља да расте, управо се то дешава и у метастазама. То се дешава због смањења или потпуног губитка ER рецептора. Увођењем инхибитора ароматизе дошло је до великог напретка у хормонотерапији карцинома дојке. Добра подношљивост и

већа ефикасност од тамоксифена, оправдава коришћење у првој линији код метастатске болести.

Последњих година се као кључни проблем хормонске терапије карцинома дојке представља развој резистенције на ендокрине агенсе, зато је велики значај у истраживању раног откривања и превазилажења резистенције на ендокрине агенсе.¹⁷⁵

У једном од последњих радова који је објављен 2013. године, истраживање је спроведено на Институту Кири, у овој студији је укључено 100 пацијенткиња код којих је урађена ресекција BCLM. Критеријум за укључивање су биле 4 и мање ресектабилне метастазе у јетри и метастазе и костима које су под контролом и реагују на примењену терапију. Контролна група су била 51 пацијент који је задовољавао исте критеријуме, а лечене су медикаметозно. У униваријантној анализи, фактори који су утицали на дужи OS су одсуство коштаных метастаза и аксиларне лимфаденопатије у тренутку операције BC. У мултиваријантној анализи, коштане метастазе утичу на OS. Закључак је да бенефит од ресекције BCLM имају само строго селектовани пацијенти.¹⁷⁶

Све болеснице из наше студије су добиле постоперативну хемиотерапију. С обзиром на то да су у односу на врсту примењене терапије групе биле мале и хетерогене, није постојала статистичка значајност са DFS И OS.

Наше испитивање је показало да су фактори који утичу на ток и исход болести :

- хормонски рецепторски статус , задржавање позитивности у метастазама нам омогућава да употребом хормонотерапије болест држимо под контролом;
- позитивни аксиларни лимфни чворови указују на локорегионалну проширеност;
- болеснице са тумором већим од 3cm и самим тим код њих је учињена мастектомија;
- краће време протекло од операције дојке до појаве BCLM;
- више метастаза у јетри у моменту постављања дијагнозе метастаске болести.

Управо су ово прогностички фактори који нам указују које пацијенткиње ће имати највећи бенефит од ресекције BCLM. Свакако, када год се докаже да је јетра једино место прогресије болести, а да су метастазе ресектабилне, увек треба радити ресекцију!

Медијана OS од 37 месеци након ресекције BCLM и 70 месеци од операције примарног BC нам даје за право да је код добро селектованих болесника, ресекција метода избора.

ЗАКЉУЧАК

На основу постављених циљева рада, методолошких претпоставки и образложених резултата, у групи од 32 болеснице са BCLM, формулисани су следећи закључци:

1. Медијана (95%CI) укупног преживљавања од операције примарног карцинома дојке је износила 70 (≥ 40) месеци.
2. Након ресекције примарног карцинома дојке, медијана (95%CI) времена до појаве метастаза у јетри је износила 25 (16-36) месеци.
3. Након ресекције метастаза у јетри, медијана (95%CI) преживљавања без знакова болести је износила 22.5 (12-40) месеци
4. Након ресекције метастаза у јетри, медијана укупног преживљавања је износила 37 (≥ 23) месеци.
5. Након ресекције BCLM, болеснице са негативним ER/PR статусом су имале краће преживљавање без знакова болести, као и укупно преживљавање.
6. Након ресекције BCLM, позитиван лимфонодални статус у аксили је повезан са краћим укупним преживљавањем.
7. Након ресекције BCLM, болеснице које су имале примарни BC већи од 3cm и код којих је урађена мастектомија, имале су краће преживљавање без знакова болести, као и укупно преживљавање.
8. Примена постоперативне (адјувантне) хормонотерапије након операције BC, повезана је са дужим преживљавањем без знакова болести након ресекције BCLM.
9. Болеснице које су добиле BCLM у периоду дужем од 2 године након операције примарног BC, имале су дуже преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције BCLM.
10. Солитарна метастаза у јетри повезана је са дужим преживљавањем без знакова болести и укупним преживљавањем након ресекције BCLM.
11. Болеснице које су задржале позитиван ER/PR статус у BCLM имале су дуже преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције BCLM.

12. Униваријантном Cox анализом потврђено је да су на краће време до појаве метастаза у јетри (TTLM) утицали негативан ER/PR статус, позитиван лимфонодални статус у аксили, примарни BC већи од 3cm и непримање адјувантне хормонотерапије.

РЕФЕРЕНЦЕ

1. Elias D, Di Pietroantonio D. Surgery for liver metastases from breast cancer. *HPB* 2006; 8: 97-9.
2. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases – incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med.* 1991;84:714–716.
3. Bockhorn M, Frilling A, Brusche C, et al. Outcome after resection of breast cancer liver metastases, *Int J Hepatol* 2010; 39-43.
4. Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012; 214(5): 769-77.
5. Akram M, Siddiqui SA. Breast cancer management: past, present and evolving. *Indian J Cancer.* 2012 Jul-Sep;49(3):277-82.
6. Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part I. From prehistoric times to Renaissance. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009 Nov;18(6):530-44.
7. Androustos G. William Halsted (1852-1922): one of America's greatest surgeons and the surgical treatment of breast cancer. *J BUON.* 2005 Jul-Sep;10(3):415-21.
8. Ghossain A, Ghossain MA. History of mastectomy before and after Halsted. *J Med Liban.* 2009 Apr-Jun;57(2):65-71.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90
10. Registar za rak centralne Srbije. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 1999-2009. Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 1999-2009.
11. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia, 2003.
12. Registar za rak Vojvodine. Institut za onkologiju Vojvodine, Novi Sad, 2006.
13. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, Naghavi M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461–1484.

14. Peter M. Ravdin, Ph.D., M.D., Kathleen A. Cronin, Ph.D., Nadia Howlader, M.S., Christine D. Berg, M.D., Rowan T. Chlebowski, M.D., Ph.D., Eric J. Feuer, Ph.D., Brenda K. Edwards, Ph.D., and Donald A. Berry, Ph.D. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States *N Engl J Med* 2007; 356:1670-1674.
15. Tichy JR, Lim E, Anders CK. Breast cancer in adolescents and young adults: a review with a focus on biology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Sep 1;11(9):1060-9.
16. 1Dzodić R. Hirurgija raka dojke. Monografija ,2005; 37-41.
17. Merkel DE, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1989 Dec;3(4):641-52.
18. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, Schultz PN, Yang KP, Romsdahl MM, et al. Estrogen receptor: a prognostic factor in breast cancer. *Cancer*. 1981;47:554-560.
19. Chen X, Yu X, Chen J, Zhang Z, Tuan J, Shao Z, Guo X, Feng Y. Analysis in early stage triple-negative breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy: patterns of failure and prognostic factors. *Cancer*. 2013 Jul 1;119(13):2366-74.
20. Kittaneh M, Montero AJ, Glück S. Molecular Profiling for Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Biomark Cancer*. 2013 Oct 29;5:61-70.
21. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, Carroll JS, Tian S, de Snoo FA, Bender RA, Bernards R, Glas AM. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 May;133(1):37-47.
22. Zore Z, Stanec M, Milas I, Penavić I, Oresić T, Roth A, Muzina D. [Epidemiology of invasive breast cancer according to histopathologic and immunohistochemistry prognostic factors]. *Acta Med Croatica*. 2012 Oct;66(4):315-20.
23. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

24. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al.: Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 222 (4): 549-59; discussion 559-61, 1995.
25. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al.: Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 89 (7): 1502-11, 2000.
26. TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition. *Pathologie*. 2010 Sep;31(5):361-6.
27. Fitzal F, Mittlboeck M, Trischler H, Krois W, Nehrer G, Deutinger M, Jakesz R, Gnant M. Breast-conserving therapy for centrally located breast cancer. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):470-6.
28. Fodor J, Mózsa E, Zaka Z, Polgár C, Major T. [Local relapse in young (< or = 40 years) women with breast cancer after mastectomy or breast conserving surgery: 15-year results]. *Magy Onkol*. 2005;49(3):203, 205-8.
29. Harissis HV, Ziogas D, Baltogiannis G. Mastectomy vs breast-conserving surgery: an old dilemma comes again for early breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1966-7.
30. Alicikus ZA, Gorken IB, Sen RC, Kentli S, Kinay M, Alanyali H, Harmancioglu O. Psychosexual and body image aspects of quality of life in Turkish breast cancer patients: a comparison of breast conserving treatment and mastectomy. *Tumori*. 2009 Mar-Apr;95(2):212-8.
31. Beriwal S, Rungruang B, Soran A, Thull D, Kelley JL, Bhargava R, Lin CJ, Sukumvanich P. Comparison of Locoregional Recurrence with Mastectomy vs. Breast Conserving Surgery in Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC). *Cancers (Basel)*. 2009 Dec 4;1(1):12-20.
32. Vergara-Fernández O, Cortés-González R, Medina-Franco H. Validation of sentinel node in breast cancer]. *Rev Invest Clin*. 2004 May-Jun;56(3):309-13.
33. Rovera F, Frattini F, Marelli M, Corben AD, Dionigi G, Boni L, Dionigi R. Axillary sentinel lymph node biopsy: an overview. *Int J Surg*. 2008;6 Suppl 1:S109-12.
34. Collins CD. The sentinel node in breast cancer: an update. *Cancer Imaging*. 2005 Nov 23;5 Spec No A:S3-9.

35. Schneebaum S, Stadler J, Cohen M, Yaniv D, Baron J, Skornick Y. Gamma probe-guided sentinel node biopsy--optimal timing for injection. *Eur J Surg Oncol.* 1998 Dec;24(6):515-9.
36. van Rijk MC, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. Non-axillary breast cancer recurrences after sentinel node biopsy. *J Surg Oncol.* 2005 Dec 15;92(4):292-8.
37. Chen D, Lai L, Duan C, Yan M, Xing M, Chen J, Zhang F. Conservative Surgery Plus Axillary Radiotherapy vs. Modified Radical Mastectomy in Patients With Stage I Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2013 Sep 28.
38. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):412-9.
39. Carty H, McCullough P, Aluwihare N, Matey P. Breast conserving surgery for breast cancer involving the nipple. *Breast.* 2008 Feb;17(1):107-10.
40. Li XR, Zhang YJ, Wang JD, Cheng LQ, Liu L, Li J, Zheng YQ, Tang X, Liu L, Gao Y. Application of immediate breast reconstruction with silicon prosthetic implantation following bilateral mammary gland excision in treatment of young patients with early breast cancer. *J Thorac Dis.* 2013 Jun;5(3):278-82.
41. Driul L, Bernardi S, Bertozzi S, Schiavon M, Londero AP, Petri R. New surgical trends in breast cancer treatment: conservative interventions and oncoplastic breast surgery. *Minerva Ginecol.* 2013 Jun;65(3):289-96.
42. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, Van De Sijpe KA, Daems KK, Monstrey SJ, Van Belle SJ. Better cosmetic results and comparable quality of life after skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction compared to breast conservative treatment. *Br J Plast Surg.* 2003 Jul;56(5):462-70.
43. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972 May;175(5):624-34
44. Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1907 Jul;46(1):1-19.

45. Carlson GW, Bostwick J 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, Wood WC. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg.* 1997 May;225(5):570-5;
46. Nagaraj G, Ma CX. Adjuvant chemotherapy decisions in clinical practice for early-stage node-negative, estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer: challenges and considerations. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Mar 1;11(3):246-50; 142
47. Joensuu H, Gligorov J. Adjuvant treatments for triple-negative breast cancers. *Ann Oncol.* 2012 Aug;23 Suppl 6:vi40-5
48. Lagha A, Chraiet N, Labidi S, Krimi S, Ayadi M, Gligorov J, Boussen H. [Impact of taxanes in the adjuvant setting of node-negative breast cancers]. *Bull Cancer.* 2013 May;100(5):465-71.
49. Buzdar AU, Hortobagyi GN, Marcus CE, Smith TL, Martin R, Gehan EA. Results of adjuvant chemotherapy trials in breast cancer at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr.* 1986;(1):81-5.
50. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, Glaspy J, Juhos E, Wardley A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Modiano MR, Vinholes J, Pinter T, Rodríguez-Lescure A, Colwell B, Whitlock P, Provencher L, Laing K, Walde D, Price C, Hugh JC, Childs BH, Bassi K, Lindsay MA, Wilson V, Rupin M, Houé V, Vogel C; TRIO/BCIRG 001 investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):72-80
51. Albert JM, Buzdar AU, Guzman R, Allen PK, Strom EA, Perkins GH, Woodward WA, Hoffman KE, Tereffe W, Hunt KK, Buchholz TA, Oh JL. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jul;128(2):421-7.
52. Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chhieng DC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and HER2/neu status in breast carcinoma. *Breast J.* 2008 Mar-Apr;14(2):141-6.

53. Sun B, Song ST, Jiang ZF, Wang T, Zhang SH, Meng XY, Li XB, Yu CZ, Wu SK. [Analysis of the factors affecting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013 Jan;35(1):38-42.
54. Alken S, Kelly CM. Benefit risk assessment and update on the use of docetaxel in the management of breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2013 Oct 14;5:357-365.
55. Valenzuela M, Julian TB. Neo-adjuvant hormonal therapy. *Breast J*. 2008 May-Jun;14(3):279-83
56. Iwata H. Neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: a new concept. *Breast Cancer*. 2011 Apr;18(2):92-7
57. Marcus DM1, Switchenko JM2, Prabhu R1, O'Regan R3, Zelnak A3, Fasola C1, Mister D1, Torres MA1. Neoadjuvant Hormonal Therapy is Associated with Comparable Outcomes to Neoadjuvant Chemotherapy in Post-Menopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Oncol*. 2013 Dec 27;3:317.
58. Tseng LM, Hsu NC, Chen SC, Lu YS, Lin CH, Chang DY, Li H, Lin YC, Chang HK, Chao TC, Ouyang F, Hou MF. Distant metastasis in triple-negative breast cancer. *Neoplasma*. 2013;60(3):290-4.
59. Lim E, Winer EP. Adjuvant chemotherapy in luminal breast cancers. *Breast*. 2011 Oct;20 Suppl 3:S128-31. doi: 10.1016/S0960-9776(11)70309-5.
60. Burdette-Radoux S, Muss HB. Optimizing the use of anthracyclines in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2003 Oct;4(4):264-72.
61. Moon YW, Rha SY, Jeung HC, Yang WI, Suh CO, Chung HC. Neoadjuvant chemotherapy with infusional 5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide (iFAC) in locally advanced breast cancer: an early response predicts good prognosis. *Ann Oncol*. 2005 Nov;16(11):1778-85. Epub 2005 Aug 9.
62. Perez E, Muss HB. Optimizing adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2005 Dec;19(14):1759-67
63. Leone JP, Leone J, Vallejo CT, Pérez JE, Romero AO, Machiavelli MR, Romero Acuña L, Domínguez ME, Langui M, Fasce HM, Leone BA, Ortiz E,

- Iturbe J, Zwenger AO. Sixteen years follow-up results of a randomized phase II trial of neoadjuvant fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) compared with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in stage III breast cancer: GOCS experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jan;143(2):313-23.
64. Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, Carrieri MP, Giorgi R. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol.* 2012 Apr;23(4):882-90. doi: 10.1093/annonc/mdr330. Epub 2011 Jul 25.
 65. Lifränge E, Andre C, Bleret V, Collignon J, Coucke P, Cusumano P, Desreux J, Herman P, Jerusalem G, Kridelka F, Martin M, Rorive A, Van Cauwenberge JR, Colin C. [Hormone therapy for breast cancer]. *Rev Med Liege.* 2011 May-Jun;66(5-6):367-71.
 66. Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain E. [Medical treatments of endocrine-sensitive Her-2 negative breast cancers: a review]. *Bull Cancer.* 2011 Jun;98(6):655-70.
 67. Zeillinger R, Kury F, Czerwenka K, Kubista E, Sliutz G, Knogler W, Huber J, Zielinski C, Reiner G, Jakesz R, et al. HER-2 amplification, steroid receptors and epidermal growth factor receptor in primary breast cancer. *Oncogene.* 1989 Jan;4(1):109-14.
 68. Yoon N, Do IG, Cho EY. Analysis of HER2 status in breast carcinoma by fully automated HER2 fluorescence in situ hybridization (FISH): comparison of two immunohistochemical tests and manual FISH. *APMIS.* 2013 Dec 20.
 69. Pinto AC, Ades F, de Azambuja E, Piccart-Gebhart M. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. *Breast.* 2013 Aug;22 Suppl 2:S152-5.
 70. Vrbic S, Pejcic I, Filipovic S, Kocic B, Vrbic M. Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. *J BUON.* 2013 Jan-Mar;18(1):4-16.
 71. Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev.* 2013 Oct;39(6):622-31.

72. Tan AR, Swain SM. Ongoing adjuvant trials with trastuzumab in breast cancer. *Semin Oncol*. 2003 Oct;30(5 Suppl 16):54-64
73. Cutuli B. [Radiotherapy for breast cancer: which strategy in 2012?]. *Cancer Radiother*. 2012 Sep;16(5-6):493-502.
74. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16
75. Luu C, Goldstein L, Goldner B, Schoellhammer HF, Chen SL. Trends in radiotherapy after breast-conserving surgery in elderly patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(10):3266-73.
76. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivotto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg*. 2006 Jun;191(6):749-55.
77. Truong PT, Lee J, Kader HA, Speers CH, Olivotto IA. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2005 Jun;41(9):1267-77.
78. Moo TA, McMillan R, Lee M, Stempel M, Patil S, Ho A, El-Tamer M. Selection criteria for postmastectomy radiotherapy in t1-t2 tumors with 1 to 3 positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(10):3169-74
79. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3885-91.
80. Olivotto IA, Pignol JP. Improving radiotherapy after breast-conserving surgery. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Sep;26(9):831, 837.
81. HEALEY JE Jr, SCHROY PC, SORENSEN RJ. The intrahepatic distribution of the hepatic artery in man. *J Int Coll Surg*. 1953 Aug;20(2):133-48.

82. HEALEY JE Jr, SCHROY PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA Arch Surg.* 1953 May;66(5):599-616.
83. GOLDSMITH NA, WOODBURNE RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet.* 1957 Sep;105(3):310-8.
84. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg.* 1999;16(6):459-67.
85. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1982 Jan;6(1):3-9.
86. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB (Oxford).* 2002;4(2):99; author reply 99-100.
87. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(2):98-106.
88. Hribernik M, de Cecchis L, Trotovek B, Gadzijev EM, Ravnik D. Anatomical variations of the right hepatic veins and their relevance to surgery. *Hepatogastroenterology.* 2003 May-Jun;50(51):656-60.
89. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast.* 2012 Apr;21(2):112-23.
90. Castaing D, Bismuth H. [Value of peroperative ultrasonography in the surgery of hepatic metastases]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1985 Jun;21(3):131-3. French.
91. Mhlanga JC, Evans AE, Doyle S, James JJ, Cornford EJ, Balls G, Chan SY, Ellis I. The prognostic significance of computerised tomography findings in women with liver metastases from breast cancer. *Breast.* 2011 Oct;20(5):455-9.
92. Hänle MM, Thiel R, Saur G, Mason RA, Pauls S, Kratzer W. Screening for liver metastases in women with mammary carcinoma: comparison of contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging. *Clin Imaging.* 2011 Sep-Oct;35(5):366-70.

93. Park MJ, Kim TH, Lee KM, Cheong JY, Kim JK. Radiofrequency ablation of metastatic liver masses: recurrence patterns and prognostic factors based on radiologic features. *Hepatogastroenterology*. 2013 May;60(123):563-7.
94. Groves AM, Shastry M, Ben-Haim S, Kayani I, Malhotra A, Davidson T, Kelleher T, Whittaker D, Meagher M, Holloway B, Warren RM, Ell PJ, Keshtgar MR. Defining the role of PET-CT in staging early breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(5):613-9.
95. Debarba HG, Zanchet DJ, Fracaro D, Maciel A, Kalil AN. Efficient liver surgery planning in 3D based on functional segment classification and volumetric information. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:4797-800.
96. Viganò L, Ferrero A, Amisano M, Russolillo N, Capussotti L. Comparison of laparoscopic and open intraoperative ultrasonography for staging liver tumours. *Br J Surg*. 2013 Mar;100(4):535-42.
97. Lordan JT, Stenson KM, Karanjia ND. The value of intraoperative ultrasound and preoperative imaging, individually and in combination, in liver resection for metastatic colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Apr;93(3):246-9.
98. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Jeppsson B, Bengmark S. Major liver resection: perioperative course and management. *Surgery*. 1986 Jul;100(1):1-8.
99. Ruiterkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47 Suppl 3:S6-22.
100. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005 May;241(5):715-22, discussion 722-4.
101. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg*. 2002 Jul;137(7):833-40.
102. Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Mar;3(1):28-40.

103. Kim YI, Ishii T, Aramaki M, Nakashima K, Yoshida T, Kobayashi M. The Pringle maneuver induces only partial ischemia of the liver. *Hepatogastroenterology*. 1995 Apr;42(2):169-71.
104. Heriot AG, Karanjia ND. A review of techniques for liver resection. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002 Nov;84(6):371-80.
105. Covey AM, Sofocleous CT. Radiofrequency ablation as a treatment strategy for liver metastases from breast cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2008 Dec;25(4):406-12.
106. Lawes D, Chopada A, Gillams A, Lees W, Taylor I. Radiofrequency ablation (RFA) as a cytoreductive strategy for hepatic metastasis from breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88:639–642.
107. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT., Jr. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation – intermediate and long-term survival rates. *Radiology*. 2009;253:861–869.
108. Bortolotto C, Macchi S, Veronese L, Dore R, Draghi F, Rossi S. Radiofrequency ablation of metastatic lesions from breast cancer. *J Ultrasound*. 2012 Sep;15(3):199-205.
109. Elias D, Di Pietroantonio D. Surgery for liver metastases from breast cancer. *HPB* 2006; 8: 97-9.
110. Bockhorn M, Frilling A, Brusche C, et al. Outcome after resection of breast cancer liver metastases, *Int J Hepatol* 2010; 39-43.
111. Sacamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: Prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005; 29: 524-7.
112. Lubrano J, Roman H, Tarrab S, et al. Liver resection for breast cancer metastasis: Does it improve survival? *Surgery Today* 2008; 38: 293-9.
113. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(2):98-106.
114. Bockhorn M, Frilling A, Brusche C, et al. Outcome after resection of breast cancer liver metastases, *Int J Hepatol* 2010; 39-43.
115. Bismuth H, Houssin D, Michel F.[Operative risk in hepatectomies. Experience with 154 hepatectomies]. *Chirurgie*. 1983;109(4):342-8. French.

116. Elias D, Lasser P, Spielmann M, May-Levin F, el Malt O, Thomas H, et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172:461–4.
117. Elias D, Di Pietroantonio D. Surgery for liver metastases from breast cancer. *HPB* 2006; 8: 97-9.
118. Groves AM, Shastry M, Ben-Haim S, Kayani I, Malhotra A, Davidson T, Kelleher T, Whittaker D, Meagher M, Holloway B, Warren RM, Ell PJ, Keshtgar MR. Defining the role of PET-CT in staging early breast cancer. *Oncologist.* 2012;17(5):613-9.
119. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244 (6): 897-908.
120. Karnofsky DA, Burchenal JH.. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In Macleod CM (ed): *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* New York, NY: Columbia University Press 199-205, 1949.
121. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5: 649-655, 1982.
122. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, et al. Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur j surg Oncol*,2013:S0748-7983(13)00835-4.
123. Martinez S.R, Young Sh, Giuliano A, et al. The utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/neu status to predict survival in patients undergoing hepatic resection for breast cancer metastases *Am J Surg* 2006; 191: 281-6.
124. Rodes Brown S, Martin RC 2nd. Management of liver dominant metastatic breast cancer: surgery, chemotherapy, or hepatic arterial therapy - benefits and limitations. *Minerva Chir.* 2012 Aug;67(4):297-308.
125. Tichy JR, Lim E, Anders CK. Breast cancer in adolescents and young adults: a review with a focus on biology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Sep 1;11(9):1060-9.
126. Ge QD, Lv N, Kong YN, Xie XH, He N, Xie XM, Wei WD. Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):5081-6.

127. Martinez S.R. Young Sh. Giuliano A, et al. The utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/neu status to predict survival in patients undergoing hepatic resection for breast cancer metastases *Am J Surg* 2006; 191: 281-6.
128. Tseng LM, Hsu NC, Chen SC, Lu YS, Lin CH, Chang DY, Li H, Lin YC, Chang HK, Chao TC, Ouyang F, Hou MF. Distant metastasis in triple-negative breast cancer. *Neoplasma*. 2013;60(3):290-4.
129. Valenzuela M, Julian TB. Neo-adjuvant hormonal therapy. *Breast J*. 2008 May-Jun;14(3):279-83
130. Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chhieng DC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and HER2/neu status in breast carcinoma. *Breast J*. 2008 Mar-Apr;14(2):141-6.
131. Fodor J, Mózsai E, Zaka Z, Polgár C, Major T. [Local relapse in young (< or = 40 years) women with breast cancer after mastectomy or breast conserving surgery: 15-year results]. *Magy Onkol*. 2005;49(3):203, 205-8.
132. Bolger JC, Solon JG, Power C, Hill AD. Analysis of margin index as a method for predicting residual disease after breast-conserving surgery in a European cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):207-11.
133. Li XR, Zhang YJ, Wang JD, Cheng LQ, Liu L, Li J, Zheng YQ, Tang X, Liu L, Gao Y. Application of immediate breast reconstruction with silicon prosthetic implantation following bilateral mammary gland excision in treatment of young patients with early breast cancer. *J Thorac Dis*. 2013 Jun;5(3):278-82.
134. Driul L, Bernardi S, Bertozzi S, Schiavon M, Londero AP, Petri R. New surgical trends in breast cancer treatment: conservative interventions and oncoplastic breast surgery. *Minerva Ginecol*. 2013 Jun;65(3):289-96.
135. Vergara-Fernández O, Cortés-González R, Medina-Franco H. Validation of sentinel node in breast cancer]. *Rev Invest Clin*. 2004 May-Jun;56(3):309-13.
136. 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 Oct;21(5):678-81.

137. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1965 Dec;121(6):1221-30.
138. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127(4): 383-9
139. Lifrange E, Andre C, Bleret V, Collignon J, Coucke P, Cusumano P, Desreux J, Herman P, Jerusalem G, Kridelka F, Martin M, Rorive A, Van Cauwenberge JR, Colin C. [Hormone therapy for breast cancer]. *Rev Med Liege.* 2011 May-Jun;66(5-6):367-71.
140. Connor C, Attai D. Adjuvant endocrine therapy for the surgeon: options, side effects, and their management. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(10):3188-93.
141. Martinez S.R. Young Sh. Giuliano A, et al. The utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/neu status to predict survival in patients undergoing hepatic resection for breast cancer metastases *Am J Surg* 2006; 191: 281-6.
142. Sacamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: Prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005; 29: 524-7.
143. Elias D, Di Pietroantonio D. Surgery for liver metastases from breast cancer. *HPB* 2006; 8: 97-9.
144. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012;151(5): 710-6.
145. Tseng LM, Hsu NC, Chen SC, Lu YS, Lin CH, Chang DY, Li H, Lin YC, Chang HK, Chao TC, Ouyang F, Hou MF. Distant metastasis in triple-negative breast cancer. *Neoplasma.* 2013;60(3):290-4.
146. Buzdar AU, Hortobagyi GN, Marcus CE, Smith TL, Martin R, Gehan EA. Results of adjuvant chemotherapy trials in breast cancer at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr.* 1986;(1):81-5.
147. Albert JM, Buzdar AU, Guzman R, Allen PK, Strom EA, Perkins GH, Woodward WA, Hoffman KE, Tereffe W, Hunt KK, Buchholz TA, Oh JL. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with

- operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jul;128(2):421-7.
148. Sakr BJ, Dizon DS. Breast cancer: adjuvant modalities. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Mar;54(1):150-6.
 149. Aapro M. Mammography Screening and Treatment of Breast Cancer in the Elderly. *Breast Care (Basel).* 2008;3(3):177-182.
 150. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012;151(5): 710-6.
 151. Eichbaum MHR, Kaltwasser M, Bruckner, et al. Prognostic factors for patients with liver metastases from breast cancer. *BCRT* 2006; 96: 53–62.
 152. Pinto AC, Ades F, de Azambuja E, Piccart-Gebhart M. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. *Breast.* 2013 Aug;22 Suppl 2:S152-5.
 153. Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Schüle S, Ardelt M, Dirsch O, Runnebaum IB, Settmacher U. Liver resection in selected patients with metastatic breast cancer: a single-centre analysis and review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013 Aug;139(8):1317-25.
 154. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012;151(5): 710-6.
 155. Naomoto Y, Sadamori H, Matsukawa H, et al. Multiple liver metastases of breast cancer: Report of a case successfully treated with hormone-cytokine-chemotherapy, *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29(8): 390-4.
 156. Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, Sawyer E. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):2093-103.
 157. Fodor J, Mózsai E, Zaka Z, Polgár C, Major T. [Local relapse in young (< or = 40 years) women with breast cancer after mastectomy or breast conserving surgery: 15-year results]. *Magy Onkol.* 2005;49(3):203, 205-8.

158. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases) *Ann Chir* 2001;/126:/413_/20.
159. Cassera MA, Hammill CW, Ujiki MB, Wolf RF, Swanström LL, Hansen PD. Surgical management of breast cancer liver metastases. 2011 Apr;13(4):272-8.
160. Van Walsum GA, de Ridder JA, Verhoef C, Bosscha K, van Gulik TM, Hesselink EJ, Ruers TJ, van den Tol MP, Nagtegaal ID, Brouwers M, van Hillegersberg R, Porte RJ, Rijken AM, Strobbe LJ, de Wilt JH; Dutch Liver Surgeons Group. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Oct;38(10):910-7.
161. Elias D, Baton O, Sideris L, Boige V, Malka D, Liberale G, Pocard M, Lasser P. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2005 Apr 1;90(1):36-42.
162. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol*. 2004 May;11(5):500-5.
163. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(2):98-106.
164. Ger R. Surgical anatomy of the liver. *Surg Clin North Am*. 1989 Apr;69(2):179-92.
165. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol*. 2005 Nov;12(11):900-9.
166. Elias D, Baton O, Sideris L, Boige V, Malka D, Liberale G, Pocard M, Lasser P. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2005 Apr 1;90(1):36-42.

167. Lochan R, Ansari I, Coates R, Robinson SM, White SA. Methods of Haemostasis During Liver Resection - A UK National Survey. *Dig Surg*. 2013 Oct 8;30(4-6):375-382.
168. Cassera MA, Hammill CW, Ujiki MB, Wolf RF, Swanström LL, Hansen PD. Surgical management of breast cancer liver metastases. 2011 Apr;13(4):272-8.
169. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT Jr. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation--intermediate and long-term survival rates. *Radiology*. 2009 Dec;253(3):861-9.
170. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol*. 2004 May;11(5):500-5.
171. Bismuth H, Castaing D.[Surgical treatment of hepatic metastases]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*. 1985 Jun;21(3):127-9. French.
172. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, et al. Liver metastases from breast cancer:Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur j surg Oncol*,2013:S0748-7983(13)00835-4.
173. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127(4): 383-9.
174. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244 (6): 897-908.
175. Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, Carrieri MP, Giorgi R. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):882-90.
176. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, et al. Liver metastases from breast cancer:Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur j surg Oncol*,2013:S0748-7983(13)00835-4.

СКРАЋЕНИЦЕ КОРИШЋЕНЕ У ТЕКСТУ

T - Величина тумора

N - Статус лимфних чворова

M - Удаљене метастазе

pT – Патолошка величина тумора

pN – Патолошки стаус лимфних чворова

ER – Естрогенски рецептори.

PR - Прогестеронски рецептори

Ki67 – Пролиферативни индекс 67

HER2 - Хумани епидермални фактор раста 2

SLN – Сентинел (стражарски) лимфни чвор

CNS – Централни нервни систем

RR - Објективни терапијски одговор

CMF - Циклофосфамид, метотрексат, 5-флуоурацил

CMFP - Циклофосфамид, метотрексат, 5-флуоурацил, пронизон

CMFVP - Циклофосфамид, метотрексат, 5-флуоурацил, винкрестин, пронизон

CR – Комплетна регресија тумора

FAC - 5-Флуоурацил, доксорубицин, циклофосфамид

AC - Доксорубицин, циклофосфамид

FEC - 5-Флуоурацил, епирубицин, циклофосфамид

HT - Хемиотерапија

LH-RH – Лутеинизрајучи хормон - рилизинг фактор

TAA – Тумору придружена антитела

CISH – Хромогена ин ситу хибридизација

FISH – Флуоресцентна ин ситу хибридизација

DCIS - Дуктални карцином ин ситу

RT - Радиотерапија

UZ - Ултразвук

CT - Компјутеризована томографија

NMR - Нуклеарна магнетна резонанца

RFA - Радиофреквентна аблација

PET - Позитронска емисиона томографија

BC - Карцином дојке

TTLM - Време до појаве метастаза у јетри

LGL - Лимфни чворови

BCLM- Метастазе карцинома дојке у јетри

OS - Укупно преживљавање

DFS - Преживљавање без знакова болести

CI - Интервал поверења

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Милан Д. Жегарац рођен је 23.05.1975. године у Вршцу, Република СРБИЈА. Медицински факултет уписао је школске 1994/95. године. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду, децембра 2000. године са средњом оценом положених испита 8,86. Обавезни лекарски стаж је завршио у Београду, након којег је положио стручни испит доктора медицине, дана 28.01.2002. године. Одслужио је војни рок у склопу Санитетско - официрске школе на Војномедицинској академији у Београду. Специјализацију из Опште хирургије на Медицинском факултету у Београду завршио 2007. године са одличним успехом. Од 08.07.2002. године засновао је радни однос на неодређено време на Институту за онкологију и радиологију Србије, у служби ХИРУРГИЈЕ. Тренутно ради на Клиници за онколошку хирургију. Бави се хирургијом дојке, меланомом, дигестивном хирургијом, хирургијом мекоткивних тумора. Учесник је више домаћих и интернационалних конференција из области хирургије и онкологије. Ожењен је и има супругу Дејану, ћерку Петру, синове Теодора и Филипа.

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број:	
РБ	
Идентификациони број:	
ИБР	
Тип документације:	Монографска публикација
ТД	
Тип записа:	Текстуални штампамни материјал
ТЗ	
Врста рада:	Докторска дисертација
ВР	
Аутор:	Др Милан Жегарац
АУ	
Ментор/коментор:	Доц Др Срђан Нинковић
МН	
Наслов рада:	Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори
НР	српски (ћирилица)
Језик публикације:	
ЈП	
Језик извода:	српски / енглески
ЈИ	
Земља публикавања:	Србија
ЗП	
Уже географско подручје:	Србија
УГП	
Година:	2014.
ГО	
Издавач:	Ауторски репринт
ИЗ	
Место и адреса:	34000 Крагујевац
МС	Светозара Марковића 69
Физичи опис рада:	
ФО	
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина:	Онкологија, Хирургија
ДИ	
Предметна одредница/ кључне речи	Карцином дојке, метастазе у јетри, преживљавање без знакова болести, укупно преживљавање
ПО	
УДК	

Чува се:
ЧУ

Библиотека Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена:

МН

Извод:

ИД

Увод: Код карцинома дојке изоловане метастазе у јетри се јављају у 1-5% болесница. Ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри повећава преживљавање болесница. У овој студији испитани су прогностички фактори који утичу на време до појаве метастаза у јетри, преживљавање без знакова болести и преживљавање након ресекције метастаза карцинома дојке у јетри.

Метод: На Институту за онкологију и радиологију Србије, у периоду од фебруара 2006. до децембра 2009. г. оперисанао је 32 болеснице код којих је урађена ресекција метастаза карцинома дојке у јетри. Код свих болесница урађена је операција примарног карцинома дојке. Метастазе у јетри су прво и једино место прогресије болести. Испитивано је како фактори везани за: опште карактеристике болесница, особине примарног тумора, третмана примарног тумора, особине метастаза карцинома дојке у јетри и њиховог третмана утичу на време до појаве метастаза у јетри, преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри.

Резултати: Медијана времена до појаве метастаза у јетри је износила 25 месеци. Након ресекције метастаза у јетри, медијане праћења, преживљавања без знакова болести (DFS) и укупног преживљавања (OS) као и одговарајући 95% интервали поверења износиле су респективно 37 (7-66), 22.5 (12-40) и 37 (≥ 23) месеци. Величина примарног тумора дојке, метастазе у пазушним лимфним чворовима, негативан рецепторски хормонски статус тумора дојке, непримењена хормонотерапија, краћи временски период до појаве метастаза у јетри као и већи број ресектабилних метастаза у јетри утичу на краће преживљавање без знакова болести и краће укупно преживљавање након ресекције метастаза.

Закључак: Код добро селектованих пацијената са изолованим метастазама карцинома дојке у јетри, ресекција метастаза у јетри продужава преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање.

Датум прихватања теме од стране ННВ: 29.01.2014. године

ДП

Датум одбране:

2014.

ДО

Чланови комисије:

Проф Др Слободан Милисављевић

КО

Проф Др Драган Чановић

Доц Др Весна Плешинац Карапанџић

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC
KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Documentation type: Monographic publication
DT

Type of record: Textual material, printed
TR

Contents code: Ph.D. Thesis
CC

Author: Dr Milan Žegarac
AU

Menthor/co-mentor: Doc Dr Srđan Ninković
MN

Title: Surgical resection of isolated liver metastasis
TI
from breast cancer: prognostic factors

Language of text: Serbian
LT

Language of abstract: Serbian / English

Country of publication: Serbia
CP

Locality of publication: Sumadija municipality
LP

Publication year: 2014.
PY

Publication place: 34000 Kragujevac
PP
Svetozara Markovica 69

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Surgery
SD

Subject/key words: Breast cancer, liver metastasis, disease free
SKW
survival, overall survival

UDC

Holding data:

Library of Faculty of Medicine, University of
Krgujevac, Serbia

Note:

N

Abstract:**AB**

Purpose: Isolated liver metastases (LM) from breast cancer (BC) occur in only 1-5% of cases. Resection of isolated LM improves survival. We examined the prognostic factors for time to LM development, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) after LM resection.

Methods: From february 2006 to december 2009, 32 patients underwent LM resection at the Institute of oncology and radiology of Serbia. All of them had breast cancer surgery for their primary tumor and developed resectable LMs as the first and only site of disease progression. We examined the factors related to in the general characteristics of the patient, the characteristics of the primary tumor, the treatment of the primary tumor, the metastatic properties of breast cancer in the liver, and their influence on the time of treatment to the appearance of metastases, disease free survival and overall survival after resection of liver metastases.

Results: Liver metastases developed after a median of 25 months. After resection of liver metastases, median follow-up, disease free survival (DFS) and the overall survival (OS) with corresponding 95% CI were 37 (7-66), 22.5 (12-40) and 37 (≥ 23) months respectively. Size of the primary breast cancer, metastasis to axillary lymph nodes, hormone receptor negative breast cancer status, hormonal therapy unapplied, shorter period of time to the liver metastasis development as well as the greater number of resectable metastases affecting shorter disease-free survival and overall survival after liver metastasis resection.

Conclusion: In patients with a well-selected isolated breast cancer LM, the resection of the liver metastasis extends disease-free survival and overall survival after LM resection.

Accepted by the Scientific Board on:

29.01.2014. godine

ASB

Defended on:

2014.

DE

Thesis defended board:

Prof Dr Slobodan Milisavljević

(Degree/name/surname/title/faculty)

Prof Dr Dragan Čanović

DB

Doc Dr Vesna Plešinac Karapandžić

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Др Милан Жегарац

број уписа 175/2009

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**„Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри:
прогностички фактори“**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Крагујевцу, _____

Образац 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Др Милан Жегарац

Број уписа 175/2009

Студијски програм Академске докторске студије, Онкологија

Наслов рада: „Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у
јетри: прогностички фактори“

Ментор: Доц Др Срђан Нинковић

Потписани _____

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Крагујевцу, _____

Образац 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис аутора

У Крагујевцу, _____

1. Ауторство - Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.