



Медицински факултет

Универзитет у Новом Саду

Дијагностичка вредност мобилне дигиталне радиографије у процени позитивности ресекционих хируршких маргина код карцинома дојке

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: проф. др Ференц Вицко

Кандидат: асист. др Милан Ранисављевић

Нови Сад, 2020. године

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Milan Ranisavljević
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	prof. dr Ferenc Vicko, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Dijagnostička vrednost mobilne digitalne radiografije u proceni pozitivnosti resekcionih hirurških margina kod karcinoma dojke
Jezik publikacije: JP	Srpski (ćirilica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna pokrajna Vojvodina
Godina: GO	2020
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Republika Srbija

Fizički opis rada: FO	broj poglavlja: 9/ stranica: 138/ slika: 12/ tabela: 25/ grafikona: 6/ referenci : 210/ priloga: 4
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Hirurgija, Onkološka hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	neoplazme dojke; poštedna hirurgija dojke; hirurška margina; mamografija; poboljšanje radiografskih slika; palpacija; biopsija
UDK	618.19-006.6-089.85 618.19-006.6-073 618.19-006.6-091.8
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Republika Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Karcinom dojke predstavlja najčešću malignu neoplazmu među ženskom populacijom, a poštedna terapija dojke, preferirani je model lečenja bolesnica u ranom stadijumu bolesti. Smatra se da je optimalna hirurška resekciona margina 2 mm. Opisano je mnogo metoda koje služe za intraoperativnu proveru suficijentnosti resekcione hirurške margine i sve one imaju svoje prednosti i mane. Ciljevi ove studije bili su da se utvrdi, da li postoji statistički značajna razlika u određivanju širine negativne resekcione hirurške margine izražene u milimetrima pri operacijama karcinoma dojke upotrebom palpatorne metode i intraoperativne mobilne radiografije, poređenjem nalaza merenja hiruga sa većim i manjim iskustvom u hirurgiji karcinoma dojke kao i nalaza radiologa u odnosu na patohistološku ex tempore analizu.</p> <p>Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivno–prospektivna studija na Klinici za operativnu onkologiju, Instituta za onkologiju Vojvodine i obuhvatilo je 150 bolesnica kod kojih je preoperativno dijagnostikovao karcinom dojke. Kriterijum za uključenje u studiju bilo je izvođenje poštedne operacije dojke sa ili bez disekcije ipsilaterale aksile, dok su iz studije isključene bolesnice kod kojih nije bilo moguće izvesti poštednu operaciju dojke, one sa radiološki potvrđenom diseminovanom bolešću, kao i bolesnice koje su ranije operisane zbog karcinoma iste dojke. Kod svih 150 ekstirpiranih karcinoma dojke urađena je procena širine resekcione hirurške margine intraoperativno palpatornom metodom, zatim na aparatu za mobilnu digitalnu radiografiju, te radiogram analiziran od strane iskusnog i manje iskusnog hiruga u hirurgiji karcinoma dojke, kao i radiologa te upoređen sa nalazom ex tempore patohistološke analize. Definitivna širina resekcione hirurške margine potvrđena je na parafinskim patohistološkim preparatima. Srednja vrednost praćenja bolesnica, postoperativno, iznosila je 100,97 nedelja.</p> <p>Rezultati: Najveći broj bolesnica pripadao je starijoj životnoj dobi (56,67%). Preoperativna lokalizacija klinički nepalpabilnih tumora u dojci urađena je kod 52 (34,67%) bolesnice. Najčešće se tumor prezentovao kao solitarni fokus sa okolnim ognjištima in situ karcinoma (72, 48%), dok je najčešći histološki subtip bio duktalni invazivni karcinom dojke (112 (74,67%)). Najveći broj operacija dojke okarakterisan je kao kvadrantektomija (85 (56,67)), dok je najučestalija operacija aksile bilo određivanje limfnog čvora stražara (119 (79,33%)). Analizom rada aparata za mobilnu digitalnu radiografiju došli smo do saznanja da nema statistički značajne razlike u oceni kvaliteta</p>

	<p>radiograma i širine resekcione hirurške margine merene na aparatu za mobilnu digitalnu radiografiju između iskusnog hirurga i radiologa. Statistički značajna razlika nije uočena ni pri merenju širine resekcione hirurške margine izražene u milimetrima na aparatu za mobilnu digitalnu radiografiju od strane iskusnog hirurga i radiologa u odnosu na ex tempore patohistološku analizu, dok je ista uočena nakon definitivne patohistološke analize. Šansa doresekcije tkiva dojke nakon merenja na aparatu za mobilnu digitalnu radiografiju je 1,4 puta veća nego nakon patohistološke ex tempore analize. Lokalni recidiv javio se kod jedne pacijentkinje tokom perioda praćenja. Zaključci: Ne postoji statistički značajna razlika u određivanju širine resekcione hirurške margine izražene u milimetrima upotrebom aparata za mobilnu digitalnu radiografiju od strane iskusnog hirurga i radiologa u odnosu na patohistološku ex tempore analizu, dok ista postoji nakon analize radiograma od strane manje iskusnog hirurga. Palpatorna metoda se ne može smatrati sigurnom metodom u određivanju širine hirurške resekcione margine. Ne postoji statistički značajna razlika u broju doresekcije tkiva dojke između hirurga sa različitim hirurškim iskustvom.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP</p>	<p>28.11.2019.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: član: član:</p>

University of Novi Sad Faculty of medicine

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Milan Ranisavljević
Mentor: MN	Ferenc Vicko , MD, PhD, professor
Title: TI	Diagnostic value of mobile digital specimen radiography in evaluation of breast cancer resection margins
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous Province of Vojvodina
Publication year: PY	2020
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Republic of Serbia

Physical description: PD	Chapters: 9 / pages: 138 / pictures: 12 / tables: 25/ charts: 6/ references: 210 / attachments: 4.
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Surgery, Surgical oncology
Subject, Key words SKW	Breast Neoplasms; Mastectomy, Segmental; Margins of Excision; Mammography; Radiographic Image Enhancement; Palpation; Biopsy
UC	618.19-006.6-089.85 618.19-006.6-073 618.19-006.6-091.8
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Republic of Serbia.
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Breast cancer is the most common malignant neoplasm in the female population, and conservative breast therapy is the preferred treatment model for patients in early stages of the disease. The optimal surgical resection margin, from healthy breast tissue around the primary tumor is 2 mm. Many methods have been described that serve to check the resection margin during breast conservative surgery and all of them have their advantages and disadvantages. The aim of this study was to determine whether there was a statistically significant difference in the determination of the width of the negative resection margin expressed in millimeters in breast cancer surgery using palpatory method and intraoperative mobile specimen radiography, comparing the findings of measuring of surgeons with greater and lesser experience in breast cancer surgery as well as the findings of the radiologist in relation to histopathological ex tempore and definitive histopathological analysis.</p> <p>Material and methods: The study was conducted as a retrospective - prospective study at the Clinic for Operative Oncology, Oncology Institute of Vojvodina and included 150 patients who were preoperatively diagnosed with breast cancer. The criterion for inclusion in the study was the opportunity to perform breast conservative surgery with or without complete axillary lymph node dissection. Patients that were treated with breast amputation, those with radiological confirmed disseminated disease, as well as patients previously operated from cancer were excluded from the study. For all 150 extirpated breast cancers, an estimate of the width of the resection surgical margin was performed intraoperatively with a palpatory method, followed by measuring on device for mobile specimen digital radiography, and a radiogram was analyzed by an experienced and less experienced surgeon in breast cancer surgery, as well as by a radiologist and compared with an ex tempore histopathological analysis. The definitive width of the resection surgical margin was confirmed on histopathological preparations. The mean follow-up, postoperatively, was 100.97 weeks.</p> <p>Results: The majority of patients belonged to the elderly age (56.67%). Preoperative localization of clinically impalpable breast tumors was performed in 52 (34.67%) patients. Most often the tumor was presented as a solitary focus with surrounding foci of in situ cancer (72, 48%), while the most common histological subtype was invasive ductal breast cancer (112 (74.67%)). The majority of breast operations were characterized like quadrantectomy (85 (56.67)), while the most frequent axillary surgery</p>

	<p>was the determination of the sentinel lymph node (119 (79.33%). No significant difference was observed in the evaluation of radiography quality and the width of the resection surgical margin measured on the mobile digital radiography device between the experienced surgeon and the radiologist. No statistically significant difference was observed in the measurement of the width of the resection surgical margin expressed in millimeters on the mobile digital radiography device by the experienced surgeon and radiologist versus ex tempore histopathological analysis, while the statistical difference was observed after definite histopathological analysis. The chance of breast tissue reexcision after measurement on a mobile digital radiography device is 1.4 times higher than after histopathological ex tempore analysis. Local relapse occurred in one patient during the follow-up period.</p> <p>Conclusions: There is no statistically significant difference in the determination of the width of the resection surgical margin expressed in millimeters using a mobile digital radiography device by an experienced surgeon in breast cancer surgery and radiologist with respect to histopathological ex tempore analysis. However, the statistical difference exists after radiogram analysis by a less experienced surgeon. The palpatory method cannot be considered as a safe method in determining the width of a surgical resection margin. There is no statistically significant difference in the number of breast tissue additional resections between surgeons with different surgical experience.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>28.11.2019.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

САДРЖАЈ

1.	УВОД	1
1.1	Хируршка анатомија и физиологија дојке	1-6
1.2	Карцином дојке	7
1.2.1	Епидемиологија и скрининг карцинома дојке.....	7-8
1.2.2	Патологија и патофизиологија карцинома дојке.....	9-12
1.2.2.1	Значај рецепторског статуса код карцинома дојке.....	13-15
1.2.2.2	Стадијуми и прогноза карцинома дојке.....	16-20
1.2.3	Лечење карцинома дојке	21-22
1.2.3.1	Хируршко лечење.....	23-26
1.2.3.2	Медикаментозно лечење.....	27-29
1.2.3.3	Радиотерапија.....	30
1.3	Преоперативна локализација непалпабилних лезија дојке	31-34
1.3.1	Локализација жицом.....	35
1.3.2	Локализација радиоактивном куглицом и радиоактивним контрастом.....	36
1.3.3	Не радиоактивна радарска локализација (<i>SAVI SCOUT</i> локализација).....	37
1.3.4	Локализација хематома навођена ултразвуком.....	37
1.3.5	Локализација магнетном куглицом и магнетним контрастом.....	38
1.4	Методe интраоперативне потврде суфицијентности ресекционих хируршких маргина	39-40
1.4.1	Интраоперативна патолошко-обрада препарата (<i>ex tempore</i> анализа и цитолошко-метода отиска).....	41-42
1.4.2	Интраоперативни ултразвук.....	42
1.4.3	Дигитална мамографија препарата.....	43-45
2.	ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНА ХИПОТЕЗА	46
2.1	Циљеви истраживања	46
2.2	Хипотезе од којих се у истраживању полази	47

3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА.....	48
3.1	Узорак.....	48-49
3.2	Дизајн истраживања.....	50
3.3	Методологија истраживања.....	51-56
3.4	Статистичка обрада података и презентација резултата.....	57-58
4.	РЕЗУЛТАТИ.....	59
4.1	Социолошко демографске карактеристике болесница и фактори ризика за настанак карцинома дојке.....	59-62
4.2	Методе преоперативне локализације, патохистолошке верификације и положај тумора у дојци.....	63-64
4.3	Особине тумора.....	65-69
4.4	Облици оперативног лечења дојке и аксиле.....	70-72
4.5	Анализа рада апарата за мобилну дигиталну радиографију.....	73-80
4.6	Постооперативни третман и праћење болесница након оперативног лечења.....	81-83
5.	ДИСКУСИЈА.....	84
5.1	Епидемиологија и скрининг карцинома дојке.....	84-90
5.2	Методе преоперативне локализације тумора и патохистолошке верификације.....	91-97
5.3	Прогностички и предиктивни фактори карцинома дојке.....	98-104
5.4	Фактори удружени са реоперацијама након поштедних операција дојке.....	105-110
5.5	Методе интраоперативне провере суфицијентности хируршких маргина.....	111-116
6.	ЗАКЉУЧЦИ.....	117-119
7.	ЛИТЕРАТУРА.....	120-130
8.	Списак скраћеница које се појављују у тексту.....	131
9.	Прилог.....	132-138



Не тако ретко, а након сазнања своје дијагнозе болеснице кажу: „Није битна дојка, важно је да је глава на рамену!“ Али да ли је увек тако?

Иако је главна функција женске дојке продукција хране за бебе, оне исто тако представљају и проминентну сексуалну карактеристику која се као симбол јавља на многим античким, али и модерним скулптурама, сликама и фотографијама, те представља симбол женствености, живота ипожуде.

Услед незнања, карцином се и данас у целом свету, путем медија, описује као најстрашнија болест и увек севезује за дуго и мучно лечење које је праћено сигурним смртним исходом без обзира на примењену терапију.

Последњих година развој нових лекова који је праћен генетским истраживањима омогућио је персонализацију медикаментозне терапије, а сазнања о понашању карцинома дојке омогућила су прелазак са Халстедове и Урбанове ултрадикалне мастектомије на Фишерову и Веронезијеву поштедну операцију дојке.

Правовремена и тачна информација ће болесници одагнати страх и стигматизацију због дијагнозе, те од ње начинити хероја спремног да се бори против ове опаке болести.

Посебну захвалност дугујем ментору проф. др Ференц Вицку на указаном поверењу, саветима и стрпљењу приликом израде ове докторске дисертације.

Захваљујем се родитељима, учитељима и колегама на бескрајној подршци.

Супрузи Љиљани и сину Михајлу!

Хвала Вам што ме чините потпуним.

1. УВОД

1.1 Хируршка анатомија и физиологија дојке

Дојка или млечна жлезда представља парни орган локализован на предњем зиду грудног коша. Дојку чине: тело (*лат. corpus mammae*), брадавица дојке (*лат. papilla mammaria s. mamilla*) и колут дојке (*лат. areola mammae*), који окружује брадавицу. У саставу дојке налазе се млечна жлезда, масно и везивно ткиво (1-3).

Основна функција женске дојке је лактација, термин који обједињује синтезу, секрецију и ејекцију млека. Додатно женска дојка је проминентна секундарна сексуална карактеристика (1).

Дојке одрасле жене простиру се од другог до шестог ребра. Медијално, дојка допире до латералне ивице грудне кости, а латералну границу дојке чини средња аксиларна линија. Део дојке који се пројектује у пазушну јаму испод доње ивице великог грудног мишића зове се *Спенсеров режањ*. Највећи проценат жлезданог ткива локализован је у горње спољашњем квадранту дојке, те се из тог разлога највећи број малигних и бенигних болести дојке проналази у овом квадранту (1, 2).

Брадавица је најчешће локализована у пројекцији четвртог интеркосталног простора код нулипара, али њена позиција најчешће варира, нарочито код пендулантних (висећих) дојки. Испод брадавице дојке отвара се око 15 до 20 лактиферних (млечних) канала. Брадавица је окружена ареолом, у којој се налазе велике себацеалне жлезде, које су често видљиве голим оком и зову се *Монтгомеријеве жлезде* (1).

Око две трећине ткива дојке лежи на великом грудном мишићу. Латерално, ткиво дојке прелази на предњи зупчасти мишић, а доле допире до горњих партија правог трбушног мишића.

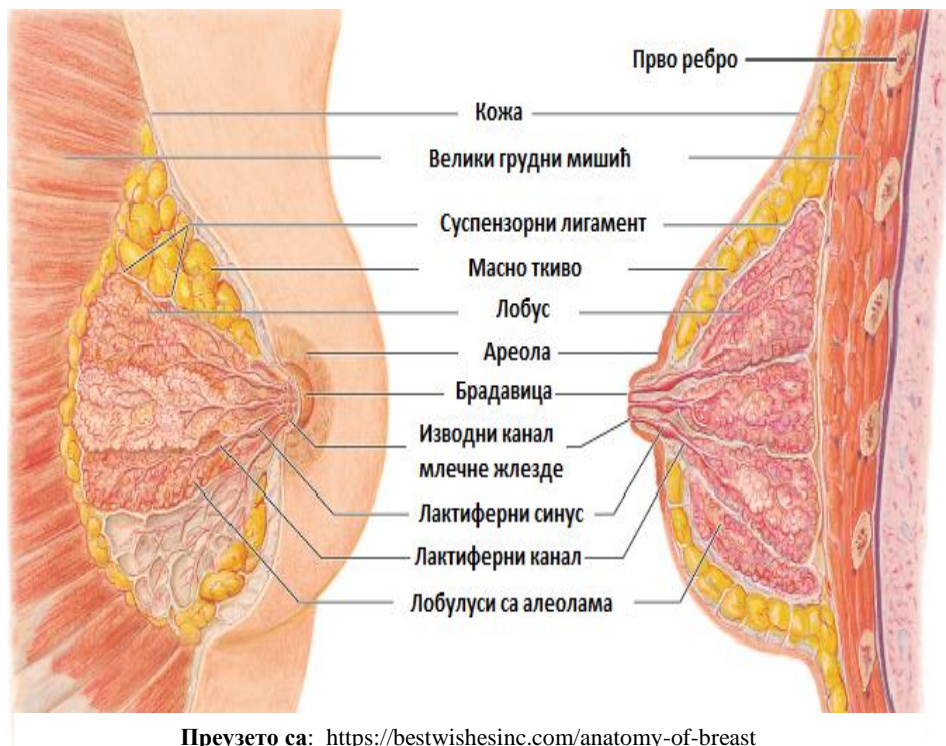
Као ектодермално ткиво, жлездано ткиво дојке лежи у цепу суперфицијалне фасције (4).

1. *Површински слој* ове фасције налази се непосредно испод дермиса коже и омогућује приликом дисекције брзо, безбедно и релативно аваскуларно одвајање коже од ткива дојке. Такође, дисекција у овом слоју омогућава потпуно одвајање ткива дојке од коже. Фиброзни продужци површинске фасције дају своје продужетке ка кожи и називају се суспензорним *Куперовим лигаментима*. Контракција овог ткива услед малигне инфилтрације, резултира карактеристичном депресијом коже изнад карцинома дојке (1, 2, 4).

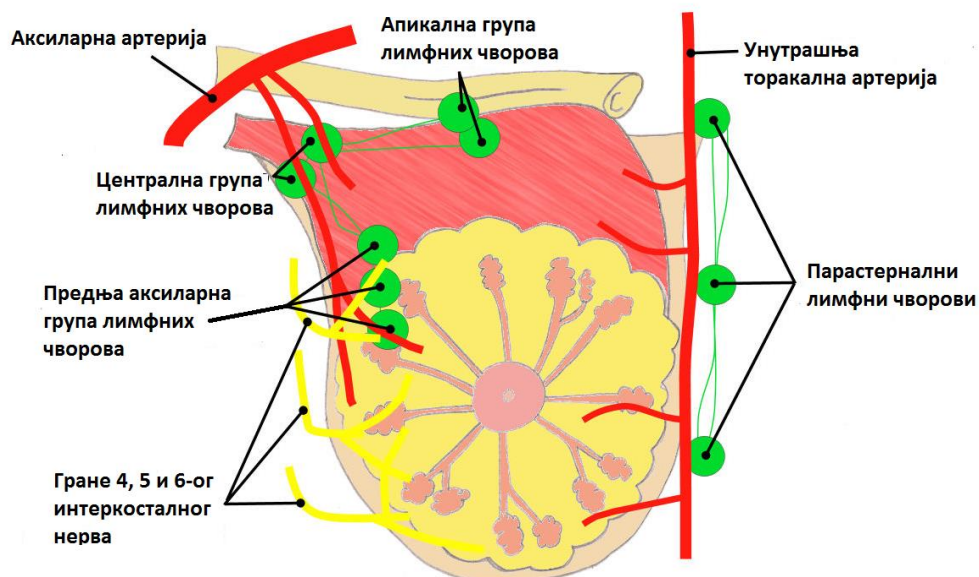
2. *Дубоки слој* суперфицијалне фасције је тањи од субкутаног дела и прекрива горњу површину великог грудног мишића. Испод овог слоја налази се танак слој течности (ретромамарни простор) који омогућава слободно померање дојки на предњем зиду грудног коша. Дубока инфилтрација карцинома дојке у фасцију великог грудног мишића доводи до појаве јаког бола. Извођење мастектомије у овом слоју је скоро бескрвно (1, 2, 4).

Васкуларизацију дојке омогућава широка анастомотична мрежа која долази из пазушне јаме, унутрашње торакалне (унутрашње мамарне артерије по старој номенклатури) и интеркосталних артерија (4). Највећа од њих је грана која полази од унутрашње торакалне артерије и она исхрањује обично медијалне делове дојке. Латералне делове дојке исхрањују гране аксиларне артерије (горња торакална, пекторалне гране акромиоторакалне, латерална торакална и субскапуларне артерије). Вене прате истомене артерије (1, 3).

Слика 1. Анатомија дојке



Слика 2. Лимфна дренажа, инервација и васкуларизација дојке



Лимфна дренажа дојке је од изузетног значаја. Број пазушних лимфних чворова варира у броју (од 20 до 30) и подељени су у пет група. Еферентни водови из апикалних лимфних чворова уливају се у субклавијално стабло. Са десне стране, субклавијално стабло празни се директно у југулосубклавијални спој или у заједнички десни лимфатички вод. Неколико еферентних канала са леве стране најчешће се директно улива у доње дубоке цервикалне лимфне чворове (3).

Клиничари и патолози често дефинишу метастазе аксиларних лимфних чворова у следеће групе (1-3):

Ниво 1 – лимфни чворови испод малог грудног мишића

Ниво 2 – лимфни чворови иза малог грудног мишића

Ниво 3 – лимфни чворови изнад малог грудног мишића

Унутрашњи торакални (интерни мамарни) лимфни чворови су мали, најчешће 2 – 3 милиметра у дијаметру и налазе се дуж тока унутрашњих торакалних крвних судова, 2-3 центиметра (цм) од ивице грудне кости. Обично их има од три до пет и налазе се са обе стране грудне кости. У њих се дренира лимфа из предњег зида грудног коша, предњег дела дијафрагме, горњих делова правога трбушног мишића и горњих партија јетре као и унутрашњи квадранти дојке (1, 3).

Око 75% целокупне лимфатичке дренаже дојке одлази у пазушне лимфне чворове, а остатак у унутрашње мамарне лимфне чворове. Међутим, постоји велика тенденција да се тумори локализовани у медијалним деловима дојке дисеминују у унутрашње торакалне лимфне чворове, док они латерално позиционирани најчешће метастазирају у пазушне лимфне чворове (1, 5, 6).

Захваћеност супраклавикуларних лимфних чворова карциномом дојке представља најчешће ретроградно ширење болести услед блокиране лимфатичке дренаже, када су апикални лимфни чворови инволвирани туморским ткивом. Еферентни канали пролазе директно из тих нодуса у доње дубоке вратне лимфне нодусе те се може очекивати и

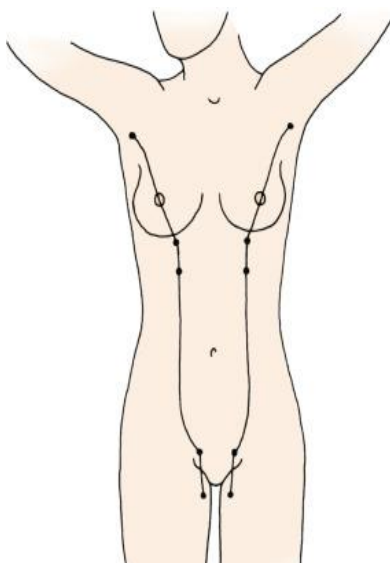
захваћеност цервикалних лимфних нодуса тим путем (7). Лимфатици се нормално не дренирају у супротну страну тела; али код карцинома дојке нису ретки ни овакви случајеви, обично ако су лимфни водови испуњени карциномским ткивом. Такви билатерални случајеви, обично репрезентују синхроне или ране метахроне дупле примарне туморе (1, 2, 8).

Дојка се развија од рођења до пубертета и састоји се од лактиферних канала, али без аleveола. Пре пубертета нема разлике како функционалне тако ни структурне између дојке мушкарца и жене, док у пубертету, долази до промена услед утицаја полних хормона (естроген и прогестерон) нарочито код жена. Током пубертета, лактиферни канали почињу да пролиферишу и почиње њихова терминација од солидних маса ћелија до будућих лобуса дојке (4).

У трудноћи појављују се секреторни алвеоли. Током првих неколико недеља трудноће, јавља се дуктално умножавање и пролиферација лобулуса, уз појачану пигментацију комплекса ареоле и мамиле. Алвеоле добијају лумен који је окружен секреторним ћелијама. Последњих дана трудноће дојка секретује колострум, жуту, лепљиву серозну течност која се током времена мења у секрецију млека. Када лактација престане жлездано ткиво се враћа у фазу мировања (4).

Након менопаузе опада ниво полних хормона те glandуларно ткиво дојке атрофира, а повећава се количина масног ткива, док се количина колагена и везивног ткива смањује. Смањење дензитета дојке омогућава лакши мамографски преглед. То је разлог лакше детекције карцинома дојке мамографским прегледом код менопаузалних или перименопаузалних жена него код пременопаузалних (3).

Слика 3. Мамарна линија (могућа места акцесорних дојки)



Преузето са: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323359559000027?via%3Dihub#f0010>

Слика 4. Развој дојке (стадијуми по Танеру)



Преузето са: <https://circumscience.wordpress.com/2015/03/12/prophylactic-mastectomy-should-never-be-compared-to-routine-infant-circumcision/>

1.2 Карцином дојке

1.2.1 Епидемиологија и скрининг карцинома дојке

Карцином дојке водећи је узрок смртности жена како у економски развијеним тако и у економски неразвијеним земљама са процењеном инциденцом од 1,7 милиона нових случајева и 521.900 годишњом смртношћу (9). Очекује се да инциденца обољевања од карцинома дојке расте због раста и старења популације, нарочито у неразвијеним земљама у којима се налази око 82% светске популације (9).

Скоро 25% свих случајева обољевања и 15% свих смртних случајева од карцинома међу женском популацијом, отпада на карцином дојке. Због бољег скрининг програма стопе преживљавања су боље у економски развијеним земљама, због разлика које постоје у доступности раној детекцији као и у превенцији променљивих фактора ризика одговорних за настанак карцинома дојке (10).

Ризици за настанак карцинома дојке могу се поделити на непроменљиве и променљиве (9, 11, 12).

1. Непроменљиви ризико фактори су: женски пол, узраст, позитивна породична анамнеза на карцином дојке и радиотерапија грудног коша пре 30 године (13).
2. Променљиви фактори ризика су: прекомерна телесна тежина (нарочито постменопаузално), употреба хормоналне терапије постменопаузално (комбинације естрогена и прогестерона), физичка неактивност, конзумација алкохолних пића и пушење цигарета (14-17).

Прихватање стилова живота који су познати ризико фактори за настанак карцинома дојке као што су: пушење цигарета, лоша исхрана богата мастима и рафинисаним шећерима, физичка неактивност и репродуктивне промене (укључујући мањи паритет и старију доб прворотки) даље су повећали инциденцу карцинома дојке нарочито у млађим старосним категоријама (9-12, 17, 18). Избегавање и / или смањење променљивих ризико фактора, као и рађање и дојење деце смањује општи ризик од настанка карцинома дојке (10, 19).

Између 1980. и 1990. године инциденца карцинома дојке повећала се за отприлике 30%, највероватније због промена репродуктивних фактора и употребе хормонске терапије, а највише због повећаног скрининга на карцином дојке (12, 20, 21). Смањење инциденце почетком 2000. године преписује се редукованом употребом хормонских препарата у менопаузи као и унапређењу скрининг програма и побољшању третмана лечења, међутим утицај сваког појединачног фактора није познат (9).

Мамографијом се карцином дојке може открити у раној фази, када је третман ефикаснији, а излечење веома могуће. Међутим, мамографски скрининг није савршен. Мамографијом се не откривају сви карциноми дојке, а неки, ако се и открију у раној фази болести имају лошу прогнозу.

Понекад мамографија резултује лажно позитивним резултатима, што води прекомерној дијагностици и прекомерном третману пацијенткиња са суспектним карциномом дојке. Упркос свим ограничењима које мамографија има, многобројне студије показале су да рана детекција мамографијом, спасава животе и повећава опције третмана кацинома дојке (22-25).

Имплементација популационо базираних програма раног скрининга карцинома дојке веома је скупа те ју је скоро немогуће обавити у земљама нижег економског развоја (20). У тим случајевима препоручена стратегија ране детекције је едукација грађана у препознавању раних знакова и симптома карцинома дојке, а скрининг би био клинички преглед дојки (18, 20, 21, 26).

1.2.2 Патологија и патофизиологија карцинома дојке

Као и сваки други карцином, тако и карцином дојке, настаје услед интеракције спољашњих и генетских (унутрашњих) фактора (2).

Карцином дојке представљају хетерегону групу лезија које се разликују како по својим микроскопским карактеристикама, тако и по свом биолошком понашању, иако се често називају једним заједничким именом – карцином дојке.

Највећи број карцинома дојке настаје из епителијалних елемената (дуктални и лобуларни карцином), а мањи број из мезенхималних елемената дојке (ангиосарком, филодес тумор) (2).

Карцином дојке инфилтрише ткиво дојке локално и шири се преко регионалних лимфних чворова, крвљу или на оба начина. Метастазе карцинома дојке могу се пронаћи у скоро сваком органу, а најчешће у костима, плућима, јетри, мозгу и кожи (2, 9, 21).

Постављање микроскопске дијагнозе карцинома дојке базира се на митотској активности карциномских ћелија, ћелијском плеоморфизму и тубулским формацијама.

Из потребе да се добије увид у степен диференцијације карцинома дојке као и увид у опште преживљавање болесника оболелих од ове болести развијене су *Scarff-Bloom-Richardson*-ова и *Nottingham Prognostic Index* скала. На основу ових скоринг система доноси се одлука о адјувантном (након хируршког лечења) и/или неoadјувантном (пре хируршког лечења) системском медикаментозном лечењу карцинома дојке (27, 28).

Током година, употребом конвенционалних метода лечења карцинома дојке (хирургија, хемотерапија и радиотерапија) постало је јасно да се код многих пацијенткиња јављају локални рецидиви и удаљене метастазе, као и да немају све пацијенткиње бенефит од примењених терапијских третмана. Прогноза болести не мора бити истоветна током прве године од дијагностиковања болести као и након пет година, с обзиром на промењен генотип и фенотип тумора (29, 30).

Дијаметар тумора, статус аксиларних лимфних чворова, жлездане формације и пропорције интрадукталног раста тумора имају прогностички значај у преживљавању током првих пет година од момента постављања дијагнозе. Митотски индекс има значаја током прве две године, а хистолошки градус тумора и морфометрички нуклеарни фактори

имају веома краткорочну вредност у процени укупног преживљавања пацијенткиња (29, 31).

Постоји стална потреба да се предвиди начин на који ће тумор реаговати на примењену адјувантну хемиотерапију и издвоје пацијенткиње који ће имати бенефит од исте. То значи да терапија карцинома дојке мора бити персонализована и скројена само за тог пацијента (31).

Табела 1. Хистолошки субтипови карцинома дојке (1-3)

Хистолошки субтип	Дуктални карцином	Лобуларни карцином	Остали субтипови карцинома дојке
Преинвазивни карцином 25%	Дуктални карцином „ин ситу“ (ДКИС) 80%	Лобуларни карцином „ин ситу“ (ЛКИС) 20%	Папиларни карцином Метапластични карцином Пагет-ова болест
Инвазивни карцином 75 %	Инвазивни дуктални карцином 79%	Инвазивни лобуларни карцином 10%	Медуларни карцином Муцинозни (колоидни) карцином Тубуларни карцином

Основна карактеристика преинвазивних карцинома дојке јесте да они не пробијају базалну мембрану (2).

Дуктални карцином ин ситу (ДКИС), обично је унилатералан и показује интраканаликуларно ширење са нарушавањем архитектонике лактиферних каналића дојке. Око 85% ин ситу карцинома припадају овом типу и могу се открити једино мамографским

прегледом. Могу захватати мању или већу површину унутар ткива дојке. Око 1% преинвазивних карцинома дојке прелази у инвазивни карцином дојке (2).

Лобуларни карцином ин ситу (ЛКИС), обично је мултифокалан и често билатералан. За разлику од ДКИС-а, ЛКИС не показује интраканаликуларни раст те не нарушава архитектуру лактиферних каналића дојке. Постоје два типа ЛКИС-а: класични и плеоморфни. Класичан ЛКИС се према најновијој класификације не сматра за малигну болест, али повећава ризик од настанка инвазивног карцинома у обе дојке. Ове не палпабилне лезије обично се детектују помоћу биопсије, а на мамографском снимку презентују се као поља нарушене архитектонике ткива дојке. Плеоморфни ЛКИС понаша се више као ДКИС (2).

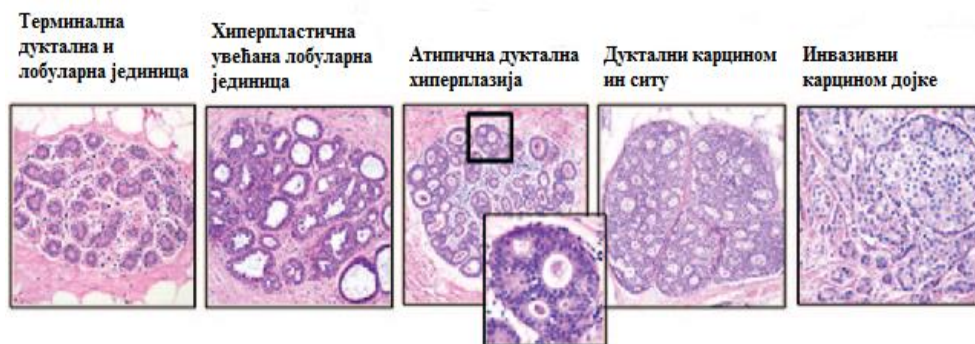
Инвазивни карциноми дојке пробијају базалну мембрану и обично су представљени палпабилном туморском масом приликом клиничког прегледа. У највећем броју случајева ради се о аденокарциномима. Око 80% отпада на инфилтративни дуктални карцином, а око 20% на инфилтративни лобуларни карцином. Сви инвазивни карциноми дојке имају способност да метастазирају како лимфогено тако и хематогено (2).

Ретки типови карцинома дојке су медуларни, муцинозни, метапластични и тубуларни карцином дојке (2, 21).

Инфламаторни карцином дојке, брзо је растући, често фаталан облик карцинома дојке. Карциномске ћелије доводе до зачепљења лимфатичких судова коже дојке, те као резултат тога дојка постаје инфламирана, кожа је дебља и има изглед поморанцине коре (*фр. peau d'orange*). Често се клиничким прегледом не детектује палпабилна туморска маса у дојци (2).

Пеџетова болест дојке је облик ДКИС који се шири на кожу ареоле и брадавице дојке и најчешће се манифестује лезијом коже у виду екзематозне или псориазне лезије. Микроскопски су присутне карактеристичне Пеџетове ћелије у епидерму коже. Често жене са Пеџетовом болешћу испод брадавице имају инвазивни или ин ситу карцином (2).

Слика 5. Стадијуми развоја карцинома дојке (32)



Слика 6. Симптоми и знаци карцинома дојке



Преузето са: <https://www.healthproductsforyou.com/ar-symptoms-and-causes-of-breast-cancer.html>

1.2.2.1 Значај рецептроског статуса код карцинома дојке

На ћелијској мембрани, у цитоплазми и једру ћелија карцинома дојке налазе се рецептори за које се везују одређени лиганди, као на пример хормони, који доводе до промена у истима (33).

Ћелије карцинома дојке показују експресију следећих биолошких маркера (рецептора): естроген рецептор (ЕР), прогестерон рецептор (ПР) и хумани епидермални фактор раста рецептор (ХЕР-2) и њихово одређивање је мандаторно приликом патохистолошке анализе узорака ткива карцинома дојке (21, 31, 34-36).



Есторгени и прогестеронски рецептори који се презентују код неких карцинома дојке су нуклеарни хормонски рецептори који иницирају репликацију дезоксирибонуклеинске киселине и деобу ћелије када се одговарајући хормони вежу за њих (2, 28).

Две основне хипотезе покушавају да објасне улогу естрогена у туморогенези: генотоксични ефекат естрогених метаболита кроз стварање слободних радикала (иницијатори) и хормонални утицај естрогена који укључује пролиферацију карциномских ћелија као и премалигних ћелија (промотер) (2, 28, 29, 35-37).

Постоји два типа естрогених рецептора: алфа (ЕР α) и бета (ЕР β). ЕР α рецепторе проналазимо у ћелијама дојке, оваријумима и ендометријума, док се ЕР β рецептори проналазе у ћелијама бубрега и плућа. Улога ЕР β рецептора у карциногенези је контраверзна, док је улога ЕР α доказана и недвосмислена (34). Око две трећине постменопаузалних жена које болују од карцинома дојке има позитивне ЕР (ЕР+). Инциденца ЕР+ тумора је нижа код пременопаузалних жена (35, 36).

ХЕР 2 рецептори (ХЕР 2/неу или ЕрбБ2) припадају породици епидермалних фактора раста прото-онкогена и за сада се не зна да ли имају лиганде. Међутим, познато је да формирају кластере протеина у мембрани ћелија карцинома дојке. Прекомерна експресија ових рецептора повезана је са брзим растом тумора, краћим временом преживљавања, повећаним ризиком настанка локалних рецидива као и лошим одговором на хемиотерапију (21, 36, 38). Код око 20% жена постоји оверекспресија овог рецептора (21).

Табела 2. Молекуларни субтипови карцинома дојке (36)

Молекуларни субтипови	Трипл негативан	ХЕР 2+	Луминал Б	Луминал А
Процент карцинома дојке	15-20%	10-15%	20%	40%
Експресија рецептора	ЕР -, ПР -, ХЕР 2 -	ЕР -, ПР -, ХЕР 2 +	ЕР +, ПР +, ХЕР 2 +	ЕР +, ПР +, ХЕР 2 -
Прогноза				
Одговор на терапију	ХЕМИОТЕРАПИЈА		ТРАСТУЗУМАБ	ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА

Постоји пет основних молекуларних субтипова карцинома дојке који се базирају на експресији рецептора карциномских ћелија (36):

- 1. Луминал А** – хормонски позитиван карцином дојке (ЕР + и / или ПР +) ХЕР - 2 негативан и са ниским нивоом протеина Ки – 67 (фактор ћелијске пролиферације). Луминал А карциноми најчешће су у ниском стадијуму болести, имају тенденцију спорог раста и најбољу прогнозу.
- 2. Луминал Б** - хормонски позитиван карцином дојке (ЕР + и / или ПР +) и било ХЕР - 2 позитиван или негативан са високим нивоом експресије протеина Ки – 67. Овај субтип карцинома дојке расте брже у односу на Луминал А карциноме и самим тим прогноза им је лошија.

- 3. Трипл негативан / базал лике** карцином дојке је хормон рецептор негативан (ЕР/ПР –) и ХЕР - 2 негативан. Најчешће се јавља код жена са мутацијом *BRCA* гена (енг. - *Breast cancer type susceptibility protein*). Представља изузетно агресивну форму болести са лошом прогнозом и чешће се јавља код младих жена. Студије су доказале да уколико болесница преживи 5 година од постављања иницијалне дијагнозе, трипл негативног карцинома дојке, постоји велика вероватноћа да ће доћи до појаве локалног рецидива и / или развоја метастаза карцинома дојке у следећих 10 година.
- 4. ХЕР 2 позитиван карцином дојке** је хормон рецептор негативан (ЕР – ПР -), а ХЕР - 2 позитиван. Овај субтип карцинома дојке расте брже у односу на луминал А и Б карциноме и има лошију прогнозу, али се релативно успешно лечи циљаном терапијом као што је трастузумаб.
- 5. Нормал лике** – слични су луминал А карциномима дојке, али имају лошију прогнозу од њих.

Око 10 до 20% жена код којих је дијагностикован карцином дојке или оваријума имају у првом или другом степену сродства рођаке са овим болестима.

Фамилијарна тенденција да се развију ова два облика карцинома назива се херeditарни дојка – оваријум карцином синдром, а до сада је најбоље проучена мутација *BRCA* гена. Жене са овом мутацијом имају кумулативни ризик да оболе од карцинома дојке око 85%, а од карцинома јајника око 40%. Међутим, мутација *BRCA* гена јавља се само код око 3% болесница оболелих од карцинома дојке, а код више од половине генетски условљених карцинома дојке још увек се не познају мутације гена које су одговорне за настанак болести (3, 36, 39, 40).

1.2.2.2 Стадијуми и прогноза карцинома дојке

Одређивање стадијума карцинома дојке базира се на патохистолошком прегледу ткива након иглене (*core* или вакум асистирани биопсије (ВАБ)) и / или хируршке биопсије, као и на основу анатомских карактеристика самог тумора (величина тумора, захваћеност регионалних лимфних чворова и присуство удаљених метастаза) (21, 27, 28, 36).

Међутим, према новим смерницама значајну улогу имају и биолошки фактори који су такође укључени у стејџинг систем и укључују (21):

1. Градус тумора
2. Статус хормонских рецептора – ЕР + / ЕР -, ПР + / ПР -
3. Хумани епидермални фактор раста – ХЕР2 + / ХЕР2 -
4. Експресија гена – подразумева низ тестова као што су *Oncotype DX*[®] и *MammaPrint*[®] који утврђују секвенцу гена у туморским ћелијама. Ови тестови предвиђају могућност настанка локалног рецидива након лечења, нарочито код тумора у раној фази болест (41-43).

Стадијум болести одређује се на основу ТНМ (тумор, нодус, метастаза) класификације (21).

Табела 3. ТНМ класификација карцинома дојке

ТНМ класа	Критеријум
T0	Нема доказа о примарном тумору
T1a, Tis	Карцином ин ситу
T1	≤ 2 центиметра (цм)
T1m1c	Микроинвазија 1 цм или мање
T1a	Од 0,1 до 0,5 цм
T1b	Од 0,5 до 1 цм
T1c	Од 1 до 2 цм
T2	Од 2 до 5 цм
T3	Више од 5 цм
T4	Тумор било које величине са директном инвазијом у а) зид грудног коша или б) кожу
T4a	Зид грудног коша, али без инфилтрације великог грудног мишића
T4b	Едем коже, улцерације, сателитски кожни нодуси
T4c	4a и 4b
T4d	Инфламаторни карцином дојке
Nx	Регионални лимфни чворови се не могу уклонити
N0	Без метастаза у регионалним лимфним чворовима
N1	Метастазе у покретним лимфним чворовима ипсилатералне аксиле
N2	Метастазе у фиксираним лимфним чворовима ипсилатералне аксиле (N2a) или метастазе присутне у лимфним чворовима али без клинички евидентне лимфаденомегалије (N2b)
N3	Метастазе у ипсилатералним инфраклавикуларним лимфним чворовима (N3a) или ипсилатералним интерним мамамрним лимфним чворовима (N3b) или ипсилатералним супраклавикуларним лимфним чворовима (N3c)
Mx	Удаљене метастазе се не могу потврдити
M0	Без удаљених метастаза
M1	Удаљене метастазе

Понекад се Н класификација модификује на основу „р фактора“ који подразумева патолошку обсервацију и преглед ткива лимфног чвора помоћу микроскопа. „р“ означава проверено од стране патолога (21).

Табела 4. Субкатегорије Н класификације, узимајући у обзир патолошки (р) фактор

П класификација	Критеријум
pNx	Регионални лимфни чворови се не могу проценити. Без метастаза у регионалне лимфне чворове. Метастазе у 1-3 лимфна чвора.
pN1mi	Микрометастаза дијаметра од 0.2 до 2 милиметра (мм)
pN1a	Метастаза дијаметра преко 0.2 мм у најмање једном лимфном чвору величине до 2 мм
pN1b	Метастаза у интерне мамарне лимфне чвопове
pN1c	Метастазе у 1 до 3 аксиларна или интерна мамарна лимфна чвора
pN2	Метастазе у 4-9 ипсилатералних лимфних чворова
pN2a	Метастазе у 4-9 аксиларних лимфних чворова које су дијаметра преко 2 мм
pN2b	Метастазе у интерне мамарне лимфне чворове, али без метастаза у аксиларне лимфне чворове
pN3a	Метастазе у 10 или више ипсилатералних аксиларних лимфних чворова или ипсилатералних инфраклавикуларних лимфних чворова
pN3b	Клинички палпабилне метастазе у интерним мамарним лимфним чворовима са 1 или више аксиларних лимфних чворова или више од 3 аксиларна лимфна чвора са микроскопским метастазама у интерним мамарним лимфним чворовима
pN3c	Метастазе у ипсилатералним супраклавикуларним лимфним чворовима

На основу Т, Н и М критеријума изведени су следећи стадијуми болести који се рангирају од 0 до IV. Стадијуми карцинома дојке у основи описују проширеност карцинома дојке и имају утицај на избор стратегија лечења (21, 27, 34, 35).

Табела 5. Клинички стадијуми карцинома дојке базирани на основу ТНМ класификације и њихов третман

Стадијум карцинома дојке	Критеријуми класификације на основу ТНМ класификације	Третман
Стадијум 0	T1a (Tis), N0, M0	Хируршка ексцизија
Стадијум I	T1, N0, M0	Хирургија и ирадијација дојке уз примену хемиотерапије или друге медикаментозне терапије пре или након хирургије.
Стадијум IIА	T0, N1, M0 / T1, N1, M0 / T2, N0, M0	
Стадијум IIВ	T2, N1, M0 / T3, N0, M0	
Стадијум IIIА	T0, N2, M0 / T1, N2, M0 / T2, N2, M0 / T3, N1, M0 / T3, N2, M0	
Стадијум IIIВ	T4, N0, M0 / T4, N1, M0 / T4, N2, M0	
Стадијум IIIС	Било који T, N3, M0	
Стадијум IV	Било који T, било који N, M1	Обично системска медикаментозна терапија.

Прогноза болести зависи од туморског стадијума, а статус лимфних чворова (укључујући њихову локацију и број) корелира са периодом без болести и укупним преживљавањем боље од било ког другог параметра (2, 21, 27-29, 31, 36).

Лошија прогноза удружена је са следећим факторима (2, 21, 34-36):

1. Млађе пацијенткиње (прогноза је лошија уколико се карцином дојке открије током двадесетих и тридесетих година болеснице у односу на оне код којих се открије током средњег и касног животног доба) (44).
2. Велики примарни тумор (већи тумори чешће метастазирају и имају лошију прогнозу без обзира на статус лимфних чворова) (45).
3. Пацијенткиње са лоше диферентованим тумором
4. ER -, PR - (пацијенткиње са ER + туморима имају бољу прогнозу и бенефит од хормонске терапије, као и пацијенткиње са PR + тумором. Пацијенткиње са оба позитивна рецептора имају бољу прогнозу у односу на оне код којих је само један рецептор позитиван)
5. Оверекспресија ХЕР 2 рецептора (ХЕР2/*neu* [*erb-b2*]) говори у прилог агресивнијим формама тумора и често је независан фактор лошије прогнозе.
6. Присуство мутације БРЦА гена - пацијенткиње са присутном мутацијом БРЦА1 гена имају лошију прогнозу у односу на оне са спорадичним туморима. Пацијенткиње са мутацијом БРЦА2 гена имају исту прогнозу као и пацијенткиње са спорадичним туморима. Уколико су присутне мутације оба гена ризик за настанак локалних рецидива, а након операције карцинома дојке износи преко 40% (39).

1.2.3 Лечење карцинома дојке

Лечење карцинома дојке зависи од величине примарног тумора, рецепторског (ЕР, ПР, и ХЕР 2) и лимфонодалног статуса који одређују стадијум болести.

На основу тих параметара врши се и градација туморског стадијума (1, 2, 21, 27, 29, 36).

Међутим и други фактори имају значајну улогу приликом избора адекватног лечења које се доноси мултидисциплинарно и зависи од (1, 2):

1. општег здравственог стање болесника,
2. да ли је пацијенткиња у менопаузи или не
3. брзине пролиферације туморских ћелија (Ki 67) који се одређује стандардно приликом патохистолошке анализе ексцидираног карцинома дојке.

Лечење карцинома дојке подразумева:

1. Хирургију,
2. Радијациону терапију,
3. Системску терапију (хормонску, хемиотерапију или обе и циљану терапију ХЕР2 позитивних тумора).

Табела 6. Лечење карцинома дојке према стадијуму болести

Облик карцинома дојке	Могући третмани
ДЦИС	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мастектомија 2. Поштедна операција дојке (лезије локализоване у једном квадранту) са или без радиотерапије 3. Хормонска терапија код неких пацијенткиња
ЛЦИС (класични)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Хируршка ексцизија (ако је патохистолошки налаз негативан, обсервација са чешћим клиничким прегледима и мамографијама) 2. Тамоксифен или инхибитори ароматазе, код постменопаузалних жена да се смањи ризик настанка инвазивног карцинома 3. Билаерална профилактичка мастектомија (ретко)
ЛЦИС (плеоморфни)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Хируршка ексцизија уз негативну ресекциону хируршку маргину 2. Хемопревенција са Тамоксифеном или ралоксифеном код неких пацијенткиња
Стадијум I и II (рани карцином дојке)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неоадјуватна хемиотерапија ако је тумор већи од 5 цм или фиксиран за зид грудног коша. 2. Поштедна операција дојке, а након тога радиотерапија 3. Мастектомија са или без реконструкције дојке 4. Системска терапија (адјуватна хемиотерапија, хормонална терапија, анти ХЕР2 лекови или њихове комбинације)
Стадијум III (локално унапредовали карцином) укључујући и инфламаторну болест дојке	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неоадјуватна системска терапија, најчешће хемиотерапија 2. Поштедна операција дојке или мастектомија уколико је тумор ресектабилан након неоадјуватне хемиотерапије 3. Мастектомија уколико постоји инфламаторна болест дојке 4. Најчешће, постоперативна радиотерапија 5. Системска терапија (адјуватна хемиотерапија, хормонална терапија, анти ХЕР2 лекови или њихове комбинације)
Стадијум IV (метастатска болест)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уколико је карцином симптоматски и мултифокална (хормонска терапија, аблација јајника или хемиотерапија) 2. Уколико постоји оверекспресија ХЕР2 рецептора анти ХЕР2 лекови (транстузумаб, пертузумаб) 3. Метастазе у мозгу, кожне метастазе или изоловане коштане метастазе третирају се радиотерапијом 4. За метастазе у костима дају се бифосфонати како би се смањило губитак коштане масе и болност.
Пецетова болест	<ol style="list-style-type: none"> 1. Широка ексцизија комплекса брадавице и ареоле
Локални рецидив	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мастектомија или хируршка ресекција (уколико је мастектомија претходно урађена) 2. Радиотерапија 3. Хемиотерапија или хормонална терапија
Малигни филодес тумори	<ol style="list-style-type: none"> 1. Широка ексцизија или мастектомија 2. Радиотерапија

1.2.3.1 Хируршко лечење

Већина жена које болују од карцинома дојке захтева хируршко лечење у некој од фаза третмана (1, 2, 36, 46).

Оперативно лечење карцинома дојке подразумева (1, 36, 46, 47):

1. Уклањање што је више могуће карцинома (поштедна операција дојке или мастектомија)
2. Одређивање лимфонодалног статуса лимфних чворова пазуха (биопсија лимфног чвора стражара или комплетна дисекција аксиларних лимфних чворова).
3. Обнављање волумена и облика дојке (реконструкција дојке – онкопластичне процедуре)
4. Уклањање симптома узнатредовалог карцинома (палијативне хируршке процедуре)

Постоје два основна облика хирургије карцинома дојке (1, 46, 48-51):

1. **Поштедне операције дојке** - лампектомија, сегментектомија, квадрантектомија, предствљају хируршке процедуре код којих се само део ткива дојке одстрањује (тумор са делом здравог ткива дојке – заштитни руб), а остатак дојке презервира. Колико ткива дојке ће се одстранити зависи од величине и локализације тумора у дојци.
2. **Мастектомија** – хируршка процедура код које се уклања целокупно ткиво дојке.

Постоји неколико типова мастектомије:

- **Субкутана мастектомија** – презервација коже уз уклањање жлезданог ткива дојке укључујући и кожу комплекса ареоле и мамиле.
- **Субкутана мастектомија са презервацијом комплекса ареоле и мамиле** – исто као субкутана мастектомија с тим да се презервира кожа и минималан део жлезданог ткива дојке испод комплекса ареоле и мамиле.
- **Проста мастектомија** – уклањање целокупног ткива дојке и коже дојке уз презервацију великог грудног мишића и аксиларних лимфних чворова
- **Модификована радикална мастектомија** – уклањање целокупног ткива дојке и коже дојке уз презервација великог грудног мишића и уклањање свих лимфних чворова ипсилатералне аксиле
- **Радикална мастектомија** – уклањање целокупног ткива дојке и коже дојке уз уклањање великог грудног мишића и свих аксиларних лимфних чворова ипсилатералне аксиле. Ретко се изводи осим у случајевима инфилтрације великог грудног мишића карциномом.

Предуслов за извођење поштедних операција дојке је повољан однос тумор дојка, односно да након уклањања примарног тумора остане довољно здравог ткива дојке за примарну хомологну реконструкцију.

Основна предност поштедних операција дојке је та што жена задржава већи део своје дојке. У већини случајева овај вид лечења прати радиотерапија (36, 52-54).

Понекад је мастектомија бољи избор због типа карцинома и / или постојања мултицентричности тумора. Жене код којих се начини мастектомија у већини случајева не захтевају радиотерапију постоперативно (52).

Међутим, мастектомија не даје веће шансе за дуготрајно преживљавање или бољи одговор на третман у односу на поштедне операције дојке након којих се начини ирадијација дојки, што су доказале многобројне студије (50, 51, 53, 55).

Хирургија аксиле (пазушне јаме) саставни је део хирургије карцинома дојке и разликујемо два основна типа хирургије аксиле (1, 2, 36, 46):

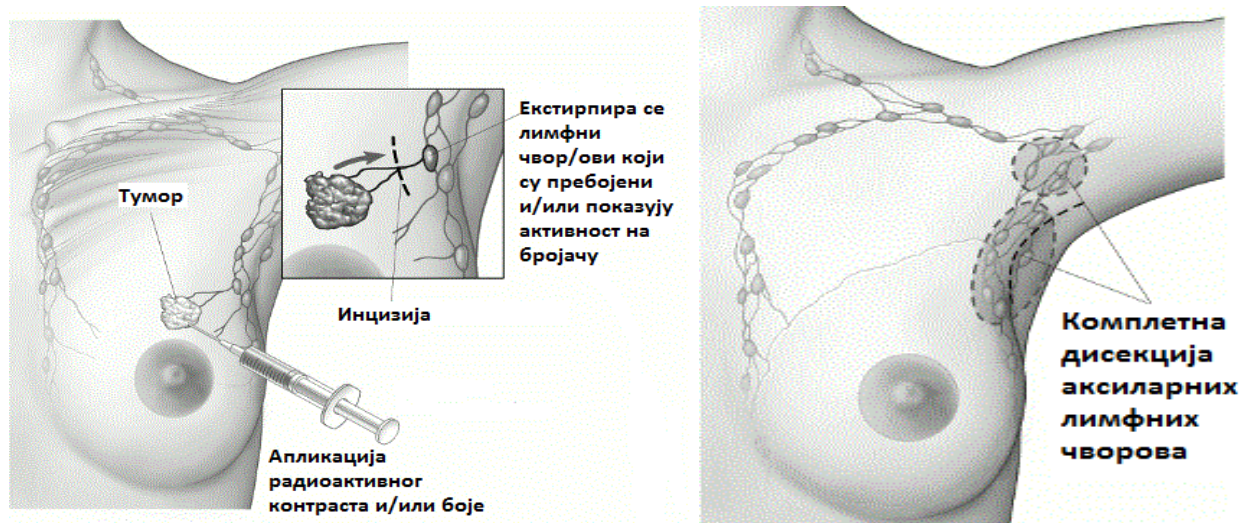
- 1. Биопсија лимфног чвора стражара** – уклања се само лимфни чвор / чворови ипсилатералне аксиле у које тумор прво метастазира. Овај вид оперативног лечења повезан је са мањим бројем постоперативних компликација.
- 2. Комплетна дисекција аксиларних лимфних чворова** – уклањају се сви лимфни чворови ипсилатералне аксиле (обично око 20) и представља екстензивну процедуру коју прате многобројне постоперативне компликације (на пример постоперативни лимфедем руке) (56).

Слика 7. Типови операција дојке



Преузето са: <https://www.pinterest.com/pin/85709199132123466/>

Слика 8. Хирургија аксиле



Преузето са: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/lymph-node-surgery-for-breast-cancer.html>

1.2.3.2 Медикаментозно лечење

Разликујемо неколико основних група медикамената који се користе у лечењу карцинома дојке (21, 36, 57):

- 1. Хемиотерапија** - подразумева употребу анти канцерских лекова који путем крви доспевају до карциномских ћелија у телу пацијента и најчешће представља комбинацију више лекова. Може се апликовати након хируршког лечења (адјувантна) и / или пре хируршког лечења (неoadјувантна). Дужина третмана зависи од деловања хемиотерапије и како га пацијенткиња толерише (21, 27). Најчешће се користе комбинације антрациклина и таксана.
- 2. Хормонска терапија** – карциноми дојке који су ER + и PR + захтевају примену хормонске терапије. Најчешће се користи након хируршког лечења у трајању до пет година како би се смањио ризик настанка локалних рецидива (21, 34, 35, 37, 58, 59). Лекови који се најчешће користе су тамоксифен (Нолвадекс) и инхибитори ароматазе (Аримидекс).
- 3. Циљана терапија за ХЕР 2 позитиван карцином дојке** – моноклонална антитета која се вежу за одговарајуће рецепторе на ћелијама тумора и заустављају њихов раст. Од лекова се најчешће користе трастузумаб – Херцептин[®], пертузумаб – Перјета[®], лапатинб – Тикерб[®], нератиниб – Нерлинкс[®] и Т-ДМ1 – Кадцила[®] (21, 31, 57, 60).

Иако су велике клиничке студије доказале да не постоји разлика између апликације неoadјувантне и адјувантне хемиотерапије у смислу периода без болести и укупног преживљавања, неoadјувантна терапија има многобројне предности у односу на адјувантну хемиотерапију (10, 15).

Пре свега она делује на неоштећеној васкулатури и доводи до смањења дијаметра примарног тумора, те код болесница код којих је иницијално планирано извођење мастектомије може бити обављена поштедна операција дојке уз минимализацију волумена ткива које ће бити ексцидирано.

Друга предност огледа се у томе што се може избећи дисекција свих лимфних чворова ипсилатералне аксиле, што значајно смањује постоперативни морбидитет.

Неoadјувантна терапија нам такође омогућава праћење одговора болеснице на примењену терапију, те уколико иста није делотворна можемо променити терапијски протокол. (61-63).

Фактори који фаворизују примену неoadјувантне хемиотерапије су:

1. Позитивни лимфни нодуси
2. Велики тумори
3. Тумори високог градуса, хормон рецептор негативни тумори, а ХЕР2 позитивни и трипл негативни тумори.

Занимљиво је да тумори који су ХЕР 2 + и / или трипл негативни имају највећу вероватноћу да на примењену неoadјувантну терапију дође до потпуне патохистолошке регресије туморске масе (10, 17, 38, 39).

Табела 7. Најчешће коришћени лекови за системско лечење карцинома дојке

Статус аксиларних лимфних чворова	ЕР + и / или ПР +	ЕР – и ПР -
Пременопаузалне пацијенткиње		
НЕГАТИВАН	Тамоксифен са или без хемиотерапије Трастузумаб ако је ХЕР2+ (понекад са пертузумабом)	Хемиотерапија Трастузумаб ако је ХЕР2+ (понекад са пертузумабом)
ПОЗИТИВАН	Хемиотерапија са тамоксифеном Трастузумаб са пертузумабом ако је ХЕР2+	Хемиотерапија Трастузумаб са пертузумабом ако је ХЕР2+
Постменопаузалне пацијенткиње		
НЕГАТИВАН	Инхибитори ароматазе са или без хемиотерапије Трастузумаб ако је ХЕР2+ (понекад са пертузумабом)	Хемиотерапија Трастузумаб ако је ХЕР2+ (понекад са пертузумабом)
ПОЗИТИВАН	Хемиотерапија са инхибиторима ароматазе или тамоксифен Трастузумаб са пертузумабом ако је ХЕР2+	Хемиотерапија Трастузумаб са пертузумабом ако је ХЕР2+

1.2.3.3 Радиотерапија

Представља терапију при којој се део тела излаже високо енергетски зрацима (Х зраци) и саставни је део терапије карцинома дојке.

Потреба за истом зависи од врсте оперативног лечења, проширености карцинома и старости пацијенткиње. (21, 53, 64, 65).

Постоје два основна облика радиотерапије који се користе у терапији карцинома дојке (53, 64, 65).

1. Спољашња (након оперативног лечења 5 дана недељно током 5 - 6 недеља)

2. Унутрашња (брахитерапија)

Радиотерапија се обично користи након поштедних операција дојке (смањује ризик настанка локалних рецидива) и након мастектомије (ако је карцином већи од 5 центиметара у дијаметру и ако се проширио у лимфне чворове ипсилатералне аксиле), као и ако је карцином метастазирао у друге делове тела, нпр. кости или мозак (21, 53, 65, 66).

1.3 Преоперативна локализација непалпабилних лезија дојке

Скрининг мамографија и побољшање имиџинг (радиолошких) процедура повећале су детекцију не палпабилних клинички окултних лезија дојке које захтевају преоперативну локализацију како би се промена лакше хируршки екстирпирала (67, 68).

Као стандардне радиолошке методе за локализацију непалпабилних карцинома дојке користе се ултразвук, мамографија (скрининг и дијагностичка) и магнетна резонанца (21, 24, 69, 70).

Мамографија представља неинвазивну радиолошку методу која се користи како би се одредила величина тумора, присуство микрокалцификата, мултифокалност и / или мултицентричност тумора, а велику улогу има и у одређивању статуса контралатералне дојке и аксиле (21-24, 70).

Под мамографијом подразумевамо (23, 71):

- 1. Дигиталну мамографију** – класични радиолошки филмови замењени дигиталним сликама, те се уз мању експозицију зрачењу добијају квалитетнији снимци. Предност је и та што се снимци могу архивирати на чврсти диск рачунара и тако чувати за каснију анализу.
- 2. Компјутерски потпомогнута детекција** (*енг. Computer-aided detection*) при којој софтвер на дигиталним мамографским снимцима тражи поља појачаног дензитета ткива дојке, присуства тумора или микрокалцификација које могу индиковати присуство карцинома.
- 3. Томосинтеза дојки** (тродимензионална мамографија) – дојка се снима из неколико углова, а затим се снимци софтверски реконструишу у тродимензионалну слику.

У поређењу са мамографијом и магнетном резонанцом, ултразвук дојки може дати прецизније податке о величини тумора и његовим границама, нарочито код млађих пацијенткиња са дензним, богатим жлезданим ткивом, дојкама. Такође, ултразвучним прегледом можемо боље издиференцирати да ли је нека лезија дојке солидна, испуњена течношћу (цистична) или постоје обе компоненте (23, 24, 70).

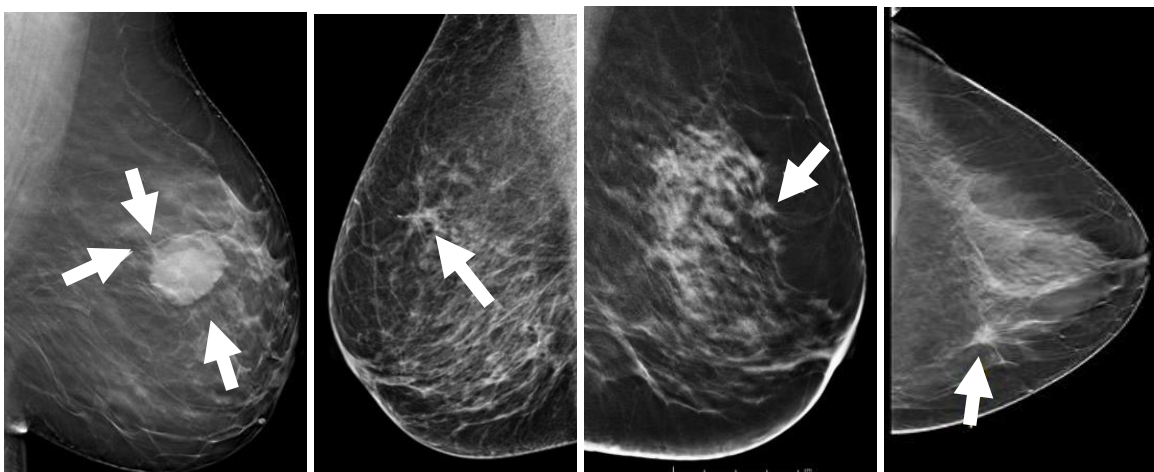
Магнетна резонанца је сензитивнија имиџинг метода која може открити фокусе болести који нису били виђени на мамографији и ултразвуку што доводи до извођења екстензивнијих оперативних захвата (21, 67, 69, 70). Међутим, магнетна резонанца има висок проценат лажно негативних резултата те се додатно откривени, суспектни фокуси, морају прво биоптирати и потврдити малигнитет дојке пре започињања адекватног онколошког лечења.

Ниједна од метода није савршена, већ су све оне комплементарне и међусобно се надопуњују.

Како би приликом ексцизије непалпабилних, преоперативно патохистолошки верификованих карцинома дојке, обезбедили чисте хируршке маргине и при томе минимизовали ресекцију здравог ткива, веома је битно да се лезија преоперативно прецизно обележи од стране радиолога (67, 72).

Слика 9. Радиолошки откривени карциноми дојке (слике добијене љубазношћу колега центра за имиџинг дијагностику)

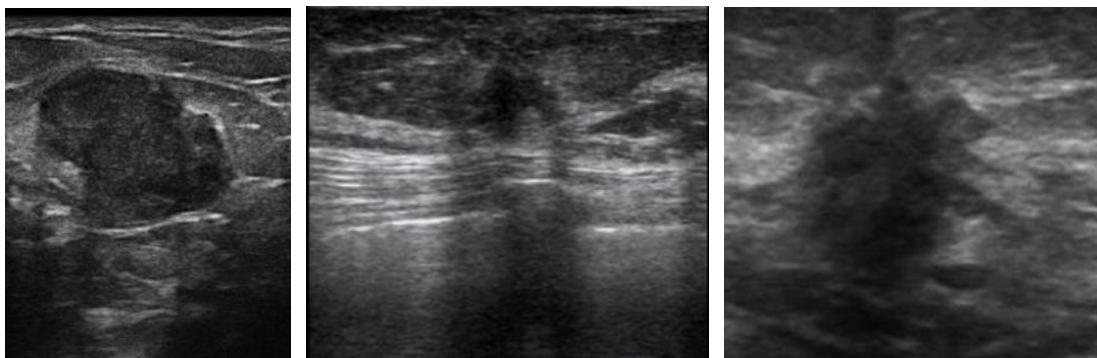
МАМОГРАФИЈА



МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА ДОЈКИ



УЛТРАЗВУК ДОЈКИ



Табела 8. Преглед метода за преоперативну локализацију непалпабилних тумора дојке

Техника локализације	Компоненте система	Предности	Мане
Жицом	Жица, апликатор	Сигурна, ефективна, устаљена метода, није скупа. Може се пласирати под контролом ултразвука, мамограма или магнетне резонанце	Обавља се истог дана када и операција. Жица се може померити, мигрирати, сломити или прекинути. Бол приликом апликације.
Радиоактивна плочица	Јодид-125 лабеледтитанију м, апликатор, детектор (гама камера)	Полуживот I-125 = 59 дана. Без спољашњих утицаја на миграцију и трансекцију. Компатибилна са биопсијом сентинелног нодуса.	Експозиција радиоактивности пацијента и хируршког тима. Не може се апликовати вођена магнетном резонанцом. Једном апликована не може се померити.
Нерадиоактивна радарска метода (SAVI SCOUT)	Имплантабилни не радиоактивни рефлектор, апликатор, детектор, конзола	Без спољашњих утицаја на миграцију и трансекцију. Без радијације.	Цена, лимитирана вредност дубином лезије, Не може се апликовати вођена магнетном резонанцом. Једном апликована не може се померити. Инерферира са старим халогеним лампама у операционој сали. Садржи никл те су могуће алергијске реакције. Мали број података.
Магнетна плочица (MagSeed)	Гвоздена плочица, апликатор, детектор	Без спољашњих утицаја на миграцију и трансекцију. Без радијације.	Цена. лимитирана вредност дубином лезије, Не може се апликовати вођена магнетном резонанцом. Једном апликована не може се померити. Мали број података. Потреба за коришћењем пластичних инструмената.

1.3.1 Локализација жицом

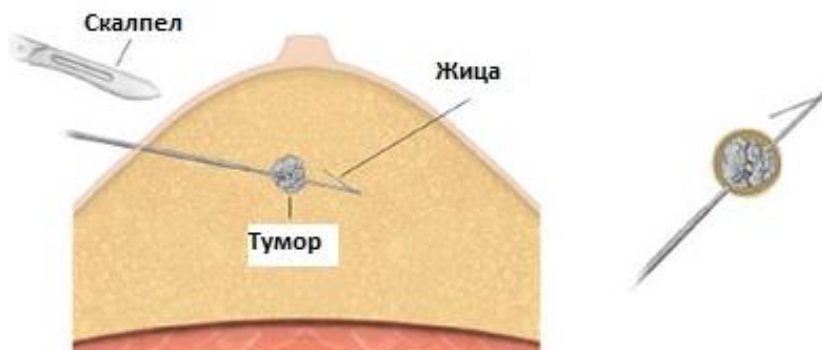
Прва локализација жицом обављена је 1966, а жице са удицом 1976. године (72). Локализација жицом представља стандардну, сигурну, јефтину и клинички проверену методу локализације непалпабилних лезија дојке (67, 72).

Предности локализације жицом су да се иста може обави под контролом ултразвука, мамографије или магнетне резонанце. Позитивна особина локализације жицом огледа се и у томе што је жицу могуће преместити на друго место уколико је дошло до грешке приликом пласирања исте (73-75).

Међутим, потребно је споменути и негативне стране овог метода локализације. С обзиром да је део жице ван тела пацијенткиње, иста се може померити, мигрирати у ткиву дојке, прекинути или пресећи пре или током хируршког лечења (76, 77). Вазовагална реакција примећена је код 10-20% пацијенткиња (72, 74). Често место уласка жице не кореспондира увек са местом идеалне хируршке инцизије на кожи дојке, што компромитује позицију инцизије, што значајно утиче на хируршку дисекцију и коначни козметски ефекат (67, 72-74).

Процент негативних ресекционих хируршких маргина након локализације жицом креће се у распону од 70,8-87,4% (74).

Слика 10. Пласирање жице (приказ методе)



Преузето са: <https://www.snec.com.sg/patient-care/conditions-treatments/breast-cancer-diagnosis/treatment/diagnosis>

1.3.2 Локализација радиоактивном куглицом и радиоактивним контрастом

Током 1999. године први пут се у литератури помиње коришћење радиоактивне куглице као алтернативе методе преоперативној локализацији жицом (78). Ова техника користи титанијумске куглице обојене радиоактивним јодом I_{125} (0.075–0.3 mCi - $T_{1/2}$ 59 дана и 27 keV гама радијације) (67, 72, 78).

Након што се игла позиционира на одговарајуће место, кроз исту се апликује радиоактивна куглица, а њена локализација проверава се мамографијом или ултразвуком (78). За интраоперативну локализацију радиоактивном куглицом користи се гама проба подешена за детекцију I_{125} и хирург може прецизније одредити локализацију тумора, са бољим крајњим козметским ефектом (79, 80). Дуг поуживот I_{125} такође је предност у односу на локализацију жицом и локализација се може обавити 7 дана пре планираног оперативног захвата, што је изузетно значајно при планирању оперативног програма (78, 81).

Након апликације неoadјуватне хемиотерапије долази до смањења иницијалног дијаметра карцинома дојке, па чак и до потпуне патохистолошке регресије те је скоро немогуће идентификовати тумор доступним радиолошким методама. У литератури је описана могућност маркирања тумора радиоактивном куглицом пре започињања неoadјуватне хемиотерапије те његове лакше идентификације интраоперативно (82, 83).

Недостатак методе представља то што се апликација не може радити под контролом магнетне резонанце и изложености болесника радијацији. Такође, релокализација није могућа уколико се радиоактивна куглица погрешно пласира (79, 80, 84).

С обзиром да се за биопсију сентинелног нодуса ипсилатералне акциле користи технецијум-99 (Tc_{99}), гама проба се лако може током операције подесити на детекцију овог изотопа. Такође, апликација Tc_{99} директно у тумор може бити од користи за детекцију непалпабилних лезија дојке (85, 86).

1.3.3 Не радиоактивна радарска локализација (*SAVI SCOUT* локализација)

SAVI SCOUT (*Cianna Medical, Aliso Viejo, CA*) нова је техника, која користи нерадиоактивне микро импулсе радарске технологије како би обезбедила адекватно навођење хирурга током операције, а у употреби је од 2016. године (87-89).

Рефлетор се пласира преко игле која се наводи помоћу мамографије или ултразвука, а емитује пулсаве инфрацрвеног светла и радарске сигнале (87, 88). Такође, могућа је и апликација навођена магнетном резонанцом (до 3 Т). Детектор омогућује хируршку оријентацију, а такође и мерење у реалном времену удаљености рефлектора од коже са прецизношћу од 1 мм, што се читава на дисплеју конзоле (87, 88).

Негативне особине методе, укључивале би немогућност репозиције рефлектора, као и отежану детекцију ако је исти пласиран дубље од 6 цм у односу на главу сонде детектора (87, 88). Старије операционе лампе емитују инфрацрвено светло које може интерферирати са детекцијом радара (88).

1.3.4 Локализација хематома навођена ултразвуком

Након соге или вакум асистираних биопсија у ткиву дојке заостаје хематом који се може идентификовати под контролом ултразвука, чак и до 5 недеља након интервенције (90).

На дан операције потребно је урадити ултразвук и обележити маркером на кожи место непалпабилне лезије (67). Након инцизије на обележеном месту, уклања се део ткива дојке, а суфицијентност ресекционе хируршке маргине проверава се интраоперативно ултразвуком или мамографски (90, 91). Локализација хематома навођена ултразвуком не захтева никакве додатне процедуре и веома је јефтина (92). Недостатак представља то што неке мамографски виђене лезије нису видљиве на ултразвуку (90-92).

1.3.5 Локализација магнетном куглицом и магнетним контрастом

Употреба магнетног контраста новија је метода у локализацији окултних лезија дојке и упореда биопсија лимфног чвора стражара испилатералне аксиле представљена је у триалу **MagSNOLL** (93).

Двадесетчетири сата пре планираног оперативног лечења пацијенткиње су примиле ињекцију 0,5 милилитра магнетног контраста (27 mg/ml гвожђа) (*Endomagnetics, Inc., Cambridge, Уједињено краљевство*) интратуморски, а оловна куглица била је пласирана интратуморски.

За одређивање магнетизма користи се магнетометар (*SentiMAG, Endomagnetics, Inc., Austin, Сједињене Амричке државе*). Резултати су били задовољавајући, те се констатовало да се магнетни контраст може користити у индентификацији непалпабилних лезија дојке (67, 72, 93).

Употреба магнетног контраста састоји се у способности магнетизације гвоздене куглице, која се пласира у ткиво тумора преко игле и иста се може апликовати 30 дана пре планираног оперативног лечења, па чак и пре (93). То је нарочито корисно код пацијенткиња које примају неoadјувантну хемиотерапију из разлога што се на тај начин маркира примарни тумор или чак суспектан аксиларни лимфни чвор пре било каквог третмана, чиме се олакшава интраоперативна локализација лезије (67, 72, 93, 94).

Магнетна куглица се пласира навођена ултразвуком или мамографијом. Детектор пробе магнетише гвожђе у куглици и претвара га у магнет, што омогућава локализацију у реалном времену. Предности и мане сличне су *SAVI SCOUT* методи. Могућ је и преглед магнетном резонанцом након апликације магнетне куглице, али са многобројним артефактима на добијеним снимцима.

Приликом оперативног лечења морају се користити пластични или титанијумски инструменти како не би дошло до интерференције магнетне куглице са инструментима (93).

1.4 Методе интраоперативне потврде суфицијентности ресекционих хируршких маргина

Интраоперативно одређивање ресекционе хируршке маргине дефинише се као неинвазивна метода која се примењује на ексцидираном хируршком препарату или дефекту на телу насталом након ексцизије промене како би се донела одлука о евентуалној доресекцији ткива и ексцизији тумора у целости (95).

Поштедна операција дојке уз постоперативну радиотерапију постала је преферирани облик лечења пацијенткиња оболелих од карцинома дојке у стадијуму I и II (36, 46, 96, 97).

Многе студије доказале су да је проценат укупног преживљавања болесница оболелих од карцинома дојке индентичан након поштедних операција дојке као и након мастектомије (50, 51).

Питање које за сада остаје нерешено је: колико здравог ткива дојке око примарног тумора треба одстранити, како би се смањио ризик појаве локалних рецидива, уз оптималан козметски ефекат (98, 99)? Конфузија која постоји у погледу ширине хируршке ресекционе маргине довела је до широких варијација у проценту реексцизија ткива дојке због локалних рецидива или раст тумора која се креће од 6% до 49 % као и до примене екстремно великих ресекција (квалантектомија) (95, 99-101).

Употреба реексцизије и / или квадрантектомије доводи до повећања броја незадовољних пацијенткиња након извођења поштедних операција дојке. Не сме се запоставити ни траума пацијенткиње и њене породице због поновног оперативног лечења, повећања болничких трошкова због реоперације или секундарне онкопластичне процедуре како би се поправио козметски деформитет настао након опсежних операција дојке. Ова додатна оперативна процедура резултује и у одлагању примене адјувантне хемиотерапије (102, 103).

Оптимална ресекциона хируршка маргина варира међу ауторима и креће се у просеку од 0,1 до 10 мм, а највећи број сматра да је оптимална ресекциона хируршка маргина 2 мм (95, 101).

Посматрајући само ресекциону хируршку маргину као независан ризико фактор за настанак локалних рецидива сматрало би се да шира ресекциона хируршка маргина

минимизира настанак ипсилатералног локалног рецидива, чак и без постоперативне радиотерапије (95, 98, 101, 104). Међутим, негативна ресекциона хируршка маргина не значи облигатно одсуство резидуалног, нересецираног тумора, у дојци, који је толико мали да се може контролисати постоперативном радиотерапијом (105, 106).

Током времена примећено је да се локални рецидиви јављају чак и након мастектомија, што наводи на закључак да осим ресекционе хируршке маргине значајну улогу у контролни настанка локалних рецидива има и биологија тумора, постоперативна радиотерапија и системска медикаментозна терапија (107-109).

Познати предиктори позитивности ресекционе хируршке маргине након поштедне операције дојке су старост болеснице испод 40 година, микрокалцификације на мамографији, палпабилни, велики и мултицентрични тумори, присуство ДКИС-а или ЛКИС-а као и лимфоваскуларна и перинеурална инвазија тумора (110-112).

Данашњи став у терапији карцинома дојке је да је само мултидисциплинарно лечење адекватно и да оно смањује настанка локалних рецидива али и удаљених метастаза (21).

Значај биологије тумора јасно је доказана у студијама која је испитивале улогу двадесет и једног гена карцинома дојке (*Oncotype DX*[®]) у предикцији локалних и регионалних рецидива болести (41). Овај тест развијен је како би предвидела могућност настанка дисталних метастаза код ЕР + карцинома дојке без или са секундарним депозитима у регионалним лимфним чворовима, а које примају терапију Тамоксифеном (41).

Постоји и мишљење да отприлике 50% локалних рецидива уствари представља нове примарне туморе, а не локалне рецидиве у правом смислу, с обзиром да је примећено да ти тумори имају другачији хистолошки субтип и рецепторски статус, што наводи на закључак да је само половина горе наведеног броја локалних рецидива уствари прави локални рецидив (107, 109).

1.4.1 Интраоперативна патолошка обрада препарата (*ex tempore* анализа и цитолошка метода отиска)

Интраоперативна патохистолошка „*ex tempore*“ анализа ексцидираних хируршких препарата представља златни стандард у интраоперативном одређивању статуса ресекционе хируршке маргине, али има много негативних особина.

Сам транспорт ексцидираног хируршког препарата може бити веома отежан. Након поштедне операције дојке, препарат се може оштетити због компресије, уколико се ради радиографија истог, те тиме нарушити статус ресекционе хируршке маргине, с обзиром да њу обично чини масно ткиво. Уколико се ексцидирано ткиво фиксира у формалину, може доћи до стварања артефакта те отежане анализе препарата (113). Из тог разлога хирурзи често прибегавају доресекцији здравог ткива дојке око тумора. Анализа тог доресецираног ткива бољи је индикатор присуства резидуалне болести (114, 115). Техника укључује ресекцију танких слојева ткива свих шест маргина здравог ткива дојке око примарног тумора (горе, доле, медијално, латерално, напред и назад) који се шаљу на патолошку евалуацију. Негативна особина овог метода је та што се на тај начин повећава волумен ресецираног здравог ткива дојке и на тај начин отежава примарна хомологна реконструкција (95, 98, 99, 101).

Правилна оријентација ексцидираног хируршког препарата је од изузетног значаја. Маркирање страна може обавити хирург интраоперативно или накнадно патолог (116, 117). Обично се препарат маркира са два конца (кратак – горе, дугачак – латерално) или са различитим бојама свих страна препарата, што патологу значајно олакшава оријентацију. Примећено је, да је оријентација ексцидираног хируршког препарата прецизнија уколико маркирање страна обави хирург (позитивност ресекционе хируршке маргине смањила се са 46% на 23%, а проценат реексцизије ткива са 38% на 19%) (114, 116, 118). На тај начин патолог може верификовати инсуфицијентност ресекционе хируршке маргине са једне стране, након чега ће хирург доресецирати само ту маргину чиме ће се уклонити минималан део здравог ткива дојке око тумора (100, 105).

Улога „*ex tempore*“ анализе је недвосмислена у одређивању статуса лимфног чвора стражара како би се интраоперативно одредила проширеност тумора и планирање опсежности оперативног лечења (119-121).

Цитолошка метода отиска показала се као брза и поуздана метода у евалуацији различитих хируршких узорака, а нарочито у брзој интраоперативној дијагностици метастатске болести лимфних чворова и одређивању стадијума карцинома дојке (122). Ограниченост методе огледа се у томе што она само указује на присутност ћелија карцинома дојке на ресекционој хируршкој маргини, али не и о укупној ширини ресекционе хируршке маргине (122, 123).

Иако је сензитивност, специфичност и тачност ове методе висока она значајно продужава трајање операције, у просеку за 20 до 30 минута. То доводи до повећања трошкова лечења, смањења броја операција током једног дана, продужава време које болесник проведе под анестезијом и смањује продуктивно време хируршког тима док чека резултат патохистолошке анализе (95, 116, 118). „*Ex tempore*“ анализом губи се и део ткива ексцидираног хируршког препарата који је потребан за дефинитивну патохистолошку евалуацију (113). Метода је инсуфицијентна приликом одређивања ресекционе хируршке маргине у случајевима где је присутан ДКИС-у и инвазивног ЛКИС-у као и након примењене неoadјувантне хемиотерапије (113, 118).

1.4.2 Интраоперативни ултразвук

Интраоперативни ултразвук омогућава сигурно навођење оператора током извођења хируршке биопсије и може се користити за детекцију лезија које су видљиве ултразвуком.

Са тачношћу од преко 99,6% ултразвуком се може одредити величина ресекционе хируршке маргине од 2 мм, са само 4 % реоперација (95, 99, 118). Сензитивност ултразвука креће се у распону од 25 до 100%, а специфичност од 74 до 95% уколико се користи за детекцију непалпабилних лезија дојке (124).

Хирург током операције управља ултразвучном сондом и доноси одлуке о потреби доресекције ткива са минималним утицајем на дужину операције. Међутим, ултразвук има слабу сензитивност (25%) и позитивну предиктивну вредност (27%) када се користи на ексцидираном хируршком препарату (95, 118). Ултразвук има ограничену вредност код мултифокалних карцинома и микрокалцификација, које се најчешће презентују као ДКИС (124).

1.4.3 Дигитална мамографија препарата

Подаци из литературе указују да не постоји статистички значајна разлика између мобилне дигиталне радиографије и конвенционалне мамографије у броју доресекција ткива дојке, а након графије ресецираног хируршког препарата (125). Тиме се не нарушава оперативна процедура и штеди време с обзиром да се хируршки препарат обрађује у условима операционе сале.

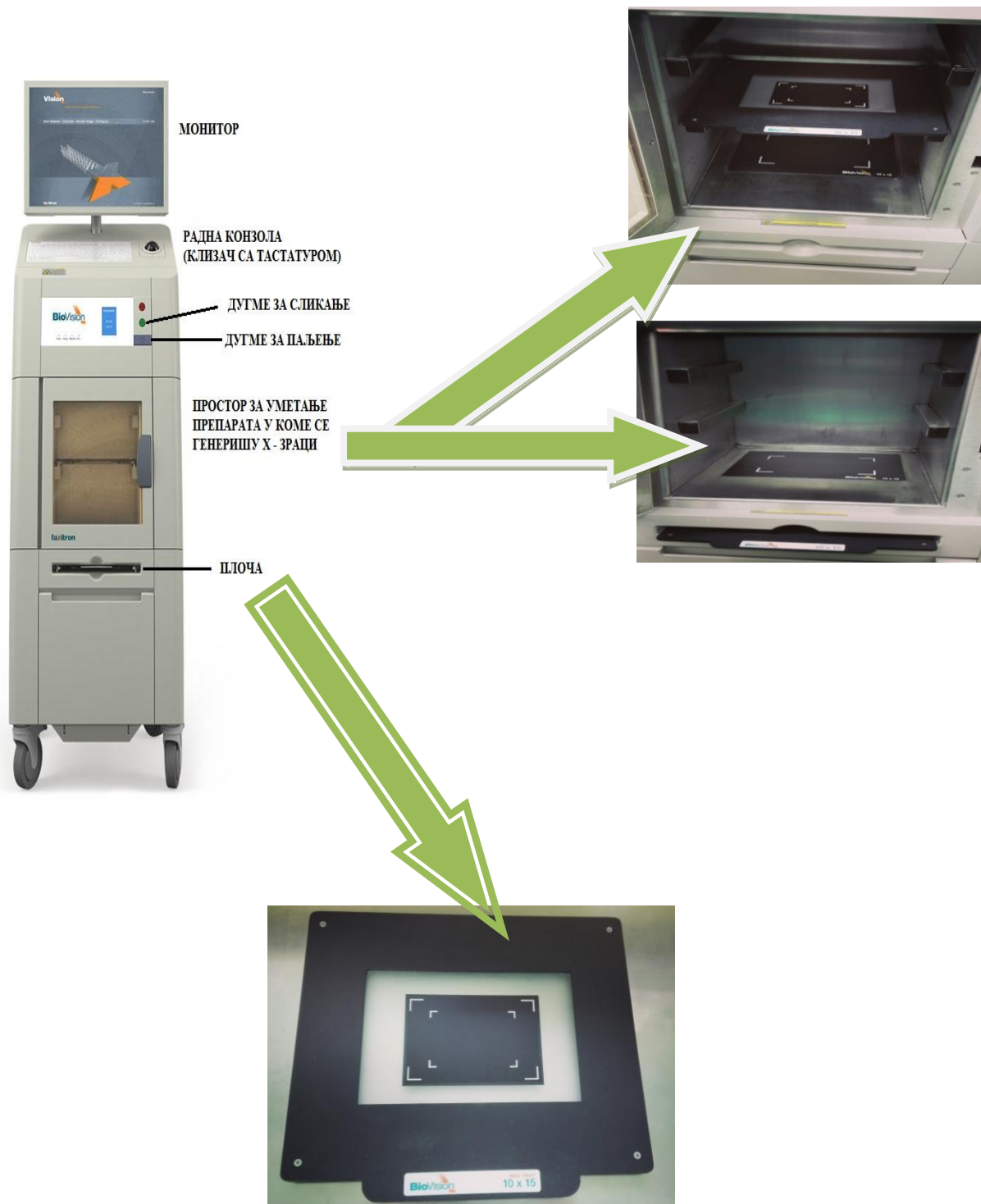
Апарат „**BioVision**®“ (*Faxitron Bioptics, LLC. Туксон, Аризона, Сједињене Америчке Државе*) омогућава имедијентну верификацију суфицијентности ресекционе хируршке маргине.

Путем ПАКС-а (енг - *picture archiving and communication system.*, добијени снимак директно се прослеђује радиологу, а хируршки препарат на одељење патологије. На тај начин добија се правовремена информација о успешности хируршке процедуре чиме се штеди време и минимизира стрес пацијенткиње због евентуалне нове операција (126). Апарат се изузетно лако користи и не захтева додатни тренинг. Такође, при правилној употреби истог није потребна додатна заштита корисника од могућег негативног утицаја X-зрака. Апарат се лако може поставити на пункт на коме је потребан с обзиром да је мобилан и релативно малих димензија.

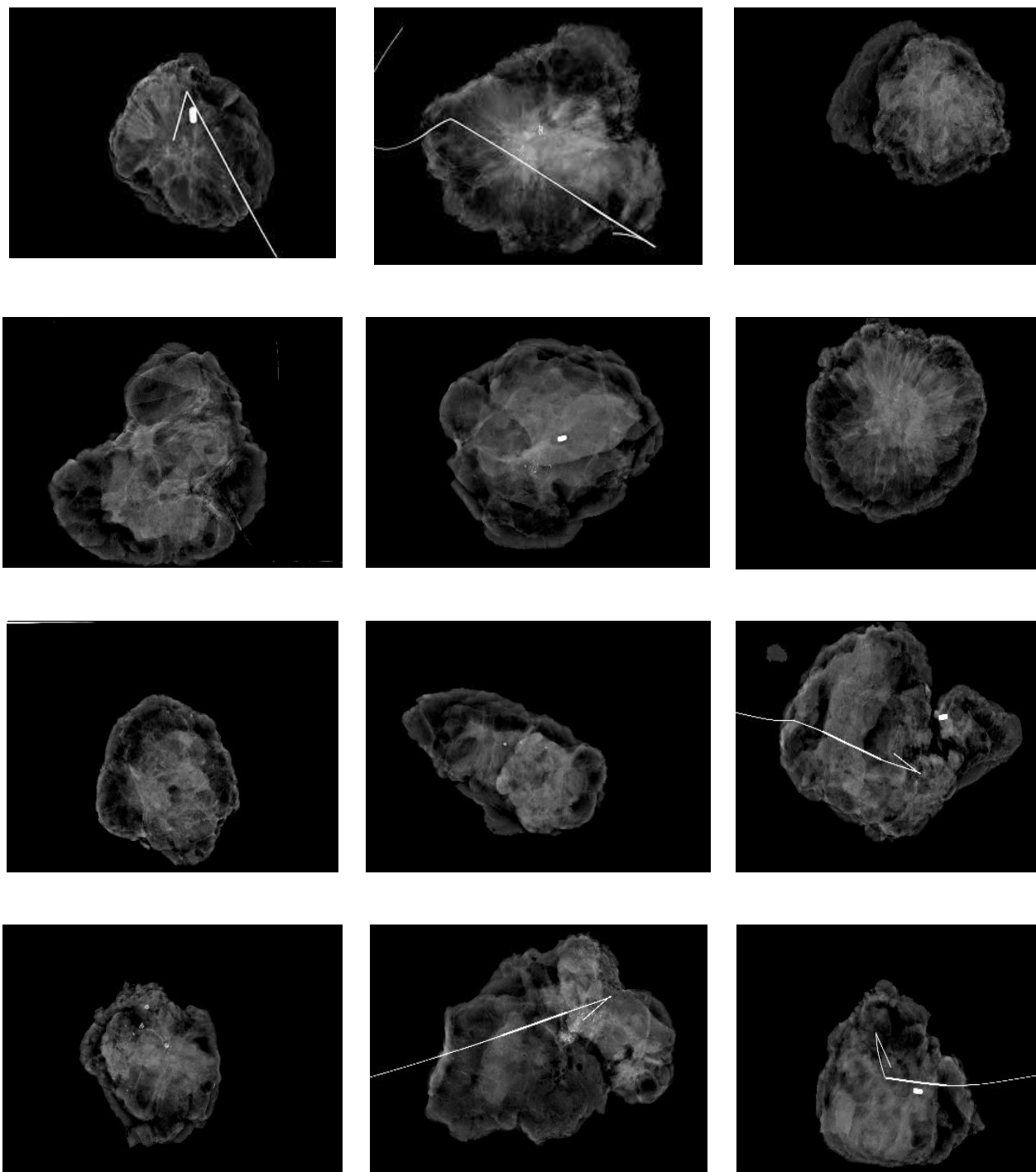
Сензитивност мобилне дигиталне радиографије је око 36%, а специфичност 71%, позитивна предиктивна вредност 50%, а негативна предиктивна вредност 84% (95, 98, 118).

Апарат за мобилну дигиталну радиографију омогућава хирургу да визуализује евентуалну ексцентричну позицију тумора у ексцидираном хируршком препарату и / или да идентификује клипс постављен на претходно изведеној вакум асистираној биопсији те донесе одлуку о евентуалној доресекцији здравог ткива дојке. Употребом мобилне дигиталне радиографије повећао се број комплетних ексцизија тумора дојке са 16% на 80,2% (127, 128). Мобилна дигитална радиографија је метода избора код постојања мултифокалних карцинома и микрокалцификација, као и након примене неoadјувантне хемиотерапије (127, 128).

Слика 11. Апарат за мобилну дигиталну радиографију (*BioVision*)



Слика 12. Снимци ексцидираних хируршких препарата на апарату за мобилну дигиталну радиографију



2 ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНА ХИПОТЕЗА

2.1 Циљеви истраживања

1. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у одређивању ширине негативне ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима при операцијама карцинома дојке употребом интраоперативне радиографије, патохистолошке „*ex tempore*“ анализе и дефинитивне патохистолошке парафинске анализе.
2. Утврдити постојање статистичке значајности, разлике између палпаторне интраоперативне процене ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима у односу на патохистолошку „*ex tempore*“ и дефинитивну патохистолошку парафинску анализу.
3. Утврдити да ли се статистички разликује број доресекција ткива дојке и поузданост палпаторне хируршке процене ширине ресекционе хируршке маргине између хирурга са различитим хируршким искуством, процењеним на основу броја изведених операција и година радног искуства.

2.2 Хипотезе од којих се у истраживању полази

1. Не постоји статистички значајна разлика у одређивању ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима употребом интраоперативне радиографије, патохистолошке „*ex tempore*“ анализе и патохистолошке парафинске (дефинитивне) анализе.
2. Не постоји статистички значајна разлика у палпаторној интраоперативној процени ширине ресекционе хируршке маргине изражена у милиметрима у односу на патохистолошку „*ex tempore*“ анализу и патохистолошку парафинску (дефинитивну) анализу.
3. Постоји статистички значајна разлика у броју доресекција ткива дојке, због позитивности ресекционе хируршке маргине и поузданости палпаторне хируршке процене ширине ресекционе хируршке маргине између хирурга са различитим хируршким искуством, процењеним на основу броја изведених операција и година радног искуства.

3. MATERIJAL I METOD RADA

3.1 Узорак

Истраживање је обухватило 150 болесница (100,00%) код којих је преоперативно дијагностикован карцином дојке - клинички, радиолошки и патохистолошки.

Минимум прегледа пре одлуке о игленој биопсији тумора дојке, ради патохистолошке верификације, био је урађен клинички преглед дојки од стране хирурга, као и радиолошке претраге (ултразвук дојки и мамографија).

Мандаторно код свих болесница након патохистолошке верификације малигнитета дојке био је одређен и рецепторски статус (ЕР, ПР, ХЕР-2) као и фактор пролиферације карциномских ћелија, протеин Ки-67 из материјала добијеног игленом биопсијом.

Све болеснице су пре одлуке о даљем диферентном онколошком лечењу обавиле преглед пред индикационим онколошком комисијом за туморе дојке Института за онкологију Војводине те је код њих 6 (4,00%) лечење започето неoadјувантном хемиотерапијом, а након тога оперативно, док је код осталих болесница лечење започето оперативно (144 (96,00%)).

Код 150 екстирпираних карцинома дојке урађена је процена ширине ресекционих хируршких маргина интраоперативно палпаторном методом, радиолошки (на апарату за мобилну дигиталну радиографију) и „*ex tempore*“ патохистолошком анализом.

Дефинитивна ширина, изражена у милиметрима, ресекционе хируршке маргине потврђена је патохистолошком парафинском анализом ексцидираног ткива дојке.

Преоперативно, ултразвучно и / или мамографски, утврђен лимфонодални статус ипсилатералне аксиле није имао утицаја на одабир узорка као ни примање неoadјувантне хемиотерапије.

У студију су укључене болеснице:

1. Које су потписале „информисани пристанак пацијента за укључивање у студију“, а након добијања свих релевантних података о студији.
2. Код код којих је било могуће урадити поштедну операцију дојке са или без дисекције ипсилатералне аксиле (адекватан однос тумор / дојка).

У студију нису укључене болеснице:

1. Које су одбиле да потпишу „информисани пристанак пацијента за укључивање у студију“, а након добијања свих релевантних података о студији.
2. Код код којих није било могуће урадити поштедну операцију дојке (негативан однос тумор / дојка)
3. Болеснице које су изричито захтевале извођење ампутационе хирургије дојке, а након добијања свих релевантних података о својој болести и могућим облицима хируршког / онколошког лечења.
4. Болеснице код којих је доступним радиолошким методама (ултразвук, компјутеризована томографија, магнетна резонанца) потврђена дисеминована малигна болест (метастазе).
5. Које су раније оперисане због карцинома ипсилатералне дојке

3.2 Дизајн истраживања

Истраживање је спроведено као ретроспективно - проспективна опсервациона студија на Клиници за оперативну онкологију (одељење хирургије) Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици у периоду од 01.11.2016. до 01.12.2019. године, у складу са правилима Хелсиншке декларације, одобрена од стране Етичког комитета института за онкологију Војводине као и Етичког комитета Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду.

Сваком испитанику је пре самог укључивања у испитивање детаљно објашњен циљ истраживања, облик оперативног лечења који ће бити примењен као и могуће интраоперативне и постоперативне компликације, као и сврха његовог учешћа у њему. Сагласност за учешће у студији болеснице су потврдиле својеручним потписом, а након прочитаног текста „**информисаног пристанка пацијента за укључивање у студију**“.

По пријему у болницу болесница је клинички прегледана од стране оператора те оперисана наредног дана.

Недељу дана након отпуста са болничког лечења била је заказивана прва постоперативна контрола, а по пристизању дефинитивног налаза патохистолошке анализе болеснице су биле упућене на онколошку комисију за туморе дојке ради индиковања даље диферентне онколошке терапије. По обављеној онколошкој комисији болеснице су радиле ултразвук абдомена и сцинтиграфију скелета, а дванаест месеци (или раније сходно клиничком налазу) након оперативног лечења контролни мамографски преглед.

Даље клиничке контроле од стране надлежног оператора биле су након једног, три, шест и дванаест месеци од момента извођења оперативног лечења. Средња вредност недеља праћења болесница постоперативно износила је 100,97 недеља (мин: 57,1; мах: 148,5). Сви испитаници (150, 100,00%) који су започели студију су је и завршили у предвиђеном временском интервалу од годину дана.

3.3 Методологија истраживања

Болеснице су хоспитализоване на одељење оперативне онкологије, Клинике за оперативну онкологију, Института за онкологију Војводине један дан пре предвиђеног оперативног лечења.

Након пријема, болесница је кроз разговор детаљно била упозната са својом болешћу, врстом и обимом оперативног лечења које ће се применити, очекиваним резултатима лечења, али и могућим како интраоперативним тако и раним и касним постоперативним компликацијама.

Болеснице су у потпуности биле упознате са сврхом истраживања и начином његовог извођења. Уколико би пристале да се њихови медицински подаци користе у истраживању, то су потврдиле својеручним потписом, а након прочитаног **„информисаног пристанка пацијента за укључивање у студију“**.

Након потписивања информисаног пристанка болесницама је дато да попуне **„Упитник за пацијенткиње које се припремају за операцију дојке“ (прилог 1.)**.

Након попуњавања упитника одговори болесница су прикупљени, нумерисани и статистички обрађени.

Након адекватне медикаментозне и психолошке преоперативне припреме, која је ординирана од стране надлежног специјалисте анестезиолога и клиничког психолога, болесница је била оперисана следећег дана по пријему у болницу.

Клиничким прегледом непалпабилни карциноми дојке били су преоперативно истог дана обележени од стране специјалисте радиолога. Обележавање је обављено под контролом ултразвука и / или мамографије бојом (маркером) на кожи у пројекцији тумора или жицом са удицом, која је пласирана од коже до центра туморске промене, док је пацијенткиња у лежећем положају (имитирајући положај пацијенткиње на операционом столу). Жица је била пласирана кроз минималну инцизију на кожи (која се обављала скалпелом) у локалној инфилтративној анестезији. Дужина жице која је коришћена кретала

се у распону од 10 – 15 цм, а ширина игле кроз коју је иста пласирана од 16 -21 Гауца (Г). Када се потврдило да је игла на одговарајућем месту, кроз исту је била пласирана жица са удицом, а њен положај проверавао се доступним радиолошким методама (ултразвук и / или мамографија). Део жице који је остао споља фиксирао се леукопластом за кожу дојке како би се стабилизовала и како не би дошло до миграције исте приликом транспорта пацијенткиње са одељења радиологије до одељења операционе сале.

Оперативно лечење састојало се од поштедне операције дојке (квадрантектомија или сегментектомија) са одређивањем лимфонодалног статуса ипсилатералне аксиле извођењем комплетне дисекције лимфних чворова аксиле или одређивањем лимфног чвора стражара.

Код болесница код којих преоперативно (ултразвучно и клиничким прегледом) није дијагностикована лимфаденомегалија ипсилатералне аксиле била је урађена биопсија лимфног чвора стражара. Док је код болесница код којих су преоперативно (радиолошким методама и клиничким прегледом) верификовани суспектно инфилтративно измењени лимфни чворови ипсилатералне аксиле одмах се приступило извођењу комплетне дисекције лимфних чворова аксиле.

У случају извођења биопсије лимфног чвора стражара болесницама је преоперативно у дојку апликован двојни контраст, а са стране на којој је дијагностикован инвазивни карцином дојке. Радиоактивни контраст (антимон сулфид наноколоид обележен технецијумом 1,56 мг/мл – *Институт за нуклеарне науке „Винча“*. *Лабораторија за радиоизотопе*. *Београд, Република Србија*) био је апликован најмање два сата преоперативно, а бојени контраст (Blu metilene® 1% – *S. A. L. F. S. p. A. Laboratorio farmacologico®* *Cenante Somo* – *Република Италија*) највише 30 минута пре започињања оперативног лечења. Оба контрастна средства била су апликована параареоларно субкутано у дојку у којој се налазио тумор.

Бојени контраст био је идентификован визуелно, а радиоактивни контраст употребом сонде гама пробе (Europrobe® 3.2, *Eurorad S. A. Екболсхеим, Република Француска*), подешене за детекцију антимон сулфида обележеног технецијумом.

У случају да се интраоперативном патохистолошком анализом „*ex tempore*“ потврдило одсуство секундарних депозита (метастаза) у лимфном чвору стражару, дисекција осталих лимфних чворова аксиле није се радила. У супротном била је изведена комплетна дисекција свих лимфних чворова аксиле.

Након пласирања инцизије на адекватном месту на кожи дојке, поштујући Лангеове линије коже, приступило се екстирпацији примарног тумора, а након тога и операцији у аксиле. У зависности од положаја тумора у дојци оперативно лечење изводило се из једног или два реза (један на дојци, а други у аксиле). Мандаторно у случају да се радила и биопсија лимфног чвора стражара, прво је била изведена биопсија лимфног чвора стражара, а након тога и екстирпација примарног тумора из дојке. То је рађено из разлога како не би дошло до контаминације лимфног чвора стражара туморским ћелијама те добијања лажно позитивних резултата.

Суфицијентност ресекционе хируршке маргине интраоперативно проверавала се палпаторном методом сво време током оперативног лечења, али и након екстирпације хирушког препарата.

У случају да је непалпабилан тумор преоперативно обележен жицом уклоњено је ткиво дојке око жице, а уз помоћ преоперативно начињених радиолошких снимака (мамографија и / или ултразвук) који су служили да додатно наводе хирурга при оперативном лечењу.

Након екстирпације тумора и палпаторне провере ресекционе хируршке маргине, екстирпирани препарат сликао се на апарату за мобилну дигиталну радиографију (BioVision® - *Faxitron Bioptics, LLC. Туксон, Аризона, Сједињене Америчке Државе*), а снимак (радиограм) се у реалном времену детаљно анализирао од стране хирурга и радиолога у директној комуникацији преко интерфона (*слика 11, 12, прилог 2, 3, 4*).

Анализа се састојала од оцене квалитета снимка (добар, осредњи и лош) и радиолошке процене ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима (*слика 12, прилог 3, 4*). Оцена квалитета снимка односила се првенствено на могућност прецизног идентификовања лезије.

Ресекциону хируршку маргину и квалитет снимка истовремено је одређивао и анализирао хирург са већим - преко 15 операција на дојци месечно и преко 5 година радног искуства (**Хирург 2**) и мањим - испод 15 операција на дојци месечно и испод 5 година радног искуства (**Хирург 1**) у хирургији карцинома дојке.

Након уноса основних података о болеснику (име и презиме, датум рођења и индентификациони (пријемни) број болесника) приступало се раду на апарату за мобилну дигиталну радиографију „**БиоВисион**“.

По екстирпацији примарног тумора дојке, хируршки препарат постављао се на плочу која је саставни део апарата. Преко плоче постављао се материјал који не пропушта ткивне течности (најчешће најлон), а на њега се постављао екстирпирани хируршки препарат (**прилог 2**). Након тога плоча се враћала у простор за сликање и продукцију X-зрака који је положен испод радне конзоле и монитора апарата (**слика 11**).

Битно је било правилно оријентисати препарат на плочи што се радило концем различите дужине (горњи пол – кратак конач, латерални пол – дугачак конач) чиме се значајно олакшало патологу при одредиђивању која страна препарата има инсуфицијентну ресекциону хируршку маргину и коју би требало додатно доресецирати, а након урађене „*ex tempore*“ анализе. Такође, по добијању снимка, а након хируршко радиолошке конфронтације лакше се доносила одлука који део шупљине након екстирпације препарата треба доресецирати, с обзиром да је препарат обележен (**прилог 3**).

Након затварања врата простора намењеног за сликање, снимак се начини простим притиском на дугме које је јасно обележено са предње стране апарата. С обзиром да је апарат повезан преко ЛАН везе (енг. *local area network*) са интерним информационалним системом (Virpis21, *SRC Infonet doo. Крањ, Република Словенија*) слика се у дигиталном облику путем ПАКС-а преносила до радиолога који је у реалном времену видео, анализирао и продискутовао са хирургом.

Осим опције једноставног сликања одстрањеног хируршког препарата софтвер који је интегрисан у апарату омогућавао је увећање слике и до 20 пута, а без губитка

резољуције, промену контраста, као и мерење удаљености сенке тумора од ивице ресекције у милиметрима (енг –*Accurate Image Measurements Automatic Exposure Control (AEC)*).

Радиолошка процена ширине ресекционе хируршке маргине вршила се директним софтверским мерењем удаљености сенке тумора од ивице екстирпираниог ткива дојке у милиметрима на апарату за мобилну дигиталну радиографију у операционој сали као и од стране радиолога (који је на својој радној јединици) коме је слика директно послата путем ПАКС-а (*прилог 4.*).

Након хируршко / радиолошке евалуације екстирпираниог хируршког препарата исти је био прослеђен на одељење патологије ради патохистолошке „*ex tempore*“ анализе. Време утрошено на патохистолошку „*ex tempore*“ анализу мерило се у минутима од момента слања препарата на одељење патологије па до момента јављања резултата патохистолошке анализе.

У случају инсуфицијентности радиолошке и / или патолошке ресекционе хируршке маргине (ткиво тумора налази се на самој ресекционој хируршкој маргини) урадила се доресекција ткива дојке у истом оперативном акту, а са стране која је инсуфицијентна. Препарат доресецираниог ткива дојке био је послат на патохистолошку парафинску анализу уз обележавање концем стране препарата која је ближа тумору.

Након екстирпације препарата и палпаторне, радиолошке и патохистолошке провере статуса ресекционе хируршке маргине оперативна рана или ране испране су раствором хидрогена, а након тога и физиолошким раствором. Лежиште тумора обележено је са четири титанијумска клипса који служе да наводе радиотерапеута при одређивању и апликовању постоперативне радиотерапије.

Дефект у ткиву дојке настао након екстирпације реконструисан је примарно хомологним ткивом употребом ресорптивног конца. Рана (или ране у случају да је операција изведена из две инцизије – над тумором у дојци и у аксили) је мандаторно била дренирана са два или једним дренажом промера од 16 Г до 21 Г. Инцизионе ране затваране су различитим врстама конца у зависности од преференција оператора.

По завршетку оперативног лечења пацијенткиња је премештена са одељења операционе сале на хируршко одељење. Након оперативног лечења болесница је била прегледана од стране надлежног оператора у току постоперативне визите.

Постоперативно примењивана је адекватна аналгетска медикаментозна терапија као и физикална терапија како би се спречио настанак лимфедема руке (након изведене комплетне дисекције аксиларних лимфних чворова).

Болеснице су остајале постоперативно у болници од 2 до 8 дана у зависности од обима изведеног оперативног лечења и количине створеног серома у дренажи. По дану отпуста код свих болесница одстрањен је дренаж.

По пристизању налаза дефинитивне патохистолошке анализе болесница је упућена на преглед пред онколошку комисију ради ординирања адекватне онколошке терапије. По обављеном прегледу свим болесницама је урађена сцинтиграфија скелета и ултразвук абдомена.

Даље клиничке контроле од стране надлежног оператора биле су заказиване након једног, три, шест и дванаест месеци од момента извођења оперативног лечења, колико је и трајало студијско праћење болесница. При свакој контроли праћен је клинички преглед дојки, те сходно налазу тражен контролни ултразвук дојки.

Годину дана након операције код свих болесница урађена је мамографија или раније сходно клиничком налазу.

3.4 Статистичка обрада података и презентација резултата

Након спроведеног истраживања извршена је категоризација и систематизација података и формирана одговарајућа база података у програму Excel (Microsoft Corporation, *Редмонд, Вашингтон, Сједињене Амричке државе*).

Анализа прикупљених података спроведена је одговарајућим параметарским и непараметарским статистичким методама у зависности од типа варијабли.

Од основних дескриптивних статистичких параметара коришћене су стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процену добијених података: апсолутни бројеви, релативни бројеви, аритметичка средина (\bar{X}), стандардна девијација (СД), медијана и опсег вредности.

Од метода непараметарске статистике коришћен је биномни тест за поређење броја добрих и осредње квалитетних снимака, добијених након графичке ексцидираног хируршког препарата на апарату за мобилну дигиталну радиографију, међу хирурзима и радиологом.

Вилкоксонов тест коришћен је за поређење средњих вредности два зависна узорка, то јест, ширине ресекционе хируршке маргине мерене апаратом за мобилну дигиталну радиографију, „*ex tempore*“ и дефинитивне патохистолошке анализе.

Разлика пропорција у смислу потребе за доресекцијом ткива дојке након евалуације ресекционе хируршке маргине на апарату за мобилну дигиталну радиографију и након „*ex tempore*“ патохистолошке анализе испитивана је Фишеровим тестом.

Приказане су и шансе изостанка доресекције ткива дојке као и однос шанси доресекције између апарата за мобилну дигиталну радиографију и „*ex tempore*“ патохистолошке анализе.

Сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност одређиване су за апарат за мобилну дигиталну радиографију.

Сва тестирања спроведена су на нивоу статистичке значајности $p = 0,05$.

Резултати су приказани текстуално, табеларно и графички.

За обраду текста коришћен је компјутерски програм Microsoft Word verzija 2010 (*Microsoft Corporation, Редмонд, Вашингтон, Сједињене Амричке државе*).

Комплетна статистичка анализа урађена је применом статистичког софтвера IBM SPSS 25 Statistics (*MedCalc Software, Мариакерке, Краљевина Белгија*), док је за графички приказ резултата коришћен софвер Exel (*Microsoft Corporation, Редмонд, Вашингтон, Сједињене Амричке државе*).

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Социолошко демографске карактеристике болесница и фактори ризика за настанак карцинома дојке

Табела 9. Социолошко демографске карактеристике болесница

		Број (процент %)
Старост пацијенткиња (година)	30-39	1 (0,67)
	40-49	21 (14,00)
	50-59	43 (28,67)
	60-69	59 (39,33)
	70-79	25 (16,67)
	80-89	1 (0,67)
Степен образовања	Без завршене основне школе	5 (3,33)
	Основна школа	25 (16,67)
	Средња школа	97 (64,67)
	Високо образовање	23 (15,33)
Брачни статус	Самица	18 (12,00)
	Удата	97 (64,67)
	Ванбрачна заједница	12 (8,00)
	Удовица	15 (10,00)
	Растављена	8 (5,33)

Средња вредност година живота болесница износила је 60,31 (најмлађа је имала 37, а најстарија 84). Највећи број болесница припадао је старијој животној доби (преко 60 година) 85 (56,67%), док је њих 65 (43,33%) припадало средњој животној доби.

Са завршеним средњим образовањем било је 97 (64,67%) док је високо образовање имало 23 (15,33%) болеснице. Већина болесница живела је у брачној или складној ванбрачној заједници 109 (72,67%).

Прву менструацију болеснице су добијале између 10 и 16 године старости, са средњом вредношћу година старости од 12,8. Укупно 118 (78,67%) болесница било је у менопаузи, а средња вредност година када су ушле у менопаузу износио је 48,99 (мин: 41 – макс: 60).

Укупно 27 (18,00%) болесница било је без пратећих хроничних болести и припадало је АСА 1 класификацији, 113 (75,33%) имало је умерено изражену системску болест (АСА 2), а само њих 10 (6,67%) имало је тешку системску болест која је адекватно, преоперативно, регулисана медикаментозно (АСА 3).

Велика већина пацијенткиња самостално је напипала тумефакт у дојци 102 (68,00%) те се након тога јавила на преглед. Код 38 (25,33%) тумефакт је откривен приликом рутинске годишње ултразвучне / мамографске контроле, а код само њих 13 (8,67%) откривен је приликом организованог скрининг програма.

Од момента постављања иницијалне сумње да пацијенткиња болује од карцинома дојке па до његове патохистолошке верификације *core* биопсијом болесница је била у просеку на 2,1 прегледу (минимално 1, а максимално 6) – укључујући лекаре свих специјалности на примарном, секундарном и терцијарном нивоу.

У просеку од постављања иницијалне сумње па то дефинитивне патохистолошке верификације карцинома дојке протекло је 3,1 недеља.

Табела 10. Фактори ризика за настанак карцинома дојке

Фактор	Параметар	Број (процент %)
Индекс телесне масе	$\geq 19,1$	3 (2,00)
	19,1-25,8	121 (80,67)
	$\leq 27,4$	26 (17,33)
Алкохол	Да	13 (8,67)
	Не	137 (91,33)
Цигарете	Да	43 (28,67)
	Не	107 (71,33)
Зрачење грудног коша	Да	2 (1,33)
	Не	148 (98,67)
Хормонска контрацепција	Да	27 (18,00)
	Не	123 (82,00)
Трудноћа	Да	145 (96,67)
	Не	5 (3,33)
Дојење	Да	127 (84,67)
	Не	23 (15,33)
Позитивна породична анамнеза	Да	43 (28,67)
	Не	107 (71,33)

Од познатих променљивих ризико фактора за настанак карцинома дојке 26 (17,33%) болесница имало је прекомерну телесну масу, 13 (8,67%) је конзумирало више од једне чаше жестоког алкохолна пића на дан, 43 (28,67%) је конзумирало цигарете, 2 (1,33%) болеснице имале су зрачење грудног коша због неке друге болести у млађем животном добу, а хормонску контрацепцију користило је 27 (18,00%) болесница.

Позитивну породичну анамнезу на карцином дојке имало је 43 (28,67%), док се код 107 (71,33%) болесница јавио спорадични карцином дојке.

Укупно 145 (96,67%) пацијенткиња било је у другом стању, а од тог броја њих 127 (84,67%) дојило је децу у просеку 8,61 месеци (минимално 1, максимално 15). Средња вредност броја трудноћа износила је 2,57 (минимално 0, максимално 8), а броја деце 1,98 (минимално 0, максимално 4).

4.2 Методе преоперативне локализације, патохистолошке верификације и положај тумора у дојци

Табела 11. Преоперативна локализација тумора и методе патохистолошке верификације малигнитета

		Број (процент %)
Преоперативна локализација	Да	52 (34,67)
	Не	98 (65,33)
Метода преоперативне локализације	Ултразвук	39 (75,00)
	Мамографија	13 (25,00)
Маркација тумора	Маркер на кожи	42 (80,77)
	Хоок	10 (19,23)
Тип биопсије	Core биопсија	127 (84,67)
	Вакум асистирана биопсија	23 (15,33)

Преоперативна локализација клинички непалпабилних тумора у дојци урађена је код 52 (34,67%) пацијенткиње и то најчешће коришћењем ултразвука (39 (75,00%) и након тога маркацијом његове локације маркером на кожи дојке (42 (80,77%).

Локализација тумора иглом са удицом рађена је код 10 (19,23%) болесница.

За патохистолошку верификацију малигнитета коришћена је *core* биопсија код 127 (84,67%), а вакум асистирана биопсија код 23 (15,33%) болеснице и то најчешће за патохистолошку верификацију радиолошки суспектних микрокалцификата.

Табела 12. Положај тумора у дојци

		Број (процент %)
Дојка	Лева	67 (44,67)
	Десна	83 (55,33)
Квадрант	ГЛК	78 (52,00)
	ГМК	34 (22,67)
	ДЛК	18 (12,00)
	ДМК	13 (8,67)
	Централни	7 (4,67)
<p>Легенда: ГЛК – горње латерални квадрант; ГМК – горње медијални квадрант; ДЛК – доње латерални квадрант; ДМК – доње медијални квадрант</p>		

Карцином дојке у узорку чешће је био локализован у десној дојци и то код 83 (55,33%) болеснице и у горње латералном квадранту (78 (52,00%)).

4.3 Особине тумора

Табела 13. Раст, тип и хормонски статус тумора

		Број (процент %)
Раст тумора	Солитаран	64 (42,67)
	Мултифокалан	14 (9,33)
	Солитаран са околним ин ситу карциномом	72 (48,00)
Хистолошки тип	Дуктални карцином	112 (74,67)
	Лобуларни карцином	18 (12,00)
	Дуктални ин ситу карцином	12 (8,00)
	Муцинозни	2 (1,33)
	Мешовити	5 (3,33)
	Папиларни	1 (0,67)
Хормонски статус	ЕР +, ПР +, ХЕР2 -	116 (77,33)
	ЕР-, ПР -, ХЕР2 +	4 (2,67)
	ЕР +, ПР+, ХЕР2 +	21 (14,00)
	ЕР -, ПР -, ХЕР2 -	9 (6)

Код 64 (42,67%) пацијенткиње тумор је показивао солитаран раст, док је код 72 (48,00%) осим солитарне компоненте имао и огњишта околног ин ситу карцинома у околини примарног тумора.

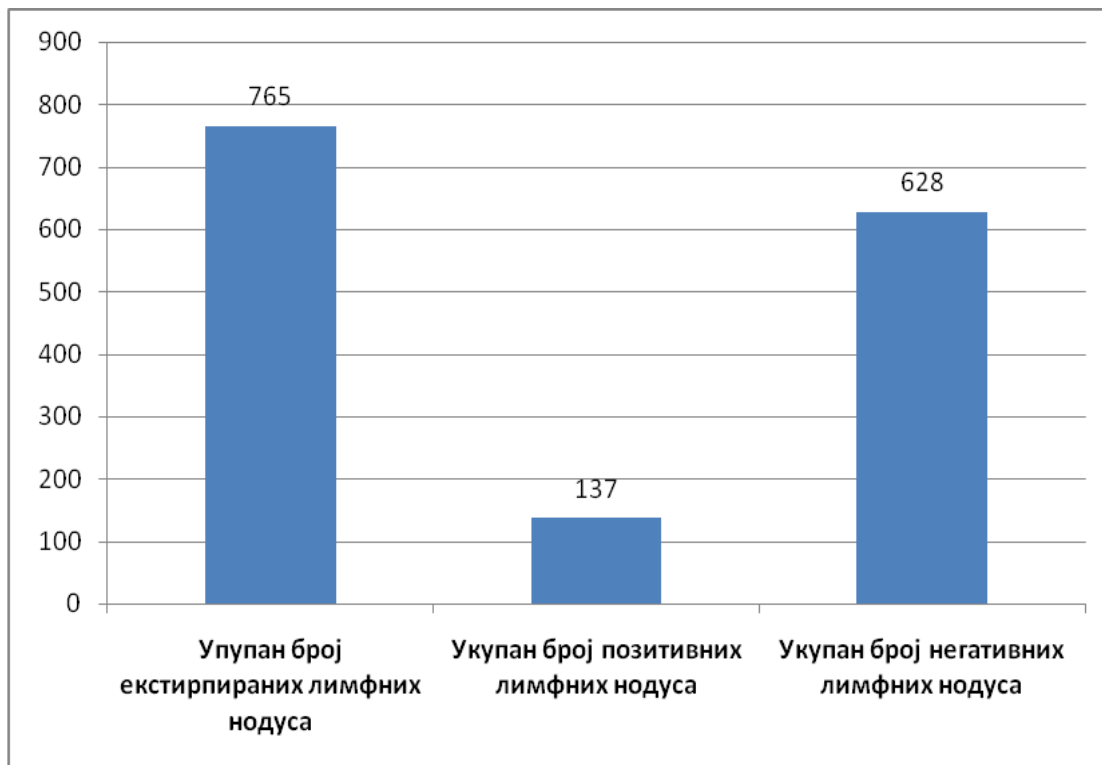
Мултифокални тумори (локализовани у истом квадранту дојке) идентификовани су код 14 (9,33%) болесница.

Најчесталији хистолошки тип карцинома био је дуктални инвазивни карцином дојке (112 (74,67%)), а код 18 (12,00%) пацијенткиња идентификован је лобуларни карцином дојке. Остали хистолошки типови карцинома дојке јавили су се код 8 (5,33%) болесница.

Луминал А и луминал Б подтип карцинома дојке идентификован је код 137 (91,33%), а трипл негативан тумор код 9 (6,00%) болесница.

Тумори који су показивали оверекспресију ХЕР 2 рецептора идентификовани су код 4 (2,67%) болеснице.

Графикон 1. Статус лимфних чворова аксиле



Укупно је екстирпирано 765 (100,00%) лимфних чворова ипсилатералне пазушне јаме (са стране у којој се налази и примарни тумор), у којима је код 137 (17,91%) пронађена микро или макро метастаза, док у 628 (82,10%) није.

Просечан број екстирпираних лимфних чворова био је 5,1 од којих просечан број негативних 4,19, а број позитивних лимфних чворова 0,91.

Табела 14 . ТНМ класификација и хистолошки градус тумора

	Број (процент %)
Тис	12 (8,00)
Т1а	7 (4,67)
Т1б	20 (13,33)
Т1ц	69 (46,00)
Т2	42 (28,00)
Н0	110 (73,33)
Н1	40 (26,67)
М	0 (0,00)
Г1	42 (28,00)
Г2	79 (52,67)
Г3	29 (19,33)

Карцином ин ситу идентификован је код 12 (8,00%) болесница. Т1ц групи према ТНМ класификацији тумора дојке припадало је 69 (46,00%), а Т2 групи 42 (28,00%) екстирпирана тумора.

Средња вредност димензије тумора износила је 17,29 милиметара (мин: 0,6; мах: 45).

Секундарне депозите у лимфним чворовима ипсилатералне аксиле имало је 40 (26,67%) болесница. Све болеснице су биле без верификованих удаљених метастаза, доступним радиолошким претрагама, у моменту оперативног лечења.

Хистолошки градус тумора Г1 имало је 42 (28,00%), а Г2 79 (52,67%) болесница.

Табела 15. Прогностички стадијуми карцинома дојке

	Број (процент %)
Стадијум 0	10 (6,67)
Стадијум IA	78 (52,00)
Стадијум IB	1 (0,67)
Стадијум IIA	46 (30,67)
Стадијум IIB	5 (3,33)
Стадијум IIIA	8 (5,33)
Стадијум IIIB	0 (0,00)
Стадијум IIIC	2 (1,33)

У прогностичком стадијуму 0 било је 10 (6,67%), стадијуму IA 78 (52,00%), а у стадијуму IIA 46 (30,67 %) болесница.

У моменту оперативног лечења две болеснице (1,33%) биле су у стадијуму IIIC.

4.4 Облици оперативног лечења дојке и аксиле

Табела 16. Облици оперативног лечења дојке и аксиле

		Број (процент %)
Операције дојке	Квадрантектомија	85 (56,67)
	Сегментектомија	63 (42,00)
	Лампектомија	2 (1,33)
Операције аксиле	Није рађена	9 (6,00)
	Биопсија лимфног чвора стражара	119 (79,33)
	Комплетна дисекција аксиларних лимфних чворова	22 (14,67)

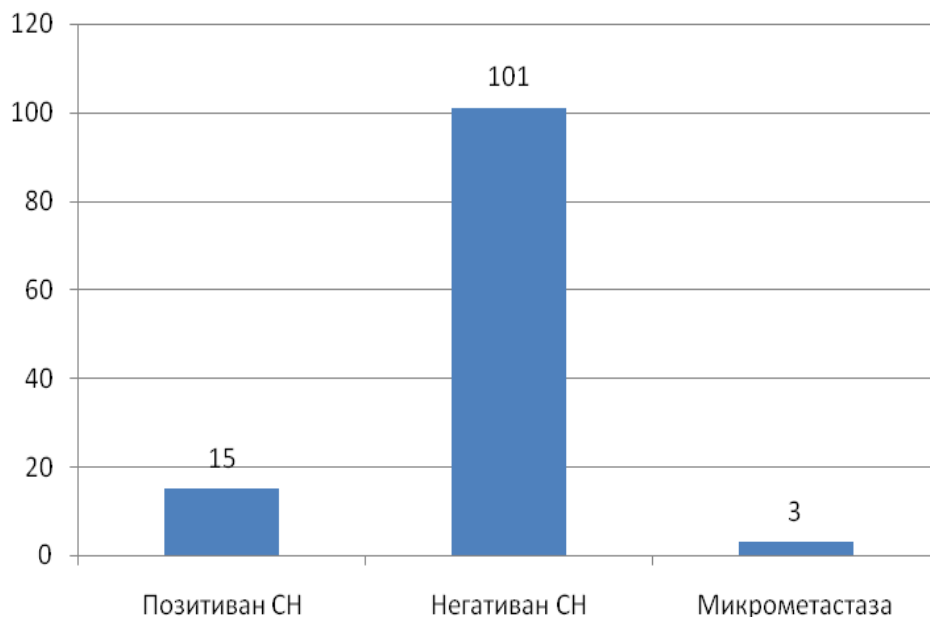
Највећи број операција дојке, окарактерисан је од стране оператора као квадрантектомија (85 (56,67)).

Мање опсежне поштедне операције дојке (сегментектомија и лампектомија) урађене су код 65 (43,33%) болесница.

Код већине болесница, 119 (79,33), урађена је биопсија лимфног чвора стражара ипсилатералне аксиле.

У случају преоперативне патохистолошке верификације ин ситу карцинома, при чему је поље микрокалцификата било мање од 2 цм, лимфнодални статус ипсилатералне аксиле није одређиван код 9 (6,00%) болесница.

Графикон 2. Статус лимфног чвора стражара

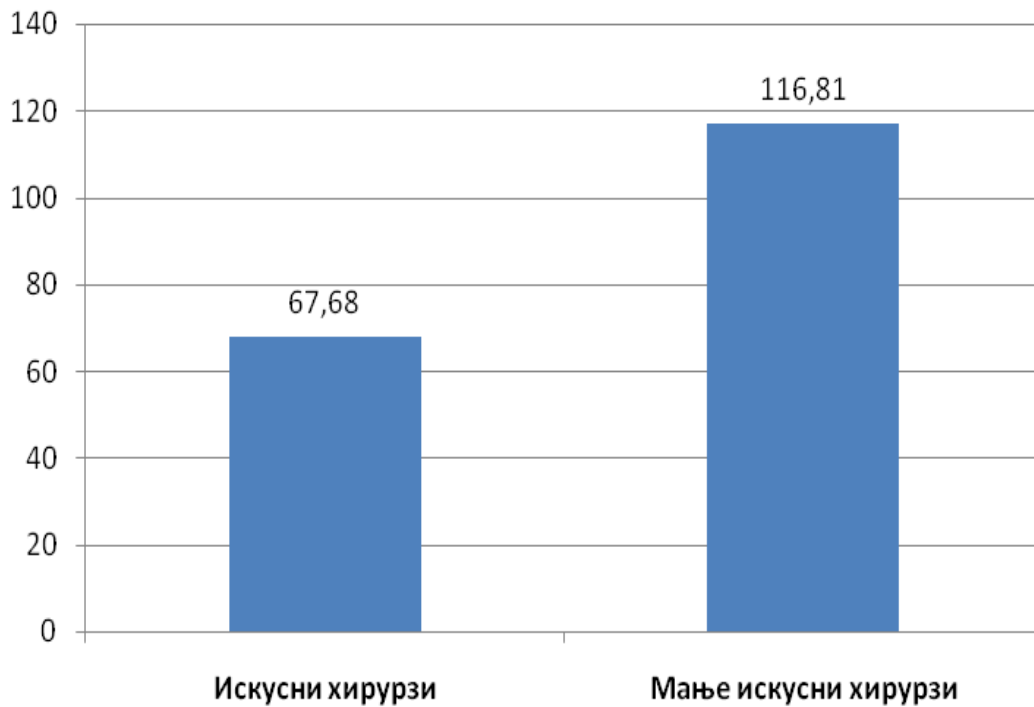


Од укупно урађено 119 биопсија лимфног чвора стражара, макрометастазе пронађене су код 15 (12,61%) болесница те је код њих урађена и комплетна дисекција аксиларних лимфних чворова.

Секундарни депозити у лимфном чвору стражару нису пронађени код 101 (84,87%), а микрометастазе су идентификоване код 3 (2,51%) болеснице. У случају негативности лимфног чвора стражара и проналаска микрометастаза комплетна дисекција осталих лимфних чворова није рађена.

Просечно време трајања оперативног лечења износило је 70 (мин: 30; мах: 160) минута.

Просечно време чекања на одговор патолога након патохистолошке „*ex tempore*“ анализе трајало је 17,93 (мин: 10; мах: 35) минута, укључујући налаз статуса ресекционих хируршких маргина и статуса лимфног чвора стражара (уколико је рађен).

Графикон 3. Средња вредност запремине ресецираног ткива дојке

Средња вредност запремине ресецираног ткива дојке искуснијих хирурга износила је 67,68 цм², а мање искусних хирурга 116,81 цм² (p=0,000*).

Средња вредност запремине ресецираног ткива дојке износила је 88,36 цм² (мин: 0,11; мах: 462).

4.5 Анализа рада апарата за мобилну дигиталну радиографију

Табела 17. Оцена квалитета добијеног снимка на апарату за мобилну дигиталну радиографију

	Добар	Осредњи	Лош	р
Хирург 1	139	11	0	0,039*
Хирург 2	144	6	0	
Хирург 2	144	6	0	0,146
Радиолог	147	3	0	
Хирург 1	139	11	0	0,000*
Радиолог	147	3	0	

Легенда: Хирург 1 – хирург са мањим искуством у операцијама карцинома дојке;
Хирург 2 - хирург са већим искуством у операцијама карцинома дојке.

Хирург са већим искуством у хирургији карцинома дојке оценио је квалитет добијених радиограма као добар у 144, а као осредњи у 6 случајева. Хирург са мањим искуством у хирургији карцинома дојке оценио је радиограме као добре у 139, а као осредње у 11 случајева. Искуснији хирург имао је статистички значајно мањи број оцењених снимка осредњег квалитета од мање искусног хирурга ($p=0,039$).

Нема статистички значајне разлике у оцени квалитета радиограма између искуснијег хирурга и радиолога ($p=0,146$).

Радиолог има статистички значајно мањи број оцењених снимака осредњег квалитета од мање искусног хирурга ($p=0,000$).

Табела 18. Статус ресекционе хируршке маргине мерене на апарату за мобилну дигиталну радиографију

Ресекциона хируршка маргина (мм)				
	M	SD	Z	p
Хирург 2	2,821	3,3423	-3,297	0,001*
Хирург 1	3,140	3,8704		
Хирург 2	2,821	3,3423	-0,577	0,564
Радиолог	2,793	3,3359		
Хирург 1	3,140	3,8704	-2,939	0,003*
Радиолог	2,793	3,3359		

Легенда: Хирург 1 – хирург са мањим искуством у операцијама карцинома дојке;
Хирург 2 - хирург са већим искуством у операцијама карцинома дојке.

Просечна ширина ресекционе хируршке маргине мерена на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране искуснијег хирурга износила је 2,82 мм са одступањем од 3,34 мм, док је код мање искусног хирурга просечна ширина ресекционе хируршке маргине мерена истим инструментом била 3,14 мм са одступањем од 3,87 мм.

На основу резултата Вилкоксоновог теста закључује се да постоји статистички значајна разлика ($Z = -3,297$; $p = 0,001$), тј. да је ширина ресекционе хируршке маргине код мање искусног хирурга значајно већа него код искуснијег хирурга у хирургији карцинома дојке.

Просечна ширина ресекционе хируршке маргине мерена апаратом за мобилну дигиталну радиографију од стране радиолога износила је 2,79 мм са одступањем од 3,33 мм и нижа је од просека код хирурга са већим искуством за 0,028 мм.

Нема статистички значајне разлике поредећи вредности ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима добијене од стране радиолога и хирурга са већим искуством у хирургији карцинома дојке ($Z = -0,577$; $p = 0,564$).

Просечна ширина ресекционе хируршке маргине мерена апаратом за мобилну дигиталну радиографију статистици је значајно виша код хирурга са мањим искуством у односу на радиолога ($Z = -2,939$; $p = 0,003$).

Табела 19. Поређење ширине ресекционе хируршке маргине мерене на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране оба хирурга и радиолога у односу на патохистолошку „*ex tempore*“ анализу

Маргина (мм)				
	M	SD	Z	p
Хирург 1	3,140	3,8704	-2,514	0,012*
<i>ex tempore</i>	2,843	3,3359		
Хирург 2	2,821	3,3423	-0,021	0,983
<i>ex tempore</i>	2,843	3,3359		
Радиолог	2,793	3,3359	-1,128	0,259
<i>ex tempore</i>	2,843	3,3359		

Легенда: Хирург 1 – хирург са мањим искуством у операцијама карцинома дојке;
Хирург 2 - хирург са већим искуством у операцијама карцинома дојке.

Просечна ширина хируршке ресекционе маргине мерене током патохистолошке *ex tempore* анализе износила је 2,84 мм са одступањем од 3,33 мм.

Она је статистички значајно нижа од просечне ширине хируршке ресекционе маргине изражене у милиметрима мерене апаратом за мобилну дигиталну радиографију од стране мање искусног хирурга ($Z = -2,514$; $p = 0,012$).

Нема статистички значајне разлике у просечној ширини ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима мерене током патохистолошке *ex tempore* анализе и на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране искусног хирурга ($Z = -0,021$; $p = 0,983$) као ни од стране радиолога ($Z = -1,128$; $p = 0,259$).

Табела 20. Поређење ширине ресекционе хируршке маргине мерене на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране оба хирурга и радиолога у односу на патохистолошку парафинску (дефинитивну) анализу

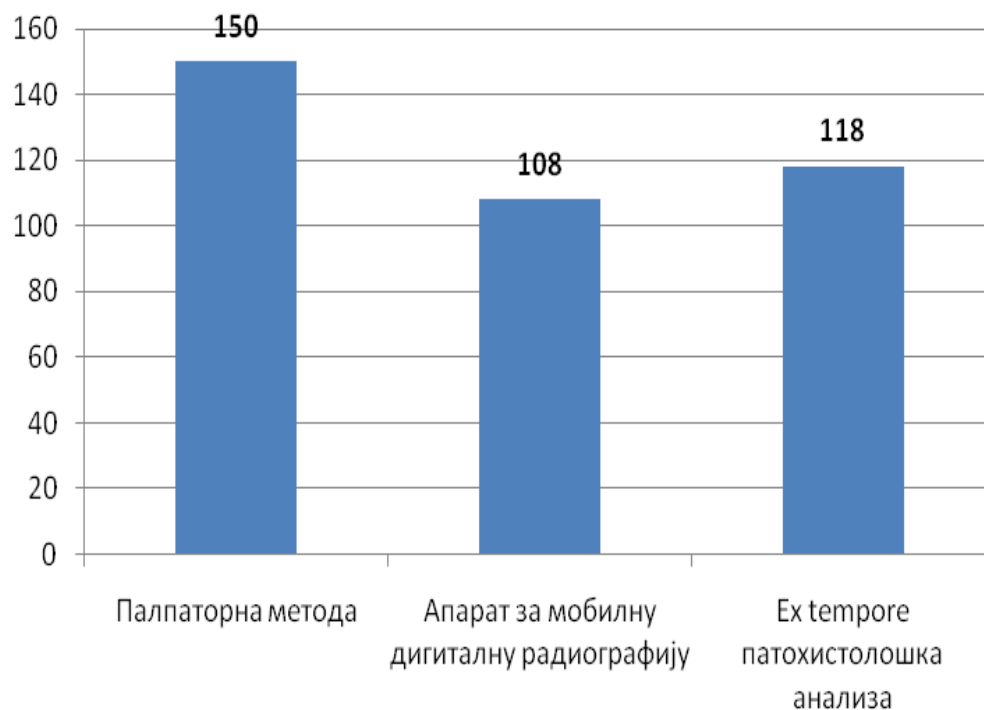
Маргина (мм)				
	M	SD	Z	p
Хирург 1	3,140	3,8704	-1,065	0,287
Патохистолошка (дефинитивна) анализа	2,974	3,4354		
Хирург 2	2,821	3,3423	-2,518	0,012*
Патохистолошка (дефинитивна) анализа	2,974	3,4354		
Радиолог	2,793	3,3359	-4,443	0,000*
Патохистолошка (дефинитивна) анализа	2,974	3,4354		

Легенда: Хирург 1 – хирург са мањим искуством у операцијама карцинома дојке;
Хирург 2 - хирург са већим искуством у операцијама карцинома дојке.

Нема статистички значајне разлике у просечној ширини хируршке ресекционе маргине мерене на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране мање искусног хирурга и дефинитивног (парафинског) патохистолошког налаза ($Z = -1,065$; $p = 0,287$) изражене у милиметрима.

Постоји статистички значајна разлика у просечној ширини ресекционе хируршке маргине након дефинитивне патохистолошке анализе и након мерења на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране искусног хирурга и радиолога изражене у милиметрима. Дефинитивни налаз у просеку је статистички значајно шири од налаза мерења на апарату за мобилну дигиталну радиографију и код искусног хирурга ($Z = -2,518$; $p = 0,012$) и код радиолога ($Z = -4,443$; $p = 0,000$).

Графикон 4. Суфицијентност ресекционе хируршке маргине након палпаторне анализе екстирпираног хируршког препарата у односу на методе за интраоперативну проверу статуса ресекционих хируршких маргина



Након палпаторне провере статуса ресекционе хируршке маргине екстирпираног препарата од стране обе групе хирурга иста је била окарактерисана као суфицијентна.

Ткиво дојке је након анализе екстирпираног препарата на апарату за мобилну дигиталну радиографију доресецирано код 42, а након *ex tempore* патохистолошке анализе код 32 болеснице.

Постоји статистички значајна разлика између палпаторне процене статуса ресекционе хируршке маргине и након анализе статуса исте на апарату за мобилну дигиталну радиографију и *ex tempore* патохистолошке анализе у односу на обе групе хирурга ($p=0,000$).

Табела 21. Доресекција ткива дојке након анализе радиограма на апарату за мобилну дигиталну радиографију и након *ex tempore* патохистолошке анализе

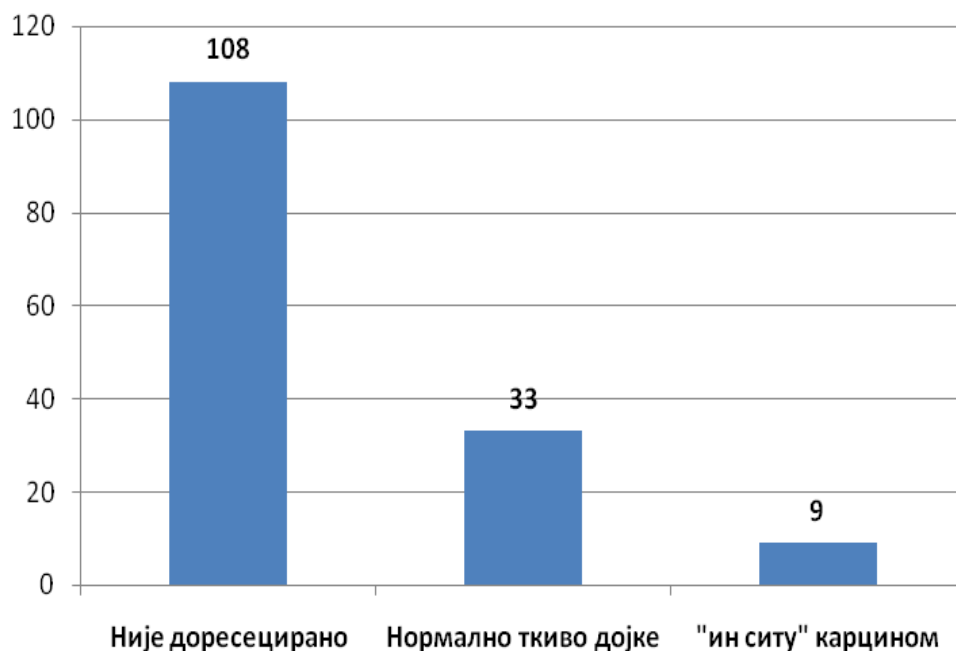
Доресекција маргине након мерења ресекционе хируршке маргине на апарату за мобилну дигиталну радиографију	Доресекција хируршке маргине након <i>ex tempore</i> патохистолошке анализе		Укупно
	Да	Не	
Да	30	12	42
Не	2	106	108
Укупно	32	118	150

Шанса изостанка доресекције ткива дојке након пристизања патохистолошке *ex tempore* анализе је 3,68, док је након мерења на апарату за мобилну дигиталну радиографију 2,57.

Како је однос шанси $OR=1,40$ закључује се да је доресекција ткива дојке након мерења ресекционе хируршке маргине на апарату за мобилну дигиталну радиографију 1,4 пута вероватнија него након патохистолошке *ex tempore* анализе.

На основу резултата Фишеровог теста ($p=0,000$) закључује се да постоји статистички значајна разлика тј. да је значајно вероватније да ће до доресекције ткива дојке доћи након мерења хируршке ресекционе маргине на апарату за мобилну дигиталну радиографију него након патохистолошке *ex tempore* анализе.

Графикон 5. Патохистолошки налаз након доресекције ткива дојке због инсуфицијентности ресекционе хируршке маргине (на апарату за мобилну дигиталну радиографију и / или *ex tempore* патохистолошке анализе)



Код 108 (72,00%) болесница статус ресекционе хируршке маргине био је суфицијентан, док је ткиво дојке додатно ресецирано код 42 (28,00%) болеснице због радиолошке и / или патохистолошке инсуфицијентности ресекционе хируршке маргине.

У 33 (78,57%) доресецирана препарата ткива дојке након дефинитивне (парафинске) патохистолошке евалуације пронађено је нормално ткиво дојке, док је код 9 (21,43%) идентификован „ин ситу“ карцином.

Средња вредност запремине доресецираног ткива дојке износила је 6,76 cm^3 (мин: 1,8; мах: 264), а средња вредност ширине ресекционе хируршке маргине након доресекције ткива у случају патохистолошке верификације малигнитета износила је 1,06 милиметара (мин: 1; мах: 20).

Табела 22. Сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност апарата за мобилну дигиталну радиографију

	Вредност
Сензитивност	0,9375
Специфичност	0,8983
Позитивна предиктивна вредност	0,7142
Негативна предиктивна вредност	0,9814

Сензитивност је мера тачности теста која се односи на популацију пацијената код којих је дошло до доресекције.

Способност теста да искључи постојање болести је специфичност, она се дакле односи на популацију пацијената код којих није било доресекције.

Позитивна предиктивна вредност односи се на испитанике код којих је било доресекције.

Негативна предиктивна вредност односи се на испитанике код којих није било доресекције.

4.6 Постоперативни третман и праћење болесница након оперативног лечења

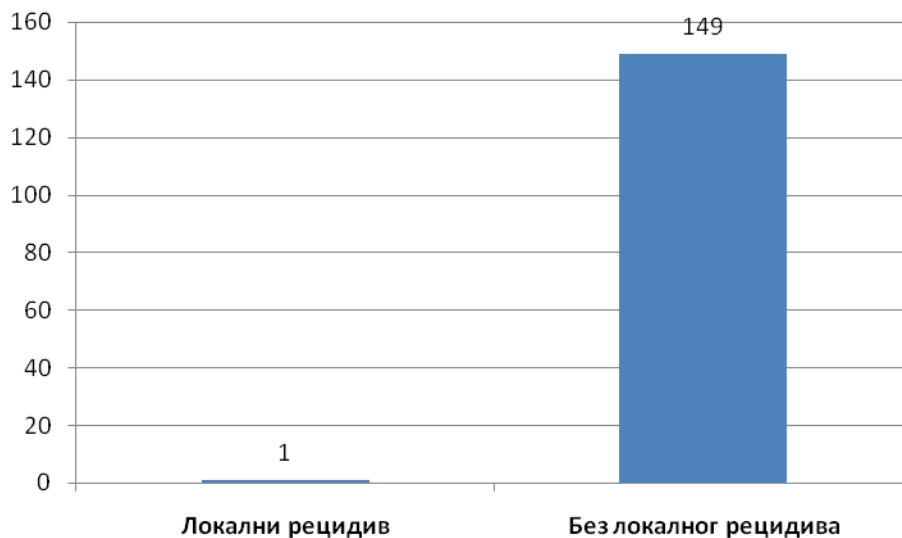
Табела 23. Адјувантна хемио и радиотерапија

		Број (процент %)	Укупно (процент %)
ХЕМИОТЕРАПИЈА	Одбило адјуванту хемиотерапију	7 (4,67)	150 (100,00)
	Хормонска терапија	94 (62,67)	
	Антрациклини + хормонска терапија	23 (15,33)	
	Антрациклини	3 (2,00)	
	Антрациклини + Таксани + Херцептин + Хормонска терапија	9 (6,00)	
	Антрациклини + Таксани	2 (1,33)	
	Антрациклини + Таксани + Херцептин	3 (2,00)	
	Антрациклини + Таксани + Хормонска терапија	7 (4,67)	
	Херцептин + Хормонска терапија	2 (1,33)	
РАДИОТЕРАПИЈА	Одбило постоперативну радиотерапију	18	150 (100,00)
	Примало постоперативну радиотерапију	132	

Након спроведеног оперативног лечења 7 (4,67%) болесница одбило је да прими, од стране Комисије за болести дојке, адекватну адјувантну хемиотерапију, а предложену постоперативну радиотерапију одбило је 18 (12,00%) болесница.

На основу рецепторског статуса и стадијума болести само хормонску терапију примало је 94 (62,67%) болеснице.

Графикон 6. Локални рецидиви



Током периода праћења у укупном трајању од 12 месеци, након оперативног лечења, код 1 (0,67%) болеснице је постављена сумња на постојање локалног рецидива, а након урађеног клиничког прегледа и налаза ултразвука и мамографије.

Након урађене *core* биопсије високо суспектне промене добијена је и патохистолошка верификација локалног рецидива карцинома дојке, а на месту претходно изведене поштедне операције дојке и то 7 месеци након иницијалне операције.

Код болеснице је урађена реквандректомија уз проверу статуса хируршке ресекционе маргине *ex tempore* патохистолошком анализом и износила је 5 мм.

Табела 24. Удаљене метастазе

	Локализација
Пацијент 1	Јетра, супраклавикуларни лимфни нодуси
Пацијент 2	супраклавикуларни лимфни нодуси
Пацијент 3	Јетра, кости
Пацијент 4	Мозак, кости
Пацијент 5	Јетра
Пацијент 6	Кости, мозак

Код 6 (4,00%) болесница током периода праћења, радиолошким методама (ултразвук, компјутеризована томографија и магнетна резонанца) идентификовани су секундарни депозити који су најчешће били локализовани у јетри, мозгу и костима.

Током периода праћења једна пацијенткиња је преминула од последица секундарних депозита на мозгу на Клиници за интерну онкологију, Института за онкологију Војводине.

5. ДИСКУСИЈА

5.1 Епидемиологија и скрининг карцинома дојке

Карцином дојке најчешћи је карцином међу женском популацијом и четврти узрок смрти од карцинома на глобалном нивоу (9, 18, 21).

Годишње у Сједињеним Америчким Државама од инвазивног карцинома дојке оболели око 268.000, а код око 62.930 болесница буде идентификован ин ситу карцином (129).

У Републици Србији број новооткривених случајева карцинома дојке износи 6.500 болесница на годишњем нивоу, док је морталитет и даље висок и у Србији од истог на годишњем нивоу премине око 2700 болесница (9, 18).

Инциденца карцинома дојке последњих 10 година порасла је за око 0,4%. Сваке године открије се 127,5 нових случајева карцинома дојке на 100.000 жена, што значи да код просечно 12,8% жена постоји могућност да оболе од карцинома дојке током свог живота, а 20,6 жена премине од карцинома дојке на 100.000 оболелих на годишњем нивоу (9).

Највећа стопа морталитета од карцинома дојке забележена је 1989. године (33,2 на 100.000 болесница), а након тога се спустила за 40% у 2016. години (9). Рана детекција и организовани скрининг програми заслужни су за овај пад и смањење стопе морталитета на светском нивоу за 1,8% (9, 10, 12, 21, 23, 24).

Циљ сваког скрининг програма је да смањи морталитет од неке болести и пронађе асимптоматске болеснике, односно болеснике са умереним ризиком за настанак неке болести.

Стандардни, признати и поуздан скрининг тест за карцином дојке јесте мамографија (22, 23).

Мамографијом се могу идентификовати микрокалцификати мањи од 10 микрометара, много пре него што промена постане палпабилна и доступна клиничком прегледу и отприлике 1-2 године пре идентификације промене самопрегледом дојки.

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) уведен је од стране Америчког удружења радиолога како би се мамографски радиограми стандардизовали и како би њихова интерпретација била лакша. Степеновање **BI-RADS**-а креће се од 0 до 5. Односно већа **BI-RADS** категорија представља већи ризик од постојања карцинома дојке. Ознака **BI-RADS** 6 означава патохистолошки верификован карцином дојке (21, 23).

Од укупног броја урађених скрининг мамограма годишње, отприлике 90% не показује присуство карцинома. Код око 8% се открије присуство карцинома дојке (**BI-RADS** 5), а граничне налазе проналазимо код око 2% болесница (**BI-RADS** 3, 4). Највећи проблем за даљу дијагностику представљају гранични налази добијени након мамографског снимања, те се одлука о даљем третману доноси након клиничког прегледа.

Поставља се питање да ли такве болеснице пратити или им одмах урадити *core* биопсију те добити патохистолошку верификацију промене? Радови наводе да у групи болесница чији је мамограм окарактерисан као **BI-RADS** 3 / 4, након иглене *core* биопсије, код око 80% болесница, а након патохистолошке анализе, буде идентификована бенигна болест дојке, а код око 20% инвазивни или преинвазивни карцином дојке (130, 131).

Убрзани развој технологије, омогућио је радиолозима коришћење софтверских пакета који се заснивају на вештачкој интелигенцији, што потенцијално омогућава бржи рад, ранију детекцију карцинома и смањује проценат лажно негативних мамограма. Те је тако у студији Ватанабе и сарадника доказано да употреба *cmAssist* софтверског пакета омогућено лакше идентификовање лезија у изразито дензним дојкама ($p = 0.026$) (132).

Иако се мамографија показала као одличан скрининг тест на карцином дојке, далеко је од идеалног теста, с обзиром на њену сензитивност од 76,5% и специфичност од 87,1% за жене млађе од 40 година. Поређења ради код жена старијих од 75 година сензитивност је 88,4%, а специфичност 93,5% (23).

Лажно негативни резултати након мамографије проналазе се у око 8-10% случајева, а око 1-3% жена са клинички суспектном лезијом дојке на карцином могу имати нормалан налаз на мамографији и ултрасонографији (133).

Могући узроци лажно негативних резултата су дојке богате жлезданим ткивом, лоше позиционирање болеснице, преклапање лезија, погрешно тумачење суспектног налаза, спор раст лезије, али и неки облици карцинома, као на пример муцинозни карцином дојке, који има добро дефинисане границе те имитира бенигне лезије дојке (22, 23, 130, 133).

У економски развијеним земљама организованим мамографским скринингом обухваћен је велики број жена, те се проналази и већи број раних, непалпабилних, карцинома дојке, а самим тим већи је и степен излечења у односу на економски неразвијене земље (10, 20-24).

Нажалост, због релативно високе цене организованих скрининг програма, Република Србија није у могућности да својим суграђанкама пружи задовољавајући програм раног откривања карцинома дојке, већ се све своди на спорадичне програме који се организују у оквиру неке акције у одређеној регији. То је показала и ова студија, с обзиром да је чак 68,00% болесница само напипало свој тумор приликом самопрегледа дојки, а код само њих 13 (8,67%) тумор је откривен приликом акције мамографског скрининга у датом тренутку.

Међутим, није проблем само орагнизовати мамографски скрининг већ и упознати болеснице са могућностима мамографије. Тако је само 26,5% жена у Европи коректно упознато са могућностима мамографског скрининга, а скоро 60% верује да се мамографијом превенира карцином дојке (5). Из тог разлога неопходна је стална едукација болесница путем средстава јавног информисања како би одзив на мамографске скрининге био већи, али и како би се исте упознале са методом, њеним могућностима и ограничењима.

Питање које се намеће приликом одабира болесница које ће имати бенефит од мамографског скрининга је: у којој старосној групи је мамографија препоручена, које болеснице су под повећаним ризиком од настанка карцинома дојке и којом фреквенцијом обављати мамографске контроле (22, 23, 134)?

Тренутни став у свету је да се регуларни мамографски скрининг програм обавља код пацијенткиња старости између 50 и 69 година једном годишње, а након 70 године једном у две године уколико је очекивано време преживљавања дуже од 5 година (22, 23).

Један од предлога је и да се једногодишњи мамографски скрининг обавља код жена старијих од 39 година уз предочавање свих предности и мана методе у овој старосној категорији (23). Сматра се да би такав став довео до смањења mortalитета од карцинома дојке, али у овој старосној групи чести су лажно негативни резултати, а мањи је и број дијагностикованих карцинома дојке (9, 22, 23, 133).

Недвосмислено, студије су доказале да се редовним мамографским скринингом смањује специфични mortalитет од карцинома дојке у старосној групи жена између 50 и 69 година, док неке студије бележе смањење mortalитета и у млађим старосним категоријама (22-24, 130).

Једна од негативних особина мамографског скрининга јесте повезаност прекомерне дијагностике и лечења, која је описана је у многобројним студијама, нарочито код жена у старосној доби од 40 до 49 година (од 22,70% до 41,00%) као и код оних у групи од 50 до 59 година (од 16,00% до 25%) (23, 133).

Односно, све лезије које се мамографски и ултрасонографски класификују као **BI-RADS 3 / 4** захтевају интензивно праћење уз патохистолошку верификацију радиолошки описане лезије ако се мамографски налаз не промени након три месеца (као што је раније наведено у чак 80% случајева буде дијагностикована бенигна промена дојке, те је биопсија тумора дојке била беспотребна).

Највећи број болесница у студији припадао је старосној категорији између 50 и 69 година што је у складу са старашћу када се карцином дојке најчешће и открива (9, 10, 18, 23).

Старост болеснице најважнији је самостални ризико фактор за настанак карцинома дојке (22). Такође, под повећаним ризиком су и болеснице које су раније боловале од карцинома дојке или им је дијагностикована високо ризична лезија дојке, а које немају генетску основу за развој карцинома дојке (присуство мутације БРЦА 1 / 2 гена) (9, 12, 21-23). Изложеност дојки радијацији због неке друге болести, рана менарха, касна менопауза, употреба оралних контрацептива или менопаузне хормоналне терапије, повећан дензитет дојки на мамографији и члан породице који болује од карцинома дојке даље повећавају вероватноћу да ће болесница оболети од карцинома дојке (9, 11, 12, 21).

У студији ни један од познатих (променљивих и непроменљивих) ризико фактора за настанак карцинома дојке није имао одлучујућу улогу у настанку болести, осим код 43 болеснице које су имале верификовани карцином дојке код сродника у првој линији сродства, али без могућности доказивања генетске повезаности болести у смислу одређивања присуства мутације БРЦА 1 / 2 гена.

Иако би у неким случајевима самопреглед и клинички преглед дојки могао да се користи као скрининг програм, нарочито у земљама ниског економског статуса, исти није препознат од стране експерата као поуздан метод (20, 135, 136). Ниједна студија није показала потпуни бенефит по болеснице приликом извођења клиничког прегледа дојки самостално или у комбинацији са мамографијом, осим да се клиничким прегледом могу детектовати око 6% палпабилних карцинома дојке који нису били виђени на мамографији, услед постојања изразито дензних дојки (21, 23).

Постојање јединствених центара који се баве искључиво дијагностиком и свим облицима лечења карцинома дојке (енг – *breast units*), би болесницима вероватно олакшао пут од постављања иницијалне сумње па до дефинитивне дијагнозе карцинома дојке и започињања адекватног онколошког лечења (137, 138). Међутим, и систем заказивања прегледа, код специјалиста који се баве дијагностиком и лечењем карцинома дојке, од стране изабраног лекара који постоји у Републици Србији не показује лоше резултате.

У просеку болесници су од постављања иницијалне сумње (након радиолошких претрага и клиничког прегледа) па до дефинитивне патохистолошке дијагнозе карцинома дојке, а након иглене биопсије, чекали 3,1 недељу и били у просеку на 2,1 прегледу

(укључујући лекаре свих специјалности на свим нивоима). Ови подаци су у складу са трендовима водећих онколошких центара (12, 23).

Ултразвучна дијагностика суспектних лезија дојке користи се као допунска (комплементарна) метода након клиничког прегледа и мамографије, али се због негативних особина (не могу се детектовати микрокалцификати и слаба специфичност (34%) не користи као стандардна скрининг метода (12, 20, 139).

Оригинално, ултразвук се користио за диференцијацију цистичних и солидних маса дојке које су захтавале биопсију, а током времена доказано је да ултрасонографија пружа важне информације о екстензији и природи солидних тумора дојке. Незаменљива је приликом извођења иглених биопсија непалпабилних лезија као и након негативних мамограма клинички јасно присутних карцинома дојке код изразито дензних дојки (67, 72).

Студије које су анализирале комбинацију употребе ултразвука и / или мамографије као скрининг методе доказале су не постоји статистички значајна разлика између две методе у визуализацији тумора, дензитету тумора и инволвираности лимфних чворова ($p \geq 0,05$). Статистички значајна разлика примећена је у изражавању величине тумора, стадијуму болести и **BI-RADS** стадијуму ($p < 0,05$) у корист мамографије (139). Разлика у дијагностичкој ефикасности између две методе није примећена ($p > 0,05$), али је ефикасност била статистички значајно боља употребом обе методе ($p < 0,05$) (139).

Магнетна резонанца дојки сматра се суплементарном методом уз мамографију и ултразвук у детекцији карцинома дојке (12, 23, 69). Иако је метода веома скупа, даје изузетно висок проценат лажно позитивних резултата уз слабу специфичност (26%), примену проналази у посебним случајевима и то код пацијенткиња са изразито дензним дојкама (младе болеснице са високим ризиком), затим код болесница код којих је начињена аугментација дојки, као и пре започињања и након завршетка неoadјувантне хемиотерапије. Незаменљива је и у откривању карцинома контралатералне дојке (синхрони тумори) (21, 69, 140).

Магнетном резонанцом приказују се мултифокални тумори, ангажованост коже и торакалног зида туморским процесом, статус лимфних чворова ипсилатералне аксиле, те се сматра најпоузданијим инструментом у одређивању стадијума болести.

На основу налаза након снимања магнетном резонанцом, хирург у договору са пацијенткињом може донети одлуку о извођењу ампултационе или поштедне операције дојке (69, 141).

Доказано је, да је магнетна резонанца важна у скринингу болесница које су носиоци мутације BRCA1 и BRCA2 гена у откривању болести у раном стадијуму.

Једина студија која је испитивала повезаност скрининга магнетном резонанцом и носиоца мутације BRCA гена доказала је сингнфикантно смањење развоја стадијума II-IV инвазивног карцинома дојке за 70% (HR, 0.30; 95% CI, 0.12-0.71), у поређењу са болесницама које нису биле подвргнуте скринингу магнетном резонанцом (142).

Ниједан водич за сада не препоручује коришћење других радиолошких метода (ултразвук и магнетна резонанца) као примарни метод скрининга болесница на карцином дојке (21, 23).

5.2 Методе преоперативне локализације тумора и патохистолошке верификације

Развојем и имплементацијом нових радиолошких метода открива се све већи број не палпабилних тумора дојке који захтевају преоперативну локализацију, а најчешће коришћене су ултразвук, мамографија и магнетна резонанца (67, 72).

У студији 52 (34,67%) болеснице било је подвргнуто преоперативној локализацији тумора у дојци. Локализација непалпабилних тумора, најчешће је вршена под контролом ултразвука и маркацијом његове пројекције на кожи дојке маркером у боји (42 (80,77%). Сама метода показала се изузетно јефтином, брзом и поузданом методом, с обзиром да су сви преоперативно, на овај начин, обележени тумори адекватно екстирпирани уз палпаторно суфицијентну ресекциону хируршку маргину.

У случају постојања микрокалцификата који се не визуализују ултразвуком и нису доступни палпацији током операције, коришћена је мамографија као метода преоперативне локализације тумора код 13 (25,00%) болесница. Локализација тумора у овим случајевима вршена је маркером у боји на кожи дојке или жицом.

Скоро све студије које су обрађивале проблем не палпабилних лезија дојке сагласне су да је поштедна операција дојке уз постоперативну радиотерапију третман избора, а највећи проблем представља добијање, од тумора, чистих ресекционих хируршких маргина као и постизање оптималног козметског ефекта (50, 51). Да би смо обезбедили од тумора чисту хируршку ресекциону маргину многи хирурзи прибегавају извођењу ширих ресекција ткива дојке те добијања неприхватљивих козметских резултата.

Онкопластична хирургија дојке може се дефинисати као тумор специфична имедијентна реконструкција дојке хомологним ткивом (решејпинг) како би се испунила шупљина настала након екстирпације тумора. На тај начин омогућене су шире ресекције без нарушавања изгледа дојке уз визуелно прихватљиво смањење волумена дојке. Наравно, ове процедуре су комплексније и захтевају додатно време за извођење (143-145).

Локализација жицом тренутно је најраспрострањенији, стандардни метод преоперативног обележавања непалпабилних тумора дојке (70, 73).

У студији је само код 10 (19,23%) пацијенткиња локализација тумора обележена жицом. Овако мали број обележавања жицом тумачимо недостатком средстава и преференцијама радиолога који обавља обележавање с обзиром да не постоји протокол који би дефинисао оптимални метод маркације. У студијама проценат негативних хируршких ресекционих маргина након обележавања непалпабилних лезија дојке жицом креће се у распону од 70,8–95% (74, 146, 147). У нашој студији сви тумори маркирани жицом адекватно су одстрањени.

Локализација непалпабилних тумора дојке жицом има и својих негативних особина и повезана је са дискомфором пацијенткиње због бола при пласирању исте, локализација се увек ради на дан саме операције што захтева пажљиво планирање оперативног програма, а могућа је миграција и трансекција жице приликом транспорта болеснице од имидинг центра до одељења операционе сале (76, 77).

Иако је локализација жицом сигуран, потврђен и јефтин метод, постојање набројаних недостатака, довело је до развоја неколико алтернативних метода локализације непалпабилних лезија дојке, као што су локализација радиоактивним куглицама, радарска (*SAVI SCOUT*), магнетним куглицама и локализација хематома навођена ултразвуком (78, 79, 85-88, 91, 93).

Локализација радиоактивном куглицом користи куглице обележене радиоизотопом I-125 који има дуг полуживот, те се теоретски локализација лезија може извести недељама пре планираног оперативног лечења. Препорука је да се због смањења изложености болеснице радијацији апликација исте изведе до 7 дана пре планираног оперативног лечења (81).

Већина студија наводи да не постоји статистички значајна разлика између локализације тумора дојке радиоактивном куглицом и локализације жицом (79, 80, 148, 149). Процент негативних ресекционих хируршких маргина код локализације радиоактивном куглицом креће се у распону од 70 до 93 %, а код локализације жицом од 43 до 95% (148, 149).

Међутим, у случају верификације ДКИС-у или ЛКИС-у локализација са две жице (енг. - **bracketing**) значајно је поузданија метода за оператора у односу на локализацију радиоактивном куглицом, али студије су доказале да не постоји статистички значајна разлика (88.2 : 86.7%; $p = 0.65$) између две методе (79, 80, 148, 149).

Разлика између метода није примећена ни приликом мерења запремине и тежине одстрањеног ткива дојке (98.6 : 97.1%; $p = 0.5$), болности приликом извођења интервенције ($p = 0.058$), док су скоро све пацијенткиње козметски ефекат оцениле са оценом добро или одлично у обе групе (149). Једина разлика између метода је та да је приликом пласирања радиоактивне куглице потребно мање времена за извођење интервенције (22,2 : 19,4; $p < 0.001$) (79).

У случају потребе да се ради и биопсија лимфног чвора стражара, а обележавање непалпабилног тумора дојке се обави радиоактивном куглицом која је обележена $I-125$, а обележавање лимфног чвора стражара са $Tc-99m$ примећено је да не долази до интерференције сигнала између два радиоактивна контраста (86, 150). На тај начин се и тумор и лимфни чвор стражар могу детектовати једноставним подешавањем гама пробе на индентификацију одговарајућег радиофармака.

Негативна особина локализације радиоактивном куглицом подразумева постојање апарата (акцелератора) који омогућавају импрегнацију радиоактивних честица на титанијуске куглице, као и то да апликацију куглица може да врши само ауторизована особа која је прошла специјализовани тренинг. Неопходна је стална контрола нивоа радиоактивности од места производње, складиштења, транспорта, као и након ексцизије и одлагања ексцидираних куглица. Куглицу је немогуће репозиционирати у случају погрешног пласирања исте, а постоји и потенцијални ризик излагања болеснице радиоактивности (83).

Једина студија која пореди **SAVI SCOUT** методу са локализацијом жицом је студија Патела и сарадника који су дошли до закључка да не постоји статистички значајна разлика између ове две методе у запремини ексцидираног ткива дојке ($15.2 \text{ cm}^3 : 16.3 \text{ cm}^3$; $p > 0.05$), негативне ресекционе хируршке маргине (92.9% : 88.1%; $p > 0.05$) и процента реексцизије ткива дојке (7.1% : 9.5%; $p > 0.05$) услед инсуфицијентности ресекционе

хируршке маргине. Успешност пласирања емитера износила је 99,4% и обављала се до 7 дана пре планираног оперативног лечења (151).

Могуће је поставити и два емитера радио таласа, који ограничавају поље микрокалцификата, на најмањој удаљености један од другог 2,6 цм, те метода може да замени употребу и пласирање две жице (88, 151).

Вредношћу локализације хематома ултразвуком, након иглене биопсије, у односу на локализацију жицом бавиле су се ретроспективне студије. Све оне пронашле су сигнификантно већи број негативних ресекционих хируршких маргина у групи где се користио ултразвук у односу на локализацију жицом (67.2% : 26.3%; $p = 0.0001$), међутим само код 47% болесница у групи где је коришћење ултразвук верификован је малигнитет што доводи у питање квалитет одабира узорка у свим тим студијама (90-92).

За разлику од осталих техника, локализација хематома, насталог након иглене биопсије, навођена ултразвуком не захтева постојање додатних процедура и уређаја, већ само присуство апарата за ултрасонографију у операционој сали. У болницама са лимитираним ресурсима ова техника показала се као најјефтинија и најпрактичнија.

Основна негативна особина овог метода локализације представља то што се неке мамографски виђене лезије не идентификују на ултразвуку и што се операција мора извести у времену док се хематом, природним процесима, у потпуности не апсорбује (до 7 дана након интервенције) (152).

Обележавање тумора препаратом гвожђа (магнетне куглице) представља новију технику и може да се користи како за локализацију непалпабилних лезија дојке тако и за одређивање лимфног чвора стражара (93, 153). Техника не захтева употребу жице и радиоизотопа. Локализација тумора и лимфног чвора стражара одређује се на основу највеће активности коју покаже магнетометар.

У MagSNOLL студији проценат успешних ексцизија тумора дојке износио је 100,00%, а реоперација је изведена код 10,00% пацијенткиња због постојања ин ситу карциома на ресекционој хируршкој маргини (93). Ова студија поредила је вредности циркумференцијалне ресекционе хируршке маргине код различитих облика

преоперативног обележавања непалпабилних лезија дојке, те је она износила 2,2 мм након обележавања препаратом гвожђа, 2,8 мм након обележавања жицом, 3,2 мм након обележавања интраоперативним ултразвуком и 3,8 мм након обележавања радиоактивном куглицом (93).

Осим што се препарати гвожђа могу користити за локализацију непалпабилних лезија дојке, исти се могу користити и за индентификацију лимфног чвора стражара.

Употребом само радиофармака проценат индентификације лимфног чвора стражара износи од 79 до 91%, а употребом и бојеног контраста тај проценат се пење до 90-98% (154, 155). Процент успешности индентификације лимфног чвора стражара употребом препарата гвожђа износио је од 94 до 98 % те се може претпоставити да ће метода убрзо преузети примат у односу на двојну методу (153, 154). Процент екстирпираних лимфних чворова је сличан код двојне методе и након употребе оксида гвожђа и износи 1,82 : 1,88 ретроспективно (153, 154).

Иако је описано много метода за преоперативну локализацију непалпабилних лезија дојке ни једна од побројаних није савршена. Жице се пласирају на сам дан оперативног лечења и могу се током транспорта померити и / или пресећи, али се могу репозиционирати.

Не жичане алтернативе могу се пласирати неколико дана пре планираног оперативног лечења те олакшати планирање оперативног дана, али се не могу репозиционирати у случају погрешне апликације. Специфични фактори као што је заштита од радијације, употреба посебних инструмената који не показују магнетна својства и повећање трошкова, лимитирају употребну вредност ових метода.

Стална консултација радиолога и хирурга је неопходна како би се обезбедила најбоља метода преоперативне локализације, непалпабилне лезије дојке, за болесницу те у једном оперативном акту обезбедила негативна ресекциона хируршка маргина, а која је у исто време и финансијски прихватљива за болницу.

Како би се започело са адекватним онколошким лечењем болесница неопходно је патохистолошки верификовати малигнитет дојке биопсијом фином иглом, *core* биопсијом или вакуум асистираним стереотаксичном биопсијом (156).

За патохистолошку верификацију у студији 127 (84,67%) болесница подвргнуто је *core* биопсији, а 23 (15,33%) вакум асистираној биопсији. Вакум асистирана биопсија коришћена је за верификацију на малигнитет суспектних микрокалцификата дојке (ин ситу карцинома), а *core* биопсија за верификацију свих других тумора дојке. Биопсија фином иглом није коришћена у нашој студији.

Клинички и радиолошки суспектне лезије дојке подлежу извођењу иглене *core* биопсије. Иста се показала као тачан, минимално инвазивни тест у дијагностици карцинома дојке као и у одређивању хормонског и ХЕР-2 рецепторског статуса пре започињања диферентне онколошке терапије (28, 36, 156).

Приликом извођења иглене биопсије могуће су и грешке и оне зависе од искуства радиолога и патолога. Не тако често, дешава се да се у узорку ткива након биопсије не добије ткиво инвазивног карцинома дојке, што повећава ризик погрешне дијагнозе (157). На пример, у случају верификације ДКИС након *core* биопсије не добија се део ткива код којег постоји потенцијална инвазивна компонента, те се након дефинитивне патохистолошке анализе, а након екстирпација инкриминисаног поља, открију подручја инвазивног карцинома. То се дешава у отприлике 26% болесница, што значи да је код трећине болесница потребна још једна операција ради одређивања лимфнодалног статуса ипсилатералне аксиле, обзиром да се исти не одређује у случају проналаска ин ситу карцинома дојке (158). Идеално би било да и патолог може да добије дигиталну слику дојке добијену након мамографије те корелира патохистолошки и радиолошки налаз.

Квалитет добијеног материјала је од изузетног значаја, те би увек требало узимати најмање два до три узорка из високо суспектне лезије дојке.

Основни предиктивни фактор који би довео до промене налаза окарактерисаног као ДКИС након иглене *core* биопсије у инвазивни карцином, а након патохистолошке анализе оперативног материјала, је величина тумора (преко 2 цм) (158, 159).

Други предиктивни фактори укључивали би нуклеарни статус, присуство некроза и склерозирајућу аденозу (160). Сматра се и да би повећана експресија фактора пролиферације Ки 67, за који је доказано да повећава вероватноћу појаве локалног

рецидива, имала улогу у проналаску инвазивне компоненте тумора на оперативном материјалу, који су након иглене *core* биопсије окарактерисани као ДКИС (161).

Проблем настаје и ако се након хируршке екстирпације тумора исти не пронађе у препарату, што наводи на закључак да је цела лезија отклоњена приликом *core* стереотаксичне биопсије.

У студији Шеа и сараданика доказано је да пацијенти код којих је на иницијалној биопсији пронађен само ин ситу карцином имају веће шансе да се на екстирпираним хируршком препарату не пронађе остатак карцинома у односу на оне код којих постоји и инвазивна компонентна ($p = 0,03$) и чине скоро 15% укупног броја пацијената са карциномом дојке величине до 1 цм. Ова студија наводи на закључак да, ако су маргине након иглене *core* биопсије чисте, нема потреба за додатном доресекцијом ткива дојке (157).

5.3 Прогностички и предиктивни фактори карцинома дојке

Широка апликација неoadјувантне и адјувантне системске терапије додатно је смањила морталитет од карцинома дојке (21, 37, 57, 58, 60).

Нажалост, многе болеснице се не лече адекватно, у смислу прекомерног лечења (ако се болест може контролисати локално) или смањеног лечења (ако не примају адјувантну терапију или се третирају лековима који не делују на тип тумора од којег болесница болује).

Идеално би било пронаћи прогностичке факторе који би помогли у селекцији пацијената који би имали највећи бенефит од примењене терапије и самим тим терапију карцинома дојке именовали као персонализовану, а тиме би се избегла употреба потенцијално токсичних и скувих лекова (41, 42).

Прогностичке факторе могли би да дефинишемо као оне који нам пружају информацију о клиничком одговору у моменту постављања дијагнозе, независно од терапије која ће бити примењена (162-164). Са друге стране предиктивни фактори нам пружају информације о вероватноћи одговора на примењени терапијски модалитет. У терапији карцинома дојке неки фактори су истовремено и прогностички и предиктивни (на пример присуство и оверекспресија ХЕР 2 рецептора) (165, 166).

Прогностички фактори карцинома дојке укључују старост, тип и величину тумора, хистолошки подтип и стадијум болести, постојање лимфоваскуларне и перинеуралне инвазије, рецепторски статус и статус аксиларних лимфних чворова, као и одговор на неoadјувантну хемиотерапију (21, 28, 166-168).

Студије доказују да млађа животна доб по добијању дијагнозе карцинома дојке представља независни ризико фактор за карцином специфични морталитет, обзиром да је повезана са повећаним ризиком настанка локалних рецидива и појаве удаљених метастаза (44, 169). Код млађих пацијенткиња чешћи су трипл негативни карциноми који су

повезани са генерално лошијом прогнозом, а сматра се и да је код пацијенткиња које имају позитивне хормонске рецепторе одговор на примењену терапију значајно слабији (44).

Шанса да не настане локални рецидив, две године након примарне операције у случају лимфоваскуларне инвазије износи 97% (95% CI 95.2–98.7), а након 5 година 90% (95% CI 86.2–93.7). Без лимфоваскуларне инвазије тај шанса износи 99% (95% CI 98.2–99.7) након прве године и 97% (95% CI 94.8–99.1), 5 година након иницијалне операције ($p = 0.001$) (170).

Упркос прихватљивим предностима у раној детекцији и примени системске терапије, значајан број болесница оболелих од карцинома дојке развија секундарне депозите на удаљеним органима (171). Развој метастаза значајно смањује прогнозу болести, резултујући да 5 - годишње преживљавање са 98% код болесница са локализованим карциномом дојке падне на 23% уколико дође до појаве метастаза (29, 31, 35, 66, 156, 171).

Болеснице које немају верификоване секундарне депозите у лимфним нодусима имају десетогодишње преживљавање око 70%, а шансу да се јави локални рецидив након пет година 19%. Ситуација је другачија код болесница које имају метастазе у лимфним чворовима и директно је зависна од броја захваћених лимфних нодуса. Па тако вероватноћа настанка локалног рецидива уколико је захваћено од један до три лимфна чвора износи до 40%, а ако је захваћено више од 10, тај проценат се пење до 82% (171, 172).

Анализирајући статус аксиларних лимфних нодуса ипсилатералне аксиле у студији, макрометастазе пронађене су код 37 (24,67%) болесница и код њих је урађена комплетна дисекција аксиларних лимфних нодуса, док код 113 (75,33%) није.

Студија Чанга и сарадника испитивала је могућност изостанка дисекције осталих лимфних чворова у случају позитивности лимфног чвора стражара. Они су понудили болесницама избор, да уколико се уради дисекција свих аксиларних лимфних нодуса може доћи до многобројних постоперативних компликација, али и да иста не продужава живот значајно уколико се не уради. Занимљиво је да је 100,00% болесница изабрало да им се

уради комплетна дисекција аксиларних лимфних нодуса (173). Вероватно објашњење овог избора је веровање болесница да се треба уклонити што више туморског ткива како би болест била под контролом па чак и по цену малог бенефита од процедуре.

Студија Z0011 Америчког друштва за клиничку онкологију предлаже да се код болесница са патохистолошки верификованом макрометастазом у једном или два лимфна чвора стражара, а код којих је урађена поштедна операција дојке и планирана адјувантна ирадијација, не уради дисекција осталих лимфних чворова ипсилатералне аксиле, с обзиром на доказано мали бенефит од процедуре. У случају патохистолошке верификације микрометастаза, став је да се дисекција аксиларних лимфних нодуса не ради (172).

У студији најчешћи хистолошки тип био је дуктални карцинома дојке (112 (74,67%)), који се најчешће презентовао као солитаран фокус са околним огњиштима ин ситу карцинома (72 (48,00%)).

Посматрајући општу популацију Луминал А карциноми јављају се у 28% случајева и то најчешће код старијих особа, а Луминал Б ХЕР 2 негативни код 31% и Луминал Б ХЕР 2 позитивни код 24% болесница у свим старосним категоријама. Оверекспресија ХЕР 2 рецептора јавља се код 8% (најчешће у старосној категорији од 50-59 година), док се трипл негативан карцином јавља код око 9% оболелих и најчешће код млађих болесница (166, 167).

Највећи број карцинома у студији био је ЕР +, ПР +, ХЕР2 – (116 (77,33%)), док је трипл негативан карцином идентификован код 9 (6,00%) болесница.

Унивариетном анализом коју су извели Фалахпур и сарадници доказано је да болеснице које имају Луминал А субтип карцинома имају најдуже преживљавање, а најкраће трипл негативни карциноми ($p < 0.001$), међутим преживљавање је зависило и од старости болесница у моменту постављања дијагнозе и придружених болести (167).

Многобројне студије доказале су да хистолошки тип карцинома (дуктални / лобуларни) дојке не игра битну улогу у преживљавању. Међутим, поредећи „остале“ хистолошке типове карцинома и дуктални карцином, преживљавање је боље у групи

„осталих“ и они имају четвртину ризика карцином специфичне смрти у односу на оне болеснице код којих је дијагностикован дуктални карцином дојке (168).

С друге стране, стадијум болести у моменту постављања дијагнозе представља најачи предиктор преживљавања. Поредићи све субтипове карцинома дојке, болеснице у стадијуму III или IV имају сигнификантно већи ризик од смрти у односу на оне у стадијуму I или II болести. То је најбоље изражено код тумора који показују оверекспресију ХЕР 2 рецептора, те болеснице које се налазе у стадијуму III имају осам пута већи ризик од смрти у односу на оне у стадијуму II (60, 156, 174).

Највећи број болесница у студији припадао је патолошком прогностичком стадијуму IA (78 (52,00%)), док је само њих 10 (6,67%) припадао стадијуму 0. У стадијуму IIIС било је 2 (1,33%) болеснице. С обзиром на критеријуме при укључивању болесница у студију виши стадијуми болести се нису ни очекивали.

Прогностички фактор који се интензивно испитује је нуклеарни фактор пролиферације Ki67 (161, 175). Према студији Нишимуре и сарадника који су истраживали проценат присутности фактора Ki67 и субтипова карцинома дојке, доказано је да његове вредности корелирају са лошијом прогнозом без обзира на молекуларни субтип (175). Исто тако мерењем вредности Ki67 пре започињања адјувантне терапије може се претпоставити одговор на исту, а мерењем вредности Ki67 након завршетка адјувантне хемиотерапије може се предвидети дужина периода без болести (175). Фактор пролиферације Ki67 стандардно се одређује на Институту за онкологију Војводине код свих болесница са патохистолошки верификованим карциномом дојке.

Студије су показале да ПР рецептор има већу прогностичку вредност у односу на ЕР рецептор код узнапредовалог карцинома дојке. Не реагују сви ЕР + ПР - тумори позитивно на антиестрогену терапију. Запажено је да само коекспресија ЕР и ПР рецептора индикује функционални пут одговора на антиестрогене у већој мери у односу на експресију само једног рецептора (29, 34, 35, 58, 156, 166, 168).

Стандардно се хормонска адјувантна терапија користи 5, али постоје тенденције да се иста продужи за још 5 у укупном трајању од 10 година, обзиром да се доказало да је проценат локалних рецидива, специфична и укупна смртност статистички значајно смањена код болесница које адјувантно узимају Тамоксифен 10 година у односу на оне које га не узимају након 5 година (34).

Оверекспресија и / или амплификација ХЕР 2 рецептора типично је удружена са туморима високог градуса и лошијом прогнозом, међутим терапија Трастузумабом значајно побољшава како укупно тако и специфично преживљавање (31, 60, 176).

Доказано је да ХЕР2 позитиван карцином дојке који је лечен Трастузумабом има компарабилне резултате, у смислу укупног преживљавања и појаве удаљених метастаза, у односу на ХЕР2 негативан карциноме дојке (156). Интересантно је и откриће да болеснице са ЕР +, ПР +, ХЕР2 + карциномима имају дуже преживљавање у односу на оне са ЕР +, ПР +, ХЕР2 - карциномима (више од 10%) (29, 171, 177). Највероватније објашњење јесте то што су аутори болеснице лечили и Трастузумабом уз хормонску терапију.

Трипл негативан карцином дојке представља најфаталнији облик карцинома дојке и карактерише се слабом експресијом хормонских рецептора, као и одсуством ХЕР 2 рецептора. Због постојања многобројних мутација у генима као и изражене хетерогености овог субтипа карцинома дојке још увек не постоји јасно дефинисана циљана адјувантна терапија (59, 156, 178).

Многобројне студије доказале су да након апликације неoadјувантне хемиотерапије код трипл негативног карцинома у великој већини случајева долази до потпуне патохистолошке регресије тумора, али без значајне разлике при употреби хемитерапутика базираних на платини или антрациклинима. Болеснице у стадијуму 1 и 2 имају веће користи од антрациклина, док оне у стадијуму 3 од платине (OR за G3, 1.73; 95% CI, 1.15 до 2.60; OR за G1-2, 0.776; 95% CI, 0.432 до 1.40; $P=0.027$). Такође, комплетан патохистолошки одговор је одличан предиктор дужине периода без болести и укупног преживљавања (179-182).

Прогностички фактори за рани карцином дојке не могу се применити и на узрапредовали карцином дојке те су рецепторски статус и биологија тумора препознати као једини валидани прогностички фактори (27, 29, 171).

Данас све већи значај имају генетске анализе ткива тумора на основу којих се доноси одлука о примени адјувантне хемотерапије. Већина ових тестова развијена је за карциноме дојке који су ER + / -, HER 2 - са позитивним или негативним лимфонодалним статусом ипсилатералне аксиле (41, 42, 183).

У TAILORx студији коришћен је генетски тест „*OncotypeDX*“ и истраживала се могућност настанка локалног рецидива код болесница које имају карцином дојке (ER +, HER 2 -) и позитивне лимфне нодусе истостране пазушне јаме (183).

На основу генетских истраживања уведен је и појам „ризико скор“, те су болеснице подељене у групе са ниским, средњим и високим ризиком од карцином специфичне смрти. У истој студији примећена је сигнификантна разлика у специфичном преживљавању од карцинома и укупном преживљавању поређењем резултата генетског истраживања и класичног патолошког стадијума. Та разлика није примећена код пацијенткиња са ниским, али је иста постојала код оних са средњим и високим ризико скором. Закључак студије био је да примена генетског тестирања (нарочито код тумора који су ER +, HER 2 - са или без секундарних депозита у лимфним нодусима пазушне јаме) имају петогодишње преживљаваље 99,3% при употреби само адјувантне хормонске терапије и додатна адјувантна хемиотерапија није потребна (183).

Резултати добијени употребом генетског „*MammaPrint*“ теста, који је креиран за ране карциноме дојке који су ER + / ER - са или без метастаза у лимфним чворовима, указују да 52,6% карцинома дојке који су клинички и патолошки препознати као високо ризични, након генетских анализа њихов статус се променио у ниско ризичне (42, 184).

У студији Ксаоа и сарадника која је спроведена на 295 213 болесника доказано је да је ризик настанка орган специфичних метастаза код карцинома дојке зависан од његовог субтипа, годишта болесника, величине и типа примарног тумора (171).

Карцином дојке најчешће метастазира у кости, плућа, јетру и мозак и тај ризик је највећи код ХЕР 2 + и трипл негативних карцинома дојке (66, 167, 171).

Примећено је да оба подтипа ХЕР 2 +, као и луминал А и луминал Б тумори најчешће метастазирају у кости, а трипл негативни ређе у односу на остале подтипове (66, 171).

Естроген рецептор негативни тумори удружени су са раном појавом метастаза, док ЕР позитивни тумори имају период без болести и преко 5 година (166, 168). Ризик настанка коштаных метастаза виши је код лобуларног карцинома, а мањи према метастазама у осталим органима у односу на дуктални.

Током периода праћења удаљене метастазе идентификоване су код 6 болесница које су учествовале у студији, од којих је једна преминула услед последица секундарних депозита на мозгу.

Након оперативног лечења пацијенткиње, које су учествовале у студији, примиле су адјувантну хемиотерапију. Укупно 7 (4,67%) болесница одбило је хемиотерапију из личних разлога. Само хормонску терапију примило је 94 (62,67%), а остале болеснице примиле су различите комбинације адјувантне хемиотерапије која се састојала од апликације антрациклина, таксана, Трастузумаба и хормонске терапије. Постооперативну радиотерапију примило је 132 (88,0%), а исту је одбило 18 (12,0%) болесница.

Мултивариантном анализом коју су урадили Викберг и сараници доказано је да луминал Б / ХЕР 2 негативан субтип карцинома дојке, у поређењу са луминал А субтипом има већи ризик појаве локалних рецидива уколико се не уради ирадијација дојки након поштедне операције (HR 3.04; 95% CI 1.38–6.71; $p = 0.37$). Поређењем група које су зрачене у односу на оне које нису, апсолутни ризик на двадесетогодишњем нивоу износи 14% (95% CI 1.0%–26%), и то за луминал А 17% (95% CI -6.0% to 39%), за луминал Б / ХЕР2 негативни 17%, а за трипл негативан карцином дојке 22 % (95% CI -7.0–51%) (5).

5.4 Фактори удружени са реоперацијама након поштедних операција дојке

Циљ поштедне операције дојке је да се у потпуности уклони примарни тумор уз презервацију довољно здравог ткива дојке које би могло да се употреби за примарну хомологну реконструкцију и на тај начин добију прихватљиви козметски резултати. Идеално би било обезбедити негативну ресекциону хируршку маргину у само једном оперативном захвату (48-51, 185).

У студији је било укупно 85 квадрантектомија, 63 сегментектомије и 2 лампектомије. Ни у једном случају није рађена реоперација након пристизања дефинитивне патохистолошке анализе због инсуфицијентности ресекционе хируршке маргине, а након примарне операције.

Реоперације након иницијалне поштедне операције дојке због карцинома нису ретке и проценат варира између хирурга и здравствених центара. Процент реоперација варира у просеку од 10% до више од 60 % (97, 186-188).

Поједине студије доказале су да и искуство хирурга има значајну улогу при одређивању суфицијентности ресекционе хируршке маргине (97). У истој студији унивариетном анализом искусни хирурзи имали су 16,4% позитивних ресекционих маргина, а мање искусни хирурзи 29,1% ($p = 0.002$). Искуснији хирурзи нису били предиктор негативности ресекционих хируршких маргина (OR 1.8, 95% (0.9–3.8), $p = 0.09$), а ни јачина здравственог центра (97).

У студији обе групе хирурга (са мањим и већим искуством у хирургији карцинома дојке) нису имали реоперације због инсуфицијентности хируршке маргине, а по пристизању дефинитивног патохистолошког налаза.

Сматра се да би испуњење следећих критеријума смањило проценат реоперација: (186, 187)

1. Све болеснице требало би преоперативно да имају урађену мамографију и суплементарни ултразвук дојки
2. Преоперативно постављену патохистолошку дијагнозу карцинома дојке добијену након иглене биопсије
3. Конзилијарно донету одлуку од стране тима који се бави лечењем карциномима дојке о даљем третману. Тим би требало да чине хирург, интерниста онколог, патолог, радијациони онколог и радиолог.
4. Не палпабилне туморе требало би преоперативно обележити (жицом, препаратима гвожђа, радиоактивном куглицом, маркером на кожи дојке,...)
5. Битно је правилно оријентисати хируршки препарат и обележити најмање три ресекционе ивице (концем различите дужине или различитим бојама)
6. Применити технике интраоперативне провере суфицијентности ресекционих хируршких маргина („*ex tempore*“ анализа, радиографија екстирпираног хируршког препарата, ултразвук...)
7. Размотрити додатну ресекцију здравог ткива дојке код болесница са Т2 туморима или са екстензивном ин ситу компонентом

Данашњи став у хирургији карцинома дојке је да је довољно да „боја није на ресекционој хируршкој маргини“ како би се ресекциона хируршка маргина сматрала суфицијентном, а постављени глобални циљ је смањити број реоперација испод 5% (95, 98, 99, 101, 103).

Примећено је да се током година проценат реоперација смањује, те је 2013. износио 21,6%, 2015. 16,5%, а 2017. године 12,3% (188). Објашњење ове појаве треба тражити у

чешћој апликацији неoadјувантне хемиотерапије, могућностима преоперативне маркације тумора, интраоперативне провере суфицијентности ресекционих хируршких маргина (ултразвук, радиографија, патохистолошка „*ex tempore*“ анализа) и планиране доресекције здравог ткива дојке око тумора (*eng - cavity side-wall shaves*) (186, 188, 189).

Примена ових метода зависи од низа фактора и пре свега се односи на преференције пацијента, става хирурга и расположивости људских и технолошких ресурса у једном здравственом центру.

Недвосмислено је доказано да употреба неoadјувантне хемиотерапије, не само што смањује проценат реоперација већ има и своје друге позитивне особине, уколико је иста базирана на величини и типу тумора, као и статусу аксиларних лимфних чворова. Она смањује проценат извођења мастектомија и комплетних дисекција лимфних чворова аксиле, нарочито код тумора чији рецепторски статус је препознат као добар респондер на примењену терапију (174).

Могућност преоперативне верификације малигнитета, маркације тумора као и могућност интраоперативне провере суфицијентности ресекционих хируршких маргина је фактор на који хирург не може утицати и зависи искључиво од опремљености здравствене установе. Из тог разлога многи хирурзи рађе прибегавају извођењу мастектомија како би обезбедили негативну ресекциону хируршку маргину, чак и код раних карцинома дојке, него поштедних операција дојке.

Доказано је да у случају преоперативне верификације карцинома дојке волумен ексцидираног ткива већи, чешће се изводи доресекција здравог ткива дојке и смањује проценат реоперација (16% : 47%, $p=0,000$) (97, 190-194).

Средња вредност запремине ресецираног ткива у студији износила је 88,36 cm^3 , без урађене доресекције свих зидова након хируршке екстирпације примарног тумора. Мање искусни хирурзи радили су опсежније ресекције ткива у односу на искусније колеге у хирургији карцинома дојке.

Примећено је да селективна доресекција здравог ткива дојке (након интраоперативне анализе) не смањује проценат реоперација. Селективна доресекција ткива је процес

другачији од планиране доресекције свих зидова шупљине настале након ексцизије хируршког препарата и показала се успешним само у две студије (190, 191).

Планирана доресекција свих зидова шупљине након ексцизије примарног тумора не захтева додатну опрему и минимално продужава оперативно време, међутим примењује се само од стране око 34 % хирурга који се баве хирургијом карцинома дојке (188). Из тог разлога хирурзи који имају висок степен реоперација требало би да примењују ову методу. Сматра се да је боље, интраоперативно, проверити статус доресецерисаног ткива дојке, у смислу суфицијентности хируршке ресекционе маргине, него статуса ресекционе хируршке маргине самог екстирпираног тумора (115).

Студија Осака и сарадника дошла је до закључка да доресекција свих страна здравог ткива дојке око примарног тумора значајно смањује проценат локалних рецидива, а након урађене поштедне операције дојке. У њиховој студији проценат реоперација износио је 0,1%, а толико је износио и проценат локалних рецидива током периода праћења од 54,1 месец (115).

Међутим SSOASTRO студија доказала је у метаанализи да широка реексцизија у односу на „без боје на ресекционој ивици“ не доприноси значајно смањењу појаве локалних рецидива код инвазивних карцинома дојке, те исто тако да је доресекција маргине урађене код скоро више од 20 % болесница код којих није било боје на ресекционој хируршкој маргини била беспотребна (192).

Процент локалних рецидива који могу да настану након изведене поштедне операције дојке за дуктални ин ситу карцином износи од 3,9 – 10,5%. Палпаторно одређивање ресекционе хируршке маргине у овом случају је изузетно отежано те позитивна или веома уска ресекциона хируршка маргина чини један од фактора ризика за настанак локалног рецидива (97, 103, 195, 196).

У супротности у односу на инвазивни карцином дојке сматра се да је ресекциона хируршка маргина од 2 мм суфицијентна у случају верификације дукталног ин ситу карцинома, а „без боје на ресекционој ивици“ у случају верификације инвазивног карцинома дојке (193). У студији Холанда и сарадника закључено је да се присуство

туморских ћелија прогресивно смањује са повећањем дистанце од ивице примарног тумора (59% на 1 цм и 17% на 3 цм) (197).

Локални рецидив у студији јавио се само код једне пацијенткиње, 7 месеци од примарне операције. Исти је решен оперативно извођењем реквалантектомије. У даљем праћењу код исте пацијенткиње није дошло по појаве удаљених метастаза и поновног јављања локалног рецидива.

Неки фактори повезани са реоперацијама су непроменљиви и подразумевају хистологију (лобуларни напрема дукталном карциному ($p=0,033$), величину и мултифокалност тумора ($p=0,003$), те у свим тим случајевима требало би размишљати о ширим ресекцијама. Савремени радови истичу и значај лимфоваскуларне инвазије као доброг предиктора прогнозе болести и могућности појаве локалних рецидива ($p=0,038$) (192, 193).

Студија Волша и сарадника истраживала је утицај израженог дензитета дојки на потребу реексцизије ткива дојке због инсуфицијенције ресекционе хируршке маргине (198). Као разлоге овој појави они наводе немогућност тачног преоперативног одређивања величине као и отежаног интраоперативног палпаторног одређивања граница тумора. За разлику од њих студија Едвардса и сарадника није пронашла статистички значајну разлику, али је у тој студији код већине болесница урађена мастектомија (40% : 30.5%, $p = 0.0118$) (199).

Фактори који нису повезани са повећањем броја реоперација укључују извођење преоперативне магнетне резонанце дојки и преоперативно обележавање локације тумора (193).

Извођење онколопластичних процедура не утиче значајно на повећање броја реоперација ($p = 0.017$), али у случају појаве локалних рецидива реексцизија може бити изузетно изазовна (186, 200).

У табели 25. систематично су приказани фактори, који се помињу у литератури, који доприносе извођењу реоперација, а након изведених поштедних операција дојке због карцинома дојке.

Табела 25. Фактори удружени са реоперација након изведених поштедних операција дојке (59-66)

Фактор	р вредност
Старост болесника (до 50 и преко 50 година)	0,483
Гојазност	0,251
Палпабилан/непалпабилан тумор	0,087*
Хистолошки тип тумора (дуктални/лобуларни)	0,002*
Стадијум болести (I, II, III)	0,4
Величина тумора (T1, T2)	0,026*
Статус лимфних чворова	0,16
Мултифокалност тумора (присутна/одсутна)	0,0*
Статус ЕР (присутан/одсутан)	0,0*
Екстензивна интрадуктална компонента (присутна/одсутна)	0,026*
Лимфоваскуларна инвазија (присутна/одсутна)	0,017*
Радно искуство хирурга	0,51
Преоперативно постављена дијагноза (да/не)	0,0*
Доресекција маргина (да/не)	0,0*
Обележавање страна хируршког препарата (да/не)	0,0*
Преоперативна локализација непалпабилних лезија (да/не)	0,785
Волумен ексцидираног ткива	0,0*
Статистичка значајност $p \leq 0,05$	

5.5 Методе интраоперативне провере суфицијентности хируршких маргина

Интраоперативна провера суфицијентности ресекционих хируршких маргина може да се дефинише као не инвазивна метода која се примењује на ексцидираном ткиву и на основу ње хирург доноси одлуку о потреби доресекције здравог ткива (95, 99).

У литератури је описано неколико метода за интраоперативну проверу суфицијентности ресекционе хируршке маргине (ултразвук, радиографија ексцидираног хируршког препарата, *ex tempore* анализа) и све оне имају своје предности и недостатке (116, 118).

Осим што се ултразвук може користити преоперативно и има основну улогу у карактеризацији и диференцијацији болести дојке, исти се може користити и за проверу суфицијентности ресекционих хируршких маргина након екстирпације хируршког препарата (95).

Ултразвук се може користити и за навођење хирурга током оперативног лечења непалпабилних лезија дојке уколико се ради о дензним дојкама у којима тумор није мамографски идентификован. Уколико је идентификована мултифокалност тумора и присуство микрокалцификација (најчешће ДКИС) специфичност и сензитивност ултразвучног навођења хирурга током операције драстично опада (152).

Поједини радови наводе да је тачност ултразвука у процени ресекционе хируршке маргине, уколико се користи на екстирпираним хируршким препаратима 99,6% и то уколико је ресекциона хируршка маргина дужине најмање 2 мм. Други радови пак наводе тачност и до 100,0% за ресекционе хируршке маргине до 1 мм, уз прихватљив проценат реоперација од 4% са сензитивношћу која се креће се у распону од 74 до 95% (152).

Студија Олша и сарадника пак наводи веома лоше резултате уколико се ултразвук користи на ексцидираним хируршким препаратима (сензитивност 25,0% и позитивна предиктивна вредност 27%) (201).

Патохистолошка анализа брзо смрзнутих препарата - *ex tempore* је метода која се широко користи за анализу ексцидираног ткива дојке.

Након хируршке екстирпације ткиво се шаље на одељење патологије ради даље одраде и анализе. Током процеса обраде делови препарата који су од интереса се замрзавају, секу на микротому те анализирају под микроскопом (116, 118, 122).

Иако се сматра златним стандардом у интраоперативној процени ширине ресекционе хируршке маргине, има и својих ограничења (95, 113). Првенствено, значајно продужава оперативно време, у просеку за 27 минута (95, 116, 118). У студији просечно време чекања на патохистолошку *ex tempore* анализу износило је 17,93 минута. Ово додатно време повећава трошкове, смањује број операција у току једног дана, додаје време под општом ендотрахеалном анестезијом и смањује радни елан хируршке екипе у операционој сали док чека резултат анализе.

У случају да је ексцидиран хируршки препарат мали, део ткива се губи на *ex tempore* анализу те постоји могућност да ће дефинитивни патохистолошки налаз бити инсуфицијентан. Уколико стране препарата нису адекватно обележене од стране хирурга након екстирпације (бојом или концима различите дужине), патолог не може да се изјасни који део шупљине, након екстирпације, би требало додатно доресецирати.

Метода је инсуфицијентна и у случају постојања лобуларне хистологије тумора (честа мултицентричност), ДКИС и након примењене неoadјувантне хемиотерапије (услед потпуне патохистолошке регресије тумора) те су у тим случајевима чести и лажно негативни резултати (106).

Приликом *ex tempore* анализе узима се само мали део ексцидираног ткива, те се не стиче комплетна слика о укупној проширености болести. У студији хируршка маргина доресецирана је код 32 болеснице, а након пристизања налаза патохистолошке *ex tempore* анализе.

Тачност *ex tempore* анализе износи од 83,8 до 98,3%, сензитивност 65 до 78%, а специфичност од 98 до 100% (95, 118). Примећено је да је употреба *ex tempore*

анализе смањила број реоперација због карцинома дојке са 34% на 17 %, након примарне операције због инсуфицијентности ресекционе хируршке маргине (118).

Недвосмислени значај *ex tempore* анализа има приликом интраоперативне верификације присутности секундарних депозита - метастаза у лимфном чвору стражару, те од ње зависи даљи ток оперативног лечења у смислу комплетне дисекције аксиларних лимфних нодуса у случају њихове позитивности или изостанка дисекције у случају њихове негативности (119).

Новији радови истичу да нема разлике у укупном преживљавању и ризику појаве локалних рецидива уколико се не уради комплетна дисекција лимфних чворова ипсилатералне аксиле, а уколико се пронађу макрометастазе у лимфном чвору стражару (1,9% у групи код које је урађена комплетна дисекција лимфних чворова аксиле на према 4,2% у групи код које није урађена ($p \leq 0,05$)) (202). У многим студијама лимфни чвор стражар био је једини лимфни чвор са секундарним депозитима након дисекције (у преко 50%) те је процедура код истих била беспотребна (202, 203).

У студији је урађено 119 (79,33%) биопсија лимфног чвора стражара, у којима је након *ex tempore* анализе пронађено 15 (12,61%) макрометастаза и 3 (2,51%) микрометастазе ($\geq 0,2$ мм). У случају верификације макрометастаза урађена је комплетна дисекција ипсилатеране аксиле, док је у осталим случајевима дисекција осталих лимфних чворова била изостављена.

Интраоперативна мамографија ексцидираног хируршког препарата омогућава хирургу тренутан увид у стање ресекционе хируршке маргине док је болесник још увек на операционом столу (204).

Експертска радиолошка консултација након сликања хируршког препарата на апарату за мобилну дигиталну радиографију, у реалном времену, омогућена је интеграцијом нових технологија у болнички информациони систем.

У пракси *PACS* – picture archiving and computing system, омогућава да радиолог види слику начињену у операционој сали на својој радној конзоли. На тај начин избегнут је транспорт ексцидираног хируршког препарата до одељења за радиологију, а самим тим

смањује се и оперативно време, смањују се болнички трошкови, али и потенцијално смањењује морбидитет и морталитет болесника који је повезан са продуженим дејством анестетика. Хирург би након консултације са радиологом могао да донесе одлуку о доресекцији здравог ткива дојке у случају позитивности ресекционе хируршке маргине (205).

У студији је након хируршко радиолошке конфротације налаза, снимка начињеног на апарату за мобилну дигиталну радиографију, хируршка маргина доресецирана код 42 болеснице.

Осим на апарату за мобилну дигиталну радиографију анализа статуса ресекционе хируршке маргине може се обавити и на апарату за конвенционалну мамографију. Обе методе имају високу стопу детекције микрокалцификата, мултицентричних тумора, као и титанијумског клипса постављеног након иглене биопсије (100,00%) (125, 127).

Предност мамографског снимка, ексцидираног хируршког препарата, начињеног на апарату за конвенционалну мамографију огледа се у томе да се чешће проналази мултифокалност тумора у односу на снимак начињен на апарату за мобилну дигиталну радиографију (127, 206).

У рандомизираним студијама које су поредиле време потребно за извођење конвенционалне мамографије ексцидираног хируршког препарата и мобилне дигиталне мамографије примећено је да је за извођење конвенционалне потребно више времена (207, 208). У првом реду због транспорта ексцидираног хируршког препарата до одељења радиологије. Медијана времена интерпретације пала је са 9 (4-16 минута) на 1 (0,5-2,0). Самим тим смањило се трајање оперативног лечења за 8 до 19 минута (207). Повећала се и продуктивност хирурга у операционој сали за 20 % у смислу извођења већег броја операција (125, 207).

Подударност налаза (упоређивањем обе методе) била је 100%, а за суфицијентност хируршке ресекционе маргине 93% (81). У нашој студији ексцидирани хируршки препарати нису снимани на апарату за конвенционалну мамографију.

У студији Марија и сарадника индентификација непалпабилних лезија дојке употребом апарата за мобилну дигиталну радиографију износила је 98%, а након интерпретације слике од стране хирурга у операционој сали. Прегледајући радиограме ексцидираног хируршког препарата на апарату за конвенционалну мамографију радиолог је непалпабилне лезије дојке индентификовао у 99 % случајева. Ови налази сугеришу да је интраоперативна верификација лезије на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране хирурга у условима операционе сале сигурна у поређењу са налазом радиолога и конвенционалне мамографије (209).

У нашој студији хирург са мањим искуством у хирургији карцинома дојке, 92% снимака оценио је као добре, а хирург са већим искуством у хирургији карцинома дојке 96%. Радиолог је радиограме као добре оценио у 98% случајева. На свим радиограмима лезија је индентификована од стране обе групе хирурга, као и од стране радиолога. Оцена квалитета снимка односила се пре свега на јасно и прецизно индентификовање лезије, обзиром да уколико је и кожа ексцидирана може доћи до преклапања сенки на радиограму те отежане интерпретације налаза.

Неколико студија потврдило је и смањење потребе за реоперацијом због позитивности ресекционе хируршке маргине коришћењем апарата за мобилну дигиталну радиографију у односу на коришћење апарата за конвенционалну мамографију. Редукција броја реоперација смањила се са 31,5 на 19,8% (95, 207). Ове ретроспективне студије доказале су да је ексцизија додатног ткива дојке сходно налазу на апарату за мобилну дигиталну радиографију потврдила чисте ресекционе хируршке маргине у 95,8% болесника. Сензитивност је износила од 50 - 58,5%, а специфичност 89 - 91,8%, позитивна предиктивна вредност 50% - 82,7%, а негативна 76,7 – 89 % у односу на патохистолошку „*ex tempore*“ анализу (127, 128). Процент подударности налаза хирурга и радиолога износио је 93% (210).

Наша студија показала је много већу сензитивност 93%, специфичност 89%, позитивну предиктивну вредност 71%, а негативну предиктивну вредност 98%. У студији је примећено да не постоји статистички значајна разлика између хирурга са већим искуством у хирургији карцинома дојке у односу на радиолога при одређивању ширине

ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима. Овакаве налазе објашњавамо тиме да је већина хирурга који се баве хирургијом карцинома дојке на Институту за онкологију Војводине завршила курс из дијагностичких радиолошких метода дојке.

У случају да је примарна ексцизија тумора урађена у другој здравственој установи, те послата на дораду у специјализовану установу која се бави хирургијом карцинома дојке апарат за мобилну дигиталну радиографију и у овим случајевима проналази своје место.

Доказано је да у већини ових случајева постоје само минимални остаци болести (микрокалцификације) те се исте могу дијагностиковати на радиограмима начињеним након ексцизије свих зидова лежишта тумора (128). Овакви случајеви нису ушли у нашу студију.

Поређењем ширине хируршке ресекционе маргине на апарату за мобилну дигиталну радиографију и „*ex tempore*“ анализе у милиметрима закључили смо да не постоји статистички значајна разлика у ширини исте ако мерење изводе искуснији хирург и радиолог.

Многе студије су доказале да не постоји статистички значајна разлика између одређивања ресекционе хируршке маргине методом макро резова и радиографије екстирпираног хируршког препарата на апарату за мобилну дигиталну радиографију ($p \geq 0.001$) (127, 210).

Наша студија је показала да је ширина хируршке ресекционе маргине након дефинитивне патохистолошке анализе значајно шира него након мерења на апарату за мобилну дигиталну радиографију и статистички је значајна у односу на мерења искусног хирурга и радиолога. Статистичка значајност није примећена након мерења маргине на апарату за мобилну дигиталну радиографију од стране мање искусног хирурга и дефинитивне патохистолошке анализе.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Закључке студије ћемо извести на основу постављених хипотеза и резултата до којих је дошла ова студија:

- 1.1** Не постоји статистички значајна разлика у идентификацији тумора дојке на апарату за мобилну дигиталну радиографију између искуснијег хирурга и радиолога.
- 1.2** Статистички значајна разлика постоји у идентификацији тумора дојке на апарату за мобилну дигиталну радиографију између искуснијег хирурга и радиолога у односу на мање искусног хирурга.

- 2.1** Не постоји статистички значајна разлика у одређивању ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима на апарату за мобилну дигиталну радиографију између искуснијег хирурга и радиолога. Искуснији хирурзи могу самостално донети одлуку о евентуалној доресекцији здравог ткива дојке у случају инсуфицијентности ресекционе хируршке маргине.
- 2.2** Статистички значајна разлика постоји у одређивању ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима на апарату за мобилну дигиталну радиографију између искуснијег хирурга и радиолога у односу на мање искусног хирурга. Мање искусни хирурзи не могу самостално донети одлуку о евентуалној доресекцији здравог ткива дојке у случају инсуфицијентности ресекционе хируршке маргине.

- 3.1** Не постоји статистички значајна разлика у одређивању ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима употребом апарата за интраоперативну радиографију ексцидираног хируршког препарата од стране радиолога и искуснијег хирурга у односу на патохистолошку „*ex tempore*“ анализу.
- 3.2** Постоји статистички значајна разлика у одређивању ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима употребом апарата за интраоперативну радиографију ексцидираног хируршког препарата од стране мање искусног хирурга у односу на патохистолошку „*ex tempore*“ анализу.
- 4.1** Статистички значајна разлика постоји у одређивању ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима употребом апарата за интраоперативну радиографију од стране искусног хирурга и радиолога у односу на патохистолошку парафинску (дефинитивну) анализу која је значајно шира.
- 4.2** Не постоји статистички значајна разлика у одређивању ширине ресекционе хируршке маргине изражене у милиметрима употребом апарата за интраоперативну радиографију од стране мање искусног хирурга у односу на патохистолошку парафинску (дефинитивну) анализу.

5. Не постоји статистички значајна разлика у броју доресекција ткива дојке, због позитивности ресекционе хируршке маргине и поузданости палпаторне хируршке процене ширине ресекционе хируршке маргине између хирурга са различитим хируршким искуством. Мање искусни хирурзи у хирургији карцинома дојке уклањали су запремински већу количину здравог ткива дојке око примарног тумора, те је у обе групе палпаторна процена суфицијентности ресекционе хируршке маргине била суфицијентна.

6. Постоји статистички значајна разлика у палпаторној интраоперативној процени ширине хируршке ресекционе маргине (у обе групе хирурга) изражена у милиметрима у односу на патохистолошку „*ex tempore*“ анализу и патохистолошку парафинску (дефинитивну) анализу, те се палпаторна метода не може сматрати сигурном методом за интраоперативно одређивање ширине ресекционе хируршке маргине карцинома дојке.

7. Узимајући у обзир сензитивност, специфичност, позитивну и негативну предиктивну вредност апарата за мобилну дигиталну радиографију екстирпираних хируршких препарата, утрошено време за анализу радиограма те минималну шансу за доресекцију здравог ткива након радиолошко / хируршке конфротације, метода би адекватно могла да замени патохистолошку „*ex tempore*“ анализу у интраоперативном одређивању ширине ресекционе хируршке маргине у хирургији карцинома дојке.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Golubović A. Atlas hirurgije dojke. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2015.
2. Bland KI, Copeland EM, Kimberg VS, Gradishar WJ. The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 5 ed: Elsevier Science; 2017.
3. Jatoi I, Roby A. Management of breast diseases. 2 ed: Springer International Publishing Switzerland; 2016.
4. Martaindale SR. Breast MR Imaging: Atlas of Anatomy, Physiology, Pathophysiology, and Breast Imaging Reporting and Data Systems Lexicon. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2018;26(2):179-90.
5. Balaya V, Mathevet P, Magaud L, Bonsang-Kitzis H, Delomenie M, Montero Macias R, et al. Predictive factors of unexpected lymphatic drainage pathways in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2019;154(1):102-9.
6. Dorogi B, Bukovszky B, Matrai T, Savolt A, Polgar C, Kelemen P, et al. Mapping of the functional anatomy of lymphatic drainage to the axilla in early breast cancer: A cohort study of 933 cases. Eur J Surg Oncol. 2019;45(2):103-9.
7. Qi XW, Du JZ, Tang P, Liu X, He QQ, Zhong L, et al. Clinical significance of internal mammary lymph node metastasis for breast cancer: Analysis of 337 breast cancer patients. Surg Oncol. 2018;27(2):185-91.
8. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. Br J Surg. 2016;103(12):1579-88.
9. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019: Atlanta; 2019.
10. Wegwarth O, Widschwendter M, Cibula D, Sundstrom K, Portuesi R, Lein I, et al. What do European women know about their female cancer risks and cancer screening? A cross-sectional online intervention survey in five European countries. BMJ Open. 2018;8(12):e023789.
11. Zhao S, Chlebowski RT, Anderson GL, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Sex hormone associations with breast cancer risk and the mediation of randomized trial postmenopausal hormone therapy effects. Breast Cancer Res. 2014;16(2):R30.
12. Barrios CH, Reinert T, Werutsky G. Global Breast Cancer Research: Moving Forward. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:441-50.
13. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat. 2017;165(1):193-200.
14. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. Breast Cancer Res. 2017;19(1):118.
15. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, et al. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Breast Cancer Res. 2019;21(1):16.
16. Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. Perm J. 2015;19(2):48-79.
17. Ji LW, Jing CX, Zhuang SL, Pan WC, Hu XP. Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk: An updated meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(36):e15719.
18. Institut za javno zdravlje Srbije "dr Milan Jovanović Batut". Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2012. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanović Batut; 2014.
19. Anstey EH, Shoemaker ML, Barrera CM, O'Neil ME, Verma AB, Holman DM. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. Am J Prev Med. 2017;53(3S1):S40-S6.

20. Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, Yip CH, Khaled HM, Otero IV, et al. Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010. *Lancet Oncol.* 2011;12(4):387-98.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer.* National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019.
22. Pereira MB, Oliveira J, Ribeiro DP, Castro B, Yaphe J, de Sousa JC. [Recommended age groups and frequency of mammography screening: a systematic review]. *Cien Saude Colet.* 2014;19(4):1135-40.
23. Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, Horwitch CA, Wilt TJ, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Screening for Breast Cancer in Average-Risk Women: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2019;170(8):547-60.
24. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg.* 1996;131(3):301-8.
25. Toan DTT, Son DT, Hung LX, Minh LN, Mai DL, Hoat LN. Knowledge, Attitude, and Practice Regarding Breast Cancer Early Detection Among Women in a Mountainous Area in Northern Vietnam. *Cancer Control.* 2019;26(1):1073274819863777.
26. Harford JB, Otero IV, Anderson BO, Cazap E, Gradishar WJ, Gralow JR, et al. Problem solving for breast health care delivery in low and middle resource countries (LMCs): consensus statement from the Breast Health Global Initiative. *Breast.* 2011;20 Suppl 2:S20-9.
27. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2017;12(2):102-7.
28. Leong AS, Zhuang Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. *Pathobiology.* 2011;78(2):99-114.
29. Ren Z, Li Y, Shen T, Hameed O, Siegal GP, Wei S. Prognostic factors in advanced breast cancer: Race and receptor status are significant after development of metastasis. *Pathol Res Pract.* 2016;212(1):24-30.
30. Yi M, Lin H, Bedrosian I, Shen Y, Hunt KK, Chavez-MacGregor M, et al. Staging for Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: Utility of Incorporating Biologic Factors. *Ann Surg Oncol.* 2019.
31. Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):e175-e86.
32. Boughey JC, Gonzalez RJ, Bonner E, Kuerer HM. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *Oncologist.* 2007;12(11):1276-87.
33. Vellaisamy G, Tirumalae R, Inchara YK. Expression of androgen receptor in primary breast carcinoma and its relation with clinicopathologic features, estrogen, progesterone, and her-2 receptor status. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(5):989-93.
34. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
35. Fu J, Zhong C, Wu L, Li D, Xu T, Jiang T, et al. Young Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Have a Higher Long-Term Risk of Breast Cancer Specific Death. *J Breast Cancer.* 2019;22(1):96-108.
36. Wolff AC DS, Davidson NE, Sacchini V, McCormick B. *Abeloff's Clinical Oncology.* 6 ed. Niederhuber JE AJ, Doroshow JH, Kastan M, Tepper J, editor. Philadelphia: Elsevier; 2019.
37. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(3):270-82.
38. Hayes DF. HER2 and Breast Cancer - A Phenomenal Success Story. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1284-6.
39. Murthy P, Muggia F. Women's cancers: how the discovery of BRCA genes is driving current concepts of cancer biology and therapeutics. *Ecancermedalscience.* 2019;13:904.

40. Hesse-Biber S, Dwyer AA, Yi S. Parent of origin differences in psychosocial burden and approach to BRCA risk management. *Breast J.* 2019.
41. Mittendorf EA, King TA. Routine Use of Oncotype DX Recurrence Score Testing in Node-Positive Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer: The Time Has Come. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1173-5.
42. Groenendijk FH, Jager A, Cardoso F, van Deurzen CHM. A nationwide registry-based cohort study of the MammaPrint genomic risk classifier in invasive breast cancer. *Breast.* 2018;38:125-31.
43. Kunst NR, Alarid-Escudero F, Paltiel AD, Wang SY. A Value of Information Analysis of Research on the 21-Gene Assay for Breast Cancer Management. *Value Health.* 2019;22(10):1102-10.
44. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017;69(3):313-7.
45. Garlaschi A, Calabrese M, Zaottini F, Tosto S, Gipponi M, Baccini P, et al. Influence of Tumor Subtype, Radiological Sign and Prognostic Factors on Tumor Size Discrepancies Between Digital Breast Tomosynthesis and Final Histology. *Cureus.* 2019;11(10):e6046.
46. Dixon M, Barber MD. *Breast surgery: Elsevier; 2019.*
47. Chu CK, Davis MJ, Abu-Ghname A, Winocour SJ, Losken A, Carlson GW. Implant Reconstruction in Nipple Sparing Mastectomy. *Semin Plast Surg.* 2019;33(4):247-57.
48. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1989;320(13):822-8.
49. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer.* 1995;31A(10):1574-9.
50. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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):1233-41.
51. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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.
52. Ebtctg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35.
53. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-9.
54. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Doi SA. Survival Comparisons for Breast Conserving Surgery and Mastectomy Revisited: Community Experience and the Role of Radiation Therapy. *Clin Med Res.* 2015;13(2):65-73.
55. Chen K, Liu J, Zhu L, Su F, Song E, Jacobs LK. Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general population: A NCDB analysis. *Oncotarget.* 2015;6(37):40127-40.
56. Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G, Arthur D, Grobmyer S, Valente S, et al. A Review of Treatment for Breast Cancer-Related Lymphedema: Paradigms for Clinical Practice. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(2):178-90.
57. Freedman RA, Foster JC, Seisler DK, Lafky JM, Muss HB, Cohen HJ, et al. Accrual of Older Patients With Breast Cancer to Alliance Systemic Therapy Trials Over Time: Protocol A151527. *J Clin Oncol.* 2017;35(4):421-31.
58. Ottestad L, Fronth L, Rajendiran S, Hege Aksnes L, Eikesdal HP, Store Blix E, et al. Observational study of everolimus plus exemestane in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Acta Oncol.* 2019;58(3):385-7.

59. Park YR, Lee J, Jung JH, Kim WW, Park CS, Lee RK, et al. Absence of estrogen receptor is associated with worse oncologic outcome in patients who were received neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Asian J Surg*. 2019.
60. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25.
61. Ding Y, Ding K, Yu K, Zou D, Yang H, He X, et al. Prognosis and endocrine therapy selection for patients with low hormone receptor-positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy: A retrospective study of 570 patients in China. *Oncol Lett*. 2019;18(6):6690-6.
62. Meisel JL, Zhao J, Suo A, Zhang C, Wei Z, Taylor C, et al. Clinicopathologic Factors Associated With Response to Neoadjuvant Anti-HER2-Directed Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019.
63. Yokoyama T, Makino H, Seki N, Ueda J, Hosone M, Katayama H, et al. Neoadjuvant chemotherapy of capecitabine + epirubicin + cyclophosphamide combination therapy ('CEX' therapy) for HER-2 negative breast cancer, as retrospective study in our institute. *J Nippon Med Sch*. 2019.
64. Zhang J, Wang XX, Lian JY, Song CG. Effect of postmastectomy radiotherapy on triple-negative breast cancer with T1-2 and 1-3 positive axillary lymph nodes: a population-based study using the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2019;10(50):5245-52.
65. Ajkay N, Collett AE, Bloomquist EV, Gracely EJ, Frazier TG, Barrio AV. A comparison of complication rates in early-stage breast cancer patients treated with brachytherapy versus whole-breast irradiation. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1140-5.
66. Zhang H, Zhu W, Biskup E, Yang W, Yang Z, Wang H, et al. Incidence, risk factors and prognostic characteristics of bone metastases and skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients: A systematic review of the real world data. *J Bone Oncol*. 2018;11:38-50.
67. Cheang E, Ha R, Thornton CM, Mango VL. Innovations in image-guided preoperative breast lesion localization. *Br J Radiol*. 2018;91(1085):20170740.
68. Fiorica JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):688-709.
69. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3248-58.
70. Kuhl CK. The Changing World of Breast Cancer: A Radiologist's Perspective. *Plast Surg Nurs*. 2016;36(1):31-49.
71. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*. 2014;311(13):1327-35.
72. Hayes MK. Update on Preoperative Breast Localization. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(3):591-603.
73. Freer PE, Niell B, Rafferty EA. Preoperative Tomosynthesis-guided Needle Localization of Mammographically and Sonographically Occult Breast Lesions. *Radiology*. 2015;275(2):377-83.
74. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Renner M, Frkovic-Grazio S, Snoj N, et al. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol*. 2002;12(11):2684-9.
75. Al-Omishy H, Soumian S. Comment on: Wire localisation in breast surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(4):358; author reply
76. Davis PS, Wechsler RJ, Feig SA, March DE. Migration of breast biopsy localization wire. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(4):787-8.
77. Homer MJ. Transection of the localization hooked wire during breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(5):929-30.
78. Dauer LT, Thornton C, Miodownik D, Boylan D, Holahan B, King V, et al. Radioactive seed localization with 125I for nonpalpable lesions prior to breast lumpectomy and/or excisional biopsy: methodology, safety, and experience of initial year. *Health Phys*. 2013;105(4):356-65.

79. Ahmed M, van Hemelrijck M, Douek M. Systematic review of radioguided versus wire-guided localization in the treatment of non-palpable breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(2):241-52.
80. Rovera F, Frattini F, Marelli M, Corben AD, Vanoli C, Dionigi G, et al. Radio-guided occult lesion localization versus wire-guided localization in non-palpable breast lesions. *Int J Surg.* 2008;6 Suppl 1:S101-3.
81. Pavlicek W, Walton HA, Karstaedt PJ, Gray RJ. Radiation safety with use of I-125 seeds for localization of nonpalpable breast lesions. *Acad Radiol.* 2006;13(7):909-15.
82. van Riet YE, Maaskant AJ, Creemers GJ, van Warmerdam LJ, Jansen FH, van de Velde CJ, et al. Identification of residual breast tumour localization after neo-adjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(2):164-9.
83. Goudreau SH, Joseph JP, Seiler SJ. Preoperative Radioactive Seed Localization for Nonpalpable Breast Lesions: Technique, Pitfalls, and Solutions. *Radiographics.* 2015;35(5):1319-34.
84. Jakub JW, Gray RJ, Degnim AC, Boughey JC, Gardner M, Cox CE. Current status of radioactive seed for localization of non palpable breast lesions. *Am J Surg.* 2010;199(4):522-8.
85. Monti S, Galimberti V, Trifiro G, De Cicco C, Peradze N, Brenelli F, et al. Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2928-31.
86. Hung TJ, Burrage J, Bourke A, Taylor D. Intraoperative Localisation of Impalpable Breast Lesions Utilising the ROLLIS Technique Following Peritumoral ^{99m}Tc-colloid Sentinel Node Lymphoscintigraphy. *Curr Radiopharm.* 2017;10(2):111-4.
87. Cox CE, Garcia-Henriquez N, Glancy MJ, Whitworth P, Cox JM, Themar-Geck M, et al. Pilot Study of a New Nonradioactive Surgical Guidance Technology for Locating Nonpalpable Breast Lesions. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(6):1824-30.
88. Mango V, Ha R, Gomberawalla A, Wynn R, Feldman S. Evaluation of the SAVI SCOUT Surgical Guidance System for Localization and Excision of Nonpalpable Breast Lesions: A Feasibility Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(4):W69-W72.
89. Falcon S, Weinfurter RJ, Mooney B, Niell BL. SAVI SCOUT(R) localization of breast lesions as a practical alternative to wires: Outcomes and suggestions for trouble-shooting. *Clin Imaging.* 2018;52:280-6.
90. Snider HC, Jr., Morrison DG. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast lesions. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(3):308-14.
91. Arentz C, Baxter K, Boneti C, Henry-Tillman R, Westbrook K, Korourian S, et al. Ten-year experience with hematoma-directed ultrasound-guided (HUG) breast lumpectomy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17 Suppl 3:378-83.
92. Merrill AY, Ochoa D, Klimberg VS, Hill EL, Preston M, Neisler K, et al. Cutting Healthcare Costs with Hematoma-Directed Ultrasound-Guided Breast Lumpectomy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(10):3076-81.
93. Ahmed M, Anninga B, Goyal S, Young P, Pankhurst QA, Douek M, et al. Magnetic sentinel node and occult lesion localization in breast cancer (MagSNOLL Trial). *Br J Surg.* 2015;102(6):646-52.
94. Zacharioudakis K, Down S, Bholah Z, Lee S, Khan T, Maxwell AJ, et al. Is the future magnetic? Magseed localisation for non palpable breast cancer. A multi-centre non randomised control study. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(11):2016-21.
95. Butler-Henderson K, Lee AH, Price RI, Waring K. Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: a systematic review. *Breast.* 2014;23(2):112-9.
96. Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8367.
97. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. *Am J Surg.* 2009;197(6):740-6.

98. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jagsi R, Morrow M. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):558-63.
99. Houssami N, Morrow M. Margins in breast conservation: a clinician's perspective and what the literature tells us. *J Surg Oncol*. 2014;110(1):2-7.
100. Reedijk M, Hodgson N, Gohla G, Boylan C, Goldsmith CH, Foster G, et al. A prospective study of tumor and technical factors associated with positive margins in breast-conservation therapy for nonpalpable malignancy. *Am J Surg*. 2012;204(3):263-8.
101. Blair SL, Thompson K, Rococco J, Malcarne V, Beitsch PD, Ollila DW. Attaining negative margins in breast-conservation operations: is there a consensus among breast surgeons? *J Am Coll Surg*. 2009;209(5):608-13.
102. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3811-21.
103. Kricker A, Armstrong B. Surgery and outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in Australia. *Eur J Cancer*. 2004;40(16):2396-402.
104. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer--bigger is not better. *N Engl J Med*. 2012;367(1):79-82.
105. Mullen R, Macaskill EJ, Khalil A, Elseedawy E, Brown DC, Lee AC, et al. Involved anterior margins after breast conserving surgery: is re-excision required? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(4):302-6.
106. Wood WC. Close/positive margins after breast-conserving therapy: additional resection or no resection? *Breast*. 2013;22 Suppl 2:S115-7.
107. Millar EK, Graham PH, McNeil CM, Browne L, O'Toole SA, Boulghourjian A, et al. Prediction of outcome of early ER+ breast cancer is improved using a biomarker panel, which includes Ki-67 and p53. *Br J Cancer*. 2011;105(2):272-80.
108. Geyer CE, Jr., Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:37.
109. Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf EA, Bedrosian I, Lucci A, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):600-7.
110. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer*. 2007;110(11):2551-60.
111. Tirada N, Aujero M, Khorjekar G, Richards S, Chopra J, Dromi S, et al. Breast Cancer Tissue Markers, Genomic Profiling, and Other Prognostic Factors: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2018;38(7):1902-20.
112. Badowska-Kozakiewicz AM, Budzik MP, Liszcz A, Sobieraj MT, Czerw AI, Sobol M, et al. Clinicopathological factors associated with novel prognostic markers for patients with triple negative breast cancer. *Arch Med Sci*. 2019;15(6):1433-42.
113. Zaidi M, Khan S, Farooqi NB, Abbas K, Idrees R. Effect of formalin fixation on surgical margins in breast cancer surgical specimen. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:121838.
114. Wang K, Ren Y, He J. Cavity Shaving plus Lumpectomy versus Lumpectomy Alone for Patients with Breast Cancer Undergoing Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168705.
115. Osako T, Nishimura R, Nishiyama Y, Okumura Y, Tashima R, Nakano M, et al. Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(6):1093-101.
116. Reyna C, DeSnyder SM. Intraoperative Margin Assessment in Breast Cancer Management. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):155-65.
117. Altman AM, Nguyen DD, Johnson B, Marmor S, Klein ME, Tuttle TM, et al. Intraoperative inking is superior to suture marking for specimen orientation in breast cancer. *Breast J*. 2019.
118. Thill M, Baumann K, Barinoff J. Intraoperative assessment of margins in breast conservative surgery--still in use? *J Surg Oncol*. 2014;110(1):15-20.

119. Perez N, Vidal-Sicart S, Zanon G, Velasco M, Santamaria G, Palacin A, et al. A practical approach to intraoperative evaluation of sentinel lymph node biopsy in breast carcinoma and review of the current methods. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(4):313-21.
120. Manca G, Rubello D, Tardelli E, Giammarile F, Mazzarri S, Boni G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. *Clin Nucl Med*. 2016;41(2):126-33.
121. Blackhall V, Bugelli M, Abbott N, Mullen R. The role of sentinel lymph node biopsy in planning adjuvant therapy for elderly women with low-risk breast cancer. *Breast J*. 2019.
122. Cendan JC, Coco D, Copeland EM, 3rd. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg*. 2005;201(2):194-8.
123. Saha M, Arun I, Agarwal S, Ahmed R, Chatterjee S, Chakraborty C. Imprint cytology-based breast malignancy screening: an efficient nuclei segmentation technique. *J Microsc*. 2017;268(2):155-71.
124. Jeong JW, Shin DC, Do SH, Blanco C, Klipfel NE, Holmes DR, et al. Differentiation of cancerous lesions in excised human breast specimens using multiband attenuation profiles from ultrasonic transmission tomography. *J Ultrasound Med*. 2008;27(3):435-51.
125. Miller CL, Coopey SB, Rafferty E, Gadd M, Smith BL, Specht MC. Comparison of intra-operative specimen mammography to standard specimen mammography for excision of non-palpable breast lesions: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(3):513-9.
126. Kim YS, Chang JM, Yi A, Shin SU, Lee ME, Kim WH, et al. Interpretation of digital breast tomosynthesis: preliminary study on comparison with picture archiving and communication system (PACS) and dedicated workstation. *Br J Radiol*. 2017;90(1077):20170182.
127. Wang Y, Ebuoma L, Saksena M, Liu B, Specht M, Rafferty E. Clinical evaluation of a mobile digital specimen radiography system for intraoperative specimen verification. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(2):457-62.
128. Bathla L, Harris A, Davey M, Sharma P, Silva E. High resolution intra-operative two-dimensional specimen mammography and its impact on second operation for re-excision of positive margins at final pathology after breast conservation surgery. *Am J Surg*. 2011;202(4):387-94.
129. Woolston C. Breast cancer. *Nature*. 2015;527(7578):S101.
130. Lima ZS, Ebadi MR, Amjad G, Younesi L. Application of Imaging Technologies in Breast Cancer Detection: A Review Article. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(5):838-48.
131. Posso M, Louro J, Sanchez M, Roman M, Vidal C, Sala M, et al. Mammographic breast density: How it affects performance indicators in screening programmes? *Eur J Radiol*. 2019;110:81-7.
132. Watanabe AT, Lim V, Vu HX, Chim R, Weise E, Liu J, et al. Improved Cancer Detection Using Artificial Intelligence: a Retrospective Evaluation of Missed Cancers on Mammography. *J Digit Imaging*. 2019;32(4):625-37.
133. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):256-67.
134. Kemp Jacobsen K, O'Meara ES, Key D, D SMB, Kerlikowske K, Vejborg I, et al. Comparing sensitivity and specificity of screening mammography in the United States and Denmark. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2198-207.
135. Provencher L, Hogue JC, Desbiens C, Poirier B, Poirier E, Boudreau D, et al. Is clinical breast examination important for breast cancer detection? *Curr Oncol*. 2016;23(4):e332-9.
136. Lux MP, Emons J, Bani MR, Wunderle M, Sell C, Preuss C, et al. Diagnostic Accuracy of Breast Medical Tactile Examiners (MTEs): A Prospective Pilot Study. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(1):41-7.
137. Sena B, Liani S. The role of relational routines in hindering transdisciplinary collaboration: the case of the setting up of a team in an Italian Breast Unit. *J Interprof Care*. 2019:1-8.
138. Cardoso F, Cataliotti L, Costa A, Knox S, Marotti L, Rutgers E, et al. European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units. *Eur J Cancer*. 2017;72:244-50.
139. Zhang W, Xu C, Li R, Cui G, Wang M, Wang M. Correlation analysis between ultrasonography and mammography with other risk factors related to breast cancer. *Oncol Lett*. 2019;17(6):5511-6.

140. Wu WP, Wu HK, Chen CJ, Lee CW, Chen ST, Chen DR, et al. Higher underestimation of tumour size post-neoadjuvant chemotherapy with breast magnetic resonance imaging (MRI)-A concordance comparison cohort analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222917.
141. Golshan M, Wong SM, Loibl S, Huober JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, et al. Early assessment with magnetic resonance imaging for prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: Results from the phase III BrighTNess trial. *Eur J Surg Oncol*. 2019.
142. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1664-9.
143. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(11):2572-85.
144. Chauvet MP. [New surgery]. *Presse Med*. 2019.
145. Susini T, Renda I, Giani M, Vallario A, Nori J, Vanzi E, et al. Changing Trends in Mastectomy and Breast Reconstruction. Analysis of a Single-institution Experience Between 2004-2016. *Anticancer Res*. 2019;39(10):5709-14.
146. Dimitrovska MJ, Mitreska N, Lazareska M, Jovanovska ES, Dodevski A, Stojkoski A. Hook Wire Localization Procedure and Early Detection of Breast Cancer - Our Experience. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(2):273-7.
147. Demiral G, Senol M, Bayraktar B, Ozturk H, Celik Y, Boluk S. Diagnostic Value of Hook Wire Localization Technique for Non-Palpable Breast Lesions. *J Clin Med Res*. 2016;8(5):389-95.
148. Langhans L, Tvedskov TF, Klausen TL, Jensen MB, Talman ML, Vejborg I, et al. Radioactive Seed Localization or Wire-guided Localization of Nonpalpable Invasive and In Situ Breast Cancer: A Randomized, Multicenter, Open-label Trial. *Ann Surg*. 2017;266(1):29-35.
149. Parvez E, Cornacchi SD, Hodgson N, Thoma A, Kong I, Foster G, et al. A cosmesis outcome substudy in a prospective, randomized trial comparing radioguided seed localization with standard wire localization for nonpalpable, invasive, and in situ breast carcinomas. *Am J Surg*. 2014;208(5):711-8.
150. Giacalone PL, Bourdon A, Trinh PD, Taourel P, Rathat G, Sainmont M, et al. Radioguided occult lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL) versus wire-guided localization plus sentinel node detection: a case control study of 129 unifocal pure invasive non-palpable breast cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(3):222-9.
151. Patel SN, Mango VL, Jadeja P, Friedlander L, Desperito E, Wynn R, et al. Reflector-guided breast tumor localization versus wire localization for lumpectomies: A comparison of surgical outcomes. *Clin Imaging*. 2018;47:14-7.
152. Gerrard AD, Shrotri A. Surgeon-led Intraoperative Ultrasound Localization for Nonpalpable Breast Cancers: Results of 5 Years of Practice. *Clin Breast Cancer*. 2019.
153. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014;23(2):175-9.
154. Hamzah JL, Tan BKT, Tan V, Madhukumar P, Lim SZ, Sim YR, et al. A pilot study comparing Sentimag/Sienna versus standard modality for sentinel lymph node identification in patients with breast cancer. *Breast J*. 2019.
155. Capanema Saliba Franco R, Salvador Silva HM, Faria Almeida LL, Drummond-Lage AP, Wainstein AJA. Sentinel lymph node prognosis value in breast cancer. *Breast J*. 2019;25(3):557-9.
156. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.
157. Shea B, Boyan WP, Jr., Kamrani K, Lepis G, Dupree D, Chang S, et al. Let us cut to the core: is core biopsy enough for subcentimeter breast cancer? *J Surg Res*. 2017;216:30-4.
158. Si J, Yang B, Guo R, Huang N, Quan C, Ma L, et al. Factors associated with upstaging in patients preoperatively diagnosed with ductal carcinoma in situ by core needle biopsy. *Cancer Biol Med*. 2019;16(2):312-8.

159. Sun X, Li H, Liu YB, Zhou ZB, Chen P, Zhao T, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast ductal carcinoma in situ: Chinese experiences. *Oncol Lett.* 2015;10(3):1932-8.
160. Walters LL, Pang JC, Zhao L, Jorns JM. Ductal carcinoma in situ with distorting sclerosis on core biopsy may be predictive of upstaging on excision. *Histopathology.* 2015;66(4):577-86.
161. Davis JE, Nemesure B, Mehmood S, Nayi V, Burke S, Brzostek SR, et al. Her2 and Ki67 Biomarkers Predict Recurrence of Ductal Carcinoma in Situ. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016;24(1):20-5.
162. Zhao X, Qu J, Sun Y, Wang J, Liu X, Wang F, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(18):30576-86.
163. Joe S, Nam H. Prognostic factor analysis for breast cancer using gene expression profiles. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16 Suppl 1:56.
164. Aziz S, Wik E, Knutsvik G, Klinge TA, Chen Y, Davidsen B, et al. Extra-nodal extension is a significant prognostic factor in lymph node positive breast cancer. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171853.
165. Kondov B, Milenković Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(6):961-7.
166. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):305-19.
167. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open.* 2017;5(3):E734-E9.
168. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):95-120.
169. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer.* 2004;4:82.
170. Merino T, Ip T, Dominguez F, Acevedo F, Medina L, Villaroel A, et al. Risk factors for loco-regional recurrence in breast cancer patients: a retrospective study. *Oncotarget.* 2018;9(54):30355-62.
171. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5329-38.
172. Lyman GH, Somerfield MR, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(3):196-8.
173. Chang DW, Bressel M, Hansen C, Blinman P, Schofield P, Chua BH. Axillary dissection in sentinel lymph node positive breast cancer: Is the staging information worthwhile for patients? *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019.
174. Curigliano G, Burstein HJ, E PW, Gnani M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1181.
175. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Arima N. Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis. *Breast Cancer.* 2010;17(4):269-75.
176. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019.
177. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:34.
178. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist.* 2016;21(9):1050-62.

179. Gass P, Lux MP, Rauh C, Hein A, Bani MR, Fiessler C, et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1051.
180. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. *Lancet*. 2017;389(10087):2430-42.
181. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1378-85.
182. Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Christgen M, Grischke EM, Forstbauer H, et al. Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel+Carboplatin vs Nab-Paclitaxel+Gemcitabine in Triple-Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):628-37.
183. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-14.
184. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017;75:284-98.
185. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast*. 2009;18 Suppl 3:S84-6.
186. Landercasper J, Attai D, Atisha D, Beitsch P, Bosserman L, Boughey J, et al. Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3174-83.
187. Jung W, Kang E, Kim SM, Kim D, Hwang Y, Sun Y, et al. Factors Associated with Re-excision after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2012;15(4):412-9.
188. Landercasper J, Borgert AJ, Fayanju OM, Cody H, 3rd, Feldman S, Greenberg C, et al. Factors Associated with Reoperation in Breast-Conserving Surgery for Cancer: A Prospective Study of American Society of Breast Surgeon Members. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3321-36.
189. Gray RJ, Pockaj BA, Garvey E, Blair S. Intraoperative Margin Management in Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):18-27.
190. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):503-10.
191. Jones V, Linebarger J, Perez S, Gabram S, Okoli J, Bumpers H, et al. Excising Additional Margins at Initial Breast-Conserving Surgery (BCS) Reduces the Need for Re-excision in a Predominantly African American Population: A Report of a Randomized Prospective Study in a Public Hospital. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):456-64.
192. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):717-30.
193. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4040-6.
194. Kahlert S, Kolben TM, Schmoeckel E, Czogalla B, Hester A, Degenhardt T, et al. Prognostic impact of residual disease in simultaneous additional excision specimens after one-step breast conserving therapy with negative final margin status in primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1318-23.
195. Mukhtar RA, Wong J, Piper M, Zhu Z, Fahrner-Scott K, Mamounas M, et al. Breast Conservation and Negative Margins in Invasive Lobular Carcinoma: The Impact of Oncoplastic Surgery and Shave Margins in 358 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3165-70.

196. Tadros AB, Smith BD, Shen Y, Lin H, Krishnamurthy S, Lucci A, et al. Ductal Carcinoma In Situ and Margins <2 mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. *Ann Surg.* 2019;269(1):150-7.
197. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985;56(5):979-90.
198. Walsh SM, Brennan SB, Zabor EC, Rosenberger LH, Stempel M, Lebron-Zapata L, et al. Does Breast Density Increase the Risk of Re-excision for Women with Breast Cancer Having Breast-Conservation Therapy? *Ann Surg Oncol.* 2019.
199. Edwards BL, Guidry CA, Larson KN, Novicoff WM, Harvey JA, Schroen AT. Does Mammographic Density have an Impact on the Margin Re-excision Rate After Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):782-8.
200. Pearce BCS, Fiddes RN, Paramanathan N, Chand N, Laws SAM, Rainsbury RM. Extreme oncoplastic conservation is a safe new alternative to mastectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2019.
201. Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibirsky O, Abu Dalo R, Rivkin L, et al. Resection margins in ultrasound-guided breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):447-52.
202. Arisio R, Borella F, Porpiglia M, Durando A, Bellino R, Bau MG, et al. Axillary Dissection vs. no Axillary Dissection in Breast Cancer Patients With Positive Sentinel Lymph Node: A Single Institution Experience. *In Vivo.* 2019;33(6):1941-7.
203. Simons JM, Maaskant-Braat AJG, Luiten EJT, Leidenius MH, van Nijnatten TJA, Boelens PG, et al. Reply to: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in patients with pre-treatment node-positive: Recommendation to optimize the performance. *Eur J Surg Oncol.* 2019.
204. Vicko F, Radovanović Z, Ivković Kapicl T, Đilas D, Lukić D, Tatić M et al. Intraoperative digital specimen radiography in the treatment of nonpalpable breast lesions. *Srp Arh Celok Lek.* 2017;145(7-8):378-81.
205. Bashshur RL, Krupinski EA, Thrall JH, Bashshur N. The Empirical Foundations of Teleradiology and Related Applications: A Review of the Evidence. *Telemed J E Health.* 2016;22(11):868-98.
206. Park KU, Kuerer HM, Rauch GM, Leung JWT, Sahin AA, Wei W, et al. Digital Breast Tomosynthesis for Intraoperative Margin Assessment during Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(6):1720-8.
207. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman BA, Kaufman LB, Mahon C, Gambrell LJ, et al. Intraoperative digital specimen mammography: rapid, accurate results expedite surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(4):1478-85.
208. Camp MS, Valero MG, Opara N, Benabou K, Cutone L, Caragacianu D, et al. Intraoperative digital specimen mammography: a significant improvement in operative efficiency. *Am J Surg.* 2013;206(4):526-9.
209. Mario J, Venkataraman S, Fein-Zachary V, Knox M, Brook A, Slanetz P. Lumpectomy Specimen Radiography: Does Orientation or 3-Dimensional Tomosynthesis Improve Margin Assessment? *Can Assoc Radiol J.* 2019;70(3):282-91.
210. Lange M, Reimer T, Hartmann S, Glass A, Stachs A. The role of specimen radiography in breast-conserving therapy of ductal carcinoma in situ. *Breast.* 2016;26:73-9.

8. Списак скраћеница које се појављују у тексту

I Скраћенице међународног система јединица:

1. мм – милиметар
2. цм – центиметар
3. mCi – мили кири
4. KeV – килоелектронволт
5. mg/ml – милиграм по милилитру
6. Т – тесла
7. Г – гауц (мера ширине шупље цеви)
8. Т $\frac{1}{2}$ - време полураспада

II Скраћенице које се стандардно користе у српском језику, а имају значење на енглеском језику

1. БРЦА ген - Breast cancer type 1 susceptibility protein
2. ПАКС - picture archiving and communication system
3. ЛАН - local area network
4. BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System
5. АЕС - Accurate Image Measurements Automatic Exposure Control

III Скраћенице

1. ДКИС – дуктални карцином ин ситу
2. ЛКИС – лобуларни карцином ин ситу
3. ЕР – естроген рецептор
4. ПР – прогестерон рецептор
5. ХЕР-2 – хумани епидермални рецептор
6. Ки 67 – нуклеарни фактор пролиферације
7. ТНМ – тумор, нодус, метастаза
8. Core биопсија – врста иглене биопсије
9. ВАВ – вакум асистирана биопсија
10. **ex tempore** – анализа брзо смрзнутих хируршких препарата
11. ГЛК – горњи латерални квадрант
12. ГМК – горњи медијални квадрант
13. ДЛК – доњи латерални квадрант
14. ДМК – доњи медијални квадрант

9. ПРИЛОГ

Прилог 1. „Упитник за пацијенткиње које се припремају за операцију дојке“

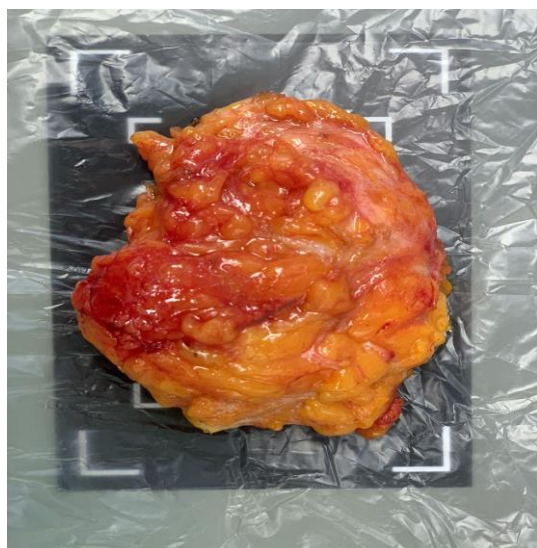
1. Датум рођења: _____ . Године старости: _____ .
2. Степен образовања: _____ Занимање _____ .
 А. Без завршене основне школе
 Б. Основна школа
 В. Средња школа
 Г. Високо образовање
 Д. Доктор наука
3. Брачни статус:
 А. Сама
 Б. Удата
 В. Ванбрачна заједница
 Г. Удовица
 Д. Растављена
4. Телесна висина: _____ (m) Телесна маса: _____ (kg)
6. Да ли конзумирате алкохол (најмање једно алкохолно пиће недељно)? ДА НЕ
7. Да ли конзумирате цигарете? ДА НЕ
 Ако је одговор ДА, навести колико цигарета на дан конзумирате _____ . Колико дуго конзумирате цигарете _____ (година)?
8. Да ли сте некада имали зрачење грудног коша због неке друге болести? ДА НЕ
9. Да ли сте раније имали неку операцију на дојци? ДА НЕ
 Ако је одговор ДА написати коју _____ .
10. Пре него што Вам је постављена дијагноза карцинома дојке, на колико прегледа дојки (ултразвук, мамографија, клинички преглед) сте били: _____ (уколико нисте сигурни у тачан број напишите приближан број).
11. Са колико година сте имали прву менструацију: _____ .
12. Да ли сте нека користили хормонску контрацепцију? ДА НЕ
 Ако је одговор ДА, колико година сте је користили: _____ .
13. Да ли сте нека били трудни? ДА НЕ
 Ако је одговор ДА, написати колико пута _____ .
14. Да ли имате деце? ДА НЕ
 Ако је одговор ДА, написати колико деце имате _____ .
15. Да ли сте дојили децу? ДА НЕ
 Ако је одговор ДА, написати колико дуго сте дојили децу након порођаја _____ (месеци).
16. Да ли сте у менопаузи? ДА НЕ
 Ако је одговор ДА, са колико година старости сте ушли у менопаузу _____ .
17. Да ли је Ваша мајка, бака, сестра или тека боловала од карцинома дојке? ДА НЕ

Прилог 2. Положај екстирпираног хируршког препарата на плочи апарата за мобилну дигиталну радиографију



Екстремно опсежна квадрантектомија са елипсастом ексцизијом дела коже.

Метода је онколошки суфицијентна, али са последично лошим постоперативним козметским ефектом.

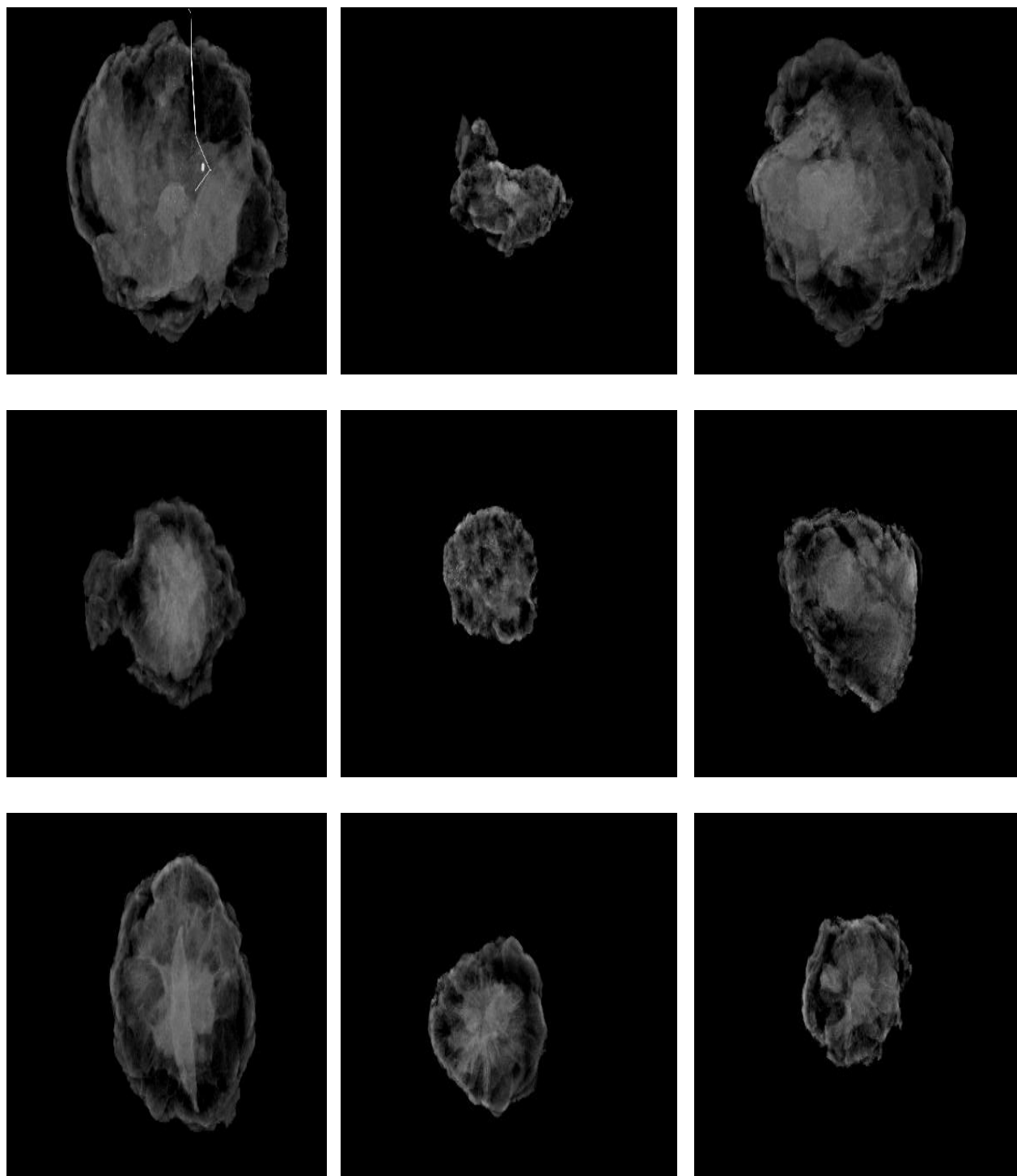


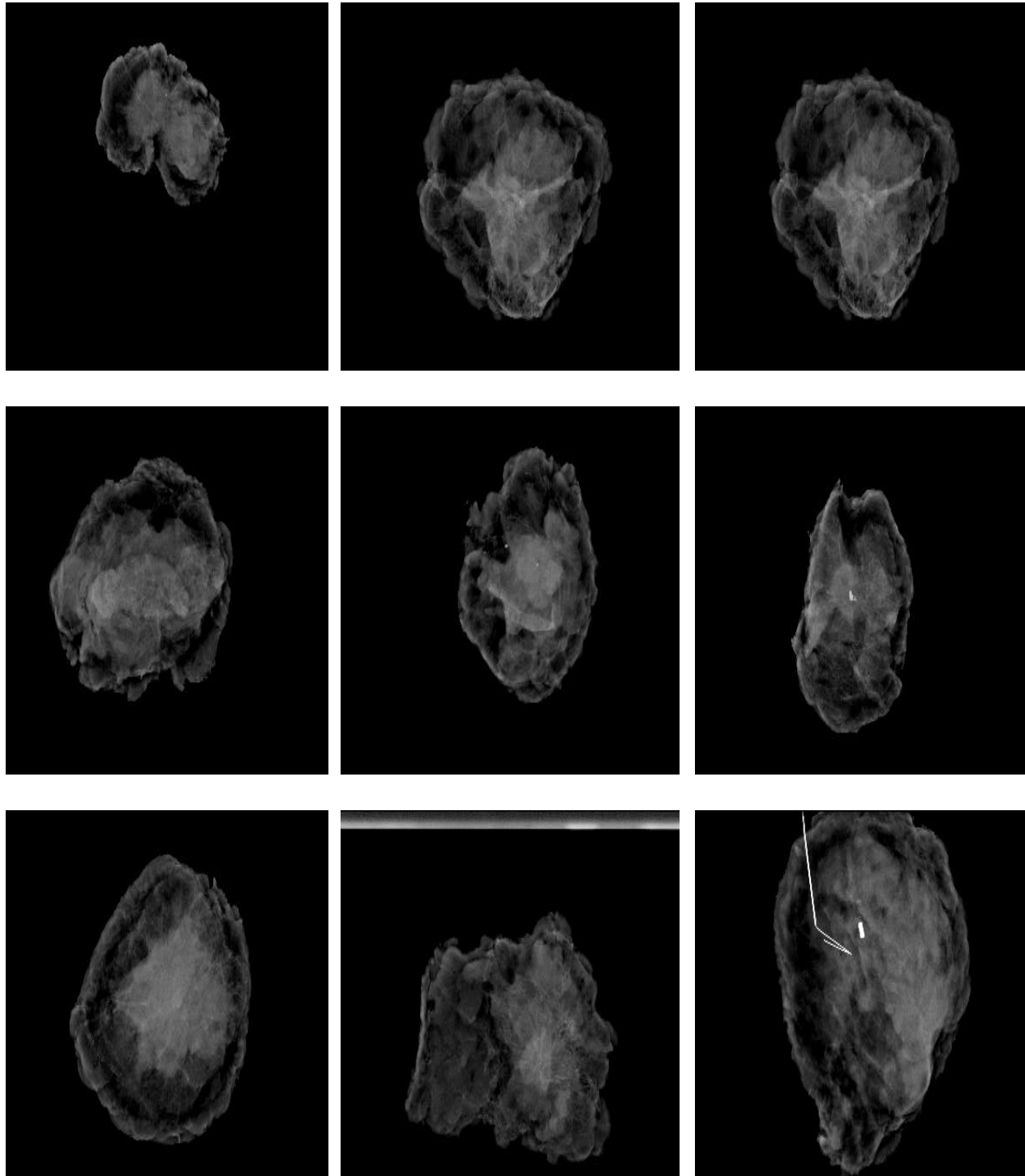
Хируршки препарат није обележен те је отежана оријентација коју страну би евентуално требало доресецирати у случају инсуфицијенције ресекционе хируршке маргине.

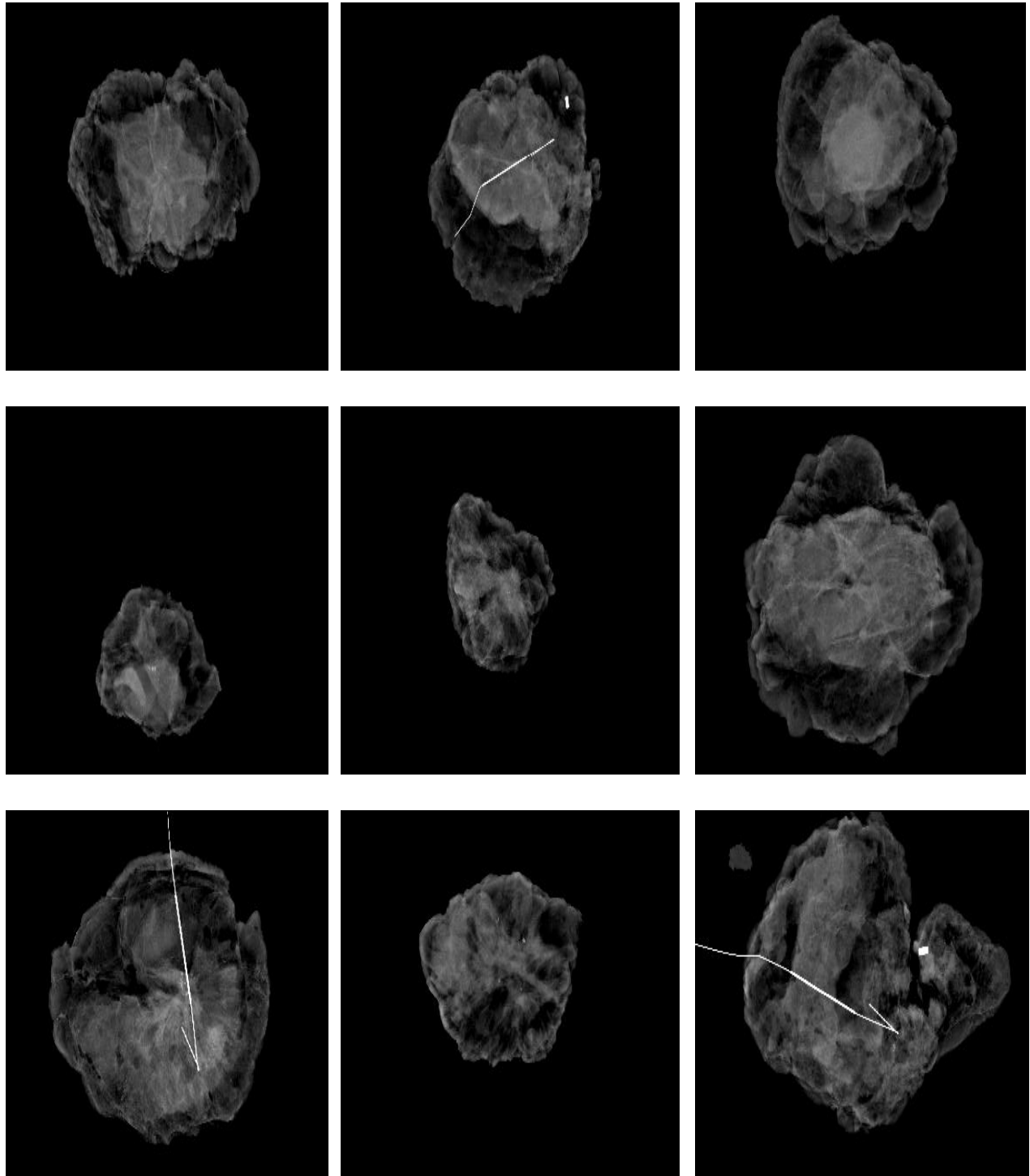


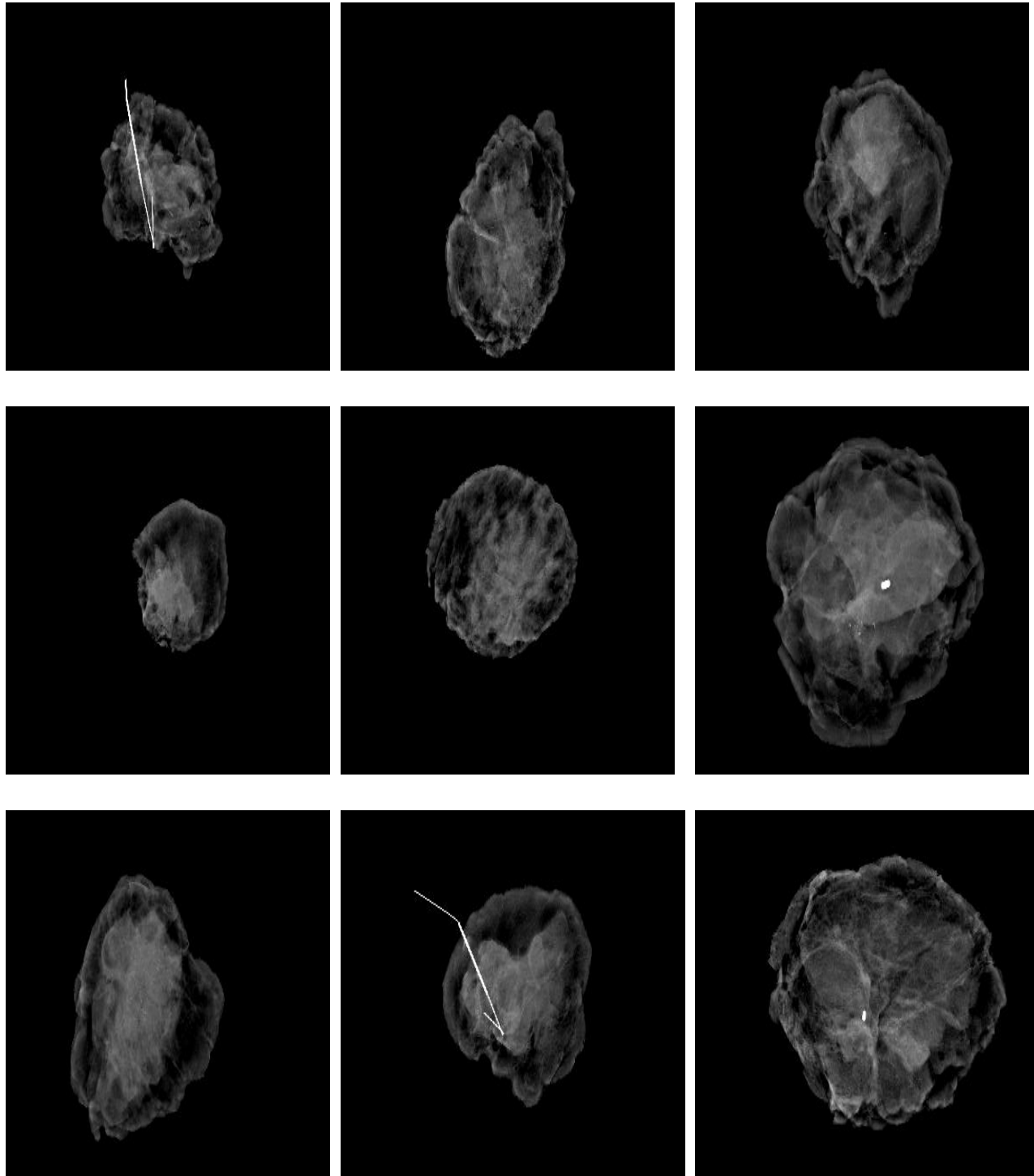
Правилно обележен екстирпирани хируршки препарат. Кратким концем обележена горња страна, а дугачким спољашња страна хируршког препарата.

Прилог 3. Снимци екстирпираних тумора начињени на апарату за мобилну дигиталну радиографију









Прилог 4. Одређивања ширине хируршке ресекционе маргине екстирпираних тумора на апарату за мобилну дигиталну радиографију

