

# Indikacije za kirurško liječenje karcinoma dojke nakon neoadjuvantne terapije

---

Penović, Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:673589>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Penović**

**Indikacije za kirurško liječenje karcinoma dojke  
nakon neoadjuvantne terapije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb 2019**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Toni Penović**

**Indikacije za kirurško liječenje karcinoma dojke  
nakon neoadjuvantne terapije**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb 2019**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plastičnu, rekonstruktivnu i estetsku kirurgiju, Kliničke bolnice „Dubrava“ pod vodstvom prof.dr.sc.Srećka Budija i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

# Sadržaj

1. Sažetak.....	
2. Summary.....	
3. Uvod.....	1
4. Karcinom dojke.....	2
4.1. Epidemiologija karcinoma dojke.....	2
4.2. Etiologija karcinoma dojke.....	3
4.3. Klinička slika i simptomi karcinoma dojke.....	4
4.4. Dijagnostika karcinoma dojke.....	6
4.5. Određivanje stadija karcinoma dojke.....	7
5. Liječenje karcinoma dojke.....	10
5.1. Poštedni operativni zahvati karcinoma dojke.....	10
5.2. Mastektomija.....	11
5.3. Kirurgija aksile.....	12
5.4. Liječenje Duktalnog i Lobarnog karcinoma <i>in situ</i> .....	13
5.5. Liječenje lokalno uznapredovalog i inflamatornog tumora dojke.....	14
5.6. Profilaktička kirurgija dojke.....	15
5.7. Neoadjuvantno liječenje karcinoma dojke.....	16
6. Kirurško liječenje karcinoma dojke nakon neoadjuvantne terapije.....	19
6.1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu terapiju i kirurško planiranje.....	19
6.2. Indikacije za kirurško liječenje karcinoma dojke.....	21
6.3. Ekscizija volumena dojke i estetski ishod liječenja.....	23
6.4. Kirurško liječenje aksile nakon neoadjuvantne terapije.....	24
6.5. Eliminacija kirurškog zahvata u pacijentica sa odličnim terapijskim odgovorom.....	25
7. Zaključak.....	26
8. Zahvale.....	27
9. Literatura.....	28
10. Životopis.....	36

# 1. Sažetak

**Naslov rada:** Indikacije za kirurško liječenje karcinoma dojke nakon neoadjuvantne terapije

**Autor:** Toni Penović

Odgovarajući kriteriji odabira pacijentica za kirurško liječenje koje uključuje poštediti operativni zahvat i mastektomiju nakon neoadjuvantne terapije slabo su definirani.

Neoadjuvantna terapija zauzima sve veću ulogu u liječenju maligniteta dojke. Iako je njena primjena dosad bila indicirana većinom za lokalno uznapredovali oblik karcinoma dojke, sve se više koristi i kod tumora dojke u ranoj fazi. Kao njena glavna prednost ističe se smanjene veličine primarnog tumora nakon koje slijedi poštediti operativni zahvat dojke koji rezultira boljim terapijskim i estetskim ishodom liječenja, kao i smanjenje ili uklanjanje metastaza u pazušnim limfnim čvorovima čime se smanjuje broj pacijentica podvrgnutim disekciji pazušnih limfnih čvorova. MD Anderson prognostički indeks koristi se za identifikaciju pacijentica za kirurški zahvat nakon neoadjuvantne terapije. Četiri prognostička čimbenika tumorske proširenosti koriste se u procjeni mogućnosti loko-regionalnih recidiva te povećanja veličine rezidualnog tumora, na temelju kojih se pacijentice mogu svrstati u skupinu prikladnu za poštediti operativni zahvat ili mastektomiju. Kombinacija neoadjuvantne terapije nakon koje slijedi kirurški zahvat primjer je multimodalnog liječenja tumora dojke koji zahtjeva adekvatnu komunikaciju multidisciplinarnog tima u odabiru odgovarajućih pacijentica.

**Ključne riječi :** karcinom dojke, neoadjuvantna terapija, poštediti operativni zahvat, mastektomija, MD Anderson prognostički indeks

## 2. Summary

**Title:** Indications for breast cancer surgery after neoadjuvant therapy

**Autor:** Toni Penović

Adequate selection criteria for patients for surgical treatment including breast conserving surgery and mastectomy after neoadjuvant therapy are poorly defined. Neoadjuvant therapy takes an increasingly important role in the treatment of breast malignancy. Although its use so far has been indicated for locally advanced breast cancer, it is increasingly used for breast cancer in early stage. Its main advantage is reduced size of primary tumor followed by breast conserving surgery that results in better therapeutic and aesthetic outcome of the treatment, as well as reduction or removal of metastasis in axillary lymph nodes reducing the number of patients subjected to dissection of axillary lymph nodes. MD Anderson prognostic index is used to identify patients for a surgical procedure after neoadjuvant therapy. The four prognostic factors of tumor extension are used to estimate the possibility of loco-regional recurrence and increase the size of residual tumor, that provides basis of which patients can be classified into a group suitable for breast conserving surgery or mastectomy. The combination of neoadjuvant therapy followed by surgical procedure is an example of multimodal breast cancer treatment which requires adequate communication from a multidisciplinary team in the selection of appropriate patients.

**Key words :** breast cancer, neoadjuvant therapy, breast conserving therapy, mastectomy, MD Anderson prognostic index

### 3.Uvod

Razvoj kirurgije, kemoterapije, radioterapije te endokrine terapije dovelo je do naglog poboljšanja učinkovitosti liječenja tumora dojke (1). Povijesno gledano kirurško liječenje lokalno uznapredovalog tumora dojke obuhvaćalo je primjenu radikalne mastektomije sa ili bez zračenja, te je uz primjenu adjuvantne terapije povećana stopu preživljenja i smanjena pojava udaljenih mestastaza i lokalnih recidiva (2). 1988. Godine National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B18 (NSABP B-18), na temelju provedenih istraživanja, su izvjestili da je primjena preoperativne kemoterapije povećala stopu poštenih operacija dojke osobito u bolesnica sa tumorom > 5 cm, te je primjena neoadjuvantne kemoterapije zauzela primarnu ulogu u liječenju pacijentica sa lokalno uznapredovalim tumorom dojke (3)(4). S obzirom da primjena neoadjuvantne kemoterapije ima važnu ulogu u pre-kirurškom liječenju lokalno uznapredovalog tumora dojke, pošten operativni zahvat dojke nakon dobrog tumorskog odgovora na kemoterapiju postao je standard liječenja za odabrane pacijentice koje bi bile podvrgnute mastektomiji(1). Liječenje maligniteta dojki i uloga neoadjuvantne sustavne terapije razvijali su se tijekom proteklih pedeset godina. Odgovor tumora na primjenu neoadjuvantne terapije može značajno utjecati na donošenje odluke o nastavku loko-regionalnog i sustavnog liječenja(5). Najvažniji parametar uspješnosti liječenja i poboljšanja ukupnog preživljenja je postizanje potpunog patološkog odgovora tumora (pCR). Identifikacija pacijentica sa visokom stopom pCR-a omogućuje manju invazivnost kirurške ili radiološke intervencije(6). Planiranje prikladnog vremena kao i oblika kirurškog zahvata nakon neoadjuvantne terapije važni su elementi za razmatranje(7).



## **4.KARCINOM DOJKE**

### **4.1.EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE**

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor kod žena te također glavni uzročnik smrtnosti od karcinoma u ženskoj populaciji. U svijetu je 2018.godine dijagnosticirano oko 2 000 000 novih slučajeva karcinoma dojke što obuhvaća 24.2 % svih otkrivenih karcinoma kod žena (8). Prema posljednjim objavljenim podacima Registra za rak u Hrvatskoj u 2016. godini zabilježeno je 2735 novih slučajeva karcinoma dojke te je od ove maligne bolesti umrlo 990 žena(9). U mnogim razvijenim zemljama zapadnog svijeta stope mortaliteta od tumora dojke imaju tendenciju pada zbog kombinacije ranog otkrivanja tumora dojke pomoću redovitih mamografskih pregleda te uspješnog liječenja. Nasuprot tome, stope mortaliteta u mnogim zemljama Južne Amerike, Afrike i Azije su u konstantnom rastu. Čimbenici povezani sa međunarodnim varijacijama u incidenciji i mortalitetu tumora dojke uključuju rano otkrivanje, osobito dostupnost mamografskog pregleda, kao i učestalost utvrđenih čimbenika rizika koji su povezani sa razvojem tumora dojke(10).

## 4.2. ETIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE

Do sada su utvrđeni brojni rizični čimbenici za nastanak karcinoma dojke. Dob, reproduktivni čimbenici, pozitivna osobna ili obiteljska anamneza prethodnih bolesti dojke, genetska predispozicija i okolišni čimbenici povezani su sa povećanim rizikom za razvoj tumora dojke kod žena(11). Pozitivna osobna anamneza o prethodnom tumoru dojke značajan je čimbenik rizika za razvoj ipsilateralnog ili kontralateralnog karcinoma dojke. Najčešći oblik sekundarnog tumora među pacijenticama preživjelim od tumora dojke je metakroni kontralateralni karcinom dojke(12). Početna dijagnoza DCIS, stupan II B, negativni tumorski hormonski receptori te mlađa životna dob pacijentica povećavaju rizik od razvoja sekundarnog tumora dojke(13). Proliferativne lezije dojke bez atipije, uključujući duktalnu hiperplaziju, intraduktalne papilome, sklerozirajuću adenozu te fibroadenom dojke, povećavaju rizik razvoja karcinoma dojke, približno 1,5 – 2 puta više od opće populacije(14). Atipična hiperplazija, duktalne i lobarne etiologije, značajno povećavaju rizik razvoja karcinoma dojke od 4,3 puta u odnosu na opću populaciju(14)(15).

Srodnici u prvom obiteljskom koljenu oboljeli od tumora dojke prije pedesete godine života smatraju se visokim rizičnim čimbenikom za tumor dojke(16). Genetska sklonost nastanku tumora dojke povećana je unutar nekih obitelji te se takvi tumori nazivaju hereditarnim tumorima dojke. U tu se skupinu svrstava 10 % žena u kojih je dijagnosticiran tumor dojke. U četvrtine žena te skupine nastanak tumora povezuje se s mutacijom dva tumorsupresorska gena, BRCA1 i BRCA2(17). Nositeljice BRCA1 mutacije imaju rizik od 65- 81 % , dok nositeljice BRCA2 mutacije imaju rizik od 45 – 85% za razvoj tumora dojke tijekom života(18)(19)(20).

Cikličke varijacije razine estrogena tijekom života žene imaju implikacije za razvoj ili zaštitu od tumora dojke. Rana menarha (< ili = 12 godina) je čimbenik rizika kod žena u pre i post menopauzalnom razdoblju za razvoj tumora dojke, veći broj menstruacijskih ciklusa povezan je s proliferacijom žljezdanog epitela dojki. Odgođeni početak menarhe od 2 godine povezan je s odgovarajućim smanjenjem rizika za 10 % (21). Kasna menopauza (> ili = 55 godina), hormonski kontraceptivi u dobi do 45 godina, te hormonsko nadomjesno liječenje tijekom prvih 5 godina terapije smatraju se čimbenicima rizika za razvoj tumora dojke (22). Nulipare te kasan prvi porod smatraju se rizičnim dok dulje dojenje djece protektivnim čimbenikom (23)(24). Pretilost u postmenopauzalnih žena, zbog djelovanja estrogena koji se stvara u masnom tkivu također se smatra potencijalnim čimbenikom rizika (17).

#### **4.3. KLINIČKA SLIKA I SIMPTOMI KARCINOMA DOJKE**

Većina žena sa određenom patologijom dojke klinički se prezentira sa bolnošću u dojkama, palpabilnom masom te iscjedkom iz bradavica. Svi simptomi su nespecifični, ali moraju se detaljno ispitati i procijeniti zbog moguće malignosti. Palpabilne mase ili „kvržice“ su čest klinički nalaz kod karcinoma dojke i moraju se diferencijalno dijagnostički razlikovati od normalne nodularnosti dojki ili drugih patoloških lezija kao što su ciste dojke ili fibroadenomi. Benigne palpabilne mase češće su kod žena u premenopauzalnom razdoblju, dok vjerovatnost maligniteta raste s godinama. Gotovo 60 % palpabilnih lezija kod žena starijih od 50 godina su maligne. Karcinom dojke u 50 % slučajeva je lokaliziran u gornjem vanjskom kvadrantu, 10 % u svim ostalim kvadrantima dojke, dok se oko 20 % karcinoma nalazi u središnjoj ili subareolarnoj regiji. Veličina palpabilne mase bitna je u postavljanju sumnje na neku patološku leziju dojke. Većina karcinoma metastazirat će i prije

nego lezija postane palpabilna, odnosno do veličine od 2-3 centimetra(25). Iscjedak iz bradavica je česta tegoba u žena reproduktivne dobi. Uzrok iscjedka iz bradavice je najčešće dobroćudne prirode. Najčešći uzroci iscjedka iz dojke su fibrocistične promjene, intraduktalni papilom, endokrini poremećaji te infekcije dojki. Obostrani iscjedak koji je negativan na okultno krvarenje je obično dobroćudan i uzrokovan endokrinim promjenama. Jednostrani iscjedak koji je krvav ili pozitivan na okultno krvarenje pobuđuje sumnju na patološki proces maligne prirode posebice u bolesnica starijih od 40 godina. Karcinom dojke, najčešće intraduktalni ili invazivni duktalni karcinom uzrok su 10% slučajeva iscjedka iz bradavica(26). Uznapredovali karcinom dojke obilježen je fiksacijom kvržice za prednju stijenku prsnog koša, satelitskim čvorovima te ulceracijama kože kao i naglašenijim osobinama kože koje su posljedica limfedema tzv. narančina kora(27). Sve je veći broj manjih karcinoma dojke dijagnosticiranih mamografijom, bez kliničkih simptoma ili fizikalnih nalaza. Glavni mamografski znakovi karcinoma dojke su kalcifikacije i povećana gustoća dojki. Kalcifikacije su često povezane benignim lezijama dojki kao što su hijalinizirani fibroadenomi te nakupine apokrinih cista. Kalcifikacije povezane sa malignitetom dojke su obično multifokalne, male, nepravilne te grupirane(25).

#### 4.4. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA DOJKE

Povijest bolesti usmjerena je na procjenu rizika od karcinoma te utvrđivanje prisutnosti ili odsutnosti simptoma koji ukazuju na bolest dojke. U obzir treba uzeti dob pacijentice, menarhu, menopauzalni status, prethodne trudnoće kao i upotrebu oralnih kontraceptive te hormonske nadomjesne terapije. Iz osobne anamneze važan je podatak o prethodnim bolestima dojke koje treba razjasniti, uključujući prethodne biopsije dojke kao i neke druge patološke procese liječene zračenjem. Osim toga, potrebno je utvrditi obiteljsku anamnezu raka dojke, jajnika ili nekog drugog maligniteta. Nakon što se utvrdi procijenjeni rizik za karcinom dojke na temelju anamneze, potrebno je procijeniti specifične simptome kao što su bol u grudima, iscjedak iz bradavica, slabost, koštana bol te gubitak težine. Fizikalni pregled uključuje detaljnu inspekciju dojki u sjedećem položaju pacijentice. Posebnu pozornost treba usmjeriti na promjene na bradavicama, asimetriju dojki te vidljive mase. Promjene na koži uključuju udubljenja, eritem ili izgled kože poput narančine kore što ukazuje na lokalno uznapredovali karcinom dojke. Nakon pažljivog pregleda dojki slijedi pregled cervikalnih, supraklavikularnih i aksilarnih limfnih čvorova. Inspekcijom i palpacijom utvrđujemo veličinu, broj i pokretljivost limfnih čvorova. Palpacija parenhima dojke izvodi se na leđima sa ipsilateralnom rukom postavljenom iznad glave. Detaljno i sistematski se palpira subareolni te svaki kvadrant obje dojke. Palpacijom ispituje prisutnost određenih lezija dojke te utvrđujemo njihovu lokalizaciju, veličinu, konzistenciju i mobilnost(11). Slikovnu dijagnostiku treba individualizirati svakom pacijentu s obzirom na njihovu dob i karakteristike lezija. Slikovne pretrage kao i slikovno vođene biopsije iglom imaju ključnu ulogu u dijagnostici i planiranju liječenja tumora dojke. Za dijagnozu karcinoma dojke indicirana je mamografija, ultrazvuk te MRI. Mamografija ostaje glavna slikovna metoda u otkrivanju tumora dojke(28). Dijagnostička mamografija indicirana je kod žena sa palpabilnom masom u

dojci ili nekim drugim simptomom bolesti dojke. Trenutne indikacije za ultrazvuk uključuju palpabilne lezije kod žena mlađih od 30 godina, trudnica i dojilja, abnormalnosti na mamografiji ili MRI, probleme sa grudnim implantatima, kao metoda pogodna za nadzor biopsije te suspektne aksilarnu limfadenopatiju(11)(22). MRI je postao sastavni dio dijagnostike karcinoma dojke kod odabranih pacijentica. Trenutne indikacije za MRI uključuju obradu pacijentica kod kojih je mamografska procjena ograničena povećanjem dojki uključujući silikonske implantate i silikonske injekcije, određivanje opsega bolesti u vrijeme početne dijagnoze karcinoma dojke te procjenu neodređenih nalaza u kliničkom pregledu, mamografiji ili ultrazvuku(11). Invazivne metode koje se koriste u dijagnostici palpabilnih i nepalpabilnih lezija u dojci uključuju kiruršku biopsiju, ali i minimalno invazivne metode kao što su ciljana citološka punkcija (CCP), biopsija širokom iglom (CB-Core Biopsy) te vakuumska biopsija (VAAB) koje služe za dobivanje patohistološke dijagnoze(22). Sve suspektne lezije u dojkama treba podvrgnuti tkivnoj dijagnostici (biopsiji širokom iglom) pod nadzorom UZV osim jasnih fibroadenoma ukoliko je citološki nalaz sukladan slikovnom te lezija kod kojih se planira mastektomija uz sukladan citološki i slikovni nalaz bez potrebe točnog patohistološkog nalaza. Ako fibroadenom raste tijekom vremena i njega treba podvrgnuti core biopsiji. Indikacije za VAAB su nesukladan nalaz core biopsije i slikovnih metoda(22). Biopsija širokom iglom je uvelike zamijenila citologiju jer omogućuje preoperativno točno određivanje imunohistokemijskih parametara.(22)

#### **4.5. ODREĐIVANJE STADIJA KARCINOMA DOJKE**

Preko 95 % malignoma dojke su adenokarcinomi koji se pojavljuju u duklatnom ili lobarnom sustavu kao karcinom in situ. U vrijeme kliničke manifestacije preko 70 % tumora probija bazalnu membranu i širi se u stromu(25). Nakon postavljanja dijagnoze karcinoma dojke potrebno je odrediti stadij bolesti na temelju TNM klasifikacije(29)(30):

## T-PRIMARNI TUMOR

T<sub>x</sub>-primarni tumor se ne može odrediti

T<sub>0</sub>-primarni tumor se ne može dokazati

T<sub>is</sub>-karcinom in situ (DCIS,LCIS,Pačetova bolest)

T<sub>1</sub>-tumor <\_ 2 cm

T<sub>1mic</sub> – mikroinvazivni <\_0,1 mm

T<sub>1a</sub> - tumor >0,1 cm,ali <\_0,5 cm

T<sub>1b</sub> – tumor >\_0,5 cm,ali <\_ 1cm

T<sub>1c</sub> – tumor >1 cm,ali <\_ 2 cm

T<sub>2</sub>- tumor > 2 cm,ali <\_ 5 cm

T<sub>3</sub>- tumor > 5 cm

T<sub>4</sub>-tumor bilo koje veličine sa širenjem u kožu ili stijenku prsnog koša

T<sub>4a</sub>- tumor pričvršćen uz prsnu stijenku

T<sub>4b</sub>- edem ili ulceracije kože dojke ili satelitski čvorovi u istoj dojci

T<sub>4c</sub>- T<sub>4a</sub> + T<sub>4b</sub>

T<sub>4d</sub>- inflamatorni karcinom

## N-REGIONALNI LIMFNI ČVOROVI

N<sub>x</sub>- regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti

N<sub>0</sub>- nema histološki dokazanih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N<sub>1</sub>- metastaze u ipsilateralnim pazušnim limfnim čvorovima (do 3 limfna čvora) razine 1 i 2

N<sub>2</sub>- metastaze u četiri do devet ipsilateralanih pazušnih limfnih čvorova razine 1 i 2 ili u limfnim čvorovima uz unutarnju mamarnu arteriju koji su klinički dokazani bez širenja u pazušne limfne čvorove

N<sub>2a</sub>- metastaze u četiri do devet ipsilateralnih pazušnih limfnih čvorova razine 1 i 2

N<sub>2b</sub>- metastaze u limfnim čvorovima uz unutarnju mamarnu arteriju koje su klinički dokazane, uz odsustvo metastaza u pazušnim limfnim čvorovima

N<sub>3</sub>- metastaze u 10 ili više pazušnih limfnih čvorova razine 1 i 2; metastaze u infraklavikularnim limfnim čvorovima; metastaze u ipsilateralnim limfnim čvorovima uz unutarnju mamarnu arteriju koje su klinički otkrivene uz prisustvo jedne ili više metastaza u pazušnim limfnim čvorovima; metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

N<sub>3a</sub>- metastaze u 10 ili više pazušnih limfnih čvorova; ili metastaze u ipsilateralnim infraklavikularnim limfnim čvorovima

N<sub>3b</sub>- metastaze u ipsilateralnim limfnim čvorovima uz unutarnju mamarnu arteriju koje su klinički otkrivene uz prisustvo jedne ili više metastaza u pazušnim limfnim čvorovima

N<sub>3c</sub>-metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

#### M-UDALJENE METASTAZE

M<sub>0</sub>- nema udaljenih metastaze

M<sub>1</sub>- udaljene metastaze

#### STADIJI KARCINOMA DOJKE:

Stadij 0	T <sub>is</sub> N0M0	Stadij III A	T0N2M0	Stadij III C bilo koji T N3M0
Stadij I	T1N0M0		T1N2M0	
Stadij II A	T0N1M0		T2N2M0	Stadij IV bilo koji T, bilo koji N
	T1N1M0		T3N1M0	M1
	T2N0M0		T3N2M0	
Stadij II B	T2N1M0	Stadij III B	T4N0M0	
	T3N0M0		T4N1M0	
			T4N2M0	



## **5.LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE**

Odluku o liječenju karcinoma dojke donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljive kliničke procjene prognostičkih i prediktivnih čimbenika rizika uzimajući u obzir dob bolesnice, menopauzalni status, postojeće komorbiditete kao i želje pacijentice(31)(32)(33). Kirurško liječenje obuhvaća poštedne kirurške zahvate, odnosno zahvate s očuvanjem tkiva dojke koji uključuju tumorektomiju, kvadrantektomiju i segmentektomiju kao i zahvate bez očuvanja tkiva dojke, to jest mastektomiju s primarnom rekonstrukcijom ili bez nje(34).

### **5.1.POŠTEDNI OPERATIVNI ZAHVATI KARCINOMA DOJKE**

Točna preoperativna procjena veličine i opsega tumora bitna je u donošenju odluke za daljnji kirurški zahvat. Ne postoji točno određena granična veličina tumora za poštedni operativni zahvat, koji uključuje tumorektomiju, segmentektomiju i kvadrantektomiju, već se gleda odnos između veličine tumora procjenjenog na temelju slikovnih dijagnostičkih poretraga i volumena dojke. Međutim ekscizija tumorske lezije preko 4 cm ima tendenciju lošijeg estetskog rezultata te veću stopu lokalnog recidiva. Svim pacijenticama bez obzira na njihovu dob treba procijeniti mogućnost poštednog kirurškog zahvata, međutim treba uzeti u obzir i komorbiditete povezane sa dobi, potencijalnu potrebu za daljnim operacijama te pogodnost za daljnu radioterapiju. Studije su pokazale da radioterapija nakon poštednog operativnog zahvata karcinoma dojke smanjuje rizik od lokalnog recidiva te poboljšava ukupno preživljenje. Glavni čimbenik koji sprječava pojavu lokalnog recidiva nakon poštednog operativnog zahvata karcinoma dojke jest potpuna ekscizija tumorske mase uz negativne rubove koji iznose 5 mm za invazivne tumore i minimalno 1 mm za DCIS ukoliko nakon operacije ne slijedi radioterapija(35).

Indikacije za poštedni operativni zahvat karcinoma dojke su :(35)

- Izbor pacijenta
- Operabilni tumor promjera do 4 cm u dojkama prosječnog volumena
- Dva ili više malih tumora u različitim kvadrantima u grudima većeg volumena
- Ukoliko nema kontraindikacija za radioterapiju
- Tumori dojke promjera većeg od 4 cm mogu se liječiti poštednim operativnim zahvatom u kombinaciji sa onkoplastičnim postupcima
- Nakon neoadjuvantne kemoterapije ili hormonske terapije koja je usmjerena na smanjenje veličine primarnog tumora

## **5.2.MASTEKTOMIJA**

Približno 30 % - 40 % pacijentica sa tumorom dojke u SAD-u su kandidati za mastektomiju, iz razloga što nisu prikladni kandidati za poštedni operativni zahvat ili pacijentice same biraju mastektomiju. Postoji nekoliko oblika mastektomije:(11)

- Jednostavna mastektomija uključuje odstranjenje žljezdanog tkiva dojke, kože i bradavice iznad prsnog mišića.
- SSM ili skin sparing mastektomija koja je slična jednostavnoj mastektomiji uz uštedu što većeg dijela kože za trenutnu ili odgođenu rekonstrukciju
- SNSM ili skin and nipple-areolacomplex sparing mastectomy koja štedi areolu i bradavicu
- Modificirana radikalna mastektomija obuhvaća odstranjenje dojke kao kod jednostavne mastektomije i limfnih čvorova iz pazušne jame.

Indikacije za mastektomiju su:(35)

- Izbor pacijenta
- Operabilni tumor promjera većeg od 4 cm u dojka prosječnog volumena
- Operabilni multifokalni tumor u više od jednog kvadranta dojke
- Ukoliko postoje kontraindikacije za radioterapiju
- Neuspjeli poštedni kirurški zahvat tumora,odnosno pojava lokalnog recidiva ili pozitivan rub nakon široke ekscizije gdje daljnja široka lokalna ekscizija nije moguća
- Poštedni kirurški zahvat rezultira neprihvatljivim estetskim ishodom
- Središnji tumor dojke. Smatra se da je negativan rub tumora teže postići kod središnjeg tumora dojke kao i da središnja široka lokalna ekscizija rezultira lošim estetskim ishodom
- Lokalni recidiv

### **5.3.KIRURGIJA AKSILE**

Kirurgiju pazušnih limfnih čvorova bi trebalo provesti kod svih pacijenata sa invazivnim tumorom dojke kako bi se odredilo eventualno metastatsko širenje tumora u aksilu. Status pazušnog limfnog čvora je najvažniji prognostički čimbenik proširenosti tumora dojke i ima bitnu ulogu u procjeni primjene adjuvantne terapije. Biopsija sentinel limfnog čvora je metoda izbora u procjeni zahvaćenosti pazušnih limfnih čvorova. Potrebno je napraviti biopsiju minimalno 4 limfna čvora. Pacijentice sa jednim pozitivnim limfnim čvorom imaju 10 % rizika za daljnje metastatsko širenje u aksilu. U pacijenata sa makrometastazama, osobito ako su zahvaćena dva ili više čvora indicirana je disekcija pazušnih limfnih čvorova(35).

#### **5.4. LIJEČENJE DUKTALNOG I LOBARNOG KARCINOMA *in situ***

Otpriblike jedna trećina svih otkrivenih tumora dojke je duktalni karcinom *in situ* (DCIS) te ga treba smatrati pretečom invazivnog karcinoma. Retrospektive studije su pokazale da 20 godina nakon lokalne ekscizije 33 % DCIS progredira u invazivni karcinom dojke. Glavni cilj kirurškog liječenja DCIS je potpuna ekscizija tumora kojom bi se smanjila mogućnost pojave lokalnog recidiva. Dosadašnja iskustva su pokazala da se DCIS većinom pojavljuje jednostrano u dojci te je poštediti operativni zahvat metoda izbora. Negativan rub tumora mora biti minimalno 1 mm da bi se smanjila mogućnost lokalnog recidiva, dok je kod pacijenata koji nakon ekscizije tumora ne nastavljaju liječenje sa adjuvantnom radioterapijom poželjan negativan rub tumora od 10 mm. Ukoliko je nakon ekscizije DCIS rub manji od 1 mm potrebno je ponoviti eksciziju. Mastektomija je indicirana kod DCIS promjera većeg od 4 cm, multicentričnim tumorom dojke te stanjima kod kojih je radioterapija kontraindicirana(35). Radioterapija cijele dojke nakon bilo koje pošteditne operacije je standardni postupak u DCIS. Standardna doza zračenja dojke je od 46 do 50 Gy u 23-25 frakcija, po shemi 5 frakcija tjedno. Nakon mastektomije ne postoji indikacija za prvođenje radioterapije područja torakalne stijenke(22).

Klasični lobarni karcinom *in situ* (LCIS) se često otkrije kao slučajni nalaz. Niski ili srednji stupanj LCIS ne smatra se malignom prekursorском lezijom, ali povećava mogućnost od razvoja invazivnog karcinoma u obje dojke. LCIS ne zahtijeva kirurški tretman, niti radioterapiju. Bolesnicama se preporuča strukturirani program kliničkog praćenja(35)(22).

## 5.5.LIJEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG I INFLAMATORNOG KARCINOMA DOJKE

Lokalno uznapredovali karcinom dojke uključuje razvijene stadije nemetastatskih tumora dojke te se prezentira širokom kliničkom slikom(36). Definicija lokalno uznapredovalog tumora dojke uključuje prisutnost bilo kojeg od sljedećih kriterija uz odsutnost udaljenih metastaza:(37)

- tumor promjera > 5 cm, s razvijenom limfadenopatijom (N1-3)
- tumor koji zahvaćaju stijenku prsnog koša te se šire na kožu, uključujući pojavu ulkusa i satelitskih čvorića, bez obzira na regionalnu limfadenopatiju
- prisutnost regionalne limfadenopatije, povećane i fiksirane pazušne limfne čvorove te klinički dokazane metastaze u limfnim čvorovima uz unutarnju mamarnu arteriju ili supraklavikularnim limfnim čvorovima što odgovara stadiju IIB, IIIA i IIIB bolesti.

Trenutno liječenje obuhvaća kirurško uklanjanje primarnog tumora uz primjenu sustavne kemoterapije te adjuvantne radioterapije da bi se spriječilo metastatsko širenje tumora(38).

Iako je inflamatorni karcinom dojke rijedak, te čini svega 1 – 5 % svih tumora dojke, smatra se najagresivnijim entitetom karcinoma dojke(39)(40). To je naziv za bilo koju vrstu karcinoma dojke koji se širi kroz limfne žile dojke, dovodeći do promjena koje su nalik na upalu dojke. Prisutnost tumorskih stanica u limfnim žilama dovodi do opstrukcije limfnih žila s razvojem edema i crvenila kože dojke.Klinički se manifestira crvenilom, edemom i toplinom kože. Taj tip tumora pojavljuje se češće u mlađih žena, koje u trenutku postavljanja dijagnoze imaju visoki rizik od razvoja metastatske bolesti(17). Inflamatorni karcinom dojke ima tendenciju brzog napretka, često u samo nekoliko tjedana ili mjeseci s razvijenom

kliničkom slikom. U trenutku postavljanja dijagnoze, nalazi se u III ili IV stadiju bolesti, ovisno o tome jesu li se stanice tumora proširile samo na regionalne limfne čvorove ili i na druga tkiva. Današnji pristup liječenja inflamatornog karcinoma dojke obuhvaća multimodalni oblik liječenja, uključujući neoadjuvantnu kemoterapiju, mastektomiju i adjuvantnu radioterapiju s hormonskom terapijom za ER pozitivne tumore i trastuzumab za HER-2 pozitivne tumore(40)(41).

## **5.6.PROFILAKTIČKA KIRURGIJA DOJKE**

U nositeljica patogenih mutacija BRCA1 i BRCA2 gena, često je potreban kirurški zahvat u vidu liječenja tumora dojke koji se već pojavio ili preventivne obostrane mastektomije. Kumulativni rizik od nastanka karcinoma dojke u žena sa BRCA1 i BRCA2 mutacijom je od 45 do 65 %, profilaktička mastektomija smanjuje taj rizik za 90 %, te se smatra najboljim oblikom profilakse u žena s patološkim mutacijama BRCA1 I BRCA2 gena. Kod žena s patološkim mutacijama BRCA1 i BRCA 2 gena te pojavom karcinoma u jednoj dojci, rizik od nastanka karcinoma u istoj(u slučaju pošteđne operacije) ili kontralateralnoj dojci značajno je povišen. Stoga je profilaktička mastektomija kontraleteralne dojke u tih žena u potpunosti indicirana(22).

## 5.7.NEOADJUVANTNO LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE

Vrste neoadjuvantnog susutavnog liječenja obuhvaćaju kemoterapiju, hormonsku i biološku terapiju koje se određuju prema biološkim obilježjima tumora(22). Neoadjuvantna kemoterapija standardni je pristup u liječenju pacijentica sa lokalno uznapredovalim i inflamatornim karcinomom dojke, što rezultira smanjenjem volumena tumora dojke te omogućuje optimalnu kiruršku resekciju tumora. Neoadjuvantna kemoterapija danas se koristi i za velike operabilne tumore kao i za HER-2 pozitivne i trostruko negativne tumore dojke u ranom stadiju(42).Optimalno vrijeme neoadjuvantne sustavne terapije u karcinomu dojke dugo vremena je bilo predmet rasprave. Nekoliko velikih randomiziranih kliničkih istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u remisiji bolesti i ukupnom preživljenju između pacijentica koje su bile podvrgnute neoadjuvantnoj terapiji u odnosu na adjuvantnu(43). Najveći doprinos neoadjuvantne susutavne terapije potvrđen ovim istraživanjima je povećanje stope pošteđnih operativnih zahvata na dojci(44)(45)(46)(47). Status pazušnih limfnih čvorova je važan prognostički pokazatelj za pacijentice sa tumorom dojke, što utječe na lokalno i sustavno liječenje nakon neoadjuvantne terapije(19,20). Pacijenticama sa pozitivnim sentinel limfnim čvorom nakon neoadjuvantne terapije indicirana je disekcija pazušnih limfnih čvorova(19), dok negativni sentinel limfni čvor smanjuje opseg aksilarne kirurgije. Neoadjuvantna sustavna terapija služi za procjenu odgovora tumora *in vivo*, te pomaže u procjeni koristi sustavnog liječenja u kratkom vremenskom razdoblju, kao i za dobivanje prognostičkih i prediktivnih informacija za eventualno adjuvantno liječenje.(42)

Indikacije za neoadjuvantno sustavno liječenje su : (22)

- Lokalno uznapredovali rak dojke (stadij III A-B)
- Inflamatorni karcinom dojke
- Veliki, operabilni tumori, sa ciljem redukcije tumorske mase i mogućim poštenim operativnim zahvatom
- Operabilni tumor > 2 cm, ali visokorizičnog, agresivnog biološkog podtipa : trostruko negativni, HER 2 pozitivni, Luminalni B visoko proliferativni
- Klinički te citološki potvrđeno postojanje metastaza u aksili, neovisno o veličini tumora u dojci

Prije početak terapije potrebno je učiniti:(22)

- Biopsiju širokom iglom zbog dobivanja PHD, ER, PR, i HER -2 statusa
- Ostavljanje titanskog markera u području tumora
- U bolesnica sa stadijem III A-B i u onih sa agresivnim biološkim podtipovima, potrebno je napraviti obradu kako bi se isključila diseminacija bolesti

Potencijalne prednosti neoadjuvantne terapije opisane na temelju dosadašnje kliničke prakse i prethodnih istraživanja su:(48)

1. Mogućnost predviđanja onkološkog ishoda - neoadjuvantna kemoterapija omogućuje procjenu individualnog biološkog odgovora na dano liječenje. Redukcija volumena primarnog



tumora zabilježena je u 70 – 80 % pacijentica koje su bile kandidati za primjenu kemoterapije, dok se u 15 – 35 % postigao kompletni patološki odgovor tumora na kemoterapiju(49).

2.Povećanje stope poštednog operativnog zahvata nakon kemoterapije(43)(45)(50) -

Neoadjuvantna kemoterapija smanjuje količinu tkiva dojke koje se uklanja poštednim operativnim zahvatima koje rezultira boljim terapijskim i estetskim ishodom(51)(52). To je posebice važno za pacijentice koje su granični kandidati za poštedni operativni zahvat prije neoadjuvantne terapije(48).

3.Omogućuje pravodobniji početak liječenja - optimalno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka kemoterapije nije jasno definirano, ali u nekim studijama odgađanje početka liječenja rezultiralo je lošijim terapijskim ishodom(53)(54)(55). Neoadjuvantna terapija uklanja mogućnost da zahtjevne operacije kao i komplikacije kirurške operacije koje produljuju oporavak, odgode početak adjuvantne kemoterapije(48).

4.Smanjuje broj ili potpuno uklanja metastaze u pazušnim limfnim čvorovima

5.Stavlja fokus na individualiziranu terapiju

Nakon neoadjuvantne terapije slijedi klinička i radiološka (UZV,MMG i/ili MR) ocjena učinka liječenja. Ovisno o postignutom učinku liječenja, bazičnom nalazu prije početka liječenja, planira se ekstenzivnost operativnog zahvat dojke i pazuha. Ovisno o inicijalnoj proširenosti bolesti u dojci, statusu aksile i vrsti operativnog zahvat, planira se poslijeoperativna adjuvantna radioterapija. Prema biološkom profilu tumora planira se nakon operativnog zahvatau hormonski ovosnih tumora - adjuvantno hormonsko liječenje, a u HER-2 pozitivnih tumora – adjuvantna primjena trastuzumaba(22).

## **6.KIRURŠKO LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE NAKON NEOADJUVANTNE TERAPIJE**

Neoadjuvantna kemoterapija je standardni pristup u liječenju pacijentica sa lokalno uznapredovalim i inflamatornim karcinomom dojke, iako se takav oblik liječenja sve više koristi i za tumore dojke u ranoj fazi. Bez obzira na uznapredovali oblik bolesti dojke kod takvih pacijentica mogu se postići izvrsni rezultati sa poštenim operativnim zahvatima na dojci koji slijede nakon neoadjuvantne kemoterapije bez negativnog utjecaja na ukupno preživljenje (OS) te lokoregionalnu recidivnost (LRR) u usporedbi sa pacijenticama koje se podvrgnute adjuvantnoj kemoterapiji nakon operativnog zahvata(43)(44)(46)(4)(56)(57)(58).Više od polovice pacijentica koje se prezentiraju kliničkim stadijem II / III karcinoma dojke, korištenjem suvremene neoadjuvantne terapije dovodi do smanjenja na patološku fazu 0 / I (56). Korištenjem neoadjuvantne terapije nakon koje slijedi pošten operativni zahvat izvrstan je primjer kako multimodalni pristup može optimalizirati onkološke rezultate uz smanjenje morbiditeta i očuvanja izvrsnih estetskih rezultata za pacijentice. Multimodalno liječenje karcinoma dojke koje uključuje primjenu neoadjuvantne terapije te poštene operativne zahvate rezultat je dobre suradnje i komunikacije između medicinskih onkologa, kirurga, patologa, radiologa i radioloških onkologa. Komunikacija između članova multidisciplinarnog tima ključna je za odabir odgovarajućih pacijentica za ovaj princip liječenja(59).

### **6.1.PROCJENA ODGOVRA NA NEOADJUVANTNU TERAPIJU I KIRURŠKO PLANIRANJE**

Pacijentice liječene neoadjuvantnom terapijom prate se tijekom cijelog procesa liječenja redovitim kliničkim pregledima dojki i limfnih čvorova u pazušnoj jami radi procjene

tumorskog odgovora i eventualne progresije bolesti. Tumorski odgovor na primjenjenu terapiju može se prezentirati smanjenjem volumena primarnog tumora kao i smanjenjem broja i/ili eliminacijom metastaza u limfnim čvorovima pazušne jame. Ukoliko postoje indicije za progresiju bolesti mamografija, ultrazvuk dojki te MRI mogu se koristiti za procjenu proširenosti tumora. Nakon završene neoadjuvantne terapije slikovne pretrage koriste se u procjeni tumorskog odgovora na terapiju te služe za procjenu opsega kirurškog zahvata(42).Keune i suradnici svojim su istraživanjem dokazali da ultrazvuk u 91.3 % pacijenata točno određuje veličinu ostatnog tumora, dok mamografija određuje točnu veličinu u samo 51.9 % pacijenata ( $P < 0,001$ )(60). MRI je korisna dijagnostička metoda za procjenu tumorskog odgovora na neoadjuvantnu terapiju, studije su pokazale da MRI ima veću točnost u određivanju veličine ostatnog tumora u odnosu na druge slikovne pretrage(61)(62)(63)(64)(65)(66). Ultrazvuk pazušne jame sa perkutanom biopsijom morfološki promijenjenih limfnih čvorova indiciran je u vrijeme postavljanja početne dijagnoze tumora dojke te omogućuje određivanje stadija zahvaćenosti limfnih čvorova. U pacijenata sa pozitivnim limfnim čvorovima dokazanim biopsijom, ultrazvuk pazušne jame služi za procjenu eventualnih morfoloških promjena limfnih čvorova i nakon neoadjuvantne terapije, a prije kirurške operacije. Rezultati ultrazvuka pazušne jame koreliraju sa patološkim nalazima nađenim tijekom kirurške operacije. Nastavak liječenja nakon neoadjuvantne terapije temelji se na opsegu primarnog tumora kao i pojavi rezidualne bolesti nakon kemoterapije. Slikove pretrage stoga imaju ključnu ulogu u točnoj identifikaciji opsega tumorske proširenosti prije i nakon neoadjuvantnog liječenja. Uzimajući u obzir povijest bolesti pacijentice, klinički pregled te tumorski odgovor na primjenu neoadjuvantne terapije, kirurški tim može planirati kiruršku intervenciju u dogovru sa pacijenticom(42).

## 6.2.INDIKACIJE ZA KIRURŠKO LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE

MD Anderson prognostički indeks može se koristiti za identifikaciju prikladnih pacijenata za poštedni operativni zahvat dojke nakon neoadjuvantne terapije. Ovaj indeks uključuje četiri čimbenika koji su povezani sa loko-regionalnim recidivima (LRR) te povećanjem rezidualnog tumora dojke: klinički stadij bolesti N2 – N3, multifokalna bolesti, invazija limfovaskularnog prostora te opseg rezidualnog tumora > 2 cm. Svaki čimbenik označava se sa jednim bodom te se dobiva skala od 0 – 4, koja na temelju ostvarenih bodova svrstava bolest u četiri kategorije : niskog rizika(0 – 1), srednjeg rizika (2) ili visokog rizika (3 – 4)(67). Rezultat MD Anderson indeksa od (0 – 1) ima nizak rizik od LRR od samo 7 %, ukupni rezultat indeksa (2) ima srednji rizik LRR od 28 %, dok rezultat indeksa od (3 – 4) ima ukazuje na visok rizik od LRR od 61 % (68). U daljnjem istraživanju uspoređivane su stope LRR pomoću prognostičkog indeksa za pacijentice liječene mastektomijom ili poštednim operativnim zahvatom. U istraživanju u kojem je bilo uključeno 815 pacijentica kojima je nakon neoadjuvantne kemoterapije dodijeljen prognostički indeks od 0 – 4, desetogodišnje stope LRR-a su bile niske i slične za pacijentice sa indeksom 0 – 1. Za pacijentice sa rezultatom indeksa 2, LRR je bio niži kod pacijentica liječenih mastektomijom u usporedbi sa onim liječenim poštenim operativnim zahvatom (12 % vs 28 % P=0,28). Pacijentice sa rezultatom prognostičkog indeksa od 3 – 4, LRR je bio značajno manji kod pacijentica liječenih mastektomijom (19 % vs 61 % P=0,009)(69). Zaključno ovi rezultati služe kao pokazatelj da je poštedni operativni zahvat nakon neoadjuvantne kemoterapije indiciran u odgovarajuće odabranih pacijentica(42). Pacijentice sa prognostičkim indeksom 3 ili 4 nalaze se pod velikim rizikom za pojavu loko-regionalnih recidiva nakon neoadjuvantne terapije te je za takve pacijentice indiciran opsežniji kirurški zahvat uključujući mastektomiju ili primjenu radioterapije sa ciljem smanjenja recidiva(70). Smanjena učinkovitost poštednog operativnog zahvata nakon kemoterapije opisana je kod lobarnog invazivnog karcinoma. Studije koje su

uspoređivale pacijentice sa lobarnim invazivnim karcinomom ustvrdile su da pacijentice koje su podvrgnute neoadjuvantnoj kemoterapiji imaju veći rizik pozitivnih margina tumora (71,4 %), utvrđene nakon poštednog operativnog zahvata, nego pacijentice koje su prvo bile podvrgnute kirurškoj operaciji (43,9 %), te su imale veći rizik pojave rezidualnog tumora dokazanog u uzorku tkiva dojke nakon re-ekscizije (65 % neoadjuvantna terapija vs. 46.9 % prvo operacija, P= 0, 15). Autori studije smatraju da nejednolik odgovor lobarnog karcinoma na kemoterapiju smanjuje sposobnost predviđanja rezidualne veličine tumora pomoću slikovnih pretraga, kao i točnu procjenu statusa margina intraoperativno(71). Važan čimbenik u selekciji kandidata za poštedni operativni zahvat je tumorski odgovor na neoadjuvantne terapiju(59). Singletary i suradnici identificirali su čimbenike koji predviđaju pojavu multicentrične rezidualne bolesti nakon kemoterapije koji uključuju edem kože dojke, veličinu rezidualnog tumora > 5 cm, ekstenzivnu limfovaskularnu invaziju te radiološki dokazanu multicentričnu bolest. Te pacijentice nisu prikladni kandidati za poštednu operaciju dojke nakon neoadjuvantne terapije(72). Prilikom donošenja odluke o vremenu operacije nakon neoadjuvantne kemoterapije nekoliko stvari treba uzeti u obzir uključujući želje pacijentice, režim i dozu kemoterapije kao i vrijeme primitka posljednje doze te komplikacije zabilježene tijekom liječenja kemoterapijom. Komplikacije tijekom kemoterapije glavni su čimbenik povećanog vremenskog intervala između neoadjuvantne terapije i kirurškog liječenja, a takve komplikacije uključuju pojavu sepse, infekcije, potrebu za transfuzijama ili slab odgovor na liječenje. Generalno, u odsutnosti komplikacija kirurška intervencija može se planirati tri tjedna nakon primitka posljednje doze kemoterapije. Dulji vremenski interval se prakticira kako bi se omogućio oporavak pacijentica nakon kemoterapije. Potencijalno povećani rizik kirurških komplikacija nakon kemoterapije je dodatni čimbenik zabrinutosti u određivanju vremena kirurškog liječenja(42). Međutim, dosadašnje studije nisu pokazale povećani morbiditet u pacijentica koje primaju neoadjuvantnu terapiju(73)(74)(75)(76).

### **6.3.EKSCIZIJA VOLUMENA DOJKE I ESTETSKI ISHOD LIJEČENJA**

Neoadjuvantna terapija može potencijalno poboljšati estetske rezultate redukcijom volumena tumora što rezultira smanjenjem ekscizije tkiva dojke poštednim operativnim zahvatom.

Studije su pokazale da među pacijenticama sa T<sub>2</sub> stadijem tumora koje su liječene neoadjuvantnom kemoterapijom potreba za ekscizijom tkiva dojke je manja u odnosu na one pacijentice koje su bile podvrgnute primarno kirurškoj operaciji. Resekcija manjeg volumena tkiva dojke nije dovela do potrebe za re-ekscizijama kako bi se potvrdili negativni rubovi(77)(78). S napretkom neoadjuvantne kemoterapije, izazov za kirurge je lokalizirati preostalu tumorsku leziju i resecirati minimalnu količinu zdravog tkiva dojke, kako bi se postigli negativni rubovi(79). Loš estetski izgled nakon liječenja tumora dojke ima veliki utjecaj na kvalitetu života pacijentica kao svakodnevni podsjetnik na prethodni tumor dojke i period liječenja. Iz tog razloga, savjetovanje pacijentica vezano za očekivane ishode liječenja je obavezan. Pacijentice koje su podvrgnute neoadjuvantnoj kemoterapiji, nakon koje slijedi poštedni operativni zahvat umjesto mastektomije, mogu imati visoka očekivanja vezano za estetski izgled dojke nakon liječenja te mogu biti nepripremljene na loše estetske rezultate, osobito ako su svjesne da estetski rezultati nakon mastektomije s rekonstrukcijom dojke daju zadovoljavajuće rezultate(80). Jedna od glavnih indikacija za neoadjuvantnu kemoterapiju te poštedni operativni zahvat je smanjenje volumena tumora dojke kako bi se smanjio morbiditet te poboljšali estetski rezultati liječenja. Međutim, zanimljivo je da ovi ishodi liječenja još nisu znanstveno dokazani(79).

#### **6.4.KIRURŠKO LIJEČENJE AKSILE NAKON NEOADJUVANTNE TERAPIJE**

Terapijski odgovor u aksili koji se prezentira patološki negativnim limfnim čvorovima nakon neoadjuvantne terapije ukazuje na poboljšan ishod liječenja(81). Prisutnost metastaza u pazušnim limfnim čvorovima također je važan prognostički čimbenik koji se koristi za planiranje daljnje loko-regionalne i sistemske terapije(82). Istraživanja su pokazala da se primjenom neoadjuvantne terapije uklanjaju metastaze u pazušnim limfnim čvorovima u 40 – 75 % bolesnika(83)(84). Velikom broju pacijentica koje se podvrgavaju neoadjuvantnoj kemoterapiji pruža se mogućnost da izbjegnu disekciju pazušnih limfnih čvorova. Biopsija sentinel limfnog čvora nakon neoadjuvantne terapije indicirana je u pacijentica sa klinički negativnom aksilom(82). Pacijenticama kojima je putem biopsije sentinel limfnog čvora nakon neoadjuvantne kemoterapije patohistološki dokazana odsutnost metastaza u limfnim čvorovima, smanjuje se opseg kirurškog zahvata u pazušnoj jami. S druge strane pacijentice koje imaju pozitivne limfne čvorove dokazane biopsijom sentinel limfnog čvora nakon kemoterapije, zahtijevaju kompletnu disekciju pazušnih limfnih čvorova tijekom operacije dojke(85). Biopsija sentinel limfnog čvora nakon kemoterapije te histološka potvrda metastaza u pazušnim limfnim čvorovima ukazuje na prisutnost lažno negativnih rezultata od 10 % (83)(86). Novi pristup rješavanja problema lažno negativnih nalaza je koncept ciljanog izbacivanja sumnjivih limfnih čvorova. Ovaj postupak uključuje primjenu ultrazvuka pazušne jame u pacijentica koje trebaju primiti kemoterapiju. Suspektne limfne čvorove koji su identificirani na ultrazvuku podvrgnuti su core biopsiji te tada ili nakon patohistološke potvrde radiolog postavlja označenu spojnicu u limfni čvor(82). Nakon završetka neoadjuvantne terapije, pod kontrolom ultrazvuka postavlja se radioaktivni izotop I<sup>125</sup> u označeni limfni čvor koji se kirurški uklanja.(87)

## **6.5.ELIMINACIJA KIRURŠKOG ZAHVATA U PACIJENTICA SA ODLIČNIM TERAPIJSKIM ODGOVOROM**

Svima pacijenticama nakon neoadjuvantne terapije preporučen je kirurški zahvat s obzirom na nedovoljnu osjetljivost i specifičnost slikovnih pretraga i kliničkog pregleda u identificiranju pacijentica koje su postigle potpuni patološki odgovor, te se patološki tumorski odgovor na kemoterapiju može točno odrediti jedino ekscizijom samog tumora(88). Eliminacija kirurške operacije nakon kemoterapije u kombinaciji sa radioterapijom smatra se najboljim poštenim pristupom u liječenju tumora dojke(89). Visoke stope kompletnog patološkog odgovora tumora na terapiju, koje dosežu stope od 50 – 60 % , posebice u trostruko negativnim i HER - 2 pozitivnim tumorima dojke, navodi nas na zaključak da ova skupina pacijentica ima koristi od izostavljanja kirurške operacije nakon neoadjuvantne terapije. Perkutana slikovno vođena core biopsija uz pomoć vakuuma kao minimalno invazivni pristup služi za procjenu rezidualne bolesti nakon kemoterapije, te služi u identifikaciji pacijentica sa kompletnim patološkim odgovorom na kemoterapiju(90). Pacijentice koje na temelju slikovnih pretraga i perkutane core biopsije imaju kompletni patološki odgovor na kemoterapiju što uključuje remisiju invazivnog i *in situ* karcinoma bez pojave loko-regionalnih recidiva kandidati su za izostavljanje kirurške operacije(89).



## 7. ZAKLJUČAK

Neoadjuvantna terapija je postala važna terapijska opcija u liječenju tumora dojke. Iako ne pridonosi ukupnom preživljenju u odnosu na primjenu adjuvantne terapije, njena najveća prednost je redukcija volumena primarnog tumora dojke koja povećava mogućnost poštenog operativnog zahvata dojke.

MD Anderson prognostički indeks koristi se za selekciju prikladnih pacijentica za pošten operativni zahvat nakon primjene neoadjuvantne terapije. Na temelju četiri tumorska čimbenika predviđa se mogućnost pojave loko-regionalnih recidiva te povećanje rezidualnog tumorskog volumena nakon neoadjuvantne terapije, te se pacijentice svrstavaju u skupinu nisko, srednje ili visoko rizičnih putem kojih se selekcioniraju za pošten operativni zahvat dojke ili mastektomiju.

Usljed dobrog terapijskog odgovora koji rezultira smanjenjem ili potpuno eliminacijom metastaza u pazušnim limfnim čvorovima, disekcija pazušnih limfnih čvorova u velikog broja pacijentica nije potrebna. Primjenom novih metoda označavanja suspektnih limfnih čvorova radioaktivnim izotopom I<sup>125</sup> nakon neoadjuvantne terapije te biopsije sentinel limfnih čvorova, omogućeno je ekscizija samo određenih limfnih čvorova.

Pošteni operativni zahvati smanjuju eksciziju volumena tkiva dojke te rezultiraju boljim estetskim rezultatima nakon operacije što je iznimno bitno za brži oporavak pacijentice te bolju kvalitetu života.

## **8. ZAHVALE**

*Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Srećku Budiju na pomoći u izradi ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se ostalim članovima povjerenstva na evaluaciji diplomskog rada.*

## 9. LITERATURA

1. 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*. 2017;96(43):8367.
2. Zhongguo kang ai xie hui., Beijing Institute for Cancer Research. Chinese journal of cancer research. China National Publications Import & Export Corp., Export Dept;
3. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The Breast*. 2014;23(5):526–37.
4. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672–85.
5. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(5):865–74.
6. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The Breast*. 2014;23(5):526–37.
7. Bowen ME, Mone MC, Buys SS, Sheng X, Nelson EW. Surgical Outcomes for Mastectomy Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A Propensity-Matched Analysis. *Ann Surg*. 2017;265(3):448–56.
8. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence. *Bull World Health Organ*. 2016;94(3):174–84
9. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Čukelj P, Lončar J, Štruc K, et al. Osoblje Registra za rak Hrvatske i suradnici u izradi biltena: Croatian National Cancer Registry staff and technical associates.
10. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(3):237–48.
11. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):283.
12. Buist DSM, Abraham LA, Barlow WE, Krishnaraj A, Holdridge RC, Sickles EA, et al. Diagnosis of second breast cancer events after initial diagnosis of early stage breast

- cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(3):863–73.
13. Lag R, Jr FJ. Risk of Subsequent Primary Cancers after Cancer of the Breast, Females. 1973
  14. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(3):229–37.
  15. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer.* 1993;71(4):1258–65.
  16. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389–99.
  17. Medicinska naklada. PATOLOGIJA, 4. izd.
  18. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):676–89.
  19. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117–30.
  20. King M-C, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643–6.
  21. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J cancer.* 1990;46(5):796–800.
  22. za dojku T. KLINIČKE SMJERNICE ZA ONKOPLASTIČNO LIJEČENJE RAKA DOJKE Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju.
  23. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive Risk Factors in a Prospective Study of Breast Cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):819–35.
  24. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187–95.
  25. The Breast- ClinicalKey.
  26. MSD priručnik simptoma bolesti: Iscjedak iz bradavice

27. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Rak dojke.
28. Smetherman DH. Screening, Imaging, and Image-Guided Biopsy Techniques for Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2013;93(2):309–27.
29. TNM Staging of Common Cancers- ClinicalKey.
30. KIRURŠKA onkologija / Mladen Stanec, Danko Velimir Vrdoljak i Marko Turić, stručni urednici.
31. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–23.
32. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(5):8–30.
33. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516–42.
34. National Library of Medicine (U.S.) R, National Science Foundation (U.S.) M, United States. Department of Health E, Zbor liječnika Hrvatske. L, Soldić Ž, Podolski P, et al. Medical journal. Vol. 137, Liječnički vjesnik. NOLIT Pub. House; 2015
35. Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer West Midlands Expert Advisory Group for Breast Cancer.
36. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist.* 2003;8(6):521–30.
37. Recently updated NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ .
38. Garg PK, Prakash G. Current definition of locally advanced breast cancer. *Curr Oncol.* 2015;22(5):409-10.
39. van Uden DJP, van Laarhoven HWM, Westenberg AH, de Wilt JHW, Blanken-Peters CFJM. Inflammatory breast cancer: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;93(2):116–26.
40. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, El Khanoussi B, Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World J Oncol.* 2018;9(5–6):129–35.
41. Inflammatory Breast Cancer - National Cancer Institute.
42. Al-Hilli Z, Boughey JC. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant

- chemotherapy for breast cancer. *Chinese Clin Oncol*. 2016;5(3).
43. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188–94.
  44. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483–93.
  45. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778–85.
  46. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224–37.
  47. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monogr*. 2001;2001(30):96–102.
  48. Read RL, Flitcroft K, Snook KL, Boyle FM, Spillane AJ. Utility of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of operable breast cancer. *ANZ J Surg*. 2015;85(5):315–20.
  49. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796–804.
  50. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera G V., et al. Impact of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy on the Extent and Number of Surgical Procedures in Patients Treated in Randomized Clinical Trials for Breast Cancer. *Trans . Meet Am Surg Assoc*. 2006;124:130–6.
  51. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson ARM, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*. 2003;90(12):1505–9.
  52. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy. *Cancer*. 2002;95(4):681–95.

53. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(3):584–90.
54. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4888–94.
55. Gagliato D de M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):735–44.
56. Mittendorf EA, Buchholz TA, Tucker SL, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Gonzalez-Angulo AM, et al. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg.* 2013;257(2):173–9.
57. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007;94(10):1189–200.
58. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019–27.
59. Caudle AS, Kuerer HM. Breast conservation therapy after neoadjuvant chemotherapy: Optimization of a multimodality approach. *J Surg Oncol.* 2014;110(1):32–6.
60. Keune JD, Jeffe DB, Schootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2010;199(4):477–84.
61. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):321–33.
62. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, et al. Locally Advanced Breast Cancer: MR Imaging for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy—Results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology.* 2012;263(3):663–72.
63. Hollingsworth AB, Stough RG, O’Dell CA, Brekke CE. Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging. *Am J Surg.* 2008;196(3):389–97.

64. Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VCG, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013;4(2):163–75.
65. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *Am J Roentgenol*. 2005;184(3):868–77.
66. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, et al. Accuracy of MRI in the Detection of Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Am J Roentgenol*. 2003;181(5):1275–82.
67. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(4):689–95.
68. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(4):689–95.
69. Huang EH, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Chen AM, Meric-Bernstam F, et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol*. 2006;66(2):352–7.
70. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Grubbs EG, Bedrosian I, Tucker SL, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for Local-Regional Recurrence After Breast Conserving Therapy in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):901–7.
71. Wagner J, Boughey JC, Garrett B, Babiera G, Kuerer H, Meric-Bernstam F, et al. Margin assessment after neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular cancer. *Am J Surg*. 2009;198(3):387–91.
72. Singletary SE, Dhingra K, Yu DH. New strategies in locally advanced breast cancer. *Cancer Treat Res*. 1997;90:253–71.
73. Abt NB, Flores JM, Baltodano PA, Sarhane KA, Abreu FM, Cooney CM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Short-term Morbidity in Patients Undergoing Mastectomy With and Without Breast Reconstruction. *JAMA Surg*. 2014;149(10):1068.
74. Azzawi K, Ismail A, Earl H, Forouhi P, Malata CM. Influence of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*.



- 2010;126(1):1–11.
75. Broadwater JR, Edwards MJ, Kuglen C, Hortobagyi GN, Ames FC, Balch CM. Mastectomy following preoperative chemotherapy. Strict operative criteria control operative morbidity. *Ann Surg.* 1991;213(2):126–9.
  76. Warren Peled A, Itakura K, Foster RD, Hamolsky D, Tanaka J, Ewing C, et al. Impact of Chemotherapy on Postoperative Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction. *Arch Surg.* 2010;145(9):880.
  77. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera G V., et al. Impact of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy on the Extent and Number of Surgical Procedures in Patients Treated in Randomized Clinical Trials for Breast Cancer. *Trans . Meet Am Surg Assoc.* 2006;124:130–6.
  78. Karanlik H, Ozgur I, Cabioglu N, Sen F, Erturk K, Kilic B, et al. Preoperative chemotherapy for T2 breast cancer is associated with improved surgical outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(9):1226–33.
  79. Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, Krekel NMA, Schoonmade LJ, Meijer S, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy-a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):1–12.
  80. Jagsi R, Li Y, Morrow M, Janz N, Alderman A, Graff J, et al. Patient-reported Quality of Life and Satisfaction With Cosmetic Outcomes After Breast Conservation and Mastectomy With and Without Reconstruction: Results of a Survey of Breast Cancer Survivors. *Ann Surg.* 2015;261(6):1198–206.
  81. Singletary; HKSHNBARBHE, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and Impact of Documented Eradication of Breast Cancer Axillary Lymph Node Metastases Before Surgery in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg.* 1999;230(1):72–8.
  82. Ahmed M, Douek M. Targeted axillary dissection after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(4):313–4.
  83. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA.* 2013;310(14):1455.
  84. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, Le-Petross HT, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2010;116(12):2884–9.

85. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516–42.
86. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18.
87. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072–8.
88. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(5):865–74.
89. van la Parra RFD, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):28.
90. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, Adrada BE, Caudle AS, DeSnyder SM, et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg*. 2018;267(5):946–51.

## 10. ŽIVOTOPIS

Toni Penović rođen je u Dubrovniku 29.04.1993. godine. Nakon završetka Osnovne škole „Marina Držića“ upisao je Sportsku gimnaziju u Dubrovniku koju je završio sa odličnim uspjehom. Kao aktivni sportaš Vaterpolo kluba Jug C.O. osvojio je niz odličja na brojnim domaćim i međunarodnim sportskim natjecanjima. 2013. godine upisuje se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja je bio demonstrator na katedri za anatomiju. Kao aktivni član vaterpolo sekcije Medicinskog fakulteta u Zagrebu sudjeluje na nizu sportskih studentskih natjecanja te zadnje dvije godine preuzima vodstvo vaterpolo sekcije. Aktivno govori engleski jezik i služi se talijanskim te njemčkim jezikom.