

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**Александар В. Мартиновић**

**ИСХОД ЛЕЧЕЊА НАКОН ПОШТЕДНЕ  
ОПЕРАЦИЈЕ РАКА ДОЈКЕ КОД  
ПАЦИЈЕНТКИЊА ЛЕЧЕНИХ  
НЕОАДЈУВАНТОМ ТЕРАПИЈОМ**

**- Докторска дисертација -**

**Београд, 2018. године**

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Aleksandar V. Martinović**

**ISHOD LEČENJA NAKON POŠTEDNE  
OPERACIJE RAKA DOJKE KOD  
PACIJENTKINJA LEČENIH  
NEOADJUVANTOM TERAPIJOM**

**- Doktorska disertacija -**

**Beograd, 2018. godine**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY**

**Aleksandar V. Martinović**

**TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS  
WITH BREAST CONSERVING SURGERY  
AFTER NEOADJUVANT THERAPY FOR  
BREAST CARCINOMA**

**- Doctoral Dissertation -**

**Belgrade, 2018**

**МЕНТОР:** др **Мирослав Гранић**, редовни професор, Медицински факултет,  
Универзитет у Београду

**КОМИСИЈА У САСТАВУ:**

**1. др Иван Марковић**, доцент, Медицински факултет, Универзитет у Београду

**2. др Весна Плешинац Карапанџић**, редовни професор, Медицински факултет,  
Универзитет у Београду

**3. др Лазар Поповић**, доцент, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

**Мојој породици...**

# ИСХОД ЛЕЧЕЊА НАКОН ПОШТЕДНЕ ОПЕРАЦИЈЕ РАКА ДОЈКЕ КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА ЛЕЧЕНИХ НЕОАДЈУВАНТОМ ТЕРАПИЈОМ

## Резиме

**Циљ:** Циљ овог истраживања је био да се изанализирају исходи поштедне хирургије (ПХ) након неоадјувантне терапије (НАТ), у поређењу са радикалном хирургијом (РХ) након НАТ, у смислу преживљавања без знакова болести (DFS), укупног преживљавања (OS) и задовољства пацијенткиња естетским исходом хирургије.

**Материјал и методологија:** Ова проспективна студија је изведена на Клиници за онколошку хирургију Института за онкологију и радиологију Србије (КОХ ИОРС), од 01. јануара 2011. до 31. децембра 2015. године на пацијенткињама са раком дојке које су иницијално лечене НАТ. Исходи НАТ су процењени помоћу МДАПИ скорa (MD Anderson Prognostic Index). Пацијенткиње (N=52) које су имале задовољавајући клинички одговор на НАТ и МДАПИ скор 0 или 1, укључене су у терапијску групу (НАТ-ПХ). Контролна група (НАТ-РХ) је направљена од пацијенткиња (N=52) које су имале лошији клинички одговор и МДАПИ скор од 2 до 4. На контролама, евидентирани су локални и удаљени рецидиви и обе групе пацијенткиња су замољене да оцене задовољство естетским исходом операције уз помоћ Ликертове скале.

**Резултати:** Укупно преживљавање је износило 100% у обе групе. Преживљавање без знакова болести је износило 96.1% у НАТ-ПХ групи, односно 100% у НАТ-РХ групи. Локални рецидиви су евидентирани код две пацијенткиње терапијске групе, старије од 60 година, са иницијалним стадијумом болести IIIА и негативним ивицама ресекције на интраоперативној патохистолошкој анализи. Пацијенткиње НАТ-ПХ групе су биле задовољније естетским исходом операције него оне у контролној групи.

**Закључак:** Поштедна хирургија након НАТ омогућава добар естетски исход и онколошки је безбедна ако се постигне адекватан клинички одговор на НАТ и ако се поштују добро утврђени критеријуми за селекцију пацијенткиња.

**Кључне речи:** рак дојке, неоадјувантна терапија, поштедна хирургија, исход

**Научна област:** Медицина

**Ужа научна област:** Хирургија

# **TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS WITH BREAST CONSERVING SURGERY AFTER NEOADJUVANT THERAPY FOR BREAST CARCINOMA**

## **Summary**

**Purpose:** The aim of this study was to analyze outcomes of breast conserving surgery (BCS) after neoadjuvant treatment (NAT) in comparison to radical mastectomy (RM) after NAT in terms of disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and patients' satisfaction with esthetic outcomes of surgery.

**Methods:** This prospective study was conducted at the National Cancer Research Center of Serbia, Belgrade, from January 1<sup>st</sup> 2011 to December 31<sup>st</sup> 2015 on breast carcinoma patients receiving NAT. Treatment outcome was assessed by MDAPI (MD Anderson Prognostic Index). Female patients (N=52) with satisfying clinical response to NAT and MDAPI scores 0 or 1 were included into the treatment group (NAT-BCS group). Control group (NAT-RM group) was made of patients (N=52) with poorer clinical response and MDAPI scores 2 to 4. On check-ups, local or distant relapses were noted and both groups were asked to value their satisfaction with esthetic outcomes of surgery using Likert scale.

**Results:** OS was 100% in both groups. DFS was 96.1% in NAT-BCS group and 100% in NAT-RM group. Local recurrences were observed in two patients from the age group  $\geq 60$  years, with initial disease stage IIIA and "clear" resection margins on frozen section analysis. Patients in NAT-BCS group were more satisfied with esthetic outcome of the surgery than control group.

**Conclusions:** BCS after NAT provides good esthetic outcome and it is oncologically safe if adequate clinical response is achieved after NAT and if established criteria for patient selection are followed.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant therapy, breast conserving surgery, outcome

**Medicine**

**Surgery**

## САДРЖАЈ

1. УВОД .....	1
1.1. АНАТОМИЈА ДОЈКЕ .....	1
1.1.1. СПОЉАШЊИ ИЗГЛЕД ДОЈКИ .....	1
1.1.2. АНАТОМСКО-ХИРУРШКЕ РЕГИЈЕ ДОЈКЕ .....	2
1.2. АНАТОМИЈА ПАЗУШНЕ ЈАМЕ .....	2
1.2.1. ИЗГЛЕД ПАЗУШНЕ ЈАМЕ .....	2
1.2.2. САДРЖАЈ ПАЗУШНЕ ЈАМЕ .....	3
1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РАКА ДОЈКЕ .....	4
1.4. ТНМ КЛАСИФИКАЦИЈА РАКА ДОЈКЕ .....	5
1.5. ЛЕЧЕЊЕ РАКА ДОЈКЕ .....	5
1.5.1. НЕОАДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА РАКА ДОЈКЕ .....	6
1.5.2. ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ ЗА ПРОЦЕНУ ОДГОВОРА ТУМОРА НА НЕОАДЈУВАНТНУ ТЕРАПИЈУ РАКА ДОЈКЕ .....	7
1.5.3. РАЗЛИКЕ У ОДГОВОРУ ТУМОРА НА НЕОАДЈУВАНТНУ ТЕРАПИЈУ У ОДНОСУ НА МОЛЕКУЛАРНИ ПОДТИП РАКА ДОЈКЕ .....	8
1.5.4. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЈА РАКА ДОЈКЕ .....	9
1.5.5. ПОШТЕДНА ХИРУРГИЈА РАКА ДОЈКЕ .....	10
1.5.6. ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ НАКОН НЕОАДЈУВАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ – ПОДАЦИ ИЗ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ У СРБИЈИ .....	11
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....	12
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА .....	13
3.1. ТИП ИСТРАЖИВАЊА .....	13
3.2. ПАЦИЈЕНТИ И ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕЊА .....	13
3.3. СЕЛЕКЦИЈА УЗОРКА ПАЦИЈЕНАТА - МДАПИ СКОР .....	14
3.4. ТЕРАПИЈСКА ГРУПА ПАЦИЈЕНАТА (НАТ-ПХ) .....	14
3.5. КОНТРОЛНА ГРУПА ПАЦИЈЕНАТА (НАТ-РХ) .....	15
3.6. ПРАЋЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА И ЕВАЛУАЦИЈА ИСХОДА ЛЕЧЕЊА ..	16
3.7. ЕВАЛУАЦИЈА ЕСТЕТСКОГ ИСХОДА ОПЕРАЦИЈЕ .....	17
3.8. ПАРАМЕТРИ ИСТРАЖИВАЊА .....	18



3.9. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА ПОДАТАКА .....	19
4. РЕЗУЛТАТИ .....	21
4.1. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА .....	21
4.2. КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ БОЛЕСТИ .....	23
4.3. ПАТОХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУМОРА .....	24
4.4. НЕОАДЈУВАНТНО ЛЕЧЕЊЕ .....	29
4.5. ЕФЕКАТ НЕОАДЈУВАНТНОГ ЛЕЧЕЊА .....	32
4.6. КАРАКТЕРИСТИКЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА .....	33
4.7. ДЕФИНИТИВНИ ПАТОХИСТОЛОШКИ НАЛАЗИ .....	37
4.8. КОМПЛИКАЦИЈЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА .....	40
4.9. АДЈУВАНТНО ЛЕЧЕЊЕ .....	42
4.10. ВРЕМЕ ПРАЋЕЊА .....	42
4.11. УКУПНО ПРЕЖИВЉАВАЊЕ .....	43
4.12. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ БЕЗ ЗНАКОВА БОЛЕСТИ .....	43
4.13. ЕСТЕТСКИ ИСХОД ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА – МОДИФИКОВАНА ЛИКЕРТОВА СКАЛА ЗАДОВОЉСТВА .....	44
4.14. ТРЕНД ПОРАСТА БРОЈА ПОШТЕДНИХ ОПЕРАЦИЈА НА КЛИНИЦИ ЗА ОНКОЛОШКУ ХИРУРГИЈУ ИНСТИТУТА ЗА ОНКОЛОГИЈУ И РАДИОЛОГИЈУ СРБИЈЕ .....	47
5. ДИСКУСИЈА .....	49
6. ЗАКЉУЧЦИ .....	54
7. ЛИТЕРАТУРА .....	56
8. СПИСАК СКРАЋЕНИЦА .....	61

## 1. УВОД

### 1.1. АНАТОМИЈА ДОЈКЕ

#### 1.1.1. СПОЉАШЊИ ИЗГЛЕД ДОЈКИ

По спољашњем изгледу, разликују се четири морфолошка типа, односно облика дојки (1,2):

- европски тип, полулоптастог облика, са основом једнаком висинском промеру;
- негроидни или крушкасти тип, где је висина дојке већа од пречника базе;
- спљоштени тип, са широком базом и малим висинским промером;
- ромски тип, сличан крушкастом, али је брадавица изразито усмерена надоле.

База, односно задња страна дојке, налази се између доње ивице другог ребра и шесте ребарне хрскавице, а бочно између спољашње ивице стернума и предње аксиларне линије (1,2).

Кожа, односно предња страна дојке, глатка је и танка. На њој се у средини издваја ареоло-мамиларни комплекс (франц. *plaque aréolo-mammelonnaire*), на ком се, осим брадавице и колута, издвајају и ситна испупчења – Морганијеве квржице или жлезде брадавичастог колута, које се за време трудноће увећавају и добијају назив Монтгомеријеве квржице (1-3).

Испод коже ареоло-мамиларног комплекса налази се глатки мишић брадавичастог колута, чврсто везан са задње стране за жлездано ткиво дојке. Контракција ових мишићних влакана доводи до редукције ареоларне плоче и усправљања мамиле (*thelotismus*) (1,2).

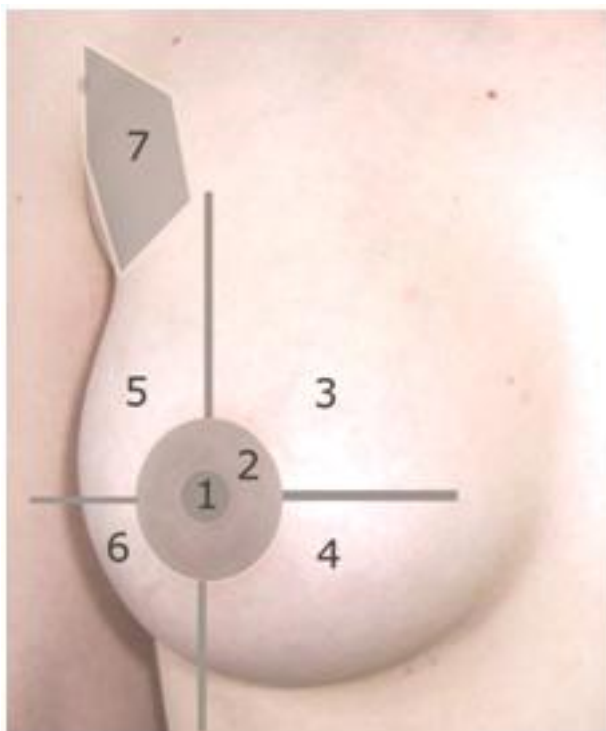
Периареоларни васкуларни круг, 5–6 цм у промеру, смештен је испод колута, на дубини од 1 цм и бочно од њега. Везан је за површну васкуларну зону дојке, као и за дубоке васкуларне гране које прате млечне каналиће. Очување овог периареоларног васкуларног круга током операције дојке неопходно је због васкуларизације колута и брадавице (1,2).

Периареоларно, постоји и кружни лимфатички плексус – *Sappey*-ев плексус.

### 1.1.2. АНАТОМСКО-ХИРУРШКЕ РЕГИЈЕ ДОЈКЕ

Сходно препоруци Уније за међународну контролу рака (UICC), а ради униформног описивања и прецизнијег локализовања малигних тумора, дојка је подељена на седам анатомско-хируршких регија (4):

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



Слика 1. Дојка са седам анатомско-хируршких регија (преузето из књиге Рак дојке, аутора Радана Џодића (2))

## 1.2. АНАТОМИЈА ПАЗУШНЕ ЈАМЕ

### 1.2.1. ИЗГЛЕД ПАЗУШНЕ ЈАМЕ

Пазушна јама има облик пирамиде, са базом надоле, врхом положеним дубоко потклавикуларно и три стране (зида): предњом, унутрашњом и задњом (1,2). Мали

грудни мишић дели пазушну јаму на три дела: инфра-, ретро- и супрапекторални, који на лимфатичком плану одговарају спратовима по Бергу.

## 1.2.2. САДРЖАЈ ПАЗУШНЕ ЈАМЕ

У пазушној јами су смештени важни неуроваскуларни елементи које при дисекцији треба обавезно сачувати, осим уколико постоји сумња на перинеурално/периваскуларно ширење малигног процеса, односно њихова инфилтрација.

Артеријски елементи пазушне јаме (1,2) су огранци аксиларне артерије и у њих спадају: торакоакромијална артерија, гране за пекторалне мишиће, спољашња торакална артерија и субскапуларна артерија са своје две завршне гране – скапуларном (*art. circumflexa scapulae*) и торакалном (*art. thoracodorsalis*).

Аксиларна вена пролази испод и испред аксиларне артерије и маскира је током дисекције. У њу се уливају венски судови који одговарају артеријским огранцима аксиларне артерије. У случају њене озбиљније повреде, могућа компликација је и гасна емболија, обзиром да пресечена вена „зјапи“ (1,2).

Аксиларни лимфатици (1,2) дренирају 75–95% лимфног протока дојке, али и лимфу из горњег екстремитета и торакоабдоминалног зида. Аксиларни лимфни нодуси утопљени су у масно ткиво, има их између 10 и 40, и груписани су око великих крвних судова. Уобичајено се описује пет група лимфних нодуса пазушне јаме и то:

1. Група мамарије екстерне: 5–10 лимфних нодуса на прелазу првог и другог спрата по Бергу; прате одговарајуће крвне судове; покривени су великим грудним мишићем; разликују се две подгрупе, доња или потпекторална и горња или пекторална, у односу на мали грудни мишић; дренирају торакоабдоминални зид и две спољашње трећине дојке;
2. Брахијална група: 1–6 лимфних нодуса поређаних од почетка аксиларне вене до доње ивице малог грудног мишића; дренирају горњи екстремитет;
3. Скапуларна или подскапуларна група: 1-5 лимфних нодуса дуж торакодорзалних крвних судова и торакодорзалног нерва;

4. Интермедијарна или централна група: 2–6 лимфних нодуса у центру пазушне јаме, испод и око средњег дела аксиларних крвних судова, на исходишту спољашње торакалне артерије; у односу на мали грудни мишић, налазе се иза и испод њега; дренирају лимфу из претходних лимфних група;
5. Потклавикаларна група: 1–11 лимфних нодуса у трећем спрату аксиле по Бергу, изнад горње ивице малог грудног мишића, у врху аксиле; дренирају лимфу из централне групе лимфних нодуса; постоји и директни потклавикаларни лимфни пут, који дренира горње квадранте дојке, заобилази прва два спрата по Бергу и директно се улива у врх аксиларне јаме - овој групи припадају и Ротерови лимфни нодуси из интерпекторалне регије.

### **1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РАКА ДОЈКЕ**

Рак дојке је други по учесталости малигнитет у свету и најчешћи малигни тумор у женској популацији. Инциденца рака дојке, у периоду од 2010. до 2014. године, износила је 124.9/100.000 годишње (5). Рак дојке се најчешће дијагностикује код жена старости од 55 до 64 године живота, са просеком у 62. години (5). У овој старосној групи се региструје 25.8% нових случајева. На другом месту по броју новооболелих је старосна група од 65 до 74 године (23.4% нових случајева), а на трећем старосна група од 45 до 54 године живота (20.8% нових случајева) (5).

Према подацима GLOBOCAN 2012, рак дојке је пети најчешћи узрок смрти међу онколошким пацијентима у свету (6). То је најчешћи узрок смрти међу малигним болестима код жена у слабије развијеним регионима (324.000 смрти, 14.3%), док је на другом месту у боље развијеним деловима света (198.000 смртних случајева, 15.4%), одмах после рака плућа (6). Процењује се да је у 2015. години однео 571 000 живота (7).

Петогодишње преживљавање код рака дојке износи 89.7% (5). Преживљавање оболелих од рака дојке зависи од стадијума болести, биологије тумора и иницијалног лечења. Рак дојке је излечив, уколико се дијагностикује на време (2). У просеку око 62% жена у тренутку постављања дијагнозе има рак дојке у првом стадијуму и њихово петогодишње преживљавање износи 99% (5). Око 31% жена већ на иницијалној презентацији има захваћене регионалне лимфне нодусе, а

њихово очекивано петогодишње преживљавање износи око 85%. У случају постојања удаљених местастаза рака дојке при постављању дијагнозе (око 6% случајева), очекивано петогодишње преживљавање жена значајно је ниже у односу на локализовану и регионалну болест и износи свега 27% (5).

#### 1.4. ТНМ КЛАСИФИКАЦИЈА РАКА ДОЈКЕ

AJCC (*American Joint Commission of Cancer*) је 2009. године објавио седмо издање приручника за ТНМ класификацију рака дојке (8), која је коришћена за стажирање пацијенткиња у овом истраживању. ТНМ стадијуми болести рака дојке приказани су на схеми 1.

Схема 1. ТНМ стадијуми рака дојке (AJCC, седмо издање, 2009. година [8])

СТАДИЈУМ	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mic*	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IIВ	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	било који T	N3	M0
IV	било који T	било који N	M1

\* pN1mic – микрометастаза (>0.2mm, a <2mm)

#### 1.5. ЛЕЧЕЊЕ РАКА ДОЈКЕ

Лечење рака дојке је мултидисциплинарно. Терапијске одлуке мора доносити мултидисциплинарни тим са искуством у лечењу рака дојке, без обзира на иницијални стадијум болести. У саставу мултидисциплинарног тима морају бити

хирург, медикални онколог, радиодијагностичар, радиотерапеут, патолог и пластични-реконструктивни хирург, а по потреби и генетичар и психолог. Лечење рака дојке се започиње уз потписани пристанак пацијента.

Хируршко лечење је могуће применити као иницијални терапијски модалитет код почетног (*in situ*) и инвазивног рака дојке у раном стадијуму болести, а други видови терапије, попут системске, циљане молекулске или радиотерапије, примењују се након тога, адјувантно.

Неоадјувантна терапија (НАТ) представља примену системске, циљане молекулске или радиотерапије пре дефинитивне хирургије у неметастатској фази рака дојке. Индикације за НАТ код рака дојке мењале су се и проширивале током година (9).

#### 1.5.1. НЕОАДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА РАКА ДОЈКЕ

Концепт НАТ је крајем 1970-их уведен у терапију пацијенткиња које су имале инооперабилни, локално узнапредовали рак дојке, са циљем постизања операбилности тумора и лимфних нодуса превођењем у нижи стадијум болести (*downstaging*).

Касније, НАТ је постала стандард у лечењу великих, операбилних тумора, са циљем смањивања величине тумора (*downsizing*) и омогућавања поштедне хирургије (ПХ) рака дојке код болесница код којих би, без примене НАТ, била индикована радикална хирургија (РХ), односно мастектомија (10-13). На овај начин, применом НАТ, постиже се смањење екстензивности хирургије, побољшање естетског исхода лечења и смањење постоперативних компликација, као што је, на пример, лимфедем руке.

НАТ може да буде један изоловани модалитет лечења, или комбинација цитотоксичне хемиотерапије, хормонотерапије и циљаних молекуларних агенса, попут трастузумаба и пертузумаба (9).

НАТ режими су се мењали током година, а о њиховим резултатима сведочи неколицина НАТ студија (14-16). Иницијални НАТ режими, са краћим трајањем НАТ (4 циклуса), примењени код пацијенткиња које су биле кандидати за РХ

(уколико се иницијално лече хирургијом), омогућавали су смањење стопа РХ захвата за 17-27%. Савремени НАТ режими, који укључују и биолошку терапију, омогућавају значајно већу стопу ПХ, чак и до 70%, а да при том, у поређењу са иницијално оперисаним пацијенткињама, не утичу негативно на локорегионалну контролу болести (17,18).

Неколико великих проспективних рандомизованих студија (19) је показало да је укупно преживљавање пацијенткиња са операбилним туморима и микрометастазама слично уколико се исти број хемиотерапијских режима примени преоперативно (неoadјувантно) или постоперативно (адјувантно).

Данас, НАТ представља одличну опцију за иницијални терапијски приступ пацијенткињама које имају рани карцином дојке (изузимајући стадијум I), посебно уколико њихови тумори показују значајну хемиосензитивност.

Још један бенефит НАТ рака дојке јесте могућност ране процене одговора тумора на примењену терапију и идентификација нереспонзивних тумора (*in vivo* тест хемиосензитивности). Постизање комплетног патохистолошког одговора на НАТ (pCR), дефинисано као потпуно одсуство туморске масе или присуство фиброзе која садржи само дегенерисане туморске ћелије, показало се као предиктор дужег преживљавања (20, 21). Са друге стране, НАТ студије су показале да је постојање резидуалног инвазивног карцинома дојке након НАТ, у дојци и/или лимфним нодусима аксиле, повезано са повећаним ризиком од релапса болести. Последњих година, pCR је постао примарни циљ свих НАТ студија у области рака дојке.

#### 1.5.2. ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ ЗА ПРОЦЕНУ ОДГОВОРА ТУМОРА НА НЕОАДЈУВАНТНУ ТЕРАПИЈУ РАКА ДОЈКЕ

За процену тумора и туморског одговора на НАТ највише се користи физикални преглед, у комбинацији са мамографијом и сонографијом (22). Ове методе у основи процењују еволуцију туморског волумена. Тачност радиолошког мерења зависи од контраста између тумора и околног нормалног ткива и повећава се са разликом у густини или ехогености, нарочито када су границе тумора оштре. Радиолошка мерења је теже обавити када су лезије лоше дефинисане, или када је glandularно ткиво „густе“ грађе.



МР мамографија је најпоузданија метода за предтерапијско стажирање и процену ефикасности НАТ, нарочито за детекцију мултифокалности. Ова метода дозвољава морфолошку анализу тумора и кинетичку контрастну студију која одражава неоангиогенезу (23).

Нови функционални и метаболички модалитети сликања (24-26), нарочито магнетна резонанца и ПЕТ скенирање, могу приступити природи резидуалног тумора и приказати мултифокалне туморе и метастазе. Употреба ових техника може променити планирање терапије, али примарно место у процени ефекта НАТ на рак дојке и даље имају физички преглед и конвенционалне технике имиџинга. У овом тренутку, ова морфолошка процена је једина призната међународним критеријумима.

### 1.5.3. РАЗЛИКЕ У ОДГОВОРУ ТУМОРА НА НЕОАДЈУВАНТНУ ТЕРАПИЈУ У ОДНОСУ НА МОЛЕКУЛАРНИ ПОДТИП РАКА ДОЈКЕ

Најновије НАТ студије рака дојке показале су да различити молекуларни подтипови рака дојке имају различит одговор на НАТ, као и да је прогностички значај рСР различит код различитих биолошких подтипова рака дојке (27-29).

Показано је да је НАТ мање ефикасна у постизању рСР код ЕР/ПР-позитивних тумора, нарочито лобуларног хистолошког типа. Са друге стране, агресивни биолошки подтипови рака дојке, као ХЕР2-позитивни и троструко-негативни, остварују веће стопе рСР. Постоје наговештаји да је рСР у овим подтиповима рака дојке удружен са значајно бољим преживљавањем.

Код луминалног А подтипа, неoadјуватна хемиотерапија има мање значајну улогу и стопе рСР су до 5%. Код овог подтипа хормонска терапија, са или без циљаних молекуларних агенса, испитује се у преоперативном лечењу (20).

Код луминалног Б подтипа, неoadјуватна хемиотерапија има значајну улогу. Иако су стопе рСР нешто ниже, пацијенткиње код којих је постигнута рСР имају бољу прогнозу (20).

Код Хер2-позитивног тумора, двострука анти-Хер2 блокада трастузумабом и пертузумабом довела је до више стопе рСР (20).

Код троструко-негативних тумора (20), најчешће се примењује стандардна хемиотерапија комбинацијом антрациклинског и таксанског режима. Додатак карбоплатине довео је до више стопе рСР, али је бенефит углавном присутан код карцинома са БРЦА мутацијом.

Могућност ране евалуације одговора на примењену НАТ има прогностички значај за процену ризика од удаљеног релапса и омогућава индивидуализацију даље терапије у складу са раним ефектом НАТ (27-29).

#### 1.5.4. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЈА РАКА ДОЈКЕ

Данас се, обзиром на напредак у сфери хемиотерапије, практично више и не користе радикалне и супрарадикалне мастектомије, већ модификоване радикалне мастектомије чија је заједничка одлика комплетно уклањање ткива дојке уз дисекцију пазушне јаме (2).

Индикације за мастектомију код рака дојке су (2, 30):

- дифузни или мултицентрични рак дојке;
- инфламаторни рак дојке након НАТ;
- немогућност примене радиотерапије из медицинских разлога (трудноћа);
- парцијални одговор на НАТ;
- процена конзилијума или хирурга;
- када је процена да се не може урадити задовољавајућа примарна реконструкција;
- очекивани лош естетски ефекат после ПХ;
- жеља болеснице да хируршки уклони цела дојка уместо поштедне операције;
- лош квалитет радиотерапије.

Контрандикације за мастектомију код рака дојке су (2, 30):

- опште стање болеснице због коморбидитета и високог оперативног ризика;
- психо-социјални аспекти.

### 1.5.5. ПОШТЕДНА ХИРУРГИЈА РАКА ДОЈКЕ

Поштедна хирургија рака дојке, било као иницијална опција лечења, или примењена након НАТ, има два главна циља која морају бити испуњена: куративни и естетски (2). Ово подразумева комплетно уклањање тумора са околним здравим ткивом, уз „чисте“ (бенигне) ивице ресекције, како би се избегла дисеминација малигнух ћелија, а при том и очување довољног волумена здравог ткива, како би се избегла дисфигурација дојке. Лежиште тумора обележава се титанијумским клипсевима ради индивидуалног планирања постоперативне спољашње радиотерапије дојке (31-33).

Онкопластични приступ, такође, подразумева пажљиво преоперативно планирање хируршког реза, у односу на положај тумор у дојци и анатомске одреднице на дојци, а са циљем да се избегне видљивост оперативног ожиљка у линији деколтеа, ако је то могуће.

Поред уклањања тумора до у здраво, потребно је применити адекватну операцију и на лимфним нодусима истостране пазушне јаме. Некада је довољно стажирати аксиларне лимфне нодусе биопсијом стражарских лимфних нодуса (СЛНБ), који се пошаљу на интраоперативну, *ex tempore*, патохистолошку анализу, а некада је потребно направити комплетну дисекцију лимфних нодуса пазушне јаме (АЛНД).

У зависности од уз биологије тумора, могуће је након операције применити адјувантну хемиотерапију, хормонотерапију или биолошку циљану терапију.

Примена НАТ код операбилних тумора (34-38) побољшала је хируршке опције и повећала проценат поштедних операција рака дојке, нарочито у групи великих примарних тумора који су до сада стандардно били подвргнути РХ.

Ипак, схема редукције тумора („*downsizing*“) након НАТ није строго концентрична и оставља простора за микроскопску резидуалну болест након ресекције тумора, а самим тим и за настанак локалног рецидива (13). Ризик од микроскопске резидуалне болести у дојци је већи код мултифокалног резидуалног тумора, него код оних који су имали концентрично смањење туморске масе на НАТ, као и оних које су иницијално имале мањи дијаметар тумора (39-41).

Интраоперативна, *ex tempore*, патохистолошка анализа ексцизионих ивица узорка ткива дојке са тумором значајна је јер превенира неадекватну ресекцију ткива.

#### 1.5.6. ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ НАКОН НЕОАДЈУВАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ – ПОДАЦИ ИЗ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ У СРБИЈИ

Иако је то у свету стандард, у Србији се ређе раде поштедне операције рака дојке након НАТ, а разлози за то су бројни: жеља пацијенткиње, опште стање пацијенткиња или специфични коморбидитети који онемогућавају да се адјувантно примени радиотерапија дојке, технички недостаци (*ex tempore* патохистолошка провера ивица ресекције тумора и лежишта тумора), недовољна едукованост радиолога, хирурга и патолога, навика хирурга, веће поверење хирурга у онколошку безбедност мастектомија.

На Клиници за онколошку хирургију Института за онкологију и радиологију Србије (КОХ ИОРС) се годишње уради око 600-700 операција рака дојке, с тим да су поштедне операције након НАТ заступљене са 1% на годишњем нивоу, са тенденцијом пораста од 2011. године. Овај проценат је још мањи у другим онколошким центрима Србије.

Од момента започињања ове проспективне кохортне студије, на КОХ ИОРС је примећен пораст броја поштедних операција након НАТ, као и да се све чешће НАТ ординира операбилним и условно операбилним пацијенткињама, у циљу „*downsizing*“-а тумора, иако је раније НАТ најчешће била индикована ради „*downstaging*“-а инооперабилних пацијенткиња.

Ова докторска дисертација је осмишљена са циљем да мотивише и информише хирурге о онколошкој безбедности и естетским предностима ПХ након НАТ рака дојке.

## **2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

Циљеви овог истраживања били су:

- 1) Показати да је могуће онколошки безбедно урадити поштедне операције рака дојке након неoadјувантне терапије, уз одговарајући онкопластични приступ;
- 2) Показати да је извођење поштедних операција рака дојке, уместо радикалних (мастектомије), прихватљивије за пацијенткиње у психосоцијалном и естетском смислу.

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА**

#### **3.1. ТИП ИСТРАЖИВАЊА**

Ова проспективна кохортна студија, спроведена на КОХ ИОРС, у периоду од 01. јануара 2011. до 31. децембра 2015. године, обухватила је пацијенткиње оболеле од рака дојке које су иницијално лечене неoadјувантним приступом, а потом су, у зависности од ефекта НАТ, имале поштедну или радикалну операцију рака дојке.

#### **3.2. ПАЦИЈЕНТИ И ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕЊА**

Према протоколима лечења, све пацијенткиње са клинички суспектним карциномом дојке након прегледа хирурга или радиолога (ултразвук, мамографија или магнетна резонанца), подвргнуте су не-хируршкој биопсији тумора у локалној анестезији (*Tru-Cut*), ради потврде малигнитета и добијања података о профилу тумора (тип тумора, градус, статус естрогенских, прогестеронских и Хер2 рецептора, Ki-67, лимфоваскуларна инвазија).

Додатне дијагностичке методе које се примењују код пацијенткиња са клинички суспектним раком дојке ради адекватног клиничког стажирања болести су: ултразвук абдомена, рентген плућа и костију (уколико постоји индикација, ради се скинтиграфија костију), комплетна крвна слика и лабораторијске анализе, тумор маркер СА 15-3, интернистички и анестезиолошки преглед.

Након комплетне дијагностике, пацијенткиње су стажиране према 7. издању АЈСС (*American Joint Commission of Cancer*) приручника из 2009. године (8).

Све пацијенткиње су, пре започињања лечења, презентоване Конзилијуму за дојку ИОРС који је донео одлуку о иницијалном терапијском модалитету на основу стадијума болести и профила тумора. Код свих пацијенткиња које су укључене у истраживање, лечење је започето НАТ, према стандардним протоколима ИОРС. Пре започињања лечења, свака пацијенткиња је потписала писани пристанак на индиковано лечење.

### 3.3. СЕЛЕКЦИЈА УЗОРКА ПАЦИЈЕНАТА - МДАПИ СКОР

Ефекат НАТ (*downstaging/downsizing*) процењиван је од стране хирурга, медикалног онколога и радиолога, клиничким прегледом и одговарајућим имицинг методама. Исход НАТ је изражен у виду МДАПИ скорa (*MDAPI: MD Anderson Prognostic Index*), дефинисаног од стране експерата из једног од најеминентнијих центара за лечење рака у свету, *MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA* (42). Сходно МДАПИ скору, пацијенткиње су на Конзилијуму за дојку ИОРС селектоване за поштедну, односно радикалну хирургију дојке.

МДАПИ скор добија се додељивањем вредности 0 (неповољан) и 1 (повољан) свакој од 4 варијабле:

- клинички Н2/Н3 болест,
- резидуална величина тумора преко 2цм,
- мултифокалност резидуалне болести у дојци,
- лимфоваскуларна инвазија у узорку,

а потом сабирањем додељених вредности.

Укупни МДАПИ скор за сваку пацијенткињу може имати вредности **од 0 до 4**.

### 3.4. ТЕРАПИЈСКА ГРУПА ПАЦИЈЕНАТА (НАТ-ПХ)

У терапијску групу, која је након НАТ имала поштедну хирургију рака дојке (НАТ-ПХ група), укључене су све пацијенткиње које су имале задовољавајући клинички одговор на НАТ, са **МДАПИ скором 0 или 1**.

Поштедна хирургија рада дојке подразумевала је уклањање тумора из дојке и уклањање лимфних нодуса истостране пазушне јаме, уз очување адекватног облика дојке и симетричног изгледа са здравом дојком.

У духу онкопластичног приступа, а када је то могуће због локализације тумора, хируршки рез коже и поткоже постављен је изван линије деколтеа, како би ожиљак био мање уочљив, а естетски исход операције бољи.

При уклањању тумора и туморског лежишта, поштовани су онколошки принципи, односно циљ је био да се постигну „чисте“ ивице ресекције, тј. ивице без елемената малигнитета. Ивице ресекције су интраоперативно прегледане од стране патолога брзом, *ex tempore* патохистолошком анализом. Уколико су биле позитивне (нађене ћелије рака), у истом акту је учињена „реприза“ ексцизије туморског лежишта, а ткивни узорак послат на нову *ex tempore* анализу, како би се верификовало успешно уклањање тумора „до у здраво“.

Опсег хирургије лимфних нодуса истостране пазушне јаме зависи од иницијалног клиничког стадијума болести. Пацијенткиње које су пре започињања НАТ биле стажиране као Н1/Н2, третиране су АЛНД, док је код оних са иницијалним стадијумом Н0 учињено додатно интраоперативно стажирање методом СЛНБ, и то двојним контрастом (метилен плаво и технецијум 99м). У случају да су сентинели били позитивни на брзој, *ex tempore* патохистолошкој анализи, и код ових пацијенткиња је учињена АЛНД. У супротном, ако су сентинели били негативни на *ex tempore* провери, није учињена додатна дисекција.

Све пацијенткиње у терапијској групи су након ПХ имале спољашње зрачење дојке, које је спроведено у периоду од 4 до 6 недеља након операције, а поред тога, сходно протоколима лечења и профили тумора, на Конзилијуму ИОРС уведена је адјувантна терапија у виду хемиотерапије и/или хормонотерапије и/или циљане биолошке терапије.

### **3.5. КОНТРОЛНА ГРУПА ПАЦИЈЕНАТА (НАТ-РХ)**

Све пацијенткиње које су имале лошији клинички одговор на НАТ, са **МДАПИ скором 2, 3 или 4**, нису биле адекватни кандидати за ПХ. Код ових пацијенткиња је учињена радикална операција рака дојке (мастектомија), уз дисекцију лимфних нодуса доњег и средњег спрата истостране аксиле, а некад и лимфних нодуса врха пазушне јаме. Код ових пацијенткиња нису рађене СЛНБ.

Контролна група формирана је од пацијенткиња које су након НАТ имале радикалну хирургију рака дојке (НАТ-РХ група), с тим да број испитаника и старосна дистрибуција буду хомогене са НАТ-ПХ групом.



Адјувантна терапија (хемиотерапија, хормонотерапија, циљана биолошка терапија и радиотерапија) је, као и у НАТ-ПХ групи, прилагођена индикацијама и протоколима лечења, а ординирана је на Конзилијуму ИОРС.

### **3.6. ПРАЋЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА И ЕВАЛУАЦИЈА ИСХОДА ЛЕЧЕЊА**

У непосредном постоперативном току, пацијенткиње су активно праћене због могућности појаве раних хируршких компликација, као што је крварење. Свакодневно су бележене вредности дренаже. Трајање хоспитализације је најчешће 2 до 3 дана, у зависности од општег стања, коморбидитета и старости пацијенткиње.

По отпуштању из болнице, пацијенткиње су редовно превијане у превијалишту ИОРС, где су нотиране хируршке компликације, као што су сером, хематом, дехисценција ране, инфекција и друге, уколико их је било.

По пристизању дефинитивних патохистолошких налаза, све пацијенткиње су поново приказане Конзилијуму за дојку ИОРС, где је мултидисциплинарни тим донео одлуку о наставку лечења.

По увођењу адјувантне терапије, све пацијенткиње су активно контролисане од стране медицалног онколога, хирурга и радиолога, ради правовременог верификовања нежељених реакција на примењену терапију или релапса болести. Релапсом основне болести сматрала се појава рецидива карцинома на истостраној дојци, појава рецидива у истостраној пазушној јами, или појава удаљених метастаза током или након завршетка лечења.

Осим физикалног прегледа и радиолошког праћења (мамографија, ултразвук или магнетна резонанца), додатна дијагностика у склопу праћења оболелих од рака дојке подразумевала је: комплетну крвну слику, лабораторијске анализе, тумор маркере, ултразвук абдомена, рентген плућа и костију и, уколико постоје индикације, сцинтиграфију костију или ПЕТ скенер. Током прве две године од операције, хируршке контроле су биле тромесечне, а након тога на 6 месеци, наизменично код хирурга и медицалног онколога.

Након патохистолошке верификације рецидива у дојци, код пацијенткиња НАТ-ПХ групе, учињене су реоперације, односно симплекс мастектомије. Према протоколу, рецидиви на хемитораксу након мастектомије збрињавају се хируршком ексизијом, рецидиви у пазушној јами редисекцијом, а појава удаљених метастаза захтева евалуацију свих терапијских опција на Конзилијуму за дојку ИОРС и поступање према протоколу за метастатску болест.

### **3.7. ЕВАЛУАЦИЈА ЕСТЕТСКОГ ИСХОДА ОПЕРАЦИЈЕ**

Све пацијенткиње имале су хируршке контроле на 3 месеца током прве постоперативне године, а потом контролне прегледе на годину дана. Осим стандардне дијагностике, пацијенткињама у терапијској и контролној групи је на контролама затражено субјективно мишљење о естетском исходу њихове операције. Свака пацијенткиња је оцењивала естетски исход операције у 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48. и 60. месецу након операције (или краће, у зависности од трајања праћења). При том су узети у обзир положај ожиљка, облик оперисане дојке и симетричност са здравом.

За процену естетског исхода операција, коришћена је **модификована Ликертова скала** (амерички психолог *Rensis Likert*), која се базира на два параметра, а то су симетричност и балансираност. Ова скала подразумева 5 одговора, који су ради боље визуелне презентације података квантификовани на следећи начин:

- веома задовољна исходом: +2
- задовољна исходом: +1
- неутралног мишљења: 0
- незадовољна исходом: -1
- веома незадовољна исходом: -2

На основу добијених вредности, односно њихових просека у датим временским тачкама (3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 и 60 месеци након операције), формиран су графикони задовољства естетским исходом хирургије за обе групе пацијенткиња, компаративно.

### 3.8. ПАРАМЕТРИ ИСТРАЖИВАЊА

Проспективно, током селекције пацијената за терапијску групу, прикупљани су подаци о:

- 1) пацијентима: име и презиме, број протокола, година операције, година рођења, старост, менструални статус;
- 2) стадијуму болести: Т стадијум, Н стадијум, М стадијум, клинички ТНМ стадијум;
- 3) профили тумора: патохистолошки тип карцинома (дуктални инвазивни; лобуларни инвазивни), градус тумора (Г1; Г2; Г3), статус естрогенских рецептора (ЕР позитиван; ЕР негативан), статус прогестеронских рецептора (ПР позитиван; ПР негативан), статус Хер2 рецептора (Хер2 позитиван; Хер2 негативан), статус Ki-67 (висок; низак), лимфоваскуларна инвазија (не; да), молекулски подтип тумора (луминал А, луминал Б, Хер2, троструко негативни);
- 4) неoadјувантном лечењу: хемиотерапија (не; АС; FAC; АС + wTaxol; FAC + wTaxol; АС + TXTR; FAC + TXTR), циљана биолошка терапија (не; трастузумаб), хормонотерапија (не; тамоксифен; тамоксифен + LHRH агонисти; LHRH агонисти; кастрација или оваријектомија; инхибитори ароматазе), радиотерапија (да; не);
- 5) ефекту НАТ: клинички одговор на НАТ (комплетан одговор; парцијална регресија; стабилна болест; прогресија болести), МДАПИ скор (клинички Н2/Н3 болест; резидуална величина тумора преко 2цм; мултифокалност резидуалне болести у дојци; лимфоваскуларна инвазија у узорку);
- 6) операцији: датум, локализација тумора (према квадрантима дојке), положај хируршког реза код ПХ (изван или унутар линије деколта), *ex tempore* налаз за ивице ресекције код ПХ (негативне; позитивне), СЛНБ аксиле (да; не); *ex tempore* налаз за сентинел лимфне нодусе (негативни; позитивни), процедура на лимфним нодусима пазушне јаме (само СЛНБ; дисекција после СЛНБ; дисекција без СЛНБ);
- 7) дефинитивним патохистолошким налазима након операције: ивице ресекције тумора (негативне; позитивне), налаз за сентинел лимфне нодусе (негативни;

- позитивни); статус лимфних нодуса (негативни; позитивни), број уклоњених лимфних нодуса, број позитивних лимфних нодуса у дисектату;
- 8) компликацијама операције (да; не) и типу компликације (крварење; сером; хематом, дехисценција; инфекција);
  - 9) адјувантном лечењу: хемиотерапија (не; wTaxol/Taxotera/CMF), циљана биолошка терапија (трастузумаб; не), хормонотерапија (не; тамоксифен; тамоксифен + LHRH агонисти; LHRH агонисти; кастрација или оваријектомија; инхибитори ароматазе), радиотерапија (да; не);
  - 10) исходу лечења: рецидив (да; не), смрт (да; не), датуми релапса или смрти;
  - 11) укупном преживљавању и преживљавању без знакова болести;
  - 12) задовољству пацијенткиња естетским исходом операције у 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 и 60. месецу након операције: модификована Ликертова скала (веома задовољна исходом: +2; задовољна исходом: +1; неутралног мишљења: 0; незадовољна исходом: -1; веома незадовољна исходом: -2);
  - 13) броју операција по годинама, од 01. јануара 2011. до 31. децембра 2015. године (током прикупљања пацијенткиња за истраживање), као и након тога, у 2016. и 2017. години, све до момента затварања базе.

Уношење података о праћењу пацијенткиња у базу закључено је **01. децембра 2017. године** и овај датум је коришћен за прерачунавање времена праћења, укупног преживљавања и преживљавања без знакова болести.

### **3.9. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА ПОДАТАКА**

Статистичка анализа података рађена је у програму *SPSS (SPSS Inc., IBM, Chicago, USA)*, верзија 23, а за њихов табеларни и графички приказ коришћен је *Microsoft Office 2010*.

За опис параметара од значаја, а у зависности од њихове природе, коришћене су мере дескриптивне статистике: фреквенције, проценти, средња вредност (просек), медијана, стандардна девијација (СД) и опсег (распон).

За ниво статистичке значајности усвојена је вредност  $\alpha=0.05$ .

За тестирање разлика између терапијске и контролне групе коришћени су Пирсонов  $\chi^2$  тест и *Mann-Whitney U* тест, а за анализу преживљавања *Kaplan-Meier* криве.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

Истраживањем су обухваћене укупно 104 пацијенткиње, по 52 у терапијској (НАТ-ПХ) и контролној (НАТ-РХ) групи, које су биле хомогене по старосној дистрибуцији (Табеле 1 и 2).

Табела 1: Старост пацијената у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група	НАТ-РХ група
<b>Старост (године)</b>		
<i>средња вредност (СД)</i>	53.48 (12.53)	53.52 (12.46)
<i>медијана (опсег)</i>	55 (21 - 84)	55 (22 - 85)

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

СД – стандардна девијација

Табела 2: Старосне категорије у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Старосне категорије</b>				
≤ 49 године	11	21.15	9	17.30
50 – 59 године	20	38.46	22	42.31
≥ 60 године	21	40.39	21	40.39
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Најмлађе пацијенткиње у обе групе су биле у раним 20-тим годинама, а најстарије у 9. деценији живота. Просечна старост пацијенткиња у обе групе износила је  $53.5 \pm 12.5$  година.

У обе групе је била слична дистрибуција пацијенткиња по старосним категоријама, с тим што је најмање пацијенткиња било у најмлађој категорији, старости  $\leq 49$  године.

У погледу менструалног статуса, запажају се значајне разлике између терапијске и контролне групе (Табела 3). У терапијској групи су доминирале пацијенткиње у пременопаузи (24/52, 46.15%), док у контролној постменопаузне пацијенткиње (31/52, 59.62%).

Табела 3: Менструални статус у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Менструални статус</b>				
пременопауза	24	46.15	15	28.84
перименопауза	9	17.30	6	11.54
постменопауза	19	36.55	31	59.62
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

## 4.2. КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ БОЛЕСТИ

Клинички ТНМ стадијуми болести, појединачни и обједињени, приказани су у Табели 4, према групама.

Табела 4: Клиничке карактеристике болести у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Клинички ТНМ стадијум</b>				
ПА	8	15.39	3	5.77
ПВ	27	51.92	21	40.38
ША	17	32.69	9	17.31
ШВ	0	0.00	17	32.69
ШС	0	0.00	2	3.85
<b>Т – стадијум</b>				
T1	1	1.92	4	7.69
T2	34	65.39	18	34.61
T3	17	32.69	11	21.15
T4	0	0.00	19	36.55
<b>Н – стадијум</b>				
N0	14	26.92	3	5.77
N1	30	57.69	21	40.38
N2	8	15.39	26	50.00
N3	0	0.00	2	3.85
<b>М – стадијум</b>				
M0	52	100.00	52	100.00
M1	0	0.00	0	0.00
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјуватна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

ТНМ калсификација - 7. издање AJCC (*American Joint Commission of Cancer*) приручника из 2009. године: Т – тумор; Н – регионални лимфни нодуси; М – удаљене метастазе



Као што се види у Табели 4, ни у терапијској, ни у контролној групи, није било пацијенткиња са удаљеним метастазама (M1) на иницијалној презентацији. Преко половине пацијенткиња у терапијској групи биле су у стадијуму ПВ болести (27/52, 52%), са туморима већим од 21мм, а мањим или једнаким 50мм, односно клинички стажираним као T2 (34/52, 65%). Такође, око 85% пацијенткиња терапијске групе било је иницијално стажирано као N0 (14/52, 27%) или N1 (30/52, 58%), а није било пацијенткиња са T4 туморима или N3 стадијумом регионалних лимфатика. Са друге стране, у контролној групи је више од трећине пацијенткиња (19/52, 37%) било са T4 туморима, док су 2 биле у N3 стадијуму болести.

#### 4.3. ПАТОХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУМОРА

Пацијенткиње у обе групе су, пре отпочињања лечења, подвргнуте не-хируршкој биопсији тумора у локалној анестезији (*Tru-Cut*), ради потврде малигнитета и добијања података о профилу тумора (патохистолошки тип карцинома, градус тумора, статус естрогенских, прогестеронских и Хер2 рецептора, Ki-67, лимфоваскуларна инвазија, молекулски подтип тумора). Детаљи о профилу тумора у терапијској и контролној групи биће приказани у Табелама 5-12.

Табела 5: Патохистолошки тип карцинома дојке у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Патохистолошки тип карцинома</b>				
Лобуларни инвазивни	19	36.54	23	44.23
Дуктални инвазивни	33	63.46	29	55.77
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјуватна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Табела 6: Градус тумора у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Градус тумора</b>				
Градус I	2	3.85	2	3.85
Градус II	43	82.69	46	88.46
Градус III	7	13.46	4	7.69
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Табела 7: Статус естрогенских рецептора у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Естрогенски рецептори (ЕР)</b>				
ЕР позитиван	31	59.62	28	53.85
ЕР негативан	21	40.38	24	46.15
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Табела 8: Статус прогестеронских рецептора у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Прогестеронски рецептори (ПР)</b>				
ПР позитиван	31	59.62	28	53.85
ПР негативан	21	40.38	24	46.15
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Табела 9: Статус Хер2 рецептора у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Хер2 рецептор</b>				
Хер2 позитиван	20	38.46	22	42.31
Хер2 негативан	32	61.54	30	57.69
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Табела 10: Индекс пролиферативности Ki67 у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Ki67</b>				
Висок	34	65.38	36	69.23
Низак	18	34.62	16	30.77
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Ki67 - индекс пролиферативности

Табела 11: Заступљеност лимфоваскуларне инвазије у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Лимфоваскуларна инвазија</b>				
Да	11	21.15	29	55.77
Не	41	78.85	23	44.23
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Табела 12: Заступљеност молекулских подтипова тумора у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Молекулски подтип тумора</b>				
Луминал А	9	3.85	6	11.54
Луминал Б	26	82.69	26	50.00
Хер2	7	13.46	10	19.23
Троструко негативни	10	19.23	10	19.23
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјуватна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Као што се види у Табели 5, у обе групе су били чешће заступљени дуктални инвазивни карциноми. Градуси тумора, статус хормонских и Хер2 рецептора, индекс пролиферативности, као и молекулски подтипови тумора били су сличне дистрибуције у терапијској и контролној групи (Табеле 6-10, 12), али је лимфоваскуларна инвазија (Табела 11) била заступљенија у контролној групи (29/52, 56%).

#### 4.4. НЕОАДЈУВАНТНО ЛЕЧЕЊЕ

У зависности од профила тумора, стадијума болести и општег стања пацијенткиње, а сходно протоколима, у неoadјувантно лечење је укључена адекватна хемио-, хормоно-, циљана биолошка терапија или радиотерапија, а Табеле 13-16 приказују детаље неoadјувантног лечења у обе испитиване групе.

Табела 13: Хемиотерапијски режими у склопу неoadјувантног лечења у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Хемиотерапијски режими у склопу НАТ</b>				
АС	0	0.00	6	11.55
FAC	4	7.69	8	15.38
АС + wTaxol	22	42.31	17	32.69
FAC + wTaxol	19	36.54	16	30.77
АС + TXTR	3	5.77	4	7.69
FAC + TXTR	4	7.69	1	1.92
Не	0	0.00	0	0.00
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

АС - Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>

FAC - Fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>

wTaxol - Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>

TXTR - Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>

Табела 14: Хормонотерапија у склопу неoadјувантног лечења у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Хормонотерапијски режими у склопу НАТ</b>				
Тамоксифен	0	0.00	0	0.00
Тамоксифен + LHRH агонисти	0	0.00	0	0.00
LHRH агонисти	2	3.84	2	3.84
Кастрација или овариектомија	0	0.00	0	0.00
Инхибитори ароматазе	0	0.00	0	0.00
Не	50	96.16	50	96.16
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

LHRH агонисти - агонисти хормона ослобађања лутеинизирајућег хормона

Табела 15: Циљана биолошка терапија у склопу неoadјувантног лечења код Хер2 рецептор позитивних пацијенткиња у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Циљана биолошка терапија*</b>				
Да	20	38.46	22	42.31
Не	32	61.54	30	57.69
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

\*трастузумаб (Herceptin®)

Табела 16: Радиотерапија у склопу неoadјувантног лечења у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Радиотерапија</b>				
Да	0	0.00	7	13.46
Не	52	100.00	45	86.54
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Као што се види у Табели 13, свим пацијенткињама је укључена неoadјувантна хемиотерапија. Од укупног броја оних пацијенткиња чији су тумори били хормон-зависни (позитивност естрогенских и/или прогестеронских рецептора), у обе групе су по две пацијенткиње имале хормонотерапију у склопу неoadјувантног лечења, и то LHRH агонистима (Табела 14). Трастузумаб, као циљану биолошку терапију у склопу неoadјувантног лечења, примале су све Хер2 позитивне пацијенткиње у обе групе (Табела 15), и то 20/52 (38.46%) пацијенткиња у терапијској групи, односно 22/52 (42.31%) у контролној групи. Радиотерапија (Табела 16) није примењена у склопу НАТ код пацијенткиња терапијске групе, јер су у склопу ПХ све пацијенткиње постоперативно имале спољашње зрачење преосталог ткива дојке. Међу пацијенткињама у контролној групи, 7 је имало преоперативну зрачну терапију дојке и/или регионалних лимфатика.



#### 4.5. ЕФЕКАТ НЕОАДЈУВАНТНОГ ЛЕЧЕЊА

Током примене НАТ, пацијенткиње су контролисане од стране медицалног онколога и хирурга, при чему се вршила процена одговора на НАТ и планирао наставак лечења.

У Табели 17 су приказане разлике у клиничком одговору на примењену НАТ између терапијске и контролне групе.

Табела 17: Клинички одговор пацијенткиња на неoadјувантну терапију у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Клинички одговор на неoadјувантну терапију</b>				
Комплетан одговор	9	17.31	3	5.77
Парцијалан одговор	42	80.77	34	65.38
Стабилна болест	1	1.92	9	17.31
Прогресија болести	0	0	6	11.54
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Поред ове стандардне процене ефекта НАТ, у сврху селектовања пацијенткиња за терапијску или контролну групу, односно поштедну или радикалну хирургију, додељивањем вредности 0 (неповољан) и 1 (повољан) вршена је евалуација 4 варијабле: клинички Н2/Н3 болест, резидуална величина тумора преко 2цм, мултифокалност резидуалне болести у дојци и лимфоваскуларна инвазија у узорку. Сабирањем ових вредности, добијени су укупни МДАПИ скорови за сваку пацијенткињу, у вредности од 0 до 4. Заступљеност ових скорова у терапијској и контролној групи приказана је у Табели 18.

Табела 18: Заступљеност укупних МДАПИ скорова након неoadјувантне терапије у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>МДАПИ скор</b>				
0	26	50.00	0	0.00
1	26	50.00	0	0.00
2	0	0.00	31	59.61
3	0	0.00	12	23.08
4	0	0.00	9	17.31
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

МДАПИ - MD Anderson Prognostic Index

#### 4.6. КАРАКТЕРИСТИКЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА

Све пацијенткиње су, након адекватне анестезиолошке припреме, уз потписану сагласност, оперисане у условима опште анестезије, када им је, сходно МДАПИ скору, учињена поштедна или радикална операција на дојци. Оперативни захвати су учињени на Клиници за онколошку хирургију ИОРС, у периоду од 16. фебруара 2011. до 18. децембра 2015. године.

Најчешћа локализација тумора, у обе групе, био је горњи спољашњи квадрант (преко 65% случајева), а потом доњи спољашњи квадрант дојке (Табела 19). Ово је пружало више опција за позиционирање хируршког реза изван линије деколтеа, што је и учињено код 44/52 (84.62%) пацијенткиња терапијске групе. Детаљи о положају хируршког реза дати су у Табели 20.

Табела 19: Локализације тумора у дојци у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Локализација тумора</b>				
горњи спољашњи квадрант	34	65.38	36	69.22
доњи спољашњи квадрант	10	19.23	9	17.31
доњи унутрашњи квадрант	2	3.85	2	3.85
горњи унутрашњи квадрант	4	7.69	3	5.77
централни квадрант	2	3.85	2	3.85
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Табела 20: Положај хируршког реза на дојци код поштедних операција (у терапијској групи)

	НАТ-ПХ група	
	број	%
<b>Положај хируршког реза</b>		
изван линије деколтеа	44	84.62
унутар линије деколтеа	8	15.38
УКУПНО	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

При уклањању тумора и туморског лежишта у терапијској групи пацијенткиња поштовани су онколошки принципи, односно циљ је био да се постигну ивице

ресекције без елемената малигнитета. Из тог разлога су све ивице ресекције интраоперативно прегледане од стране патолога брзом, *ex tempore* патохистолошком анализом. Код 4 пацијенткиње код којих су ивице ресекције биле позитивне, у истом акту је учињена реприза ексцизије туморског лежишта, а ткивни узорак послат на нову *ex tempore* анализу, како би се верификовало успешно уклањање тумора „до у здраво“. На новој анализи, код све 4 пацијенткиње ивице ресекције су биле бенигне. Коначно, све ивице ресекције су прегледане и стандардном патохистолошком анализом, како би се потврдила тачност *ex tempore* налаза.

У Табели 21 сумирани су налази *ex tempore* и дефинитивне патохистолошке анализе ивица ресекције код поштедних операција, с тим што су код налаза позитивних ивица на *ex tempore*, приказани и подаци о *ex tempore* анализи „репризе“.

Табела 21: Упоредни приказ налаза *ex tempore* и дефинитивне патохистолошке анализе ивица ресекције код поштедних операција (у терапијској групи)

	Ex tempore анализа тумора		Ex tempore анализа* репризе		Дефинитивна анализа узорака	
	број	%	број	%	број	%
<b>Ивице ресекције</b>						
Негативне	48	92.31	4	100.00	52	100.00
Позитивне	4	7.69	0	0.00	0	0.00
УКУПНО	52	100.00	4	100.00	52	100.00

Легенда:

\*односи се на 4 пацијенткиње код којих су *ex tempore* анализом тумора верификоване позитивне ивице ресекције, па је анализа поновљена на новом узорку „репризе“ лежишта тумора

Опсег хирургије лимфних нодуса истостране пазушне јаме прилагођен је иницијалном клиничком стадијуму болести.

Пацијенткиње обе групе, које су пре започињања НАТ биле клинички стажиране као Н1/Н2/Н3 (38 у терапијској и 52 у контролној групи), третиране су АЛНД.

Код 14 пацијенткиња терапијске групе, које су иницијално биле клинички стажиране као Н0, учињено је интраоперативно стажирање лимфних нодуса аксиле биопсијом сентинел лимфних нодуса двојним контрастом (метилен плаво и технецијум 99м). Код 13 од тих 14 пацијенткиња, сентинели су били позитивни на *ex tempore* патохистолошкој анализи, па је и код њих учињена АЛНД. Код једне од тих 14 пацијенткиња, обзиром на негативан *ex tempore* налаз за сентинеле, није учињена додатна дисекција.

У Табели 22 приказан је укупан број хируршких процедура на лимфним нодусима истостране пазушне јаме код пацијенткиња обе групе, а према опсегу хирургије.

Табела 22: Хируршке процедуре на лимфним нодусима истостране пазушне јаме у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Хируршке процедуре на лимфним нодусима аксиле</b>				
Само СЛНБ	1	1.92	0	0.00
Дисекција након СЛНБ	13	25.00	0	0.00
Дисекција без СЛНБ	38	73.08	52	100.00
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

СЛНБ – биопсија лимфних нодуса стражара

#### 4.7. ДЕФИНИТИВНИ ПАТОХИСТОЛОШКИ НАЛАЗИ

Сви узорци ткива добијени током операције, прегледани су стандардном патохистолошком обрадом. Као што је већ приказано у Табели 21, налази *ex tempore*, интраоперативне анализе за ивице ресекције тумора и ивице „репризе“ лежишта тумора, код свих пацијенткиња које су имале поштедну операцију рака дојке, подударали су се са патохистолошким налазима након стандардне обраде ткива.

Такође, *ex tempore* налази за сентинел лимфне нодусе аксиле, код 14 пацијенткиња терапијске групе код којих је рађена СЛНБ, показују 100% подударности са дефинитивним патохистолошким налазима (Табела 23).

Табела 23: Компаративни приказ *ex tempore* и дефинитивних (стандардних) патохистолошких налаза за сентинел лимфне нодусе аксиле код 14 пацијенткиња у терапијској групи којима је рађена биопсија сентинела

	Ех tempore анализа		Стандардна анализа	
	број	%	број	%
<b>Патохистолошки налази за сентинеле</b>				
Бенигно	1	7.14	1	7.14
Малигно	13	92.86	13	92.86
УКУПНО*	14	100.00	14	100.00

Легенда:

\* пацијенткиње у терапијској групи којима је рађена биопсија сентинела

Као што је већ приказано у Табели 22, у терапијској групи је рађена АЛНД код укупно 51 пацијенткиње – код 13 након СЛНБ, а код 38 без претходне СЛНБ. Са друге стране, све пацијенткиње контролне групе имале су АЛНД.

Просечан број дисекованих лимфних нодуса у терапијској и контролној групи се разликовао, као и просечан број позитивних, тј. метастатских лимфних нодуса, што је сумирано у Табели 24.

Табела 24: Приказ статуса лимфних нодуса аксиле у терапијској и контролној групи

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	просечан број	опсег	просечан број	опсег
<b>Статус лимфних нодуса аксиле</b>				
Број дисекованих ЛН	16.25	10 - 34	19.28	13 – 35
Број позитивних ЛН	5.04	1 – 21	8.25	3 – 30
УКУПНО*	51	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

ЛН – лимфни нодуси

\* број пацијенткиња којима су рађене дисекције

У Табели 25 приказани су резултати стандардне патохистолошке анализе лимфних нодуса након АЛНД код пацијенткиња обе групе.

Табела 25: Резултати стандардне патохистолошке анализе лимфних нодуса након дисекција пазушних јама код пацијенткиња терапијске и контролне групе

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Статус АЛН</b>				
Негативни	27	52.94	24	46.15
Позитивни	24	47.06	28	53.85
УКУПНО*	51	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

АЛН – аксиларни лимфни нодуси

\* број пацијенткиња којима су рађене дисекције

Као што се види у Табели 25, метастазе у лимфним нодусима аксиле (након АЛНД) детектоване су стандардном патохистолошким обрадом у нешто више од половине пацијенткиња контролне групе (28/52, 53.85%). Са друге стране, нешто више од половине пацијенткиња терапијске групе нису имале метастазе у аксиларним лимфним нодусима након АЛНД (27/51, 52.94%). Четвртина ових пацијенткиња (7/27, 25.93%) је имала позитиван *ex tempore* и дефинитивни патохистолошки налаз за сентинел лимфне нодусе, односно имале су једино метастазу у сентинелу (Табела 26).

Табела 26: Статус аксиларних лимфних нодуса у терапијској групи

	Позитиван СЛН*		Дисекција АЛН**		УКУПНО***	
	број	%	број	%	број	%
<b>Статус АЛН</b>						
Негативни АЛН	7	53.85	20	52.63	27	52.94
Позитивни АЛН	6	46.15	18	47.47	24	47.06
УКУПНО	13	100.00	38	100.00	51	100.00

Легенда:

СЛН – сентинел лимфни нодус

АЛН – аксиларни лимфни нодус

\* пацијенткиње терапијске групе којима су рађене дисекције након биопсије СЛН

\*\* пацијенткиње терапијске групе којима су рађене дисекције без биопсије СЛН

\*\*\* све пацијенткиње терапијске групе којима су рађене дисекције АЛН

Оно што се може закључити из Табеле 26 јесте да је позитиван патохистолошки налаз за сентинел лимфни нодус био предиктиван за метастазе у другим аксиларним лимфним нодусима код једне четвртине терапијске групе, односно код 6/24 (25%) пацијенткиње.

Укупно гледано, сентинел лимфни нодуси су били предиктивни за статус осталих аксиларних лимфних нодуса у 46.15% пацијенткиња. Као што је приказано у Табели 27, позитиван налаз *ex tempore* патохистолошке анализе за сентинел лимфне нодусе код 6 од 13 пацијенткиња терапијске групе указивао је на постојање метастаза у другим лимфним нодусима дисектата.



Табела 27: Предиктивна вредност сентинел лимфних нодуса код пацијенткиња терапијске групе за статус осталих дисекованих аксиларних лимфних нодуса

	Позитивни СЛН	
	број	%
<b>Статус АЛН</b>		
Негативни АЛН	7	53.85
Позитивни АЛН	6	46.15
УКУПНО*	13	100.00

Легенда:

СЛН – сентинел лимфни нодус

АЛН – аксиларни лимфни нодуси

\* пацијенткиње терапијске групе којима су након биопсије СЛН рађене дисекције

#### 4.8. КОМПЛИКАЦИЈЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА

У постоперативном току, 13% и 23% пацијенткиња терапијске односно контролне групе, имало је неку постоперативну компликацију (Табела 28).

Табела 28: Постоперативне компликације код пацијенткиња терапијске и контролне групе

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Постоперативне компликације</b>				
Не	45	86.54	40	76.92
Да	7	13.46	12	23.08
УКУПНО	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјуватна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Детаљи о типу компликација у обе групе приказани су у Табели 29. У обе групе су били најзаступљенији сероми, а потом хематоми. Других компликација у обе групе није било. Све хируршке компликације су биле третиране конзервативно.

Табела 29: Типови постоперативних компликација код пацијенткиња терапијске и контролне групе

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Постоперативне компликације – тип</b>				
Сером	5	71.43	8	66.66
Хематом	2	28.57	4	33.33
УКУПНО*	7	100.00	12	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

\*постоперативних компликација

#### 4.9. АДЈУВАНТНО ЛЕЧЕЊЕ

У Табели 30 приказани су видови адјувантног лечења које је примењено код пацијенткиња, у обе групе упоредо.

Табела 30: Адјувантно лечење код пацијенткиња терапијске и контролне групе

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број*	%*	број*	%*
<b>Адјувантна терапија</b>				
Хемиотерапија	10	19.23	19	36.54
Хормонотерапија	37	71.15	28	53.85
Циљана биолошка терапија	20	38.46	22	42.31
Радиотерапија	52	100.00	28	53.85

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

\*од укупног броја пацијенткиња

#### 4.10. ВРЕМЕ ПРАЋЕЊА

Пацијенткиње су, све до затварања базе 01. децембра 2017. године, праћене у просеку око 42 месеца (Табела 31).

Табела 31: Време праћења у студији

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	просек	опсег	просек	опсег
<b>Време праћења (у месецима)</b>	41.4	22.9-81.7	41.3	22.8-81.4

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

#### 4.11. УКУПНО ПРЕЖИВЉАВАЊЕ

За време праћења (до 01. децембра 2017. године), нису забележени смртни исходи код пацијенткиња, ни у терапијској, ни у контролној групи, односно, укупно преживљавање у обе групе износи 100% (Табела 32).

Табела 32: Укупно преживљавање пацијенткиња терапијске и контролне групе

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Укупно преживљавање</b>	52	100.00	52	100.00

Легенда:

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

#### 4.12. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ БЕЗ ЗНАКОВА БОЛЕСТИ

У терапијској групи је забележен релапс болести у дојци код две пацијенткиње, и то 33 и 34 месеца након поштедне операције рака дојке. Није било ни локорегионале ни удаљене прогресије болести. Преживљавање без знакова болести у овој групи износи 96.15% (Табела 33).

До краја уноса података у базу (01. децембра 2017. године), ниједна пацијенткиња из контролне групе није имала локални рецидив, нити локорегионалну или удаљену прогресију болести, односно, преживљавање без знакова болести за ову групу износи 100%.

Табела 33: Преживљавање без знакова болести пацијенткиња терапијске и контролне групе

	НАТ-ПХ група		НАТ-РХ група	
	број	%	број	%
<b>Преживљавање без знакова болести</b>	50	96.15	52	100.00

Легенда:

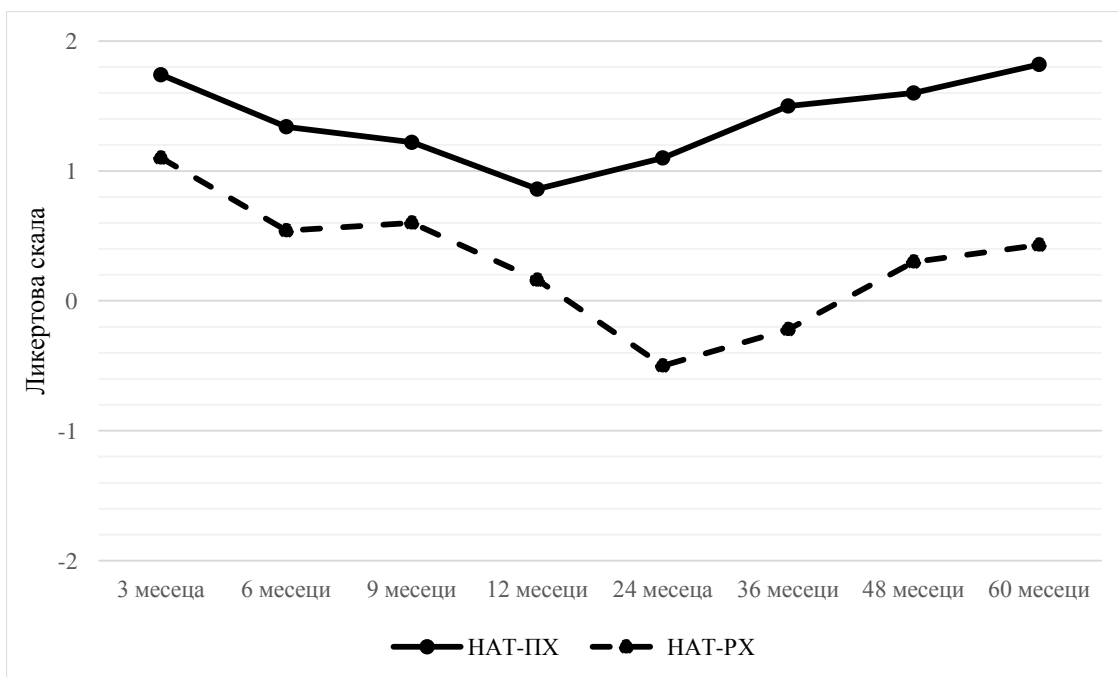
НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

#### **4.13. ЕСТЕТСКИ ИСХОД ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА – МОДИФИКОВАНА ЛИКЕРТОВА СКАЛА ЗАДОВОЉСТВА**

Као што је објашњено у поглављу **Материјал и методологија**, задовољство пацијенткиња естетским исходом операције процењивано је у обе групе на свим редовним контролама након операције, и то у 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 и 60. месецу (у зависности од времена праћења за сваку пацијенткињу). За процену је коришћена модификована Ликертова скала, са вредностима: веома задовољна исходом: +2; задовољна исходом: +1; неутралног мишљења: 0; незадовољна исходом: -1; веома незадовољна исходом: -2. Као резултат, добијене су просечне вредности њихових импресија о операцији, и то за сваку од наведених временских тачака, а потом је графички приказан тренд задовољства пацијенткиња обе групе естетским исходом хируршког лечења (Графикон 1).



Графикон 1: Тренд задовољства пацијенткиња терапијске и контролне групе естетским исходом хируршког лечења

Легенда:

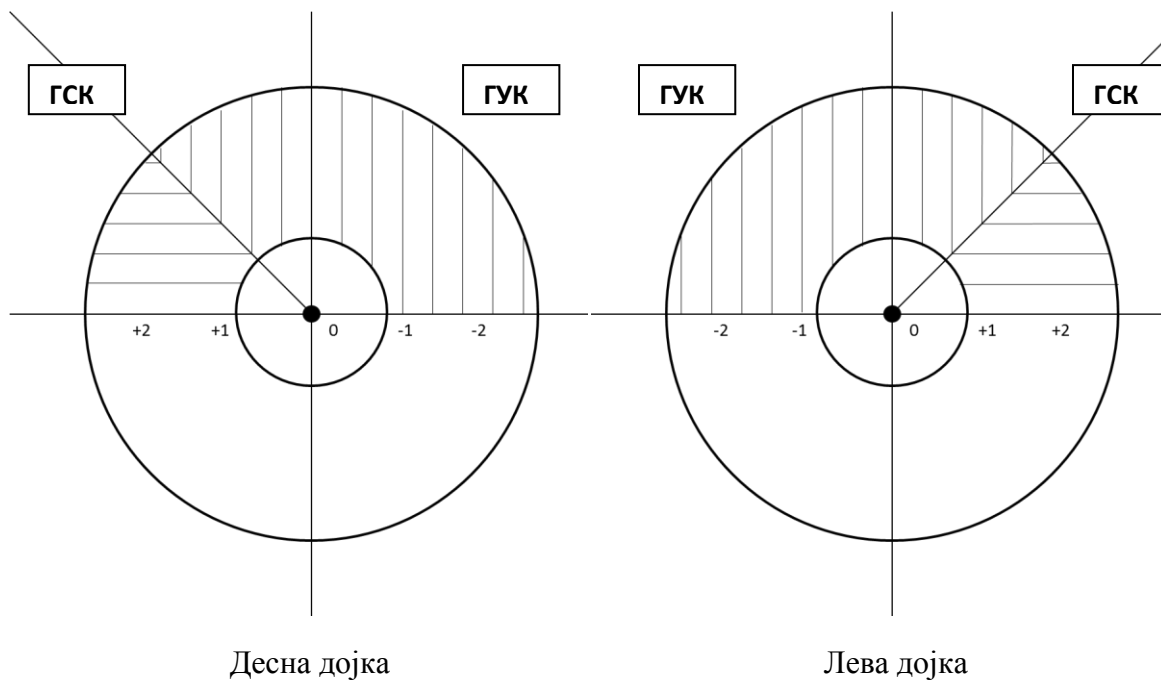
НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

Ликертова скала: веома задовољна исходом: +2; задовољна исходом: +1; неутралног мишљења: 0; незадовољна исходом: -1; веома незадовољна исходом: -2

Као што се види на Графикону 1, све пацијенткиње из терапијске групе биле су задовољне (+1) до веома задовољне (+2) естетским исходом поштедне операције, са најнижом оценом на 12-месечној контроли и трендом раста задовољства након тога. Одговори пацијенткиња ове групе су били бољи у случајевима када је хируршки рез био позициониран изван линије деколтеа (нпр. у горњем или доњем спољашњем квадранту дојке), у поређењу са видљивим ожиљцима на самом деколтеу, што је и схематски приказано на Графикону 2.



Графикон 2: Схематски приказ корелације између положаја хируршког реза, у односу на линију деколтеа, и задовољства пацијенткиња терапијске групе естетским исходом поштедне хирургије рака дојке

Легенда:

ГСК – горњи спољашњи квадрант дојке

ГУК – горњи унутрашњи квадрант дојке

Ликертова скала: веома задовољна исходом: +2; задовољна исходом: +1; неутралног мишљења: 0; незадовољна исходом: -1; веома незадовољна исходом: -2

На слици 2, приказан је исход поштедне операције рака дојке након НАТ.



Слика 2: Исход поштедне операције рака дојке након неoadјувантне терапије

Са друге стране, пацијенткиње у контролној групи, којима су дојке биле радикално уклоњене, имале су лошије мишљење о естетском аспекту њиховог лечења и, као што се види на Графикону 1, никада не досегну ниво задовољства пацијенткиња из терапијске групе са поштедном операцијом рака дојке. Оне су у почетку задовољне исходом лечења, а потом се уочава негативан тренд, са кулминацијом 24 месеца након операције, када су најмање задовољне естетским исходом операције. Образложење овог негативног тренда, на основу разговора са пацијенткињама, било је да су у почетку само мислиле на здравље, излечење, не на козметски исход, а када је лечење комплетирано, почеле су да сагледавају више и саму естетску компоненту операције.

#### **4.14. ТРЕНД ПОРАСТА БРОЈА ПОШТЕДНИХ ОПЕРАЦИЈА НА КЛИНИЦИ ЗА ОНКОЛОШКУ ХИРУРГИЈУ ИНСТИТУТА ЗА ОНКОЛОГИЈУ И РАДИОЛОГИЈУ СРБИЈЕ**

На ИОРС, где се годишње уради око 600-700 операција рака дојке, од момента започињања ове проспективне кохортне студије, примећен је пораст броја поштедних операција након НАТ, из године у годину. Док је трајала селекција пацијенткиња за ово истраживање, учињене су 52 поштедне операције након НАТ, и ове пацијенткиње су укључене у терапијску групу истраживања.



Приметно је да су првих година ове проспективне студије, поштедне операције након НАТ рађене спорадично, са трендом пораста броја до краја 2015. године – највише их је било последње године истраживања. Током уноса података у базу, задржан је овај позитиван тренд, са порастом годишњег броја учињених поштедних операција рака дојке након НАТ (Табела 34).

Табела 34: Тренд броја поштедних операција након неoadјуватне терапије од 2011. до 2017. године

<b>година</b>	<b>број операција</b>
2011	3
2012	5
2013	8
2014	9
2015	27
2016	20
2017	22

## 5. ДИСКУСИЈА

Примена НАТ пре хирургије рака дојке је раније била практикована само у случајевима иноперабилних тумора, као увод у радикалну хирургију, али је онедавно уврштена у стандардни приступ за пацијенткиње у стадијуму II и III, са циљем побољшања хируршких опција (12,13). У зависности од подтипа рака дојке, НАТ може да буде један изоловани модалитет лечења, или комбинација цитотоксичне хемиотерапије, хормонотерапије и циљаних молекуларних агенса, попут трастузумаба и пертузумаба (9).

Експерти из „*MD Anderson Cancer Center*” објавили су 2004. године податке о 5-годишњем и 10-годишњем преживљавању без знакова болести након поштедне хирургије рака дојке, које је износило 95% и 90%, респективно (43). Ови подаци су показали да пацијенткиње које су прво имале НАТ, а потом поштедну операцију рака дојке, имају прихватљиво ниске стопе локорегионалних рецидива, иако је њих 72% иницијално било у IIВ/III стадијуму болести. Пажња је усмерена на групу пацијенткиња које су имале повољан одговор на НАТ, обзиром да су пацијенткиње са Т3/Т4 туморима имале веома низак ризик од локалног рецидива ако се тумор смањио концентрично на солитарни фокус или постоји комплетан патолошки одговор на НАТ, док је стопа рецидива од 20% забележена код мултифокалног резидуалног тумора (43). Ови резултати помогли су да се дефинишу 4 фактора који су директно повезани са рецидивима рака дојке: клинички Н2/Н3 у моменту постављања дијагнозе, резидуални тумор већи од 2цм, мултифокалност резидуалног тумора и лимфоваскуларна инвазија. На основу ових критеријума, даља истраживања (42) стратификовала су 3 групе ризика код пацијенткиња са НАТ: групу ниског ризика (МДАПИ скор 0 или 1), групу средњег ризика (МДАПИ скор 2) и групу високог ризика (МДАПИ скор 3 или 4), са 5-годишњим преживљавањем без знакова болести од 94%, 83% и 58%, респективно. Друге студије су подржале ову стратификацију ризика (44,45). Наиме, група са ниским ризиком је имала одличне резултате лечења, и у случају поштедне операције, и у случају мастектомије, док је група са високим ризиком имала статистички значајан бенефит од радикалне хирургије и адјувантне радиотерапије, у поређењу са поштедним операцијама. Слично овим резултатима,

5-годишње стопе преживљавања без знакова болести су биле побољшане радикалним операцијама уместо поштедних код пацијенткиња у групи са високим ризиком (45).

Следећи ове препоруке за стратификацију ризика, пацијенткиње у овом истраживању су селектоване за терапијску групу (НАТ-ПХ) само у случају да је њихов МДАПИ скор био 0 или 1, независно од иницијалне величине тумора. Стопа локалних рецидива од 3.85% код пацијенткиња НАТ-ПХ групе указује на добру селекцију пацијената и ови резултати су у корелацији са другим доступним подацима о НАТ приступу у склопу поштедних операција рака дојке (39,46-50).

Иако МДАПИ критеријуми не укључују иницијалну величину тумора, једна од актуелних дебата води се око питања да ли „*downsizing*“ великог примарног тумора, са последичном мањом ресекцијом ткива у односу на иницијални волумен тумора, повећава ризик од остављања резидуалне болести након ресекције тумора, а самим тим и вероватноћу за настанак локалног рецидива (13). У прилог овоме говори и сама схема редукције тумора након увођења НАТ, која није строго концентрична и оставља простора за микроскопску резидуалну болест. Ризик од микроскопске резидуалне болести у дојци је већи код мултифокалног резидуалног тумора, него код оних пацијенткиња које су имале концентрично смањење туморске масе на НАТ и оних које су иницијално имале мањи дијаметар тумора (39). Интраоперативна, *ex tempore*, патохистолошка анализа ексцизионих ивица узорка ткива дојке са тумором требало би да превенира неадекватну ресекцију ткива.

Иако консензус конференција о раном раку дојке, одржана 2015. године у *St. Gallen*-у, са 89% подршке објашњава да читава регија примарног тумора, смањеног увођењем НАТ, не мора да буде ексцидирана (51), свим пацијенткињама са иницијално великим туморима у овом истраживању направљене су веће ивице ресекције, при чему је уклоњен и већи део ткива. Ипак, естетски резултат поштедне хирургије не мора да буде угрожен, чак ни код ексцизија већих количина ткива дојке, обзиром да преостало гландуларно ткиво може бити транспонирано на лежиште тумора у циљу реконструкције ткивног дефекта, а да се при том постигне одличан естетски исход (52). Други аутори,

такође, указују на значај безбедних, ширих ивица ресекције како би се постигла боља онколошка контрола, а сачувао добар естетски исход (53,54).

У постоперативном току, мањи проценат компликација је забележен код пацијенткиња терапијске групе, у поређењу са контролном (13.46% vs. 23.08%). Пацијенткиње НАТ-ПХ групе су биле веома задовољне естетским исходом хируршког лечења, са позитивним трендом годину дана и више од операције. Као што је било и очекивано, пацијенткиње у НАТ-ПХ групи су имале лошије мишљење о естетском аспекту њиховог лечења и никада не досегну ниво задовољства пацијенткиња из терапијске групе са поштедном операцијом рака дојке. Осим што је важан облик и волумен дојке, односно симетричност са здравом након ПХ, пацијенткиње су највише забринуте због изгледа оперативних ожиљака, чак и оне код којих је учињена мастектомија. Захваљујући повољној локализацији тумора у дојци у НАТ-ПХ групи (око 85% је било позиционирано у латералним квадрантима), већина пацијенткиња терапијске групе је имала оперативни ожиљак изван линије деколтеа, односно који није био видљив у деколтеу, што је значајно поправљало њихов утисак у естетском аспекту операције.

Косовац и коаутори (55) показали су да се постоперативне компликације након реконструкције дојке дешавају код половине пацијенткиња које су са Т2 туморима, као и код оних које су иницијално у Н1 стадијуму. У терапијској групи овог истраживања, 65% пацијенткиња је имало Т2 туморе, а 58% је било стажирано као Н1. Из овог разлога, пацијенткињама НАТ-ПХ групе нису понуђене субкутане мастектомије са реконструкцијом, уместо поштедне хирургије. Такође, нису им понуђене ни одложене реконструкције дојки, обзиром да резултати истраживања Косовац и коаутора (55) указују и на то да се већи проценат компликација јавља код пацијенткиња које су имале адјувантну радиотерапију, а код свих пацијенткиња терапијске групе овог истраживања управо је примењена адјувантна радиотерапија као допуна поштедне хирургије рака дојке.

Досадашњи литературни подаци указују на то да поштедна хирургија након НАТ може бити онколошки безбедна, уколико се постигне адекватан клинички одговор

на НАТ и ако се поштују утврђени критеријуми за селекцију пацијенткиња (13). У нашем истраживању, 96.15% пацијенткиња које су третиране конзервативно након НАТ није имало локални рецидив у дојци, нити локорегионалну или удаљену прогресију болести. Поред тога, задовољство пацијенткиња естетским исходом лечења је значајно веће код пацијенткиња које су имале поштедну операцију након НАТ, у односу на контролну групу са мастектомијама. НАТ би требало размотрити увек у случајевима када пацијенткиње желе да им се сачува дојка, а иницијално имају велики примарни тумор у дојци или неповољну величину тумора у односу на величину дојке.

У Србији се ретко раде поштедне операције рака дојке након НАТ, а разлози за то су бројни. Некада се пацијенткиње, у разговору са хирургом, изјасне да не желе постоперативно спољашње зрачење дојке, које је обавезно након поштедне операције, па се у том случају одреде за мастектомију. У неким случајевима опште стање пацијенткиња или специфични коморбидитети онемогућавају да се адјувантно примени радиотерапија дојке, па је мастектомија једина безбедна терапијска опција за њих. Поред тога, постоје и технички аспекти поштедне хирургије након НАТ, које већина установа не може да испуни. У склопу планирања операције, неопходно је радиолошки и клинички прецизно евалуирати одговор на НАТ, односно величину и тип резидуалног тумора (један фокус или мултифокалност), како би могла да се уради адекватна ексцизија тумора. Поред тога, поштедна хирургија захтева прецизну *ex tempore* патохистолошку проверу ивица ресекције тумора и лежишта тумора, за шта је потребна едукација патолога, али и технички услови за интраоперативну обраду ткивних узорака замрзавањем, што већина установа у Србији нема. Такође, хирурзи морају имати адекватну едукацију за извођење поштедне операције након НАТ рака дојке. Већина хирурга рутински ради мастектомије, чак и код клинички доброг одговора на НАТ, јер имају више поверења у мастектомију, која је онколошки најбезбеднија операција рака дојке.

На ИОРС, где се годишње уради око 600-700 операција рака дојке, од момента започињања ове проспективне кохортне студије, примећен је пораст броја поштедних операција након НАТ, из године у годину. Док је трајала селекција

пацијенткиња за ово истраживање, учињене су 52 поштедне операције након НАТ, и ове пацијенткиње су укључене у терапијску групу истраживања. Приметно је да су првих година ове проспективне студије, поштедне операције након НАТ рађене спорадично, са трендом пораста броја до краја 2015. године – највише их је било последње године истраживања. Током уноса података у базу, задржан је овај позитиван тренд, са порастом годишњег броја учињених поштедних операција рака дојке након НАТ. Такође, приметно је да се све чешће НАТ ординира и операбилним и условно операбилним пацијенткињама, у циљу „*downsizing*“-а тумора, иако је раније НАТ најчешће била индикована ради „*downstaging*“-а инооперабилних пацијенткиња.

Ова докторска дисертација има за циљ да охрабри све хирурге да чешће раде поштедне операције рака дојке, јер су оне, као што показују бројне студије, па и ова дисертација, онколошки безбедне, а пружају бољи естетски исход лечења, што је у складу са жељама сваке пацијенткиње, без обзира на старосну доб, а психосоцијални аспект лечења је од непроцењиве важности у онкологији.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

Ово истраживање је показало да је могуће онколошки безбедно урадити поштедне операције рака дојке након НАТ, уз одговарајући онкопластични приступ, обзиром да је преживљавање без знакова релапса болести у терапијској групи износило 96%, што је у складу са највећим светским серијама.

Резултати ове докторске дисертације показују да је извођење поштедних операција рака дојке, уместо радикалних (мастектомије), прихватљивије за пацијенткиње у психосоцијалном и естетском смислу. Пацијенткиње које су након НАТ имале поштедну операцију, биле су веома задовољне естетским исходом хируршког лечења, односно положајем оперативних ожиљака, обликом и волуменом дојке, као и симетријом у односу на здраву; док су пацијенткиње са мастектомијом имале лошије мишљење о естетском аспекту њиховог лечења и нису достигле ниво задовољства пацијенткиња из терапијске групе.

Подаци добијени овом проспективном кохортном студијом потврдили су хипотезу да су поштедне операције рака дојке након НАТ онколошки безбедне код добро селектоване групе пацијенткиња, не утичу на преживљавање и могуће их је радити уместо радикалних операција, осим уколико постоји индикација за мастектомију (опште стање пацијента, коморбидитети, мотивисаност).

НАТ би требало размотрити не само ради „*downstaging*“-а иноперабилних пацијенткиња, већи са циљем „*downsizing*“-а примарног тумора дојке, нарочито када пацијенткиње желе да им се сачува дојка, а иницијално имају велики примарни тумор у дојци или неповољну величину тумора у односу на величину дојке.

Обзиром на техничке аспекте поштедне хирургије након НАТ, које већина установа у Србији не може да испуни (добра радиолошка и хируршка преоперативна евалуација, *ex tempore* патохистолошка провера ивица ресекције тумора и лежишта тумора од стране патолога, едукованост хирурга за извођење поштедне операције након НАТ рака дојке), потребно је уложити напор у оспособљавање онколошких центара који би пацијенткињама могли да пруже

успешну и безбедну поштедну хирургију рака дојке након НАТ, као и адекватно праћење оваквих пацијенткиња.

Ова докторска дисертација имала је за циљ да охрабри све хирурге да чешће раде поштедне операције рака дојке, које су, доказано, онколошки безбедне, а пружају бољи естетски исход лечења, што је у складу са жељама сваке пацијенткиње, без обзира на старосну доб, а психосоцијални аспект лечења је од непроцењиве важности у онкологији.



## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Džodić R. Hirurgija raka dojke, 2005, Dosije, Beograd.
2. Цодић Р, Нешковић Константиновић З, Гудурић Б, уредници. Рак дојке. Београд: Завод за уџбенике. Кућа знања, 2014 (ISBN 978-86-17-18795-6).
3. Petit JY, Cancer du sein; Chirurgie diagnostique et reconstructrice, 1999, MEDSi/McGRAW-HILL.
4. TNM Classification of Malignant Tumors. Seventh Edition, L.H. Sobin et al. Nov. 2009, . Wiley-Blackwel and UICC
5. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Statistics: Cancer Stat Facts – Female Breast Cancer (SEER 18 2007-2013). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
6. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: Fact Sheets – Cancer, Breast Cancer. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
7. World Health Organization. Cancer - Fact Sheet, 2018. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual (7th ed.). New York: Springer; 2009. p. 419–60.
9. Chatterjee A, Erban JK. Neoadjuvant therapy for treatment of breast cancer: the way forward, or simply a convenient option for patients? Gland Surg 2017; 6(1): 119–24.
10. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998;16(8):2672-85.
11. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24(13):2019-27.
12. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19(5):1508–16.
13. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. JNCI Monogr 2015; 2015(51):11–4.

14. Redden MH, Fuhrman GM. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013;93(2):493–499
15. Schoot A, Hayes D. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1747-1749
16. von Minckwitz G, Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25(1):66–73.
17. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion Breast Care (Basel). 2015;10(2):124-30
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer v2.2017
19. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-94
20. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796-804.
21. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis *Lancet* 2014;384(9938):164-72.
22. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2006;243(2):257-64.
23. Nakamura S, Kenjo H, Nishio T, Kazama T, Doi O, Suzuki K. Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2002; 9:15–9.
24. Peter NH, Borel-Rinkes IH, Zuithoff NP et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 2008; 246(1);116-24
25. Yuan Y, Chen X-S, Liu S-Y et al. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *Am J Radiol* 2010; 195(1):260–268.
26. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29:660–6.

27. Lv M, Li B, Li Y, Mao X, Yao F, Jin F. Predictive role of molecular subtypes in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients in Northeast China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(9):2411-7.
28. Prat A, Pineda E, Adamo B et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast* 2015;24 (suppl.2): S26-S35.
29. Wang J, Sang D, Xu B, et al. Value of Breast Cancer Molecular Subtypes and Ki67 Expression for the Prediction of Efficacy and Prognosis of Neoadjuvant Chemotherapy in a Chinese Population. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(18): e3518.
30. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Association of Breast Surgery at Baso 2009. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35 Suppl 1:1–22.
31. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-673.
32. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with microscopic diameter of 20mm or less. *Cancer*, 1984; 53: 1209.
33. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1233–1241.
34. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(19):1539–45.
35. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):93–100.
36. Tiezzi DG, Andrade JM, Marana HRC, Zola FE, Peria FM. Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(8):863–7.
37. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. *JNCI Monogr.* 2015;2015(51):11–4.
38. Fitzal F, Riedl O, Mittlböck M, Dubsky P, Bartsch R, Steger G, et al. Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant

- therapy: a retrospective single centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):121–8.
39. Smith IE, Lipton L. Preoperative/neoadjuvant medical therapy for early breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2(9): 561–70.
  40. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(6):335-43
  41. Kümmel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg* 2014;101(8):912-24.
  42. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(4):689-95.
  43. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2303-12.
  44. Huang EH, Strom EA, Perkins GH, et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2):352–7.
  45. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19(3):901–7.
  46. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):93–100.
  47. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg* 2002; 236(3):295-303.
  48. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1227–32.
  49. Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L, et al. Breast-Conserving Therapy after Neoadjuvant Chemotherapy: Long-term Results. *Breast J* 2006; 12(2):159–64.
  50. Nizet J-L, Maweja S, Lakosi F, et al. Oncological and Surgical Outcome after Oncoplastic Breast Surgery. *Acta Chir Belg* 2015; 115(1):33–41.
  51. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 2015; 10(2):124–30.
  52. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005; 6(3):145-57.

53. Jacobs L. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5):1271–2.
54. Fitoussi AD, Berry MG, Famà F, et al. Oncoplastic Breast Surgery for Cancer: Analysis of 540 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(2):454–62.
55. Kosovac O, Santrac N, Markovic I, et al. Acceptable adverse outcomes after delayed breast reconstruction using abdominal advancement flap - a 15-year experience. *J BUON* 2016; 21(4):832-39.

## 8. СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

UICC (енгл. *Union for International Cancer Control*) – Унија за међународну контролу рака

AJCC (енгл. *American Joint Commission of Cancer*) – Амерички уједињени комитет за рак

НАТ – неoadјувантна терапија

ПХ – поштедна хирургија

РХ – радикална хирургија

pCR – комплетног патохистолошког одговора

СЛНБ – биопсија стражарских лимфних нодуса (сентинела)

АЛНД – дисекција лимфних нодуса пазушне јаме (аксиларна дисекција)

КОХ ИОРС – Клиника за онколошку хирургију Института за онкологију и радиологију Србије

МДАПИ – *MD Anderson Prognostic Index*

НАТ-ПХ група – поштедна хирургија након неoadјувантне терапије

НАТ-РХ група – радикална хирургија након неoadјувантне терапије

T – тумор

N – регионални лимфни нодуси

M – удаљене метастазе

G – градус тумора

ER – естрогенски рецептори

PR – прогестеронски рецептори

Ki67 – индекс пролиферативности

CD – стандардна девијација

## Биографија

Александар Мартиновић – специјалиста опште хирургије, субспецијалиста из онкологије, рођен је 21. децембра 1969. године у Београду. Завршио је основну школу „Јанко Веселиновић“ у Београду и нижу музичку школу „Јован Бандур“ у Панчеву. Завршио је Пету београдску гимназију 1988. године. Одслужио је војни рок. На Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирао је 1998. године, са просечном оценом 8.03. Ожењен је, отац двоје деце. Говори, чита и пише енглески језик.

По завршетку Медицинског факултета, волонтирао је на Институту за ортопедску хирургију и трауматологију КЦС од 1998. до 2000. године. Од марта 2000. године волонтирао је на Институту за онкологију и радиологију Србије (ИОРС), где је од септембра 2001. године у сталном радном односу на Клиници за онколошку хирургију. Тренутно обавља дужност шефа Дневне хируршке болнице ИОРС.

Положио је специјалистички испит из опште хирургије 2005. године са одличном оценом.

Магистарску тезу под називом “Животно доба као фактор прогнозе код меланома коже” (ментор Доц. Др Снежана Минић) одбранио је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2014. године.

Титулу примаријус стекао је 2014. године.

Субспецијалистички рад под називом “Прогностички фактори код меланома коже” (ментор Проф. Др Светислав Тагић) одбранио је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2015. године.

Члан је Лекарске коморе Србије, Канцеролошке и Хируршке секције Српског лекарског друштва, члан – оснивач Удружења онколошких хирурга Србије (УОХС), члан ESSO (Европско удружење онколошких хирурга), члан ASCO (Америчко удружење клиничких онколога), члан удружења „Европа Дона Србија“ (Europa Donna), члан Удружења за амбулантну хирургију Србије и лекар пратилац - *Medical Escort* за Међународну организацију за избеглице (*International Organization for Migration – IOM*) под покровитељством Уједињених Нација.

Редовни је члан Конзилијума на Институту за онкологију и радиологију Србије. Усавршавао се у иностранству у САД (*MD Anderson*, Хјустон, Тексас) и Израелу (*Sourasky Medical Center*, Тел Авив).

Аутор је више радова објављених у националним и интернационалним часописима.



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Aleksandar Martinović

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

ISHOD LEČENJA NAKON POŠTEDNE OPERACIJE RAKA DOJKE KOD PACIJENTKINJA  
LEČENIH NEOADJUVANTNOM TERAPIJOM

- 
- 
- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
  - da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
  - da su rezultati korektno navedeni i
  - da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 21.februara 2018.god.

  
\_\_\_\_\_

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Aleksandar Martinović

Broj upisa:

Studijski program : Doktorat prema ranijim propisima

Naslov rada: ISHOD LEČENJA NAKON POŠTEDNE OPERACIJE RAKA DOJKE KOD  
PACIJENTKINJA LEČENIH NEOADJUVANTNOM TERAPIJOM

Mentor: Prof.Dr Miroslav Granić

Potpisani: Aleksandar Martinović

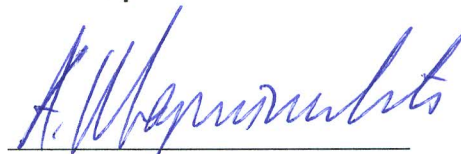
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.februara 2018.god.



**Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### **ISHOD LEČENJA NAKON POŠTEDNE OPERACIJE RAKA DOJKE KOD PACIJENTKINJA LEČENIH NEOADJUVANTNOM TERAPIJOM**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

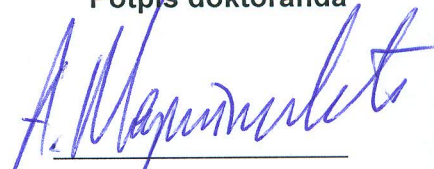
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 21.februara 2018.god.

**Potpis doktoranda**



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.