

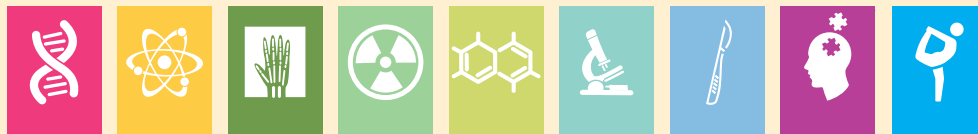
# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

версия 2.2018

клинично ръководство,  
основано на доказателства

синхронизирано с  European  
Commission

Варна, 2018



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2018

**проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**проф. д-р Асен ДУДОВ\***

Аджибадем Сити Клиник – София

**д-р Ася КОНСУЛОВА\***

Българско онкологично научно дружество

**доц. д-р Борислав ЧАУШЕВ**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**д-р Валентин ИВАНОВ\***

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

**Вероника ИВАНОВА**

СБАЛО – София

**д-р Веселина КОЛЕВА**

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

**проф. д-р Веселина ПЪРВАНОВА**

СБАЛО – София

**проф. д-р Галина КИРОВА**

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

**проф. д-р Галина КУРТЕВА\***

СБАЛО – София

**проф. д-р Георги БАЛАЦЕНКО\***

СБАЛХЗ – София

**проф. д-р Данаил ПЕТРОВ**

СБАЛББ Св. София – София

**доц. д-р Добромир ДИМИТРОВ\***

СБАЛАГ Св. Марина – Плевен

**доц. д-р Димитър КАЛЕВ\***

СБАЛОЗ М. Марков – Варна

**чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА\***

Медицински университет – София

**проф. д-р Жанет ГРУДЕВА-ПОПОВА\***

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

**проф. д-р Иван ГАВРИЛОВ\***

СБАЛО – София

**доц. д-р Иван ИВАНОВ\***

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

**д-р Иво ГЕРГОВ**

СБАЛО – София

**доц. д-р Иглика МИХАЙЛОВА\***

СБАЛО – София

**д-р Красимир КОЙНОВ\***

МБАЛ Сердика – София

**проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА\***

Аджибадем Сити Клиник – София

**д-р Кристина ПАВЛОВА\***

МБАЛ Люлин – София

**проф. д-р Лена МАРИНОВА**

КОЦ – Русе

**проф. д-р Маргарита ГЕНОВА\***

СБАЛХЗ – София

**доц. Милка ГЕОРГИЕВА\***

Българско дружество по патология

**доц. д-р Надя ДИМИТРОВА\***

European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy

**доц. д-р Павел СТАНИМИРОВ\***

УМБАЛ Александровска – София

**доц. д-р Петър ГЕНЕВ**

Медицински университет – Варна

**д-р Румен ЛАЗАРОВ\***

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

**проф. д-р Савелина ПОПОВСКА\***

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

**д-р Светлана ГАНЧЕВА**

Аджибадем Сити Клиник – София

**проф. д-р Светлана ХРИСТОВА\***

УМБАЛ Александровска – София

**доц. д-р Силвия ШОПОВА**

МБАЛНП Св. Наум – София

**проф. д-р Соня СЕРГИЕВА\***

КОЦ – София

**проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА\***

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

**проф. д-р Ташко ДЕЛИЙСКИ\***

СБАЛАГ Св. Марина – Плевен

**доц. д-р Тошко ПЕТРОВ**

УМБАЛ Александровска – София

**доц. д-р Теофил СЕДЛОЕВ\***

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**доц. д-р Яна БОЧЕВА**

Българско дружество

по клинична лаборатория

\* Експерт, участващ в обновлението на първа версия МОРЕ 2013

**СЪДЪРЖАНИЕ**

ВЪВЕДЕНИЕ .....	5
<b>1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА .....</b>	<b>9</b>
1.1. Симптоми и признаци .....	9
1.2. Обща оценка на риск и риск редуциращи подходи .....	12
1.3. Скрининг .....	17
1.4. Оценка, консулт и редукция на генетичен риск .....	22
<b>2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ .....</b>	<b>29</b>
2.1. Образни изследвания .....	29
2.1.1. Двустранна мамография, дигитална томосинтеза на гърда и ултразвук .....	29
2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография .....	38
2.1.3. Хибридни образни методи .....	44
2.1.4. Костна сцинтиграфия .....	50
2.2. Морфологични изследвания .....	53
2.2.1. Интервенционални претерапевтични биопсии .....	53
2.2.2. Патологична диагноза и класификации .....	58
2.2.3. Принципи за тестване на HER2, стероидни хормонални рецептори и Ki-67 върху биопсични материали .....	74
2.2.4. Генетични и молекулярнопатологични маркери и рискови фактори за рецидив .....	91

3. СТАДИРАНЕ.....	101
3.1. TNM-стадиране .....	101
3. 2. Оценка на гърформанс статус .....	118
3.3. Прогностични индекси и предиктивни биомаркери .....	120
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ .....	127
4.1. Хирургия, запазваща гърда .....	127
4.2. Видове мастектомии .....	131
4.3. Хирургично аксиларно стадиране .....	138
4.4. Онкопластичен подход при карцином на гърда .....	144
4.5. Хирургия при карцином на гърда по време на бременност .....	148
4.6. Хирургично поведение при метастатична болест .....	150
5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ .....	155
5.1. Интраоперативно лъчелечение .....	155
5.2. Следоперативно лъчелечение при неинвазивен дуктален карцином (DCIS) .....	163
5.3. Лъчелечение след операция, запазваща гърда .....	169
5.4. Частично лъчелечение на гърда.....	173
5.5. Лъчелечение след радикална мастектомия .....	178
5.6. Лъчелечение при неоперабилен и инфламаторен карцином на гърда .....	183

5.7. Лъчелечение и стереотактична радиохирургия при рецидив или метастатична болест .....	186
<b>6. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ .....</b>	<b>195</b>
6.1. Ендокринна терапия .....	195
6.1.1. Риск-редуцираща ендокринна терапия .....	195
6.1.2. Неоадювантна ендокринна терапия.....	202
6.1.3. Адювантна ендокринна терапия .....	207
6.1.4. Ендокринна терапия при локален рецидив или метастатична болест .....	213
6.2. Цитотоксична и таргетна терапия .....	225
6.2.1. Неоадювантна цитотоксична и таргетна терапия .....	225
6.2.2. Адювантна цитотоксична и таргетна терапия .....	237
6.2.3. Цитотоксична и таргетна терапия при локален рецидив или метастатична болест .....	249
6.3. Системна лекарствена терапия при тройнонегативен карцином .....	264
6.4. Системна лекарствена терапия при карцином по време на бременност .....	278
6.5. Поведение при карцином на гърда у мъже .....	282
<b>7. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ .....</b>	<b>293</b>
7.1. Контрол на симптоми .....	293
7.2. Поведение при костни метастази .....	298

7.3. Остеонекроза на челюст, свързана с бифосфонати и <i>denosumab</i> – профилактика и поведение .....	302
7.4. Палиативно лъчелечение и метаболитна радионуклидна терапия .....	310
7.5. Контрол на карциномен дистрес .....	314
7.6. Комплексна медицинска рехабилитация при карцином на гърда .....	319
7.7. Контрол на физическа активност.....	324
7.8. Рехабилитационен контрол на лимфедем, свързан с карцином на гърда .....	332
7.9. Хирургичен контрол на лимфедем, свързан с карцином на гърда .....	340
<b>8. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ .....</b>	<b>345</b>
8.1. Контрол на фертилитет и бременност след адювантна терапия .....	345
8.2. Проследяване на туморни маркери при карцином на гърда .....	349
8.3. Превенция на загуба на костна маса при ендокринна терапия .....	353
8.4. Поведение при анапластичен едроклетъчен лимфом, свързан с импланти на гърда .....	355
8.5. Поведение при миелоидни неоплазии след лечение на карцином на гърда .....	361
8.6. Придържане към ръководства за карцином на гърда, основани на доказателства .....	369

## ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е втора, напълно обновена, версия на консенсусното становище на Национален експертен борд *MOPE 2013*.<sup>1</sup> Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на карцином на гърда от десет медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско хирургическо дружество, Българско онкологично дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по патология, Българско дружество по генетика на човека, Българско медицинско сдружение по хематология, Дружество на психолозите в България и Българска Асоциация по физикална медицина и рехабилитация.

Нуждата от национално ръководство за поведение при карцином на гърда и от периодичното му осъвременяване е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. При пациенти от женски пол той се класира на първо място, характеризирайки се с висока годишна заболеваемост (в Европейски съюз – 144.9/100 000, Европа – 128.8/100000, в България – 98.8/100 000) и смъртност (в Европейски съюз – 32.9/100 000, Европа – 32.7/100000, в България – 33.3/100 000).<sup>2</sup>

Цел на ръководството е да представи съвременни алгоритми за клинично поведение при карцином на гърда в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при карцином на гърда: хирурзи, лъчетерапевти, радиолози, нуклеарни медици, патолози, медицински генетици, медицински онколози, хематолози, психолози, физикални медици, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

## МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при карцином на гърда е основано на доказателства и е структурирано в осем раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерти, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)<sup>3</sup>, и към тях са добавени акценти за добра практика.

*Нива на доказателственост*


Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

*Степени на препоръчителност*

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 <i>или</i> екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 <i>или</i> екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 <i>или</i> непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

\* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.

*Акценти за добра практика*

	Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.
---	---



Някои доказателства и препоръки в *Раздел 1.3, 2.2.1. и 2.2.3.* са синхронизирани към системата GRADE на ръководствата на Инициативата на Европейска комисия за карцином на гърда (ECIBC).<sup>5</sup> Методът GRADE<sup>4</sup> се различава от CEBM по това, че първоначалните нива на доказателственост (от 1 до 5 по CEBM) са модифицирани чрез специално дефинирани фактори, които могат да понижат или повишат първоначалното

им ниво на сигурност. Поради това препоръки, разработени с GRADE, не могат непосредствено да се трансформират в категории А, В, С и D по CEBM, описващи степени на препоръчителност единствено според нива на доказателственост, без да се вземат предвид модифициращите фактори.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Национален експертен борд MOPE 2013. Поведение при карцином на гърда. Ред. Д. Калев. *Арт Трейсър*, Варна, 2013
2. ECIS – European Cancer Information System, European Commission 2018, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, accessed 06 February 2018
3. *Howick J, et al.* The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
4. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 30 (353): i2089
5. ECIBC – European Commission Initiative on Breast Cancer. European Commission, 2018, <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>, accessed 30 June 2018





# 1 Клинично представяне и маршрут на пациента



1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ

*Иван Гаврилов, Теофил Седлов*

Карциномът на гърда (КГ) оформя клинични прояви в пряка зависимост от локализация и степен на развитие на болестта. В начални стадии няма строго дефинирани клинични прояви; водещи са безсимптомни находки (визуални, палпаторни и инструментални), съчетани с определни рискови фактори, което прави профилактиката изключително ефикасна.<sup>1, 2, 4</sup>

Според значимостта си симптомите са високорискови (налагащи незабавна лекарска консултация, диагностика и лечение) и нискорискови (налагащи консултация, основни диагностични методи и в повечето случаи – поведение на активно наблюдение).<sup>2, 3, 5, 10</sup>

Високорисковите симптоми включват палпираща се формация в гърда или в аксиларна зона (големина, невлияеща се от менструален цикъл), хлътване и ранички по зърното, хеморагична секреция и немотивирана промяна в цвета на кожата, както и промени на кожата при лимфостаза.<sup>1</sup> Нискорискови симптоми са дискомфорт в областта на гърди и/или аксилы, точковидни болки, уголемяване на едната гърда, мастопатични промени в динамика, нарушен контур на гърда и мастопатични палпаторни промени в структурата ѝ, промяна в цвят на кожа, температура и болков синдром.

**Симптоми при локално авансирал и метастатичен КГ.** Наблюдават се разнообразни признаци, водещи до сигнификантна локална промяна или в качеството на живот. Локалните промени са деформация на гърда и/или аксиларна зона от растяща формация, достигаща до редукция на паренхим, инфилтрация на кожа (със или без ранева повърхност) или фиксиране към гръдна стена.<sup>1</sup> Клинично се проявява с хеморагия, локална инфекция с некрози, болков синдром и изразена лимфостаза на гърда и горен крайник. Специфични промени са инфламаторен карцином (карциноматозен мастит), сателитни метастази на кожа на гърда и ранева консумация на мамила. Симптомите при метастатичен карцином са палпиращи се образувания в контралатерални аксилы и гърда, супраклавикуларна и шийна област, по-рядко придружени с болков синдром. Далечните метастази оформят допълнителна клиника в зависимост от локализацията си: (i) при засягане на мозък – световъртеж, главоболие, двойно виждане, нарушено равновесие; (ii) при засягане на бели дробове – непродуктивна кашлица, затруднено дишане, плеврален излив и адинамия; (iii) при засягане на черен дроб – тежест в дясно подребрие, редукция на телло, иктер и асцит; (iv) при засягане на кости – силен болков синдром, затруднена двигателна активност и патологични фрактури; (v) при засягане на кожа – множество видими и палпиращи се кожни нодули със или без промяна в цвят на кожа и изразена лимфостаза. Промени, повлияващи качеството на живот, са загуба на апетит, редукция на телло, адинамия, анемия, левкопения, хипопротеинемия и болка, които нарушават психосоциалния статус на пациента.

**Клинични форми на КГ.** *Безсимптомен (клинично неизявен)* – открива се при профилактичен преглед (мамография) или като случайна хистологична находка по повод лечение на бенигнени болести на гърда. *Клинично манифестен* – той е клинично значим и с висок риск за прогресия. *Окултен (скрит)* – изявява се клинично с метастази, без да се открива първично огнище.

**Рискови фактори** (виж Раздел 1.2). Всеки признак, който увеличава вероятността за развитие на болест, се нарича *рисков фактор*. Описани са над трийсет рискови фактора; най-значими са пол, възраст ( $\geq 65$  години), фамиленост<sup>8</sup> (първа и втора степен на родство), хормонален дисбаланс (аборти, злоупотреба с хормони), анамнеза за предшестващ КГ, петгодишен риск от инвазивен КГ  $\geq 1.7\%$  (според модел на *Gail*) при жени  $\geq 35$ -годишна възраст, лобуларен карцином *in situ* (LCIS), жени с целоживотен риск  $> 20\%$  (според модели за оценка на риска при фамилен карцином), ниска репродуктивност, късно първо раждане, липса на кърмене, йонизиращи облъчвания на гръден кош под 30-годишна възраст, лекуван КГ<sup>9</sup>, затлъстяване и др. Екзогените фактори (околна среда, начин на живот и хранене, социалноикономически статус) могат да повлияят риска и хода на болестта.<sup>6,7</sup>

**Маршрути на пациента.** При наличие на симптом пациентът трябва незабавно да бъде насочен от личния лекар за консултация от онкохирург с експертиза за КГ (маммолог). До навършване на 20 години всички жени трябва да притежават съответна здравна култура и да бъдат обучени в принципите на ежемесечното самоизследване. За тях са задължителни ежегодни профилактични прегледи в специализирани лечебни заведения, а за навършили 40 години – и мамография на всеки две години.<sup>11,12</sup> Забавяне на диагнозата (време от поява на първи симптом до хистологична верификация) може да бъде причинено от страна на пациента (пренебрегване на оплаквания и находка от самоизследване, ниска здравна култура, страх от диагноза *рак* и самолечение) или от страна на лекаря (подценяване на оплаквания, погрешна първоначална диагноза поради липса на съответна квалификация).

**В**

- Установяването на един или комбинация от локални симптоми и находки предполага, но не доказва наличие на карцином на гърда.
- При безсимптомни жени между 20- и 40-годишна възраст се препоръчва ежегоден профилактичен преглед от онколог (маммолог), включващ оглед и палпация на цялата тъкан на гърдите, вкл. лимфни басейни.
- При безсимптомни жени, навършили 40 години, се препоръчва ежегоден профилактичен преглед от онколог (маммолог) и профилактична мамография минимум на две години.
- При безсимптомни жени с повишен риск се препоръчва профилактиране от 30-годишна възраст, включващо преглед от онколог (маммолог) през 6-12 месеца и ежегодна мамография (или магнитнорезонансна томография).
- При симптоматични пациенти и положително физикално изследване се препоръчва незабавно насочване към онколог (маммолог).



- **Всички жени, навършили 20 години, трябва да притежават съответна здравна култура и да бъдат обучени в принципите на самоизследване.**
- **От 35-40-годишна възраст на рискови пациенти, фамилно обременени и с различни форми на доброкачествени лезии (налични или хирургично отстранени), се препоръчва ежегоден преглед.**
- **Всички жени с родословие, предполагащо наличие или известна генетична предразположеност, и с фамилна анамнеза за карцином на гърда при родственици от първа и втора линия подлежат на медико-генетична консултация.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Breast cancer screening and diagnosis. NCCN clinical practice guidelines in oncology, v. 1-2012
2. Breast cancer risk reduction. NCCN clinical practice guidelines in oncology, v. 1-2012
3. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii11-19
4. Основи на общата и клиничната онкология за хирурзи. Каранов С. (редактор) Том XIX. ИК Проф. Марин Дринов, София, 2012., стр. 238-253
5. Aebi S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Supp 6): vi12-vi24
6. Barnett GC, et al. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3310-3316
7. Гаврилов И. и съавт. Злокачествени новообразувания на млечната жлеза. В: Черноземски И, Каранов С, Валерианова З (ред.). Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Българска национална асоциация по онкология, София, 2009, стр. 154-189
8. Albain KS, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55-56
9. Li CI, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5312-5318
10. Дамянов Д. (ред.) Онкологична хирургия – съвременен стандарт. ИК Медарт, София, 2009
11. Perry N, et al. (eds.). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, European Communities, 2006
12. Taplin S, et al. (eds.). Oncology. An evidence-based approach. Springer, 2006, pp. 317-340
13. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool. [www.cancer.gov/bcrisktool/about-tool.aspx#gail](http://www.cancer.gov/bcrisktool/about-tool.aspx#gail)
14. Friedenson B. Assessing and managing breast cancer risk: Clinical Tools for advising patients. *Med Gen Med* 2004; 6 (1): 8
15. Bonadona V, et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation risk by risk counselors and the computer model BRCAPro. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1582
16. Antoniou AC, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004; 91 (8): 1580-1590
17. Amir E, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003; 40: 807-814

## 1.2. ОБЩА ОЦЕНКА НА РИСК И РИСК РЕДУЦИРАЩИ ПОДХОДИ

*Красимир Койнов, Ася Консулова, Надя Димитрова, Драга Тончева*

Оценка на риск за карцином на гърда (КГ) се прави с цел да се идентифицират жени с повишен риск сред общата популация, чиито риск се приема за среден. Рискът за КГ варира между различните популации и за Европейските жени той е 1:8<sup>1</sup>, което означава, че една от осем жени може да се разболеет от КГ през живота си. Жените, които имат индивидуален риск, сходен с този на популацията, от която произхождат, се приема, че са със среден риск. Жени, които имат повишен индивидуален риск над средния, са тези с: (1) лична анамнеза за КГ; (2) пожизнен риск > 20%, определен чрез модели, използващи информация от фамилната история (напр. Claus, BRCAPRO, BOADICEA, Tyrer-Cuzick)<sup>2</sup>; (3) пациенти, провели лъчелечение в областта на гръден кош преди 30 годишна възраст; (4) петгодишен риск от КГ  $\geq 1.7\%$  при жени  $\geq 35$  години (по модел на *Gail*, [www.cancer.gov/bcrisktool/default.aspx](http://www.cancer.gov/bcrisktool/default.aspx)); (5) жени с пожизнен риск > 20% въз основа на анамнеза за LCIS (лобуларен карцином *in situ*), ADH/ALH (атипична дуктална/лобуларна хиперплазия); (6) родословно дърво, предполагащо или показващо генетична предиспозиция<sup>2</sup>. Идентифицирането на жени с повишен риск дава възможност да се приложат специфични мерки за намаляване на риска (промени в начина на живот, приложение на риск-редуциращи агенти (*tamoxifen*, *anastrozole*, *exemestane*) или хирургични методи), както и дейности за възможно най-ранно откриване на симптоми за карцином (скрининг и клиничен преглед през по-кратки интервали).<sup>2</sup> Оценката на индивидуалния риск при жена, която няма диагноза КГ или DCIS, започва с първоначална оценка на фамилни/генетични рискови фактори, за да се прецени дали са необходими по-задълбочена генетична оценка на риска и генетично консултиране. При жени, за които е преценено, че нямат риск от фамилен/наследствен КГ, се прави оценка

на влиянието на други рискови фактори – демографски (възраст, етническа група)<sup>3,4</sup>, репродуктивна история (брой раждания, възраст на менархе и първо раждане, използване на хормонозаместителни препарати)<sup>5</sup>, BMI (индекс на телесна маса)<sup>6</sup>, начин на живот (хранене, двигателна активност)<sup>7</sup>. Анамнеза за LCIS, ADH/ALH<sup>8</sup>, лъчелечение в областта на гръден кош, проведено преди 30-годишна възраст<sup>9</sup>, гърди с плътна тъкан, измерена маммографски<sup>10</sup>, също са рискови фактори за КГ. Жени  $\geq 35$ -годишна възраст, които нямат *BRCAl/2-*, *TP53-* или *PTEN-*мутации, фамилна предрасположеност, анамнеза за LCIS или ADH/ALH, или проведено лъчелечение в областта на гръден кош преди 30-годишна възраст, подлежат на оценка на риска по модела на *Gail*.<sup>2</sup> В допълнение може да се използват и други от представените по-долу модели, отчитайки предимствата и ограниченията на всеки от тях.

**Модели за определяне на риск за КГ. Модел *Gail*.**<sup>11</sup> Базиран е на софтуер, разработен от National Cancer Institute (NCI) (The Breast Cancer Risk Assessment Tool, със свободен достъп в интернет, [www.cancer.gov/bcrisktool](http://www.cancer.gov/bcrisktool)). Рискът за инвазивен карцином се изчислява на базата на въпросник, включващ данни за предшестваша история на КГ, възраст, начало на първа менструация, години при първо раждане, болни родственици от първа степен, проведени биопсии, етническа принадлежност и др. Използва се в клиници, когато фамилната история не е главна причина за изчисляване на риск. В изчислението се включват само родственици от първа степен, което намалява реалния риск.

**Модел *Claus*.**<sup>12, 13</sup> Използва се за определяне на риск за КГ при фамилна история на болестта и не включва ненаследствени рискови фактори (<http://breast-cancer-research.com/content/9/5/213#B36>).



*Модел BRCAPRO.*<sup>14</sup> Базиран е на честота на мутации в *BRCA1* и *BRCA2*, информация за болест/здраве/без данни, начало на болестта при родственици от първа/втора степен. Предимство на модела е включване на данни за болни и здрави родственици. Определя се вероятност за носителство на *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация в семейството.

*Модел BOADICEA.*<sup>15</sup> Разработен е в Кембридж за определяне на риска за КГ/овариален карцином и носителски статус (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm). Той отчита мултипликативен ефект на мутации в *BRCA1* и *BRCA2* и на множество гени с малък ефект върху риск за КГ.

*Модел Couch*<sup>16</sup> и *Shattuck-Eidens*<sup>17</sup>. С тях се определя вероятност за носителство на генни мутации в *BRCA1* и *BRCA2* на базата на позитивна фамилна история.

*Модел Tyrer-Cuzick.*<sup>18</sup> Анализът включва генетични и негенетични фактори. Родословието проследява три поколения и се определя вероятност за носителство на мутации в *BRCA1* и *BRCA2* или на хипотетичен ген с ниска пенетрантност.

Границата, която е възприето да се използва при вземане на решение какви риск-редуциращи стратегии да се приложат е  $\geq 1.7\%$  петгодишен риск за КГ, определен по модела на *Gail*, по препоръка на NCCN Breast Cancer Risk Reduction Panel, което е използвано и за идентифициране на жени за проучванията NSABP Breast Cancer Prevention Trial (BCPT)<sup>19</sup> и Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR)<sup>20</sup>.

**Риск-редуциращи подходи.** Те включват хирургически интервенции и лекарствено лечение, целящи намаляване на риска и предотвратяване развитие на КГ, както и на карцином на яйчници и Фалопиева тръба.

*Билатерална тотална мастектомия (БТМ).* Рискът за КГ през целия живот на носители на *BRCA1/2*-мутации е 56-84%.<sup>21</sup> Ретроспективни анализи със среден период на наблюдение от 13 до 14 години показват, че БТМ намалява риска за КГ с поне 90% при жени с умерен и висок риск и носителство на *BRCA1/2*-мутации<sup>22</sup>. Публикуван метаанализ от 4 проспективни проучвания (2635 пациенти) демонстрира значима редукция на риска за КГ чрез провеждане на БТМ при носители на *BRCA1/2*-мутации (HR = 0.07; 95 % CI 0.01-0.44;  $p = 0.004$ ).<sup>23</sup> NCCN Breast Cancer Risk Reduction Panel (NCCN BCRRP) препоръчва БТМ при внимателно селектирани жени с висок риск за КГ, които са съгласни за тази интервенция (напр. жени с *BRCA1/2*-, *TP53*-, *PTEN*-, *CDH1*- или *STK11*-мутация, или жени с анамнеза за LCIS). Препоръчва се преди операцията всяка жена да бъде обсъдена от мултидисциплинарен екип, да проведе клиничен преглед на гърдите, както и билатерална мамография, ако не е провеждана през последните 6 месеца. При нормални резултати се извършва оперативна интервенция, включваща пълно отстраняване на всички тъкани на гърдите, със или без едновременна реконструкция. Не се препоръчва провеждане на аксиларна лимфна дисекция. При съмнение за инвазивен КГ се препоръчва биопсия на сентинелен лимфен възел за стадиране на аксила.


*Билатерална салпинго-оофоректомия.* Жени с *BRCA1/2*-мутации са с повишен риск и за овариален карцином (включително карцином на Фалопиева тръба). Този риск е понисък спрямо риска за КГ, но поради липса на сигурни методи за ранна диагностика и лоша прогноза на напредналото заболяване се препоръчва провеждане на билатерална риск-редуцираща салпинго-оофоректомия (БППС). В проучванията на *Rebeck et al.* средната възраст на диагностициране на овариален карцином е 50.8 години за носители на *BRCA1/2*-мутации.<sup>24</sup> Ефективността на БППС за редуциране на риск за овариален карцином при жени, носители на *BRCA1/2*-мутации, се демонстрира в редица

клинични проучвания. Резултати от метаанализ, включващ 10 проучвания, показват приблизително 80% редукция на риска за овариален карцином или карцином на Фалопиева тръба след БРПС.<sup>25</sup> Провеждането на БРПС е свързано с намаление на риска за КГ при жени, носители на *BRCA1/2*-мутации, с приблизително 50%.<sup>25</sup> Този ефект се свързва с намалената хормонална експозиция след хирургично отстраняване на яйчници. Резултати от проспективно кохортно проучване предполага, че редуцирането на риска за КГ е по-голямо при жени с *BRCA1*- спрямо жени с *BRCA2*-мутация.<sup>26</sup> Същевременно се установява, че по-голямо намаление на риска за КГ се отчита при жени

с *BRCA1*-мутация, когато БРПС е извършена във възраст  $\leq 40$  години (OR = 0.36, 95% CI, 0.20-0.64) спрямо възраст от 41 до 50 години (OR = 0.50, 95% CI, 0.27–0.92).<sup>27</sup> При възраст  $\geq 50$  години провеждането на БРПС не е свързано със значимо намаление на риска за КГ.<sup>28</sup> NCCN BCRRP препоръчва извършването на БРПС при жени с известни или силно съмнителни *BRCA1/2*-мутации.

*Лекарствено лечение.* То включва провеждане на хормонотерапия, като се прилагат риск-редуциращи агенти, които намаляват риска от КГ – *tamoxifen*, *anastrozole*, *exemestane* и *anastrozole* (виж Раздел 6.1.1.).

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се провеждане на билатерална тотална мастектомия при селектирани жени с висок риск за карцином на гърда.</li> <li>■ Препоръчва се извършване на билатерална салпинго-оофоректомия при жени, носители на <i>BRCA1/2</i>-мутации.</li> </ul>
<b>B</b>	При жени $\geq 35$ -годишна възраст, които нямат <i>BRCA1/2</i> -, <i>TP53</i> - или <i>PTEN</i> -мутации, фамилна предразположеност, анамнеза за лобуларен карцином <i>in situ</i> (LCIS) или атипична дуктална/лобуларна хиперплазия (ADH/ALH), или проведено лъчелечение в областта на гръден кош преди 30-годишна възраст, се препоръчва оценка на риска по модела на <i>Gail</i> .

	<i>Идентифицирането на жени с повишен риск за карцином на гърда дава възможност да се приложат специфични мерки за намаляване на риска (промени в начина на живот, приложение на риск-редуциращи агенти – tamoxifen, anastrozole, exemestane или хирургични методи), както и дейности за възможно най-ранно откриване на симптоми за карцином: скрининг (мамография или магнитнорезонансна томография) и клиничен преглед през по-кратки интервали от стандартния период, определен за популационен скрининг (6-12 месеца).</i>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. ECIS – European Cancer Information System, European Commission 2018, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, accessed: 30 June 2018
2. Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1-2017
3. Roa BB, et al. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996; 14: 185-187
4. Colditz GA, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993; 270: 338-343
5. Islam T et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol* 2012; 23: 2435-2441
6. Vrieling A, et al. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 641-649
7. Hamajima N et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-1245
8. Hartmann LC, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 211-217
9. Travis LB, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1428-1437
10. Chiu SY, et al. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1219-1228
11. Gail MH, et al. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 334-335
12. Claus EB, et al. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 115-120
13. Claus EB, et al. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-651
14. Parmigiani G, et al. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-148
15. Antoniou AC, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008; 98: 1457-1466
16. Couch FJ, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate breast cancer risk. *N Engl J Med* 1997; 336: 1409-1415
17. Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278: 1242-1250
18. Tyrer J, et al. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23 (7): 1111-1130
19. Fisher B et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-1662
20. Vogel VG et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 696-706
21. Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. BRCA1 and BRCA2 cancer risks. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3312-3313
22. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1633-1637
23. De Felice F, Marchetti C, Musella A, et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (9): 2876-2880

24. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-1622
25. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 80-87
26. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331-1337
27. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7491-7496
28. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-1479

### 1.3. СКРИНИНГ

*Надя Димитрова, Иво Гергов, Теофил Седлоев*

Скринингът на жени без симптоми за карцином на гърда (КГ) е част от дейностите за ранна диагностика на болестта и включва както извършване на мамография през определен интервал от време, така и насочване на жени с позитивна скринингова находка за допълнителни диагностични изследвания и, ако е необходимо, за лечение. Скрининг може да се провежда в рамките на организирани програми или под форма на опортюнистичен скрининг.<sup>1</sup> Основната му цел е да осигури възможност за адекватно лечение преди КГ да е напреднал, като по този начин се постига намаление на смъртността.<sup>2,3</sup> Организираните скринингови програми се характеризират с: (1) централизирана система за информиране за ползите и вредите от скрининга и покана за първи и следващи скринингови тестове на жени от добре дефинирана таргетна популация; (2) своевременно информиране за резултата от теста; (3) последващи диагностични изследвания, лечение и проследяване; (4) централизирана система за оценка на качеството на дейността и (5) скринингова база данни с възможност за обмен на информация с раков регистър, клинични и други бази данни. Повечето скринингови програми за КГ предлагат мамография на жени със среден риск от заболяване, на възраст от 40-50 г. до 69-74 г., най-често през 2 години.<sup>4</sup> Организираните скринингови програми се управляват от екипи на национално или регионално ниво, отговорни за координацията и качеството на предлаганата медицинска услуга, които също така изготвят редовно доклади за оценка на постигнатите резултати.

Опортюнистичен скрининг се извършва по желание на жените или по време на рутинен профилактичен преглед и не е координиран и контролиран така, както организираната скринингова програма, поради което резултатите от него не могат да бъдат точно оценени.

Принципите на скрининг, определени от СЗО през 1968 г., са развити и надградени с опит от приложението му през последните десетилетия в различни държави.<sup>4,5</sup> Това довежда до поставяне и на въпроса за осигуряване на баланс между ползи и вреди от скрининг. Основните ползи са снижение на смъртността от КГ, както и на случаите с напреднал стадий при диагностицирането му<sup>6,7</sup>, докато вредите са свързани със странични ефекти от провеждането на скринингов тест, допълнителни диагностични процедури и лечение, наличие на фалшиво положителни резултати, свръхдиагностика и безпокойство при жените<sup>8</sup>.

Баланс между ползи и вреди от скрининг, както и ефективно използване на наличните ресурси, може да се постигне чрез прилагане на препоръки, основани на доказателства и включени в достоверни ръководства, разработени от експерти от различни специалности. Такова е *Европейското ръководство за осигуряване на качество при скрининг и диагностика на карцином на гърда* от 2006 г.<sup>3</sup>, препоръките от което са в процес на актуализация и се публикуват онлайн в разработващото се в момента *Европейско ръководство за скрининг и диагностика на карцином на гърда* (накратко *Европейско ръководство за карцином на гърда* – <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>), което заменя ръководството от 2006 г.

*Европейско ръководство за карцином на гърда.* То съдържа следните раздели: (1) скрининг, (2) диагностика, (3) комуникация, (4) обучение, (5) интервенции за намаляване на неравнопоставеност, (6) мониторинг и оценка на скрининг и диагностика.<sup>9</sup> Всеки раздел включва съответни препоръки, разработени от мултидисциплинарен експертен екип, използвайки метода GRADE за оценка на доказателствата, събрани при систематичен преглед на литература.<sup>10</sup> За препоръки, които са условни, се използва формулировка *предлага се да...*, а за препоръки, които са категорични, се използва формулиров-

ка препоръчва се да... . Когато препоръката е категорична, повечето жени биха искали тя да се изпълни; когато препоръката е условна, изпълнението ѝ подлежи на обсъждане в зависимост от условностите в отделните ситуации. Дали препоръката ще е условна, или категорична зависи от преценката на експертите от работната група въз основа на сигурността (много ниска, ниска, умерена или висока) на представените доказателства. Първоначалното ниво на сигурност на доказателствата, определено според това дали са от рандомизирани проучвания (висока сигурност), или от наблюдателни проучвания (ниска сигурност), може да се модифицира по преценка на експертите, които вземат предвид няколко фактора. Фактори, които понижават сигурността на доказателствата са: риск от систематична грешка, несъответствия в резултатите от проучването, неясна посока на изводите, неточност и влияния, свързани с публикуване на проучването. Фактори, които повишават сигурността на доказателствата са: голям ефект на интервенцията, зависимост на отговора от дозата, възможни замъглявания или систематични грешки на резултатите са контролирани. Видът на препоръката (условна или категорична), както и окончателната преценка за сигурност на доказателствата, се публикуват заедно с всяка от препоръките, за да подпомогне вземането на решения относно приложението им (<http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>). Методът GRADE се различава от използвания в настоящото ръководство метод на Oxford по това, че първоначалното ниво на сигурност на доказателствата (от 1 до 5 по Oxford) е модифицирано според описаните по-горе фактори, които могат да понижат или повишат първоначалното ниво на сигурност на доказателствата. Поради това препоръките, разработени с GRADE, не могат точно да се разпределят в категориите А, В, С и D по Oxford, описващи степените на препоръчителност само според нивото на доказателственост, без да вземат предвид модифициращи фактори, както при GRADE.

В препоръките, които се отнасят за среден риск от развитите на КГ, се имат предвид жени, чиито риск е сходен с този на популацията, от която произхождат, т.е. при тях не са установени фактори, повишаващи риска.<sup>14</sup>

За скрининг на жени с повишен риск за КГ се препоръчва<sup>11</sup>: (1) клиничен преглед на всеки 6-12 месеца (от момента, когато е идентифициран повишеният риск, да се насочи за генетична консултация, ако не е направена); (2) ежегодна скринингова мамография (да започне 10 години преди възрастта на диагноза на най-младия член от семейството, но не по-рано от 30-годишна възраст; може и DBT (Digital Breast Tomosynthesis)); (3) ежегоден скрининг с ядреномагнитен резонанс (да започне 10 години преди възрастта на диагноза на най-младия член от семейството, но не по-рано от 25-годишна възраст); (4) риск редуциращи стратегии; (5) информираност относно състоянието на гърдите (промените да се съобщават при клиничния преглед).

**Оценка на качеството на скринингови програми.** За да се осигури максимална полза и минимална вреда, трябва да се гарантира оптимално качество на всяка стъпка от скрининговия процес.<sup>12</sup> Отделни държави разработват и прилагат ръководства и препоръки относно различни аспекти на качеството на мамографския скрининг. Международни професионални организации предлагат възможност за акредитация, включваща изчерпателен одит на изпълнението на скрининговите програми. Основни индикатори за мониториране и оценка ефективността на скрининговата програма са<sup>13</sup>: (1) степен на спазване на скрининговите стандарти; (2) чувствителност (на скрининговия тест, на скрининговата програма и на скрининговия епизод) и брой случай с КГ, диагностицирани в интервала между скрининговите тестове; (3) смъртност от КГ.

**А**

Като основен метод за скрининг на карцином на гърда се препоръчва дигитална мамография в две проекции за всяка гърда със задължително категоризиране на данните по система BI-RADS.

**В**

- За оптимизиране на ефективността и себестойността на националния скрининг се препоръчва прецизиране на възрастовата група.
- Ежегоден скрининг с магнитнорезонансна томография се препоръчва при жени с висок риск.

Препоръки за скрининг, формулирани от Работна група по разработване на ръководство към Инициатива на Европейска комисия за карцином на гърда, 2018. Включват следните 10 препоръки (по система GRADE):

- 1) Предлага се при жени на възраст от 40 до 44 години, със среден риск от развитие на карцином на гърда и без симптоми на болестта, да не се провежда мамографски скрининг (условна препоръка, умерена сигурност на доказателства).
- 2) Предлага се при жени на възраст от 45 до 49 години, със среден риск от развитие на карцином на гърда и без симптоми на болестта, да се провежда мамографски, вместо немамографски скрининг, в контекста на организирани скринингови програми (условна препоръка, умерена сигурност на доказателства).
- 3) Препоръчва се при жени на възраст от 50 до 69 години, със среден риск от развитие на карцином на гърда и без симптоми на болестта, да се провежда мамографски, вместо немамографски скрининг, в контекста на организирани скринингови програми (категорична препоръка, умерена сигурност на доказателства).
- 4) Предлага се при жени на възраст от 70 до 74 години, със среден риск от развитие на карцином на гърда и без симптоми на болестта, да се провежда мамографски, вместо немамографски скрининг, в контекста на организирани скринингови програми (условна препоръка, умерена сигурност на доказателства).
- 5) Предлага се при жени със среден риск от развитие на карцином на гърда и без симптоми на болестта да се провежда скрининг с DBT (дигитална томосинтеза на гърда) или само с DM (дигитална мамография), в контекста на организирани скринингови програми (условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства).
- 6) Предлага се при жени със среден риск от развитие на карцином на гърда и без симптоми на болестта да се провежда скрининг или с DBT (дигитална томосинтеза на гърда) в допълнение към DM (дигитална мамография) или само с DM (дигитална мамография), в контекста на организирани скринингови програми (условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства).

- 7) Предлага се при жени без симптоми за карцином на гърда, но с висока мамографска плътност на гърда и негативна мамография, направена в контекста на организирана скринингова програма, да не се провежда допълнителен скрининг с автоматизирана система за ехография на гърда (ABUS), а само мамографски скрининг (условна препоръка, много ниска сигурност на доказателства).
- 8) Предлага се при жени без симптоми за карцином на гърда, но с висока мамографска плътност на гърда и негативна мамография, направена в контекста на организирана скринингова програма, провеждане на допълнителен скрининг с DBT (дигитална томосинтеза на гърда) или само мамографски скрининг (условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата).
- 9) Предлага се при жени без симптоми за карцином на гърда, но с висока мамографска плътност на гърдата и негативна мамография, направена в контекста на организирана скринингова програма, да не се провежда допълнителен скрининг с HHUS (ръчен ултразвук), а само мамографски скрининг там, където това все още не е въведено като практика (условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата).
- 10) Предлага се при жени без симптоми за карцином на гърда, но с висока мамографска плътност на гърда и негативна мамография, направена в контекста на организирана скринингова програма, да не се провежда допълнителен скрининг с ядреномагнитен резонанс, а само мамографски скрининг (условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата).
- 11) Препоръчва се да се прилага организирана програма за мамографски скрининг за ранна диагностика на карцином на гърда у жени без симптоми на болестта (категорична препоръка, умерена сигурност на доказателствата).
- 12) Предлага се приложение на метода с двойно разчитане (с постигане на консенсус или с арбитър), вместо единично разчитане на мамографии при скрининг за ранна диагностика на карцином на гърда (условна препоръка, умерена сигурност на доказателствата).
- 13) Препоръчва се използване на писмо за покана за участие в организирана скринингова програма на жени без симптоми за карцином на възраст 50-69 години със среден риск за карцином на гърда (за които препоръката за провеждане на мамографски скрининг е категорична) (категорична препоръка, умерена сигурност на доказателствата).
- 14) Предлага се използване на писмо с подпис на личния лекар или писмо с фиксиран ден и час за изследване, или писмо, придружено с телефонно обаждане, или писмо, последвано от писмено напомняне, вместо само писмо за покана, за участие в организирана скринингова програма на жени без симптоми за карцином на възраст 50-69 години със среден риск за развитие на карцином на гърда (за които препоръката за провеждане на мамографски скрининг е категорична) (условна препоръка, умерена сигурност на доказателствата).
- 15) Предлага се да не се използва писмо, придружено с личен контакт (лице в лице), за покана за участие в организирана скринингова програма на жени без симптоми за карцином на възраст 50-69 години със среден риск от развитие на карцином на гърда (за които препоръката за провеждане на мамографски скрининг е категорична) (условна препоръка, ниска сигурност на доказателствата).





- **Високата ефективност на скрининговата маммография се гарантира при нейното извършване в лицензирани центрове, отговарящи на критериите за квалификация на рентгенолози, рентгенови лаборанти и контрол на качеството на образите. Съвместната работа със специалисти хирурзи, патолози и статистисти е задължителна.**
- **Индивидуалният диагностичен подход към всяка жена, базиран на професионални умения, етични принципи и спазване на правилно формулирани и точни методични указания, допринася за изпълнение на целта на скрининга – снижение на смъртността от карцином на гърда.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. von Karsa L, Dean PB, Arrossi S, Sankaranarayanan R. Screening – principles. In: Stewart BW, Wild CP (eds.) World cancer report 2014. Lyon, France, IARC, pp: 322-329
2. Duffy SW, Tabar L, Vitak B, et al. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003; 39 (12): 1755-1760
3. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. 2006
4. Ponti A, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening
5. WHO (2007). Cancer control: Knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Module 3: Early detection. Geneva, Switzerland: WHO, [www.who.int/cancer/publications](http://www.who.int/cancer/publications)
6. Taplin SH, Ichikawa L, Buist DS, et al. Evaluating organised breast cancer screening implementation: the prevention of late-stage disease? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (2): 225-234
7. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001877
8. Paci E, EUROSCREEN Working group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19 (Suppl 1): 5-13
9. Saz-Parkinson Zuleika, Neamțiu Luciana, Pylkkanen Liisa, Deandrea Silvia, Dimitrova Nadya, Ambrosio Massimo, Bocchi Giulia, Bramesfeld Anke, Ulutürk Aslı, Lerda Donata and the Guidelines Development Group. Report on the call for feedback about The Scope of the European guidelines for breast cancer screening and diagnosis. *JRC Technical Report* 2017
10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 30 (353): i2089
11. NCCN Guidelines Version 1.2017. Breast Cancer Screening and Diagnosis
12. von Karsa L, Arrossi S. Development and implementation of guidelines for quality assurance in breast cancer screening: the European experience. *Salud Publica Mex* 2013; 55 (3): 318-328
13. Effectiveness of breast cancer screening. In: IARC Handbooks of cancer prevention. Breast cancer screening, vol. 15. IARC, Lyon, France, 2016, pp. 281-451
14. ECIBC – European Commission Initiative on Breast Cancer. European Commission, 2018, <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>, accessed 30 June 2018

#### 1.4. ОЦЕНКА, КОНСУЛТ И РЕДУКЦИЯ НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК

Ася Консулова, Драга Тончева, Иван Гаврилов, Савелина Поповска

**Оценка на генетичен риск за карцином на гърда (КГ). Наследствен КГ.** Възниква при наследена мутация в *BRCA1*- или *BRCA2*-гени. *BRCA1/2* са тумор-супресорни гени. Патогенна мутация се диагностицира при 20% от пациентите с КГ. Вероятността 25-годишна жена да доживее най-малко до 70 години е: (а) 84%, ако няма мутация в гени *BRCA*; (б) 59%, ако носи патогенна *BRCA1*-мутация, но без профилактична медицинска или хирургическа интервенция; от починалите 26% умират от КГ, 46% – от овариален карцином (ОК) и 28% – от други причини; (в) 71%, ако носи патогенна *BRCA2*-мутация, но без профилактична медицинска или хирургическа интервенция; от починалите 21% умират от КГ, 25% – от ОК и 54% – от други причини.

В малък процент от болните с наследствен КГ са диагностицирани герминативните мутации в *CDH1*. Генът *CDH1* кодира синтеза на Е-кадхерин, който принадлежи към фамилията на кадхериновите протеини. Локализиран е в мембраната на епителните клетки и играе роля за клетъчна адхезия, вътреклетъчна сигнална трансдукция, съзряване на клетките и тяхната мобилност. Наследени патогенни мутации в гена водят до загуба на функция на Е-кадхерина, настъпва неконтролиран клетъчен растеж и делене и се създава риск за развитие на КГ. Активността на гена може да бъде нарушена, освен от герминативни мутации, и от соматични мутации, които не се наследяват.

Генът *RAD51* кодира синтез на протеин, който играе роля за хомоложна рекомбинация и за поправка на двувърижни структурни нарушения в ДНК. *RAD51*-протеинът образува комплекс с много други протеини, включително *BRCA*, за да фиксира дефекта.

*BRCA2* транспортира *RAD51* до мястото на разкъсване в ДНК молекулата и регулира активността на *RAD51*-протеина. Взаимодействието на *BRCA1* и *RAD51* все още остава неясно, но трите протеина играят роля за поддържане на геномната стабилност по модела на хомоложната рекомбинация. Генът *RAD51* е свръхекспресиран при различни карциноми, включително при КГ: инвазивен дуктален, *BRCA1*-дефицитен, *PgR*-негативен. В 30% от случаите с КГ генът е с намалена активност. Осем *miRNA* подтискат експресията на *RAD51* и пет са важни за карциногенезата: при тройно негативен КГ (*ТНКТ*) *miR-155* е свръхекспресирана и подтиска активността на *RAD51*, намалява хомоложната рекомбинация и повишава чувствителността към йонизираща радиация; *miR-148b\** и *miR-193b\**, *miR-506* и *miR-34a* са с намалена експресия при КГ, което е свързано вероятно с индукция на *RAD51*.

**Наследствени карциномни синдроми с предразположеност към КГ. Синдром на *Li-Fraumeni*.** Това е рядка автозомно-доминантна наследствена болест, известна като *SBLA*-синдром (*sarcoma, breast, leukaemia and adrenal gland*). Дължи се на мутации в гените *TP53* и *CHEK2*. Продуктът на гена *TP53* е тумор-супресорен протеин *p53*. Той е локализиран в клетъчното ядро, свързан е директно с ДНК. При настъпили нарушения в ДНК структурата той се активира и играе ключова роля за възстановяване на дефекта или за насочване на клетката към програмирана клетъчна смърт. Мутации в гена са свързани с различни карциноми, включително наследствен синдром на *Li-Fraumeni*.

Генът *CHEK2* съдържа информация за синтеза на протеина *CHK2* (*checkpoint kinase 2*), който се активира при настъпили нарушения в структурата на ДНК молекулата под действието на фактори на околната среда – токсични химикали, радиация, ултравиолетови (UV) лъчи. Протеинът *CHK2* взаимодейства с други протеини, включително с

тумор-супресорен протеин p53. Те спират клетъчния цикъл, за да осигурят на клетката време за поправка на настъпилото нарушение. При невъзможност за възстановяване на ДНК-структурата те насочват клетката към апоптоза. Все още няма убедителен отговор на въпроса дали патогенни мутации в *CHK2* са свързани само със синдром на *Li-Fraumeni*, или повишават риска за няколко типа карциноми.

**Синдром на Cowden.** Характеризира се с КГ, карциноми на ендометриум, щитовидна жлеза, бъбреци, дебело и право черво, папиломи, хамартоми и други; дължи се на мутации в *PTEN*-ген.

Други генетични синдроми с различни клинични прояви, които в отделни случаи се съчетават с КГ, са: атаксия-телеангиектазия (герминативни мутации в *ATM*-ген) и синдром на *Peutz-Jeghers (STK11)*.

**Фамилна история, като рисков фактор за КГ.** Фамилен характер на КГ се среща в 15-20% от болните, които имат болна майка/сестра с КГ или болни родственици от I/II степен. Индикации за изследване на гени за предразположеност (мутация в *BRCA1/BRCA2*), приети от National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>1</sup>, са следните: (1) здрави жени от фамилия с известна *BRCA1/BRCA2*-мутация; (2) пациентка с КГ и наличие на един или повече от следните критерии: (а) поставена диагноза  $\leq 45$ -годишна възраст; (б) поставена диагноза  $\leq 50$ -годишна възраст и  $\geq 1$  близък родственик с КГ, диагностициран  $\leq 50$ -годишна възраст и/или  $\geq 1$  близък родственик с епителен ОК/фалопиева тръба/първичен перитонеален карцином, диагностициран във всяка възраст; (в) два първични КГ, като първият е диагностициран преди 50-годишна възраст; (г) поставена диагноза във всяка възраст и  $\geq 2$  близки родственици с епителен ОК/Фа-

лопиева тръба/първичен перитонеален карцином, диагностициран във всяка възраст; (д) близък родственик от мъжки пол с КГ; (3) пациентка с диагноза епителен ОК/Фалопиева тръба/първичен перитонеален карцином; (4) мъже с диагноза за КГ; (5) здрави жени с фамилна анамнеза – болни родственици от първа, втора или трета степен на родство (като родственикът от трета степен има  $\geq 2$  близки родственици с КГ  $\leq 50$ -годишна възраст и/или ОК на всяка възраст), покриващи някои от по-горните критерии.

Ревизираните критерии за генетично изследване са допълнени със следните индикации: (I) за пациенти: (1) ТНКТ с начало  $< 60$ -годишна възраст; (2) диагноза  $< 50$ -годишна възраст при ограничена фамилна анамнеза; (3) индивидуална анамнеза за КГ и/или ОК, диагностициран във всяка възраст с  $\geq 2$  близки родственици с аденокарцином на панкреас, диагностициран във всяка възраст; (4) индивидуална анамнеза за аденокарцином на панкреас, диагностициран във всяка възраст с  $\geq 2$  близки родственици с КГ и/или ОК и/или панкреас, диагностициран във всяка възраст; (II) за здрави лица, които имат фамилна анамнеза: (1) болен родственикът от трета степен с КГ и/или ОК/Фалопиева тръба/първичен перитонеален карцином с  $\geq 2$  близки родственици с КГ (най-малко един от тях е с ранен карцином  $\leq 50$ -годишна възраст) и/или ОК.

**Стратегии за редукция на риска.** При повишен риск от КГ се провеждат скрининг и риск-редуциращи интервенции. Индикациите за редукция на риска (РР) от развитие на карцином на гърда (РРКГ) зависят от индивидуалния риск при всеки пациент, който се определя от множество фактори като възраст, пол, семейна анамнеза за КГ, носителството на рискови гени и др. При наличие на модифицируеми рискови фактори (като начин на живот, напримерно) се препоръчва дискусия за тяхната промяна.

*PP при среден РПКГ.* Препоръките за среден РПКГ без симптоми касаят жени, чиито риск е сходен с този на популацията, от която произхождат, т.е. при тях не са установени фактори, повишаващи риска.<sup>11</sup> Редукцията на риска се осъществява чрез скринингови програми чрез мамография на възраст от 40-50 години до 69-74 години, най-често през 2 години.<sup>12-14</sup> При възраст под 40 години се провежда само клиничен преглед.<sup>15</sup> Основните ползи са снижение на смъртността от КГ, както и на случаите с напреднал стадий при диагностицирането му.<sup>13, 16</sup> Рутинно добавяне на ехография към скрининговата мамография не се препоръчва към момента при липса на открита патологична находка, дори и при млада възраст или гърди с висока плътност.<sup>13</sup>

*PP при повишен РПКГ.* За скрининг на жени с висок РПКГ се препоръчва<sup>17</sup>: (1) клиничен преглед на всеки 6-12 месеца (от момента, когато е идентифициран повишеният риск)<sup>18</sup>; (2) ежегодна скринингова мамография с начало 10 години преди възрастта на диагноза на най-младия член от семейството, но не по-рано от 30-годишна възраст<sup>19</sup>; може и ДВТ (дигитална томосинтеза на гърда)<sup>20, 21</sup>; (3) добавянето на ехография при гърди с висока плътност подобрява диагностичната способност на мамографията и може да се провежда като добавка към скрининговата мамография<sup>22</sup>; (4) ежегоден скрининг с магнитно-резонансна томография (МРТ) (с начало 10 години преди възрастта на диагноза на най-младия член от семейството, но не по-рано от 25-годишна възраст)<sup>23-25</sup>; (5) риск редуциращи стратегии – риск редуцираща ендокринна терапия или хирургия.

*Хирургия.* Риск-редуцираща хирургия (РРХ) (профилактична двустранна мастектомия) се обсъжда само при носителство на генетична мутация, покачваща РПКГ до висок, като редуцира риска над 90% при жени, носителки на патологична мутация в *BRCA1/2*.<sup>26, 27</sup> Времето за провеждане на РРХ се определя индивидуално и зависи от възрастта на най-

младия родственик с диагностициран КГ в семейната анамнеза. Освен „стандартната“ двустранна мастектомия се обсъжда провеждане и на субкутанна мастектомия. Съществуват съмнения относно онкологичната безопасност на мастектомия, запазваща кожа (ЗКМ), поради липса на провеждани рандомизирани контролирани проучвания. При субкутанна мастектомия практически се постига отстраняване на около 90% от жлезния паренхим. Основен проблем е остатъчната жлезна тъкан, въпреки че дори при конвенционална мастектомия оставащата тъкан присъства в около 23% от случаите. Ретроспективни проучвания с проследяване, вариращи от 35 до 70 месеца, не доказват различия за локален рецидив и обща преживяемост между пациенти, подложени на ЗКМ с реконструкция и тези с конвенционална мастектомия.<sup>28-31</sup> Най-чести усложнения на ЗКМ са кожна некроза и инфекция.<sup>32</sup> Показания за ЗКМ са болни с КГ с *BRCA1/2*-мутация, интраепителиална неоплазия (DCIS или LCIS), особено когато лезията е екстензивна, мултифокален/мултицентричен карцином в ранен стадий, рецидив след органосохраняваща операция на гърда.<sup>33, 34</sup> Ангажирането на кожа от подлежащ тумор е абсолютно противопоказание за ЗКМ; относителни противопоказания са адювантно лъчелечение, пушене, предишно облъчване, висок индекс на телесна маса (ВМІ) и забавена реконструкция.<sup>35</sup>

Има данни, че риск-редуцираща салпинго-оофоректомия (СОЕ) може също да има протективен ефект и да намалява риска при жени с висок РПКГ поради носителство на патологични *BRCA1/2*-мутации.<sup>26, 36</sup> Тъй като не е ясно в какъв възраст има най-голяма редукция на риска и резултатите са противоречиви, СОЕ не се провежда като самостоятелна процедура, редуцираща РПКГ.

*Химипрофилактика.* Риск-редуциращата ендокринна терапия (РРЕТ) с *tamoxifen*<sup>37</sup> или *raloxifene*<sup>38</sup> е с доказан ефект при жени над 35-годишна възраст, но малко се знае от-

носно механизмите на РПКГ при здрави жени с носителство на рискови гени, като *BRCA1/2*<sup>39-42</sup>; допълнително честотата на ТНКГ е най-висока точно в тази популация, а *tamoxifen* не повлиява развитието на тумори без хормонални рецептори<sup>19</sup>. При подгрупов анализ в регистрационното проучване на *tamoxifen* РПКГ при здрави жени с мутация в *BRCA2* е 62% и не се регистрира такава при носителство на *BRCA1*-мутация.<sup>37, 43</sup> Важен е фактът, че 83% от туморите при жени с мутация в *BRCA1* са ТНКГ, докато при мутация в *BRCA2* 76% от туморите са с позитивна експресия за хормонални рецептори; тази разлика в биологията на развитите тумори може да бъде причината за липса на

доказан протективен ефект при носителство на патологична мутация в *BRCA1*, където ТНКГ е по-чест. Въпреки това, при носителство на патологични мутации в *BRCA1/2* и отказ от хирургична редукция на риска РРЕТ се счита за възможна нехирургична риск-редуцираща стратегия при здрави жени, особено при патологични мутации в *BRCA2*. При развит КГ с позитивна експресия за хормонални рецептори при жени с носителство на патологични мутации в *BRCA1/2* ендокринната терапия намалява РПКГ в контралатерална гърда с 45-60%.<sup>44</sup> Провеждането на РРЕТ трябва бъде балансирано спрямо риска от развитие на КГ и потенциалните странични ефекти от лечението.

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При индивиди с наследствени карциномни синдроми с автозомно-доминантно наследена предразположеност към карцином на гърда и овариален карцином се препоръчва медикогенетична консултация и се предлага изследване на герминативни нарушения в гени за предразположеност: <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>TP53</i>, <i>PTEN</i>, <i>ATM</i> и <i>STK11</i>.</li> <li>■ При здрави индивиди и болни с карцином на гърда, отговарящи на критериите за фамилен характер на болестта, се препоръчва медикогенетична консултация, определяне на риск за карцином на гърда и се предлага изследване на <i>BRCA1</i>- и <i>BRCA2</i>-гени.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При здрави носители на патогенни мутации в <i>BRCA1</i>- или в <i>BRCA2</i>-гени се препоръчва редуциране на риска за карцином на гърда чрез билатерална риск-редуцираща мастектомия.</li> <li>■ При болни с карцином на гърда, носители на патогенни мутации в <i>BRCA1</i>- или в <i>BRCA2</i>-гени, може да се препоръча контралатерална риск-редуцираща мастектомия.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При носители на <i>BRCA</i>-мутации се препоръчва редукция на риска за карцином на гърда/овариален карцином чрез: модификация на стила на живот (кърмене, ограничаване на алкохола, поддържане на нормално тегло и активност); скрининг от 25-годишна възраст (клинично изследване на гърди през 6-12 месеца или от 10 години преди началото на карцинома в най-младия родственик); от 30-годишна възраст – веднъж годишно изследване с магнитнорезонансна томография и мамография, трансвагинално ултразвуково изследване, определяне на серумен СА 125); риск редуциращи медикаменти (<i>tamoxifen</i>); обсъждане на риск-редуцираща хирургия (мастектомия и салпинго-оофоректомия).</li> </ul>

C

- При носители на *BRCA*-мутации се препоръчва консултация за обсъждане на въпроси, свързани с репродукция: съвременни възможности на пренатална и предимплантационна диагностика за превенция на предаване в потомство на патогенни мутации в *BRCA*-гени, съвети за съхранение на гамети преди започване на онкологично лечение.
- При носители на *BRCA2*-мутации се препоръчва даване на съвети за превенция и скрининг на други *BRCA*-асоциирани карциноми: скрининг за меланом (веднъж годишно изследване на кожа и очи); скрининг за карцином на панкреас от 50-годишна възраст и съвети за участие в клинични проучвания; съвети към мъже за изследване веднъж в годината на гърди от 30-годишна възраст и на простата от 40-годишна възраст.
- При пациенти с герминативна мутация на *BRCA1/2*-гени се препоръчва мастектомия, запазваща кожата или ареоларния комплекс (риск редуцираща двустранна при здрави жени или на контралатерална гърда).



- При носители на герминативни патологични мутации в *BRCA1/BRCA2* се препоръчва становище на мултидисциплинарен екип, включващ лекар със специалност медицинска генетика, онкохирург и патолог, и се обсъждат два подхода за поведение – нехирургична превенция или превантивна хирургия.
- Препоръчва се риск-редуциращите операции да се извършват под форма на мастектомия, запазваща ареоларния комплекс, допълнена с едномоментна или отложена реконструкция, но в по-редки случаи може да стане и чрез мастектомия, запазваща кожа, или тотална мастектомия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hereditary breast and ovarian cancer guidelines. Genetics and your practice. In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian v.1.2018 and v.1.2018
2. Antoniou AC, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 1457-1466
3. Gail MH, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81 (24): 1879-1886
4. Claus EB, et al. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 115-120
5. Parmigiani G, et al. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-148
6. Couch FJ, et al. *BRCA1* mutations in women attending clinics that evaluate breast cancer risk. *N Engl J Med* 1997; 336: 1409-1415
7. Shattuck-Eidens D, et al. *BRCA1* sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278: 1242-1250

8. Tyrer J, et al. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23 (7): 1111-1130
9. Balman J, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v.20-v22
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ), Breast Cancer Risk Reduction, v.1.2018
11. ECIBC – European Commission Initiative on Breast Cancer. [Internet]. European Commission. 2018 [cited 2018 Aug 29]. Available at: <http://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>
12. Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States – Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer* 2018; 142 (1): 44-56
13. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016; 164 (4): 279-296
14. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: Model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151 (10): 738-747
15. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. *JAMA* 2015; 314 (15): 1599-1614
16. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD001877
17. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Screening and Diagnosis NCCN guidelines, version 2.2018 [Internet]. 2018. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#breast\\_screening](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast_screening)
18. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 1999; 282 (13): 1270-1280
19. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast Cancer Screening: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137 (5 Part 1): 347-360
20. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014; 311 (24): 2499-2507
21. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology* 2015; 274 (2): 337-342
22. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299 (18): 2151-2163
23. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (33): 8469-8476
24. Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic review: Using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148 (9): 671-679
25. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292 (11): 1317-1325
26. Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (15): 3971-3981
27. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004; 22 (6): 1055-1062

28. Rivadeneira DE, Simmons RM, Fish SK, et al. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a critical analysis of local recurrence. *Cancer* 2000; 6 (5): 331-335
29. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg* 2005; 190 (6): 918-922
30. Meretoja TJ, Rasia S, Von Smitten KAJ, et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2007; 94 (10): 1220-1225
31. Meretoja TJ, von Smitten KAJ, Leidenius MHK, et al. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in a 15-year series. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 (10): 1142-1145
32. Sotheran WJ, Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy in the UK: a review of current practice. *Ann Royal Col Surg Engl* 2004; 86 (2): 82-86
33. Carlson GW, Bostwick J, Styblo TM, et al. Skin-sparing mastectomy: oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997; 225 (5): 570-578
34. Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy. *Br J Surg* 2006; 93 (3): 276-281
35. Hultman CS, Daiza S, Furlow LT. Skin-sparing mastectomy flap complications after breast reconstruction: review of incidence, management, and outcome. *Ann Plast Surg* 2003; 50 (3): 249-255
36. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7491-7496
37. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (18): 1371-1388
38. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281 (23): 2189-2197
39. Jóhannsson ÓT, Idvall I, Anderson C, et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (3): 362-371
40. Karp SE, Tonin PN, Begin LR, et al. Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 1997; 80 (3): 435-441
41. Loman N, Johannsson O, Bendahl PO, et al. Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes. *Cancer* 1998; 83 (2): 310-319
42. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998; 351 (9099): 316-321
43. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286 (18): 2251-2256
44. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. *Int J Cancer* 2006; 118: 2281-2284





## 2 | Диагностични изследвания



## 2.1. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.1.1. Двустранна мамография, дигитална томосинтеза на гърда и ултразвук

*Валентин Иванов, Иво Гергов*

**Двустранна мамография.** В диагностицирането на карцином на гърда (КГ) мамографията е рентгенов метод, при който чрез ниско лъчево натоварване се изобразяват структурите на гърдите.<sup>1</sup> Той е най-разпространен и единствен сертифициран похват за скрининг на КГ. Осъществява се чрез специални мамографски рентгенови апарати в две стандартни проекции – медиолатерална коса и краниокаудална. Правилно позициониране на гърдата и достатъчна компресия са задължителни за качествен и информативен образ. Мамографията е първият метод на изследване при жени над 40 години. Чрез него ясно и категорично се изобразяват лезии с малигнени белези: висока рентгенова плътност, спликуловидни очертания, стромна реакция, лобулирани неравни очертания без стромна реакция, нехомогенност. Групираните микрокалцификати, като изява на начален интрадуктален карцином, са видими само на мамография.<sup>3-5</sup>

Диагностичната мамография се различава от тази при скрининг и профилактика не по технически параметри, а по провеждане за съществуващ проблем. Включва допълнителни проекции (аксиларни, с компресия, уголемени и др.) за по-детайлно изобразяване на отделни сегменти на гърдите и промени в тях.<sup>6</sup>

*Описание на мамография.* Резултатите от мамография трябва да бъдат описани според категории на системата Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), разработени от Американската колегия по радиология (ACR).<sup>7</sup> Подобни категории са разработени и приети и от Европейската асоциация по радиология (EAR). Целта е да се създаде универсална ситема за описание с препоръки за всяка категория. Съответно модифицирана, системата BI-RADS се прилага и при другите диагностични методи – ултразвук и магнитнорезонансна томография (МРТ). Резултатите от всяко едно изследване се обединяват, като всеки диагностичен метод носи определена количествена и качествена информация. В случай на множествени промени, открити при образно изследване, като крайна оценка се взема най-лошата. След завършване на мамографската оценка резултатът се класифицира в следните категории по BI-RADS<sup>7</sup>: *категория 0* – находки, които изискват провеждане на допълнителни изследвания или сравнение с резултати от предходни мамографии; *категория 1*, *негативна* – негативна мамография; гърдите са симетрични; не се намират формации, архитектурна деформация или суспектни микрокалцификати; *категория 2*, *бенигна находка* – негативна мамография с описание на доброкачествени промени (бенигни калцификати, интрамамарни лимфни възли и фиброзни промени); *категория 3*, *вероятно бенигна находка* – изисква проследяване на кратък период от време; находката се преценява като нискорискова за наличен малигнен процес; *категория 4*, *суспектна находка* – изисква планиране на биопсична оценка; описаните промени са с различен риск за малигненост, но по-висок от *категория 3* и по-нисък от *категория 5*; *категория 5*, *високо суспектна находка за наличие на малигнен процес* – преценява се с висок риск за малигненост (> 95%) и съответно налага хистологична верификация; *категория 6*, *биопсично доказани малигнени лезии* – подлежат на дефинитивна терапия. При пациенти с *категория 1* и *2* от скрининго-

ва мамография диагностично уточняване се налага в случаи на съмнителни промени след сравняване с предходни мамографии. При *категория 0, 3, 4, 5 и 6* от скрининговата мамография диагностична мамография се препоръчва за: (i) *категория 0* – диагностична мамография или сравняване с предходни мамографии, със или без ултразвуково изследване; (ii) *категория 3* – диагностична мамография след 6 месеца, последвана от мамография на 6-12 месеца за период от 1-2 години; при първо проследяване на шести месец е достатъчно провеждане на едностранна мамография; при жени > 40 години на 12-и месец диагностичната мамография е двустранна; при стабилност на промените се препоръчва рутинна скринингова мамография; (iii) *категории 4 и 5* – диагностична мамография е задължителна част от комплексния диагностичен процес – режеща иглена биопсия (препоръчителна) и предоперативна локализация за ексцизионна биопсия; при бенигни резултати от патолого-образен консенсус се препоръчва провеждане на мамография на 6-12 месеца за период от 1-2 години преди връщане към рутинен скрининг; (iv) *категория 6* – диагностична мамография е включена до започване на дефинитивна терапия.

Оценка на нарушения на мамила се базират на категории, дефинирани от BI-RADS и приложени към диагностичната мамография – дуктография.<sup>6</sup> Дуктографията се използва за точна визуализация, анализ и планиране на ексцизия на интрадуктални формации.<sup>8-10</sup>

*Технически проблеми на мамографията.* Най-разпространените у нас мамографски апарати използват утвърдена филм-фолийна високочувствителна комбинация и специфично настроени проявителни машини. Тяжно предимство е ниска цена и масово използване. Качествен скок в мамографската диагностика са дигитализирани устрой-

ства и дигитални мамографи. Предимствата на цифровата мамография са висока разделителна способност, възможност за обработка на образа и измервания в реално време, лесно съхранение в архивиращи системи и сравнение с предходни изследвания, бърз и лесен пренос на информация.<sup>11, 12</sup> Надградените приставки за стереотактична биопсия дават ново измерение на образната диагностика – интерпретация на образ плюс морфологичен материал за изследване. Обект са микролезии с размери от няколко милиметра и групирани микрокалцификати – начални форми на КГ.<sup>13, 14</sup>

Разработени са компютърни програми за диагностика на гърда – компютър-асистирана детекция (CAD); те подпомагат разчитания чрез насочване на вниманието му към suspectни зони и алтернативно мнение.<sup>15, 16</sup> Основни недостатъци на мамографията (интерпретация на обемен обект в двуизмерен образ, наслагване на тъкани и заличаване на границите на лезиите) се избягват с някои нововъведения в дигиталната мамографска диагностика: дигитална томосинтеза на гърда (DBT–3D-мамография); елиминирането на паренхимни високоплътностни засенчвания правят отчетливи лезии, невидимите на 2D-мамография; лъчевото натоварване е съпоставимо с две стандартни проекции поради използване на селенов детектор с висококвантова ефективност на рецептора.<sup>17, 18</sup>

**Дигитална томосинтеза на гърда (DBT).** Позволява осъществяването на триизмерна (3D) информация, използвайки подвижна тръба и дигитален детектор. Тази информация се реконструира, като се използват компютърни алгоритми, генериращи тънки срезове от образи. Комбинираното използване 2D- и DBT-образи води до двойно увеличаване на дозата в сравнение със самостоятелна дигитална мамография. Въпреки това, увеличаването на радиационната доза е под дозовия лимит на радиация, който

е определен от Американската агенция за храни и лекарства (FDA) за стандартна маммография. Радиационната доза може да бъде редуцирана от по-новите томосинтезни техники, които генерират синтетичен 2D-образ, което може да доведе до премахване на нуждата от конвенционални дигитални образи.<sup>19, 20</sup>

Повишените възможности на 3D-маммографията (томосинтеза на гърди, DBT) за диагностициране на малигнени лезии в гърда я правят полезно допълнение към дигиталната маммография (DM). Нейните предимства могат да се видят не само при използването ѝ в диагностичен аспект, но и в скринингови програми. Тя е една от новите технологии, които се тестват в тези програми – 3D ултразвук, срязващо-вълнова (shear wave) еластография и контрастно усилен/спектрална маммография. Нито една от тях не се използва рутинно, но те повишават диагностичната точност при жени с плътен паренхим на гърди. Тези предимства на DBT, като допълнение към DM, правят възможно включването и в ръководства за скрининг на високорискови пациенти.<sup>21</sup> В последно време използването на комбинацията на 2D и DBT води до подобряване на детекцията на карцином и намаляване на фалшиво позитивни повторни повиквания на пациентки при скринингови програми.<sup>22</sup> Това редуцира разходите на профилактичната програма и намалява стреса при повторен преглед след скринингова маммография.

Скринингова маммография включва две стандартни маммографии на всяка гърда, докато диагностичната маммография включва допълнителни проекции, например уголемен образ и образи с компресия, за да се изследват суспектни находки. Диагностичната маммография е свързана с висока чувствителност, но ниска специфичност в сравнение със скрининговата маммография. В тези случаи DBT може да замени традиционната маммография.<sup>23</sup> При скрининг DBT е интегрирана към DM, обсъждайки се като алтернатива

и допълваща диагностичната ѝ стойност. При жени със среден риск над 40 години се препоръчва годишна маммография с обсъждане на DBT. Препоръките за скрининг при жени с висок риск включват: (1) над 35-годишна възраст и петгодишен риск  $\geq 1.7\%$  по модела на *Gail*, и (2) риск  $> 20\%$ , базиран на история от LCIS или ADH/ALH, фамилна предиспозиция, облъчване на гръден кош между 10-30-годишна възраст; препоръчва се годишна маммография с обсъждане на дигитална томосинтеза DBT.<sup>24</sup>

**Ултразвуково изследване (УЗИ).** То е водещ образен метод при жени с паренхимни гърди. Във възрастова група до 40 години УЗИ е първи метод на изследване, но приложението му зависи от типа гърда, а не е възрастово определено. Използва се при жени на всяка възраст с висока маммографска рентгенова плътност, където рентгеновият метод е недостатъчен. Ултразвуковото изследване е разпространено и финансово достъпно. Използват се линейни трансдюсери с честота от минимум 7.5 mHz. При УЗИ ясно и категорично се изобразяват отделни анатомични структури на гърдата, отличават се течни от солидни лезии, диференцират се малигнени от бенигнени лезии. Основни малигнени белези са: хипоехогенна лезия с нехомогенна структурата, лобулирани, неравни, инвазивни очертания. Бенигнените формации се отличават с хомогенна структура, еднородна хипоехогенна зърнистост (за солидни) или анехогенна характеристика (за течни), резки и гладки контури.<sup>25, 26</sup> Чрез съвременните ултразвукови апарати могат да се визуализират и категоризират като бенигнени или малигнени лезии с размери от 5-7 mm.

*Описание на УЗИ.* Подобно на маммография, оценка на резултатите от УЗИ се класифицира в следните категории по BI-RADS: *категория 0* – има нужда от допълнително образно изследване; след първично проведена самостоятелна ехография може да се проведе маммография или МРТ; *категория 1* – негативна находка, при която не се от-

криват патологични промени; *категория 2* – находки с типичен образ, който съответства на бенигнен процес, неналагащ допълнително уточняване; *категория 3* – находка с ниска степен на вероятност за установяване на малигнен процес, но налагаща проследяване (фиброаденом, усложнени кисти и групирани микрокисти); препоръчва се уточняване и проследяване на къси интервали от време за доказване на стабилност на измененията; *категория 4* – находка с висока суспекция за малигненост, която налага допълнително диагностично уточняване; *категория 5* – находка с характерен образ на малигнен процес и вероятност за такъв > 95%; *категория 6* – биопсично доказани малигнени лезии, подлежащи на дефинитивна терапия. Диагностичното УЗИ се използва като допълнителен метод в случаи, при които има позитивна находка от мамография, и като уточняващ преди диагностична МРТ. Предимства на УЗИ пред мамографията са ниска цена, липса на йонизираща радиация, по-добра оценка на течни/солидни лезии. Методът може да даде по-добра оценка на пациентки с плътен паренхим, който е важен рисков фактор за възникване на КГ.<sup>27,28</sup> Това са и причините, поради които ехографското изследване е предпочитан метод за диагностика при млади пациентки, представящи се с палпиращи се туморни формации, асиметрия или външни промени по кожа или зърно. Основни недостатъци на метода са зависимост от опита на изследвателя и невъзможност да се регистрират и разграничават отделни типове калцификати.<sup>24-26, 42-44</sup>

*Индикации за УЗИ.* Начално УЗИ на гърди се препоръчва като предпочитан метод при следните индикации: (i) жени < 30 години с палпираща се формация или асиметрично задебеляване или нодуларност на гърди; (ii) жени > 30 години с палпираща се формация и с резултат от диагностична мамография по система BI-RADS *категории 1-3*, и като допълваща диагностичната мамография за жени от тази възрастова група с находка на асиметрично задебеляване или нодуларност; (iii) като допълващ мамографията

метод при жени от всички възрастови групи с кожни промени на гърдите; (iv) при жени със спонтанен секрет от мамили и липса на палпираща се формация; (v) при жени със скринингова мамография по система BI-RADS *категория 0*; (vi) при проследяване на жени с начално диагностицирана солидна формация и възможно бенигнена характеристика (< 2 cm и бенигнена клинична суспекция).

Под ултразвуков контрол се провеждат диагностични и терапевтични манипулации. Тънкоиглена аспирационна или неаспираторна биопсия (ТАБ) с насочване чрез ултразвук позволява цитологична диагностика на непалпиращи се микролезии. Хистологична диагноза се постига чрез биопсия с режеща тру-кът игла с ултразвуков водач; използва се както при неголеми безсимптомни лезии в дълбочина (за предоперативна диагностика), така и при напреднали стадии на КГ (за определяне на хистологичен тип, необходим за неадювантна системна терапия).<sup>27,29</sup> Биопсия под ултразвуков контрол се препоръчва при жени с комплексни кисти или персисираща формация след аспирация на киста. Диагностично УЗИ се използва и като метод за стадиране, диагностициране на локална персистенция/рецидив, както и за първи метод при диагностика на метастатична дисеминация в регионални лимфни възли и паренхимни органи. Допълнителни диагностични възможности дава използването на *Doppler*-сонография – при малигнени лезии се отчита положителен *Doppler*-сигнал. Съществена роля при стадиране на КГ има изобразяването на лимфни възли в аксила: наличие на овални хипоехогенни лимфни възли с интензивен *Doppler*-сигнал корелират с метастатично ангажиране, докато при мамография тази констатация е с по-ниска степен на достоверност.<sup>30,31</sup>

Еластографията е надграждане на стандартно УЗИ чрез отчитане на разлики в еластичността на отделни лезии, изобразявайки ги в цветна скала и позволявайки коли-

чествено измерване; цел е по-прецизно диференциране на малигнени от бенигнени формации и по-точно определяне на локална малигнена инфилтрация (външни очертания на туморно ядро).

**Предоперативно стадиране с DBT.** Дигиталната томосинтеза, самостоятелно или като допълнение на DM и УЗИ, играе важна роля при предоперативно стадиране на КГ. При DBT има много по-добра визуализация на тумора, по-добра оценка на мултифокалност/мултицентричност, което е изключително важно при определяне вида на хирургичното лечение. При проспективно изследване на жени с хистологично доказан КГ методът DBT има по-висока чувствителност от DM, съответно 90.7% и 85.2%. Комбинирането на двете с УЗИ подобряват чувствителността до 97%, но остава по-малка от чувствителността на МРТ – 98.8%. Комбинирането на МРТ с трите методики не подобрява значително чувствителността. Общата точност на МРТ и трите методики не се различава значително – съответно 92.3% и 93.7%. Плътноста на паренхимата влияе върху чувствителността на DBT и DM – статистически повече на DM, но не и на МРТ. Поради тази малка разлика в чувствителността между МРТ и останалите три методики не е нужно добавянето му при пациенти с проведени DBT, DM и УЗИ.<sup>32</sup>

До навлизане на DBT предоперативното стадиране при пациенти с плътен тип паренхим най-често се правеше с УЗИ и МРТ, но след утвърждаването ѝ в диагностиката може да бъде използвана като допълнение към DM за повишаване на нейната диагностична стойност. При ретроспективно изследване DBT достоверно подобрява туморното стадиране при пациентки с плътна гърда в сравнение със самостоятелна DM. Дигиталната томосинтезата открива 33% повече карциноми от DM, а от всички открити карциноми 9% не са диагностицирани от двете методики. Методът DBT има по-висока

чувствителност за мултифокалност/мултицентричност от DM и еднаква специфичност, с изключение на инвазивен лобуларен карцином. Мултифокалност/мултицентричност не се открива от двете методики при 37% от пациентите с КГ.<sup>33</sup>

Точният размер на тумора е изключително важен за планиране на обем на хирургична интервенция при плътен паренхим. При сравняване на точността на DBT, DM, УЗИ и МРТ при предоперативно определяне на размера тези методики показват различни резултати; DBT и МРТ имат ниво на конкордантност с патологичния отговор съответно в 66% и 70%. Двете методики имат по-добра корелация с патологичния размер на тумора (R:0.89 и R:0.92), сравнени с DM (R:0.83) и УЗИ (R:0.77). Дигиталната томосинтезата и МРТ са по-добри от DM и УЗИ при предоперативна оценка на размера на тумора. Дигиталната томосинтезата подобрява точността на DM, макар че МРТ остава най-точната образна методика за карциномна инвазия към околните тъкани.<sup>34</sup>

Друг аспект на предоперативната DBT е използването ѝ като уточняващо изследване (second-look) при допълнителни находки от МРТ; това са находки, при които не се открива ограничена туморна формация и е необходимо друго уточняващо изследване, определящо място и тип на промени за предоперативна локализация или хирургична резекция. Досега се използваше УЗИ като метод с ниска цена, висока чувствителност и ниска специфичност; с добавяне на предоперативна DBT към УЗИ откриването на допълнителни МРТ-находки се повишава от 52% до 75%. За останалите 25% е необходима биопсия под МРТ-контрол; по литературни данни 80% от тях са малигнени. Биопсия под МРТ-контрол е необходима и при суспектни находки от предоперативна DBT и УЗИ.<sup>35</sup>

**Скрининг с ABUS.** Методът на ABUS (3D автоматизиран ултразвук) представлява ултразвуков апарат, при който получаването на образа става чрез 3D-ултразвукова технология. При нея 2D-данните от изследването се реконструират и се получават 3D-образи в различни равнини – коронарна, аксиална и трансверзална. Когато получаването на тези данни става ръчно, е друга разновидност на автоматичния ултразвук – Hand-Held Ultrasound (HHUS). Системата и при двата вида дава възможност да се маркира мамилата в коронарната равнина за по-добра ориентация, а също така добавя и пространствен маркер върху образа на гърдата. По този начин локализацията на суспектните промени по три координати става по-прецизна. Точната локализация позволява по-лесно проследяване във времето и точна пространствена локализация при провеждане на морфологична верификация. Методът се прилага както при рутинна диагностика, така и при скринингови и профилактични прегледи. Той е много полезен при оценка на асимптоматични жени с плътен паренхим тип C и D по ACR и негативна скринингова мамография. Това дава възможност ABUS да бъде включен като допълнително диагностично изследване при високорискови пациенти.

Мамографската плътност на паренхима е фактор, който повишава риска от КГ. Плътният паренхим е сериозен проблем. В САЩ 27.6 милиона (43%) от жените на възраст от 40 до 74 години имат плътен паренхим и той е тип C (хетерогенна плътност). Високата плътност при мамография е свързана с намаляване на нейната чувствителност и специфичност, а от там – и с повишен риск за КГ. При анализ на 1 169 248 жени, оценени от Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC), релативният риск при пациенти с плътна

гърда е от 1.50 (жени на 65-74 години) до 1.83 (жени на 40-49 години). Допълнителният скрининг при жени с плътен паренхим с използване на образни изследвания като ABUS може да подобри ранното откриване на КГ. В ретроспективно проучване за жени с плътен паренхим и негативна скринингова мамография за двете методики (HHUS и ABUS) като допълнително изследване се отчита чувствителност за всички карциноми (инвазивни и DCIS) от 0.80 (95% CI, 0.65-0.91) до 0.83 (95% CI, 0.59-0.96) и специфичност от 0.86 (95% CI, 0.85-0.88) до 0.95 (95% CI, 0.94-0.95). Подобна е чувствителността и при откриване само на инвазивни карциноми; те показват позитивна предиктивна стойност (PPV) от 0.03 до 0.08 и негативна предиктивна стойност (NPV) от 0.99. При оценка на откриваемостта (CDR) на HHUS тя е 4.4 на 1 000 случая (95% CI, 2.5-7.2), докато за същите жени при мамография е 4.7 до 2.8 за 1 000 случая и брой на повторни изследвания (recall rates, RR) – 14%; за ABUS данните са 1.9 до 15.2 за 1 000 случая. Броят на повторни изследвания за ABUS варира при различни изследвания от 2% (95% CI, 1.1-2.0%) до 14% (95% CI, 12.9-14.0%). Подобрената откриваемост при HHUS и ABUS, като допълнително изследване, води до откриване на повече карциноми и то предимно инвазивни. И двете изследвания обаче имат висок брой на повторни изследвания (RR). Повече от 90% от тези повторни изследвания са фалшиво позитивни при пациенти без КГ. Все още не е установено дали новооткритите карциноми при използване на HHUS и ABUS, като допълнително изследване, подобряват клиничните резултати или са част от повишената откриваемост. До този момент няма данни от клинични ръководства които изрично да препоръчват използване на HHUS и ABUS като допълнителни изследвания при скрининга за жени с плътен паренхим и негативна мамография.<sup>36</sup>



**C**

- Конвенционалната маммография е метод на избор за изобразяване на малки начални форми на карцином при инволутивни гърди и за изобразяване на групирани микрокалцификати.
- Дигитална томосинтеза се препоръчва за изобразяване на лезии, невидими на конвенционална маммография.
- С цел повишаване на диагностичната точност на конвенционалните методи с дигитална маммография и ултразвук се препоръчва комбинирането им с дигитална томосинтеза.
- Дигитална томосинтеза на гърда се препоръчва за подобряване на диагностицирането на карцином и за намаляване на вторичните прегледи.
- Дигитална томосинтезата на гърда се препоръчва за подобряване предоперативното стадирание при пациентки с плътен паренхим.
- Ултразвукова диагностика се препоръчва при гърди с фиброгландуларна характеристика и висока рентгенова плътност или имплант на гърди (независимо от възраст) и като първи метод за изследване при жени до 40-годишна възраст.
- За по-прецизно разграничаване на малигнени от бенигнени формации в гърда се препоръчва *Doppler*-ехография.



- *Оптимален диагностичен резултат се постига с използване на различни и допълващи се образни диагностични методи.*
- *Цел на образния диагностик е изобразяване и морфологично доказване на палпиращи и непалпиращи се микролезии, използвайки всички възможни неинвазивни и инвазивни методи за доказване или отхвърляне на малигнената им характеристика.*
- *Диагностичното изследване на гърда се различава от скрининговото с това, че винаги е налице клиничен проблем – палпираща се туморна маса, изтичане на секрет или промени в симетричността.*
- *Маммография и ултразвуково изследване на гърда не са конкурентни, а взаимно допълващи се образни методи.*
- *Диагностична маммография трябва да се провежда по стандартизиран протокол, най-малко в две проекции с оглед постигане на максимална точност и възпроизводимост на резултатите; при нужда може да се изискат допълнителни центражи и директно уголемени образи.*



- *Дигитална маммография е предпочитан метод поради по-ниска радиационна доза и по-добра пространствена разделителна способност при жени с рентгеново плътни гърди.*
- *При дигитална томосинтеза използването на проекции със синтетична 2-D реконструкция води до намаляването на радиационната доза от изследването.*
- *Дуктография се използва за точна визуализация и анализ на интрадуктални промени; оценката на нарушения на мамила се базира на категории, дефинирани от системата BI-RADS и приложени към диагностичната дуктография.*
- *Използването на ръчен ултразвук (HHUS) и 3D автоматизиран ултразвук (ABUS) като допълнителни изследвания при скрининга за жени с плътен паренхим и негативна маммография повишава специфичността на маммографията и води до диагностициране на повече карциноми и снижаване на броя на повторните изследвания.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза. Национален консенсус 2005. Рутинните образнодиагностични методи включват двустранна маммография и ехография на гърди и аксиларни лимфни възли. 2005
2. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v9-v14
3. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. European Communities, Luxembourg 2006
4. Eklund GW, Cardenosa F. The art of mammographic positioning. *Radiologic Clinics of North America* 1992; 30: 21-53
5. Rijken H. Positionierungstechnik in der Mammographie. *Georg Thieme Verlag* 2000; ISBN 3-13-126911-1
6. NCCN Guidelines, Version 1.2012. Breast Cancer Screening and Diagnosis
7. Food and Drug Administration. Quality mammography standards; correction-FDA: final rule; correction. 62 Federal Register 60613-60632 (1997)
8. Kapenhas-Valdes E, et al. The role of mammary ductoscopy in breast cancer: a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3350-3360
9. Simpson JS, et al. Mammary ductoscopy in the evaluation and treatment of pathologic nipple discharge: A Canadian experience. *Can J Surg* 2009; 52: E245-248
10. Chiu SY, et al. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1219-1228
11. Cowen AR. A tutorial on digital mammography imaging equipment, Part 1: Advances in image acquisition & display. *Radiography* 1998; 4: 159-171
12. Cowen AR. A tutorial on digital mammography imaging equipment, Part 2: Development in imaging support technologies. *Radiography* 1998; 4: 239-249

13. Pam S. Stereotactic breast biopsy for breast abnormalities, About.com Guide Updated August 12, 2012
14. Becker D, et al. Stereotactic core biopsy of breast microcalcifications: Comparison of film versus digital mammography, Both Using an Add-On Unit. *AJR* 2001; 177
15. Kim SJ, et al. Computer-aided detection in full-field digital mammography: sensitivity and reproducibility in serial examinations. *Radiology* 2008; 246 (1): 71-80
16. Juliette S, et al. Detection of breast cancer with full-field digital mammography and computer-aided detection. *AJR* 2009; 192
17. Gur D, et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *Am J Roentgenol* 2009; 193 (2): 586-591
18. Teertstra HJ, et al. Breast tomosynthesis in clinical practice: initial results. *Eur Radiol* 2010; 20 (1): 16-24
19. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013; 267: 47-56. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297332](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297332)
20. Zuckerman SP, Conant EF, Keller BM, et al. Implementation of synthesized two-dimensional mammography in a population-based digital breast tomosynthesis screening program. *Radiology* 2016;160366. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467468](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467468)
21. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, F. Cardoso, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl): v8-v30
22. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 583-589
23. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama-Moghadam S, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology* 2012; 262: 61-68
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2017 – June 2, 2017
25. Stavros AT. Breast ultrasound. Lippincott Williams & Wilkins, 2004
26. Stavros AT, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123-134
27. American College Radiology Ultrasound BI-RADS Final Assessment Categories. 2013
28. Vachon CM, et al. Longitudinal breast density and risk of breast cancer. *Cancer Research* 2011; 70: Abstract 4828
29. Berg WA, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299: 2151-2163
30. Buchberger W, et al. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 921-927
31. Corsetti V, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer* 2008; 44: 539-544
32. Mariscotti G1, Houssami N, Durando M, et al. Accuracy of mammography, digital breast tomosynthesis, ultrasound and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Anticancer Res* 2014; 34 (3): 1219-1225
33. Krammer J, Stepniewski K, Kaiser CG, et al. Value of additional digital breast tomosynthesis for preoperative staging of breast cancer in dense breasts. *Anticancer Research* 2017; 37 (9): 5255-5261
34. Luparia A, Mariscotti G, Durando Stefano M, et al. Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. *Radiol Med* 2013; 118 (7): 1119-1136
35. Clauser P, Carbonaro LA, Pancot M, et al. Additional findings at preoperative breast MRI: the value of second-look digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol* 2015; 25 (10): 2830-2839
36. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164 (4): 268-278

### 2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография

*Валентин Иванов, Галина Кирова*

**Компютър-томография (КТ).** Методът не е средство за скрининг и диагностика на карцином на гърда (КГ). Високо лъчево натоварване при ниска пространствена и тъканна разделителна способност на метода по отношение на фини патологични промени в гърда определят мястото на КТ предимно в процеса на стадиране при вече доказан тумор и при проследяване на ефекта от приложена терапия. Методът е основен при клинична суспекция за метастатичен процес и оценка на промени в гръден кош, абдоминални органи и кости. При оценка на промени в централна нервна система (ЦНС) решението за провеждане на изследване трябва да се ръководи от клинична симптоматика, а не да се прилага профилактично, дори и при високорискови пациенти (например HER2-позитивни).<sup>1</sup>

**Магнитнорезонансна томография (МРТ).** Проведено при стандартни условия (минимум 1.5Т напрегнатост на магнитно поле, специфични бобини за позициониране на гърди, аплициране на контрастна материя в съответни секвенции), изследването има висока диагностична стойност. Липсата на йонизираща радиация, високата тъканна разделителна способност и възможността за обемно изследване правят методът незаменим при млади жени с плътни, паренхимни гърди. Независимо от това, той не е рутинна процедура и понастоящем остава метод на избор в трудни диагностични случаи, непалируеми лезии, висока суспекция за мултицентричен или мултифокален тумор, висок риск при наличие на фамилна обремененост, свързана с BRCA-мутации. Функционална МРТ на база на дифузионна техника или динамично контрастиране е показана и в случаи на високосуспектни, трудно достъпни за биопсия случаи. По прин-

цип МРТ на гърди показва висока чувствителност и относително по-ниска специфичност в сравнение с конвенционална мамография, което води до по-висока честота на фалшиво позитивни резултати.<sup>2</sup> Европейското дружество по изобразяване на гърда (EUSOBI) стандартизира показанията при назначаване и протоколи при провеждане на МРТ на гърди<sup>3</sup>, които принципно не се различават от тези, публикувани от Американската колегия по радиология (ACR)<sup>4</sup>. Съгласно препоръките за добра медицинска практика, МРТ е показана при различни клинични ситуации, които могат да се обобщат в зависимост от стадий на диагностика, стадиране, лечение и проследяване на болестта.

*Скрининг и диагностика с МРТ.* Резултати от скринингови изследвания, проведени в последните 10 години, дават основание в препоръките на ACS скринингът с МРТ да бъде включен като метод на избор с висока доказателствена стойност при жени с висок риск и общ кумулативен риск > 20%.<sup>5</sup> Чувствителността на контраст-усилената МРТ на гърди за детектиране на КГ е по-висока от чувствителността на мамография, въпреки че специфичността на метода често е по-ниска, което води до по-висока честота на фалшиво позитивни резултати.<sup>2</sup> Микрокалцификати не се детектират с МРТ, а са добре видими при мамография.<sup>6</sup> Подобно на скринингово ултразвуково изследване (УЗИ), рандомизирани клинични проучвания не доказват дали скрининг с МРТ води до подобряване на преживяемостта. Въпреки че наличните доказателства не подкрепят използване на МРТ за скрининг на пациентки с умерен риск, предимствата му за ранно откриване на КГ при висок риск (между 10- и 30-годишна възраст и с история за предходно лъчелечение, известна генетична предиспозиция за КГ или фамилна обремененост) са демонстрирани в множество проучвания.<sup>7</sup>

Препоръките за годишен скрининг с МРТ като допълнение към мамография са

следните: (I) препоръки, основани на доказателства: (1) *BRCA*-носители с начало от 25-29-годишна възраст; (2) нетествани родственици по пряка линия на носители на *BRCA* с начало от 25-29-годишна възраст; (3) кумулативен риск  $\geq 20\%$ , определен от модели, зависещи от фамилна анамнеза; (II) препоръки, основани на експертно съгласие: (1) облъчване на гръден кош между 10-и и 30-годишна възраст; (2) носители и родственици по пряка линия на генетични мутации (*Li-Fraumeni* и *Bannayan-Riley-Ruvalcaba*); (3) риск  $\geq 20\%$ , базиран от носителство на гени *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NF1*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* и *TP53*; (4) обсъжда се годишен скрининг с МРТ при доказан LCIS and ALH/ADH и кумулативен риск  $\geq 20\%$ ; (III) недостъпни доказателства за препоръка: (1) кумулативен риск 15-20%, определен от модели, зависещи от фамилна анамнеза; (2) плътен паренхим тип C и D по ACR; (3) жени с история за КГ, включително DCIS; (IV) не се препоръчва годишен МРТ-скрининг при: (1) жени с кумулативен риск  $< 15\%$ .<sup>8</sup>

Годишен скринингов МРТ-преглед започва от 25-годишна възраст с добавяне на мамография от 30-годишна възраст. Много ретроспективни данни посочват връзка между излагане на диагностична радиация и висок риск от развитие на КГ при жени до 30-годишна възраст<sup>9</sup>; поради това при невъзможност за МРТ-скрининг годишната мамография трябва да се прилага след 30 години, а при по-млади жени трябва да се има предвид УЗИ. Засега няма сигурни данни за образно проследяване на високорискови пациенти с редуване през 6 месеца на мамография и МРТ.<sup>10</sup> Използването на МРТ като скринингова методика при висок риск  $> 20\%$  довежда до многократното му използване с прилагане на контрастна материя, повишаваща точността ѝ. Становище на Американската агенция за храна и лекарства (FDA) визира предупреждение за безопасност от риск за отлагане на депозити от гадолинийум в мозъка. Други проучвания доказват, че при пациенти, провеждали четири или повече пъти МРТ с контрастна материя, се

наблюдават депозити от гадолинийум в мозъка дълго след последната апликация на контраста.<sup>11</sup>

При жени с история за торакално лъчелечение между 10- и 30-годишна възраст, известна генетична предиспозиция за КГ или цялостен риск от  $> 20\%$ , базиран на модели, например *Claus* или *Tyler-Cuzick*, NCCN продължава да препоръчва годишно провеждане на МРТ като допълнение към мамография. Жени с LCIS/ALH/ADH трябва да бъдат обсъдени за МРТ въз основа на доказателства за преимуществата и цялостния риск за КГ.<sup>8</sup> Методът МРТ може да играе роля в диагностиката и при пациентки със суспекция за инфламаторен карцином; в случаи с доброкачествена биопсия на кожа или мамила, не изключваща малигненост, се препоръчват допълнително изследване с МРТ.<sup>12</sup> Може да се използва и за суспектни промени на мамила, когато мамография и УЗИ не са диагностични.<sup>13</sup> Обсъжда се МРТ и при неубедителна/суспектна диагностика от конвенционална мамография и УЗИ. Чувствителността на МРТ за установяване на КГ е по-висока от тази на конвенционалните методи, което я определя като метод на избор при суспектни лезии от мамография и УЗИ (BI-RADS 0).<sup>14</sup> Приема се, че негативен резултат от МРТ е достатъчно доказателство за липса на малигнен процес, освен в случаи на налични микрокалцификати от мамография, когато е наложителна биопсия. Функционална диагностична МРТ, включваща в протокола си перфузионна и дифузионна серии (DCE-MRI и MR-DWI), повишава специфичността на находката при първичен, метастатичен или рецидивен тумор в случаи на несигурна информация от останалите образни изследвания.<sup>1</sup> Методът има място и за диагностициране на интрадуктални промени, когато конвенционалната дуктография не може да бъде извършена.<sup>15, 16</sup>

*Предоперативно стадиране с МРТ.* Методът показва по-добра корелация при оценка на размери на тумор и степен на ангажираност на съседен паренхим в сравнение с конвенционални методи на изследване, особено при тумори с размери над 2 cm.<sup>17</sup> Същевременно при около 25% от случаите туморът е мултифокален (в един квадрант се откриват повече от един туморни фокуса), което може да резултира в позитивни резекционни линии или персистенция след оперативна интервенция.<sup>18</sup> Прилагане на МРТ показва близо 100% точност при предоперативна оценка на размери и разпространение на тумор и открива в 10-30% допълнителни фокуси в ипсилатерална гърда.<sup>19</sup> Тези резултати определят и факта, че адекватно назначено и проведено изследване в процеса на стадиране на тумор променя терапевтичния подход. Това е особено подчертано в случаи на тумори с размер над 4 cm, лобуларен карцином и при пациенти с плътни гърди.<sup>20, 21</sup>

*МРТ при неизвестна първична локализация.* Методът показва висока диагностична стойност в случаи на случайно диагностицирани лимфогенни метастази в аксиларни и супраклавикуларни лимфни вериги и окултен КГ. Добавена в диагностичния алгоритъм след негативен резултат от конвенционална мамография, МРТ установява наличие на тумор в 75-85% от случаите.<sup>22</sup>

*Оценка на терапевтичен отговор с МРТ.* Функционалната МРТ е метод на избор при оценка на ефект от неoadювантна системна терапия, както и за оценка на разпространение на остатъчен тумор. Сравнена с резултати от оценка, проведена с конвенционални методи, МРТ показва по-добра корелация с патологоанатомичния препарат. В тези случаи изходното изследване трябва да предшества системната терапия като стандар-

тизираното провеждане на изследването е задължително с оглед на екзактно сравнение на резултатите. Добрата медицинска практика предполага извършване на оценка с МРТ приблизително в средата на терапевтичния цикъл за първоначална оценка на отговора (по RECIST критерии). Невъзможността на метода да регистрира персистиращи малки по размери остатъчни тумори след проведена неoadювантна терапия не позволява да се приеме пълен патологичен отговор (pCR) само въз основа на резултат от образни методи и налага резекция на туморното ложе.<sup>23</sup> Предварително маркиране на туморната формация помага за определяне на местоположението ѝ след пълен отговор от проведено предоперативно лечение.<sup>24, 25</sup>

*Оценка с МРТ след органосъхраняваща хирургия.* Като резултат от редица изследвания се приема, че МРТ е високо информативна при оценка на гърда след проведена органосъхраняваща оперативна интервенция. Тя намира място при оценка на обема на остатъчен тумор при позитивни резекционни линии, при оценка на суспектна персистенция или рецидив, недоказуем след провеждане на конвенционални образни методи, и при проследяване/скрининг на пациенти с проведена органосъхраняваща хирургия.<sup>26</sup> МРТ е най-чувствителната методика, която може да потвърди или отхвърли наличие на руптура на капсула на импланти. По този начин МРТ може да повлияе на решение за или *против* смяна на имплантите. Тя не се използва при асимптоматични жени за скрининг на руптура капсула на амплант, но е най-добрата методика за доказване на интракапсулна руптура или гел-кървене (gel bleeding) при пациенти със суспектни промени за руптура от ехография или мамография. Наличието на импланти не повлиява чувствителността на контрастната МРТ при диагностицирането на първичния или рецидивен КГ.<sup>27</sup>

<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Магнитнорезонансна томография на гърда се препоръчва като метод за скрининг при жени с висок риск.</li> <li>■ Извършване на годишна скринингова магнитнорезонансна томография се препоръчва от 25-годишна възраст с добавяне на мамография от 30-годишна възраст.</li> </ul>
<p><b>B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Предоперативна магнитнорезонансна томография се препоръчва за по-точно стадиране на тумора.</li> <li>■ Годишна скринингова магнитнорезонансна томография се препоръчва при пациенти с: торакално облъчване на гръден кош между 10- и 30-годишна възраст, носители и родственици по пряка линия на генетични мутации за синдроми на <i>Li-Fraumeni</i> и <i>Bannayan-Riley-Ruvalcaba</i>, риск <math>\geq 20\%</math>, базиран от носителство на гени <i>ATM</i>, <i>CDH1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>NF1</i>, <i>NBN</i>, <i>PALB2</i>, <i>PTEN</i>, <i>STK11</i> и <i>TP53</i>.</li> </ul>
<p><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Магнитнорезонансна томография се препоръчва за оценка на лезии в гърда, съмнителни от конвенционалните образни изследвания, без да отменя необходимост от биопсично доказване.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография е показана при пациенти с инвазивен лобуларен карцином за доказване/отхвърляне на мултицентричност или мултифокалност.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография се препоръчва като метод на избор за окултен карцином на гърда при метастатични регионални лимфни възли.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография се препоръчва за предоперативна оценка на ефект от неоадювантна системна терапия, както и за оценка на разпространение на остатъчен тумор.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография на гърда се препоръчва при постоперативна оценка на остатъчен тумор след резекция с близки или позитивни резекционни линии.</li> <li>■ Препоръчва се обсъждане за годишен скрининг с магнитнорезонансна томография при доказан лобуларен карцином <i>in situ</i> (LCIS), атипична лобуларна/дуктална хиперплазия (ALH/ADH) и кумулативен риск <math>\geq 20\%</math>.</li> <li>■ При пациенти с импланти на гърди магнитнорезонансна томография на гърда се препоръчва за доказване или отхвърляне на руптура на капсулата на имплант, но не се препоръчва като скринингово изследване.</li> </ul>



- Компютър-томографско изследване не е метод на избор за диагностика и локално стадиране на тумори на гърда, а е неразделна част от процеса на диагностициране на далечни метастази.
- Магнитнорезонансна томография е допълнителен метод на избор, когато конвенционална мамография и ултразвуково изследване са недостатъчно информативни.
- Находката от магнитнорезонансна томография изисква морфологично потвърждение поради висока чувствителност, ниска специфичност и риск от висок процент фалшиво позитивни резултати.
- Магнитнорезонансна томография не се прилага като рутинен метод за скрининг при жени с нисък и умерен риск за развитие на карцином на гърда.
- Честота на приложение на магнитнорезонансна томография трябва да бъде съобразена с индивидуалния риск за пациента и очакваната токсичност на контрастната материя.
- При оценка за малигнени промени при пациенти с импланти на гърди се препоръчва контрастно усилена магнитнорезонансна томография.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 11-19
2. Lord SJ, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging as an addition to mammography and ultrasound in screening of young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1905-1917
3. Mann RM, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 1307-1318
4. ACR practise guideline for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast 2012.
5. Saslow D, et al. ACS guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89
6. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 1307-1318
7. Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2282-2288
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2017 – June 2, 2017
9. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012; 345: e5660
10. Paluch-Shimon S, F. Cardoso, C. Sessa, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening



11. Ramalho J, Ramalho M, Jay M, et al. Gadolinium toxicity and treatment. *Magn Reson Imaging* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693607>
12. Renz DM, Baltzer PAT, Bottcher J, et al. Inflammatory breast carcinoma in magnetic resonance imaging: a comparison with locally advanced breast cancer. *Acad Radiol* 2008; 15: 209-221
13. Bahl M, Baker JA, Greenup RA, Ghate SV. Evaluation of pathologic nipple discharge: What is the added diagnostic value of MRI? *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl 3): S435-441
14. Lubina N, Schedelbeck U, Roth A, et al. 3.0 Tesla breast magnetic resonance imaging in patients with nipple discharge when mammography and ultrasound fail. *Eur Radiol* 2015; 25: 1285-1293
15. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 316-321
16. Heywang-Kobrunner SH, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentric study concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2006; 11: 531-546
17. Kapenhas-Valdes E, et al. Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2720-2727
18. Tokuda Y, et al. Evaluation of suspicious nipple discharge by magnetic resonance mammography based on breast imaging reporting and data system magnetic resonance imaging descriptors. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 58-62
19. Dummin LJ, et al. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography – a breast screen experience. *Breast* 2007; 16: 38-46
20. Fischer U, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14: 1725-1731
21. Mann RM, et al. The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumor extent in invasive lobular carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2007; 34: 234-239
22. Bedrosian I, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on the preoperative MRI. *Cancer* 2003; 98: 468-473
23. Del Frate C, et al. Role of pre-surgical breast MRI in the management of invasive breast carcinoma. *Breast* 2007; 16: 469-481
24. Morris EA, et al. MRI of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997; 205: 437-440
25. Thibault F, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who underwent preoperative chemotherapy. *AJR* 2004; 183: 1159-1168
26. Partridge SC, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response of neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR* 2005; 184: 1774-1781
27. Tardivon AA, et al. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 2006; 16: 2549-2558
27. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol* 2015; 25: 3669-3678

### 2.1.3. Хибридни образни методи

*Ирена Костадинова, Соня Сергиева, Борислав Чаушев, Ане-лия Клисарова*

Нуклеарномедицинските методи и прилаганите радиофармацевтици в стандартната нуклеарна медицина при карцином на гърда (КГ) са добре дефинирани. Резултати от клинично приложение на туморотропни катионни комплекси ( $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi/Tetrofosmin (MIBI/TF),  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocol,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd и т.н.) са представени в редица научни публикации.<sup>1-3</sup>

**Еднофотонна емисионна томография с компютър-томография (SPECT-CT).** Въвеждането на съвременни мултимодални хибридни методи подобри качеството на планарните и SPECT-изображения<sup>4,5</sup> и направи възможно визуализиране на огнища с размери < 10 mm. Анатомичните проекции на нискодозова (17-75 mA) компютър-томография (КТ) се използват за атенюация на SPECT-образи и прецизно топографско локализиране на патогични огнища с абнормно натрупване на радиофармацевтика.<sup>4,5</sup> Диагностичните високодозови КТ-образи (80-120 mA) позволяват да се определи типа на морфологичното изменение на сцинтиграфски визуализираните „горещи“ или „студени“ лезии.<sup>4,5</sup> Нуклеарномедицинската част от хибридните SPECT-CT-образи дава информация за функционалната активност на първичния неоплазмен процес в гърда и вторични метастатични лезии, докато КТ-изображенията са необходими за определяне анатомичния субстрат на сцинтиграфски визуализираните „горещи“ огнища.<sup>6,7</sup> Основни клинични приложения на SPECT-CT-методи при КГ са следните: (I) за диагностика на първичен тумор (приложението на SPECT-CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF или  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd имат ограничена роля) при следните случаи<sup>7,8</sup>: (1) за определяне на точна локализация на първично огнище при не-

ясен образ от други визуализиращи методи (плътни гърди, поставени импланти) с оглед провеждане на прицелна биопсия; (2) за визуализиране на окултен първичен тумор при болни с метастатичен процес и клинични данни, насочващи за произход от гърда; (3) за визуализиране на мултицентрични и мултифокални карциноми; (4) като базисно изследване при локално авансирани тумори и инфламаторен карцином с планирана неoadjuvantна терапия с оглед определяне на обем на неоплазмена формация и степен на локо-регионално разпространение, необходими за проследяване на ефекта от лечението; (5) при неинвазивни и муцинозни КГ, дуктален карцином *in situ*, при добре диференциран лобуларен карцином, които се характеризират с въглехидратен метаболизъм, подобен на този в нормална клетка и са с установени ниски стойности на SUV (< 2.2) на  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>9</sup>; (II) за коректно N/M-стадиране: (1) SPECT-CT-лимфосцинтиграфско визуализиране на сентинелни лимфни възли при ранни стадии<sup>10-12</sup>; тази технология подобрява чувствителността на конвенционална лимфосцинтиграфия, която варира между 72% и 94% до 89-100%<sup>10-12</sup>; (III) за рестадиране на болестта и проследяване на терапевтичния ефект: (1) рестадиране – прилагат се SPECT-CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd за визуализиране на активно пролиферираща туморна тъкан след органосъхраняващи операции, при съмнение за рецидив на гръдна стена след радикална мастектомия или около имплант след двустранна субкутанна мастектомия с аугментация<sup>6,7,12</sup>; (2) за диагностика на метастатичен процес в скелета и определяне на степен на разпространение посредством целотелесната костна сцинтиграфия с последващо прицелно SPECT-CT-изследване в зони на интерес<sup>13,14</sup>; позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ-КТ) с  $^{18}\text{F}$ -FDG е ефективен за визуализиране на по-агресивни остеолитични лезии и интрамедуларни огнища, докато остеосклеротичните огнища се позитивират в по-голяма степен на костната сцинтиграфия след инжектиране на  $^{99m}\text{Tc}$ -маркирани фосфатни комплекси<sup>15</sup>;

съществена роля има СPECT-CT костната скintiграфия при проследяване на ефекта на радионуклидна терапия със  $^{89}\text{Sr}$ ontium/ $^{153}\text{Sm}$ amarium или терапия с остеоимодулатори, при които част от остеолитичните лезии се консолидират и имат смесен характер; СPECT-CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP повишена специфичността на костната скintiграфия<sup>13, 14</sup>; хибридният образ дават възможност за установяване на мекотъканна компонента при директна инфилтрация на костни и ставни структури и за планиране на стабилизираща оперативна интервенция или палиативно лъчелечение<sup>12-14</sup>; (3) за диференциална диагноза на фиброзен процес от лечение или физиологична активност от активно пролиферираща туморна тъкан; (4) за определяне на ефекта от проведено лечение; могат да се използват морфологични параметри, установени на КТ-проекции (брой на лезии, размери, локализация), и функционални (степен на натрупване на радиофармацевтика в „горещите“ огнища)<sup>13, 14</sup>; (IV) планиране на лъчелечение – за определяне на макроскопски (gross tumor volume, GTV) и клиничен (clinical tumor volume, CTV) таргетни туморни обеми<sup>12</sup>; при някои болни се изобразяват неподозирани пролифериращи огнища, които разширяват очертаните на КТ-проекции обеми; в други случаи се налага редукция на предварително определени граници поради разграничаване на фиброзна от метаболитно активна тъкан<sup>12</sup>.

**Позитронна емисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ).** Тя е хибриден образен метод, при който с едно изследване се получава уникална информация едновременно за морфология и метаболизъм на даден орган или структура.<sup>16</sup> Най-често се прилага глюкозният аналог 18F-флуородезоксиглюкоза (18F-FDG), при което е възможно да се визуализира повишен глюкозен метаболизъм на тумора, метастази и рецидиви, както и да се даде обективна количествена оценка на агресивността му и повлияването му от терапията чрез стандартизирано отношение на натрупване (SUV).

**Детекция на първичен тумор и стадиране.** Изследване с ПЕТ-КТ не се прилага за скрининг и стадиране при КГ в ранен (стадии I, II) или в операбилен стадий (стадий III) поради по-ниска чувствителност при визуализации на лезии с размер под 1 cm, както и при неинвазивни, по-диференцирани и лобуларни карциноми.<sup>18, 19</sup> Съобщават се и фалшиво позитивни резултати в случаи на възпаление, фиброзна дисплазия и фиброаденом. Методът се препоръчва при предоперативно стадиране на локално авансирал карцином, с очаквано и далечно метастазирание, когато стандартните образни методи са с неясен/несигурен резултат; тук чувствителността на метода достига 92%, а специфичността му – 81-100%.<sup>20</sup> Не се препоръчва рутинно при стадиране на аксила при болни с новооткрит карцином поради невъзможност за визуализиране на микрометастази в лимфни възли. *Wahl et al.* установяват чувствителност и специфичност съответно 61% и 80% при стадиране на аксиларни лимфни възли.<sup>21</sup> Изследването може да е полезно за детекция на обхванати от метастази и неувеличени на КТ-изследване лимфни възли при локално авансирал карцином.<sup>18</sup> При визуализиране на медиастинални и вътрешни мамарни лимфни възли точността на ПЕТ-КТ е 88% и е по-висока от тази на самостоятелно прилагана КТ, която е 73%.<sup>22</sup> По отношение на далечни метастази чувствителността и специфичността на 18F-FDG ПЕТ са също високи и варират съответно между 80-97% и 75-94%.<sup>23</sup>

**Детекция на локален рецидив и далечни метастази.** Методът е с висока чувствителност и специфичност за доказване на локален рецидив и далечни метастази при бессимптомни пациенти с покачващи се туморни маркери, при болни със suspectни клинични данни за рецидив или негативна находка от други образни методи.<sup>24</sup> При асимптомни пациенти с покачващи се туморни маркери точността на ПЕТ-КТ е 87-90%, сравнена с 50-78% от конвенционални образни методи, което води до промяна

на терапевтичния подход при 32-50% от пациентите.<sup>25</sup> Счита се, че точността при диагноза на редицив при КГ е 97%, когато се прилага и венозен контраст, и е по-висока от КТ-изследване, където точността е 82%.<sup>26</sup> Фалшиво негативни резултати могат да се получат при малки лезии, а фалшиво позитивни – при възпалителни процеси. Установено е, че 18F-FDG ПЕТ-КТ е с висока чувствителност при визуализация на предимно остеолитични лезии, а сцинтиграфия с 99mTc-MDP – при остеобластни метастази<sup>27</sup>, но трябва да се има предвид, че с първия метод е възможно да се детектират и мекотъканни метастатични лезии и да се направи цялостна оценка на разпространение на КГ. От друга страна, ПЕТ-КТ може да е метод на избор, заедно с магнитнорезонансна томография (МРТ) при пациенти със съмнение за локален рецидив и далечни метастази, като в редица случаи точността е по-високата в сравнение с други образни методи.<sup>28</sup>

**Роля на ПЕТ/КТ при проследяване на терапевтичен ефект.** Повечето литературни данни са за проследяване на ефект от химиотерапия. Установява се, че точността на ПЕТ-КТ е по-висока от тази на други образни методи и достига 90%.<sup>28</sup> Обичайно количествената оценка на отговора към терапията, както и прогнозата, се измерва със SUV. Сигнификантното му намаление след първи или втори цикъл химиотерапия, в сравнение с изходно изследване, е характерно за пациенти с добър терапевтичен отговор и по-добра прогноза, а при тези без отговор и с по-лоша прогноза запазват изходните си стойности.<sup>29</sup> Методът може много успешно да подпомогне и лъchelечно планиране при susпектен рецидив за по-точното определяне на таргетния туморен обем.

**ПЕТ-КТ, съчетана с магнитнорезонансна томография (ПЕТ/МРТ).** Съчетавайки предимствата на двата образни метода чрез възможностите за високочувствително молекулярно изображение с 8F-FDG ПЕТ-КТ и точно морфологично детайлизиране на находката, особено в черен дроб и костен мозък, при намалено лъчево натоварване в сравнение с ПЕТ-КТ, се предполага, че с ПЕТ-МРТ може да се постигне по-точна информация както на локорегионален статус на КГ, така и при определяне на цялостно разпространение на болестта.<sup>30,31</sup> Първите резултати показват сравнима точност на резултатите при детекцията на костни, лимфни и белодробни метастази с ПЕТ-КТ.<sup>32</sup> При прилагане на лечебни стратегии при КГ стремежът е да се индивидуализира терапията не само според стадия, но и според хистологичния вариант, както и да се визуализира ранен терапевтичен отговор. Установяват се по-високи стойности на SUV при тумори, които не са тип думинален А, с по-висок пролиферативен индекс и негативен рецепторен статус, изискващи по-агресивна терапия.<sup>33</sup> Установено е, че промяната на SUV и на ADC са независими предиктивни фактори за ранна оценка на терапевтичен отговор, преди промяната на туморния обем.<sup>34</sup> Освен това те имат и прогностично значение, тъй като нарастването на SUV или минималното му намаление след терапия, както и увеличението на ADC, корелират с намалена преживяемост.<sup>30</sup> Счита се, че ПЕТ/МРТ е най-надеждна технология от образните методи при характеризирани на нодален аксиларен статус и има важна роля при избор на терапия.<sup>35</sup> Прилагането на 18F-ПЕТ/МРТ е много надежден биомаркер при стадиране и рестадиране на КГ при намалено лъчево натоварване и е особено подходящо при по-млади пациенти или в случаи, когато се налага по-често проследяване по време на терапия.

**C**

- Препоръчва се провеждане на мултимодални хибридни SPECT-CT методи за подобряване на качеството и точността на планарните и SPECT-изображения с  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi/Tetrofosmin (MIBI/TF),  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocoll,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd.
- SPECT-CT лимфосцинтиграфското визуализиране на сентинелни лимфни възли се препоръчва като стандарт за определяне на аксиларен статус при ранни стадии на карцином на гърда и топографиране.
- Мултимодални SPECT-CT-методи с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd или с  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP се препоръчват за рестадиране при клинични и биохимични данни за локален рецидив и/или далечни метастази и за проследяване на терапевтичен ефект след комплексно лечение.
- Препоръчва се провеждане на нуклеарномедицински SPECT-CT-изследвания за определяне на функционална активност на първичния неоплазмен процес и вторичните метастатични лезии при несигурен резултат от конвенционални образни методи.
- PET/КТ не се препоръчва при ранни стадии на карцином на гърда, а само при първоначално стадиране на високорискови пациенти за търсене на далечни метастази, като допълнение към конвенционални образни методи.
- PET/КТ се препоръчва за детекция на локален рецидив или далечни метастази при пациенти със съмнителни клинични и лабораторни данни, без категорични критерии от конвенционални образни и морфологични изследвания.
- PET/КТ не се препоръчва като метод за скрининг и диагноза на карцином на гърда.



- *SPECT-CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/TF или  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd намира приложение за определяне на точна локализация на съмнително първично огнище при неясен образ от други визуализиращи методи; за визуализиране на окултен първичен тумор при данни, насочващи за произход от гърда; за визуализиране на мултицентрични и мултифокални карциноми; като изходно изследване при локално авансирани тумори и инфламаторен карцином с оглед определяне на обема на неоплазмена формация и степен на локорегионално разпространение.*
- *SPECT-CT-образите имат практическо приложение за уточняване на същинския туморен обем в лъчелечебно планиране.*
- *С PET/CT може да се подпомогне диагноза на локален рецидив и далечно метастазизиране, както и при проследяване на терапевтичен ефект при несигурни данни от други образни методи.*
- *С PET/CT може да се подпомогне лъчелечебно планиране при авансирани пациенти.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wang HC, Chen DR, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Detecting breast cancer in mammographically dense breasts: comparing technetium-99m tetrofosmin mammoscintigraphy and ultrasonography. *Cancer Invest* 2000; 20: 932-938
2. Madeddu G, Spanu A. Use of tomographic nuclear medicine procedures, SPECT and pinhole SPECT, with cationic lipophilic radiotracers for evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Imaging* 2004; 31: S23-S34
3. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553
4. Beyer T, Freudenberg LS, Townsend DW, Czernin J. The future of hybrid imaging-part 1: hybrid imaging technologies and SPECT/CT. *Insights Imaging* 2011; 2: 161-169
5. Núñez R, Erwin WD, Wendt RE 3rd, Stachowiak A, Mar M, et al. Acquisition parameters for oncologic imaging with a new SPECT/multislice CT scanner. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 110-138
6. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1959-1985
7. Sergieva S, Mihaylova I, Alexandrova E, et al. Clinical application of SPECT-CT in breast cancer. *Archives in Cancer Research* 2015; 3 (4): 40-46
8. Spanu A, Chessa F, Sanna D, Cottu P, Manca A, et al. Scintimammography with a high resolution dedicated breast camera in comparison with SPECT/CT in primary breast cancer detection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 271-280
9. Helwick C. PET scans not recommended for most patients with breast cancer: potential new controversy in breast cancer testing. American health and drug benefits. *NCCN Meeting Highlights* 2010; 3: 2-4.
10. Jimenez-Heffernan A, Ellman A, Sado H, et al. Results of a prospective IAEA sentinel node trial on the value of SPECT/CT over planar imaging in various malignancies. *JNM* 2015; 56 (9): 1338-1344
11. Гарчева М, И. Костадинова, Т. Седлов, Й. Палашев. Възможности на планарната и хибридна SPECT-CT техники за предоперативно локализиране на САВ при карцином на гърдата. *Рентг. радиол.* 2013; 62 (1): 7-13
12. Sergieva S, Mihailova I, Alexandrova E, et al. SPECT/CT in radiotherapy planning. *Curr Radiopharm* 2015; 8: 9-18
13. Fogelman I, Blake GM, Cook GJ. The isotope bone scan: we can do better. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1139-1140
14. Sergieva S, Alexandrova E, Robev B, et al. Bone SPECT-CT in diagnosis and staging of osseous metastases. *PJNM* 2015; 5: 1-8
15. Koolen BB, Vegt E, Rutgers EJ, et al. FDG-avid sclerotic bone metastases in breast cancer patients: a PET/CT case series. *Ann Nucl Med* 2012; 26: 86-91
16. Костадинова И, Б. Чаушев, А. Клисарова. ПЕТ-КТ при карцином на гърдата. Ръководство за поведение при карцином на гърда, *MOPE 2013*
17. Lin E, M. Lee, A. Alavi. Breast cancer. In: PET and PET-CT. A Clinical Guide, II ed., Thiema, New York, 2008, 155-163
18. NCCN, version 3.2017, <https://www.nccn.org/professionals/...gls/.../breast-screening.pdf>.
19. Quon A., Gambhir SS., FDG-PET and beyond: Molecular breast cancer imaging. *J Clin Oncology* 2005; 23: 1664-1673
20. Avril N, Adler L. 18F-FDG imaging for primary breast cancer and loco-regional staging. *PET-Clinics* 2006; 1: 15-24
21. Wahl R, Siegal B, Coleman R, Gatsonis C. A prospective multicentre study of axillary nodal staging by PET in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 277-285
22. Ben-Haim S, V. Prakash. Breast cancer. In: Hybrid PET-CT and SPECT-CT imaging, ed. by D. Delberke, O. Izrael, Springer, 2010, pp. 217-222

23. Eubank W, Mankoff D. Evolving role of PET in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 84-99
24. Filippi V. Breast cancer – PET/CT imaging. In: *Imaging in Clinical oncology*, Springer Verlag, 2014, pp. 349-353
25. Radan L., Ben-Haim S., Bar-Salmon, The role of FDG PET-CT in suspected recurrence in breast cancer, *Cancer*, 2006, 107, 2545-2551.
26. Piperkova E. PET/CT vs CT-EC and diagnostic impact using combination of PET/CT + CT-EC. *Clin Nuc Med* 2007; 32 (6): 429-433
27. Kao I, et al. Comparison and discrepancy of 18F-FDG PET-CT and 99mTc-MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res* 2000; 20: 2189-2192
28. Cardoso F, N. Harbeck, L. Fallowfield, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): 11-19
29. Vranjevic D, J. Filmont, J. Meta, et al. Whole body PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *JNM* 2002; 43: 325-329
30. Rosenkrantz A, Friedman K, Chandarana H, et al. Current status of hybrid PET/MRI in oncologic imaging. *AJR* 2016; 206: 162-172
31. Taneja S, Jena A, Goel R, Sarin R, Kaul S. Simultaneous whole-body (18)F-FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: a pilot study. *Eur J Radiol* 2014; 83: 2231-2239
32. Pace L, Nicolai E, Luongo A, et al. Comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI in breast cancer patients: lesion detection and quantitation of <sup>18</sup>F-deoxyglucose uptake in lesions and in normal organ tissues. *Eur J Radiol* 2014; 83: 289-296
33. Miyake KK, Nakamoto Y, Kanao S, et al. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and MRI in predicting the clinicopathologic subtypes of invasive breast cancer. *AJR* 2014; 203: 272-279
34. Baba S, Isoda T, Maruoka Y, et al. Diagnostic and prognostic value of pretreatment SUV in <sup>18</sup>F-FDG/PET in breast cancer: comparison with apparent diffusion coefficient from diffusion-weighted MR imaging. *J Nucl Med* 2014; 55: 736-742
35. Nijnatten Th, et al. Added value of dedicated axillary hybrid 18F-FDG PET/MRI for improved axillary nodal staging in clinically node-positive breast cancer. *Eur JNM* 2018; 45: 179-186.

#### 2.1.4. Костна скintiграфия

*Тошко Петров, Борислав Чаушев*

Костните метастази (КМ) са най-честа проява на далечно метастазиране при карцином на гърда (КГ). Тяхното откриване и проследяване има голямо значение за стадиране, за избор и мониторинг на лечение, за преживяемост и качество на живот.<sup>1,2</sup> Основен диагностичен метод след 1971 г. е костната скintiграфия (КС) с белязани фосфатни комплекси (<sup>99m</sup>Tc-MDP, HEDP и др). Механизмът на натрупване в скелета е чрез абсорбция към повърхността на костите и отразява остеобластната активност, минералния метаболизъм и кръвоснабдяването.<sup>1,3</sup> Целотелесната КС представлява функционален образ на скелета. Тъй като функционалните промени настъпват по-рано от структурните, повечето патологични процеси могат да бъдат установени преди морфологичните промени, доловими с рентгенографски изследвания. Методът притежава висока чувствителност (77.7-98%) и ниска специфичност (81%). Фалшиво позитивни резултати могат да се получат при дегенеративни, травматични, възпалителни лезии, при локализации в череп и ребра, при единични (в 6-21% от случаите) и малобройни (3-4) метастази, а фалшиво негативни – при малки остеолитични КМ.<sup>4-6,8</sup> Това изисква интерпретацията да е в тясна връзка с анамнестични, клинични и лабораторни данни.<sup>3,9</sup>

Въпросът за избор на време, индикации, честота на приложение и полза от рутинна КС е дискусативен. Някои автори подкрепят минималистичен подход, който препоръчва КС само при случаи с висок риск за метастазиране; други подкрепят необходимостта от КС при по-ранни стадии за превенция и терапия на скелет-свързани събития.<sup>7-12</sup> Допълнителни образни методи, като компютър-томография и магнитнорезонансна томография, могат да допринесат за изясняване на някои находки, неопределими с КС. Съвременната хибридна диагностична техника (СПЕКТ/СТ) също може в голяма степен да преодолее недостатъците на класическата планарна КС и значително да подобри специфичността и точността ѝ. Този мултимодален метод позволява анатомично локализиране и диференциално-диагностично разграничаване на малигнени от бенигнени лезии, склеротични от литични.<sup>12,16</sup> Навлизането на позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) с <sup>18</sup>F-FDG и с <sup>18</sup>F-NaF позволява да се откриват КМ с по-голяма специфичност и точност (съотв. 97.6% и 94.3%).<sup>4,17</sup> Мястото и приложението на всеки диагностичен метод трябва да се съобразява с доказаните му предимства, недостатъци и достъпност, както и с клиничния статус.<sup>15,18,19</sup> Костната скintiграфия е незаменим метод за дълготрайно проследяване на метастатична костна болест при КГ до 15-20 години.<sup>15</sup>

**В**

■ Целотелесна костна скintiграфия с <sup>99m</sup>Tc-MDP се препоръчва като метод на избор за откриване и проследяване на костни метастази при карцином на гърда в стадий T2-T4, N1-N3 и в стадий T1 при наличие на костна болка и суспектни лабораторни показатели (серумна алкална фосфатаза, серумни маркери за костно разграждане).



**В**

■ При неясни находки от планарна костна сцинтиграфия се преминава към допълнително приложение на хибриден диагностичен метод SPECT/CT или се обсъждат други образни методи – рентгенография, компютър-томография, магнитнорезонансна томография.



Точната интерпретация на костна сцинтиграфия изисква добро познаване на клиничния статус на всеки пациент.

## ЛИТЕРАТУРА

- Петров Т., Н. Млъчков. Опорно-двигателен апарат: В Основи на нуклеарната медицина под ред. на И. Костадинова. Мед и физик, София, 2006. Стр. 94-105
- Сергиева С. и сътр. Диагностичен алгоритъм и радиотерапевтични подходи при костна дисеминация на някои онкологични заболявания. *Рентг. радиол.* 2003; 42 (4): 266-281
- Thrall, J. and H. Ziessman. Skeletal system. In Nuclear medicine. The Requisites. Second edition 2001, Mosby, 110-134
- Ohta M. et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001; 22 (8): 875-879
- Grippa F. et al. Bone scintigraphy in breast cancer: a ten year follow-up study. *J Nucl Biol Med* 1993; 37 (2): 57-61
- Boxer D. et al. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med* 1989; 30 (8): 1318-1320
- Hamaoka T. et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 14 (22): 2942-2953
- De la Cueva L. et al. Indication of bone scans in early breast cancer staging. *Rev Esp Med Nucl* 2009; 28 (6): 273-277
- Bast RC, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-1878
- Galasko CSB. The detection of skeletal metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 132: 1019
- Puglisi F, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005; 16: 263-266
- Fogelman I, and A. Jacobson. Bone scanning in clinical oncology: does it have a future? *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1219-1223
- Evidence-based guideline 1-14 Version 2. Baseline staging tests in primary breast cancer. 2011, <http://www.cancercares.on.ca>
- Kunkler I, et al. Bone scintigraphy in breast cancer: A nine – year follow-up. *Clin Radiol* 1985; 36 (3): 279-282
- Maffioli L, et al. Current role of bone scan with phosphonates in the follow-up of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 (Suppl. 1): S143
- Sharma P, et al. Bone scan in breast cancer: added value of hybrid SPECT-CT and its impact on

- patient management. *Nucl Med Commun* 2012; 33 (2): 139-147
17. Yang S, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and 99mTc-MDP bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128 (6): 325-328
  18. Costello C, et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendation for diagnosis. *The Lancet Oncology* 2009; 10 (6): 606-614
  19. Withofs N, et al. Heterogeneity of bone metastases in a patient with breast cancer: case report illustrating the potential of combining various imaging techniques. *Rev Med Liege* 2011; 66 (5): 288-290

## 2.2. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.2.1. Интервенционални претерапевтични биопсии

*Добромир Димитров, Ташко Делийски, Савелина Поповска, Валентин Иванов*

Точната претерапевтична морфологична диагноза на карцином на гърда (КГ) е последно изследване преди лечение. Цел на морфологичните изследвания е изграждане на най-подходящо начало на индивидуален терапевтичен план, което може да е хирургично или лекарствено. Методът се нарича още *интервенционална* или *перкутанна биопсия*, защото до лезията се стига по минимално инвазивен начин през кожата. Чрез прилагане на специални устройства за претерапевтична биопсия могат да бъдат доби- ти два вида материал – клетъчен и тъканен.

**Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ).** Тя добива само клетъчен материал. Беше “златен” стандарт за претерапевтична интервенционална биопсия<sup>1-5</sup>; постига висока чувствителност и специфичност – 96% и 89%, въпреки че зависи от опита на изпълнителя.<sup>1-3</sup> Чрез ТАБ не може да се различат инвазивен от *in situ* карцином, да се определят специалните субтипове със сигурност. При лобуларен карцином ТАБ може да бъде фалшиво негативна поради хипоцелуларност и липса на клетъчен атипизъм. Информационната ѝ стойност не може да промени стратегията за хирургично или системно лечение.

Използва се обикновена спринцовка 10 cc с тънка игла 22 G. Категоризирането на резултата от цитолога по C1-5 системата подпомага клинициста при решението му за следващата стъпка в диагностичен или терапевтичен план. Категориите за отговор са както следва: C1 – неадекватна цитограма; C2 – бенигна находка; C3 – атипизъм

с вероятен бенигна характер; C4 – съмнителна за малигненост лезия; C5 – сигурна малигна лезия. При отговор C1 и C4 се препоръчва повторно вземане на материал и изследване. При резултат C2 и C3 се препоръчва проследяване, а при C5 – тактика като при доказан карцином.<sup>1,3,4</sup> По правило ТАБ играе все още важна роля в определяне на лимфния статус и ранното стадирание при диагностицирани пациенти. В съчетание с ехографско изследване на регионални лимфни възли ТАБ повишава чувствителността и специфичността в определяне на лимфния статус при пациенти с ранен и авансирал КГ, което повлиява на решенията за хирургичен подход към аксила.<sup>6,7</sup>

**Дебелоиглена режеща биопсия (ДРБ) (*core needle biopsy (CNB), core cutting biopsy, tru cut biopsy, core biopsy*).** Методът се наложи като стандартен претерапевтичен метод.<sup>1-5,8,9</sup> Рандомизирани клинични проучвания потвърждават по-висока чувствителност и специфичност за доказването на карцином в сравнение с ТАБ.<sup>1,2</sup> Нейно голямо предимство е във възможността за поставяне на окончателна диагноза *инвазивен карцином*, разграничаване на *in situ* от инвазивен карцином, определяне на тип, степен на диференциация (грейд, G), хормонален и HER2-статус и пролиферативен маркер (Ki-67).<sup>1</sup> Тези характеристики на тумора включват задължителен минимум от цялостно патологоанатомично изследване, а възможността да се разполага с тях преди третиране са от голямо значение за избор на терапевтично поведение (хирургично или неoadювантно лечение).<sup>1-5,8,9</sup> Дебелоиглената режеща биопсия отговаря на основните изисквания за претерапевтично планиране на лечебната тактика, въпреки че чрез нея все още не могат да бъдат изследвани всички характеристики на тумора.<sup>9</sup> Особен проблем създават хетерогенни и бифазни лезии, както и тези, при които се търсят дискретни огнища на инвазия.<sup>2</sup> Според техниката на вземане на материал и вида му съществуват няколко типа интервенционална биопсия.

Използва се фабрично устройство с автоматичен (изтрелването, проникването и изрязването са напълно автоматизирани) или полуавтоматичен (проникването се осъществява мануално от оператора и само изрязването се осъществява от устройството) механизъм. Достъпът до лезията се извършва под локална анестезия с малък (до 3 mm) кожен разрез. Препоръчва се достигането до най-подходящо за биопсия място да става под ехографски или мамографски (стереотактичен) контрол.<sup>2, 10, 11</sup> Тя добива материал от лезия под форма на 4 до 8 броя тъкани цилиндри с големина от 2 x 20 mm. Тъканите цилиндри веднага се поставят в неутрален буфериран формалин 10%. Тяхното потъване в съда за фиксиране потвърждава добиването на жлезна и туморна тъкан. При изплуване ѝ на повърхността се счита, че материалът е предимно от мастна тъкан.<sup>1</sup> Задължително се отбелязва часът на вземане на пробата в патологоанатомичния фиш. Обработката на материалът в патологоанатомичната лаборатория се препоръчва да става след 6 час от получаването ѝ. Префиксирането на материалът за повече от 48 часа може да доведе до фалшиви резултати в имунохистохимията (ИХХ).<sup>12</sup> Категоризирането на резултата от патоанатом по В1-5 системата подпомага клинициста при решението му за следващата стъпка в диагностичен или терапевтичен план. Категориите са от В1 до В5 със същия смисъл като С-категиите. При отговор В1 изследването се повтаря или се преминава към хирургично стадиране; при резултат В2 и В3 се предвижда наблюдение, при В4 и В5 – тактика като при доказан карцином, според големината му и другите характеристики.

**Вакуум-асистирана дебелоиглена режеща биопсия (ВАДРБ) (*vacuum assistant core needle biopsy*).** Отстранява се цялата лезия чрез изрязване на множество тъкани цилиндри (2 x mm) и непосредственото им аспириране. Използва се по-скъпо фабрично устройство в съчетание с устройство за стереотактичен контрол. Препоръчва

се извършването да се осъществява под ехографски или стереотактичен контрол.<sup>11, 13</sup> Мамографското изследване след добиването на материалът има потвърдителен характер за точност на биопсията. Методът е изключително ценен при непалпиращи се и малки палпиращи се лезии в дълбочина, при които има индикации за претерапевтично морфологично изследване: след отстраняване и морфологично изследване при немалигнени лезии това решава окончателното поведение, а при малигнени определя понататъшната терапевтична стратегия.<sup>13</sup>

**Диагностична хирургична ексцизия.** Прилата се при малки непалпиращи се лезии и микрокалцификати, извъногнищни находки, съмнителни за карцином трета категория по АСР. Осъществява се след предварително позициониране на лезията със стоманена нишка тип *котва* под ехографски или мамографски контрол. По хирургичен начин се отстранява цялата лезия. Тъй като формацията не се палпира отчетливо, извършва се контролно интраоперативно рентгеново изследване на отстранения тъканен материал.

Диагностичната хирургична ексцизия на палпираща се лезия включва отстраняване на цялата лезия по хирургичен път. При налични образнодиагностични и интервенционално-диагностични методи ексцизирането на тумора с цел поставяне на начална морфологична диагноза остава на заден план. Чрез тази хирургична диагностика се унищожава важна предпоставка за извършване на онкопластична операция: интраоперативна палпаторна ориентация по тумора за ексцизиране на 1, 2 или 3 cm около тумора. Този тип биопсия, сравнено с ДРБ, се свързва с по-голям дискомфорт и следоперативна болка, по-голяма честота на раневни усложнения, по-бавен възстановителен период, както и по-скъпоструващо лечение.<sup>14</sup>

**Инцизионна биопсия на кожа и подкожие.** Прилага се при клинични данни за инфламаторен карцином и болест на *Paget*. Отстранява се малка част от кожа и подкожие (3 x 2 x 0.5 cm).

Най-често използвана интервенционална биопсия е ДРБ поради най-широки индикации, несложност на изпълнение и невисока цена на устройството.<sup>1-4</sup> На практика при възникване на индикации за биопсия първо трябва да се прецени дали има контраиндикация за ДРБ. Относителни противопоказания за нея са прилежание на тумора близо до гърдна стена и малък тумор (< 1 cm), при които се препоръчва използването на полуавтоматични ДРБ-устройства. При тях под ехографски или стереотактичен контрол прецизно се навигира проникването на иглата в зоната на интерес.<sup>10,11,13</sup> Други такива могат да бъдат пациенти с по-тежки психични разстройства, налични силиконови протези (предходна имплантопластика), приемана антикоагулантна терапия и други коагулопатии.<sup>14</sup> Всички останали интервенционални методи за биопсия имат строго прецизирани индикации. Прилаганата в миналото хирургична ексцизия на опипващ се

тумор с интраоперативно гефрирно изследване, като първоначална морфологична диагностика, има три големи недостатъка: (i) компрометира онкопластичния подход<sup>5</sup>; (ii) при малки тумори може да увреди тъкания материал и да възпрепятства екзактното изследване на траен препарат; (iii) при първоначална гефрирна диагноза е невъзможно мултидисциплинарно обсъждане на варианти за следваща тактика. Краткият срок за решаване на следваща стъпка след получаване на гефрирен резултат не дава възможност за обстойно предоперативно планиране на онкопластичен хирургичен подход, което е необходимо да става от хирург с онкологична и пластично-реконструктивна насоченост. Освен това, рядко пациентката е в състояние на обща анестезия и е невъзможно обсъждане с нея на вида на операцията при морфологично доказан КГ. Вариантът на договаряне на вида на операцията при все още недоказан морфологично карцином противоречи на изискването да няма двуетапност при обсъждането. Двуетапност на информираното съгласие представлява даване на съгласие за един или друг вид операция преди анестезия, без да има морфологично изследване; то противоречи на условието за спазване на правата на пациента.

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При лезии на гърда с клинични и образнодиагностични подозрения за карцином (BI-RADS категория 4, 5 и ACR-микрокалцификати категория 3) се препоръчва извършване на интервенционална претерапевтична морфологична диагностика.</li> <li>■ Препоръчително е ексцизионна биопсия на опипващи се лезии да се ограничи само до случаи с карцином, недоказан с предходни интервенционални методи.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дебелоиглена режеща биопсия се препоръчва за предоперативно определяне на хормонален, HER2-рецепторен и пролиферативен статус.</li> <li>■ За репрезентативност на материал от дебелоиглена режеща биопсия се препоръчва добиване на поне четири тъкани биопсични цилиндри.</li> </ul>

**С**

Препоръчва се използване на тънкоиглена аспирационна биопсия при ехографски неопределими, суспектни или метастатични регионални лимфни възли за подобряване на определянето на аксиларен статус при пациенти с ранен или авансирал карцином на гърда.

Препоръка на Работна група по разработване на ръководство към Инициатива на Европейска комисия за карцином на гърда, 2018:

- 1) При индивиди с микрокалцификати на гърда се препоръчва използване на стерияктивно насочвана, вместо ултразвук насочвана, дебелоиглена режеща биопсия за диагноза на карцином на гърда (категорична препоръка, ниска степен на доказателственост).
- 2) Препоръчва се при жени с мамографска лезия, подозрителна за карцином на гърда (вкл. тумор, асиметрична плътност на гърда, калцификати и/или архитектурна дисторзия), да се направи дебелоиглена режеща биопсия, вместо тънкоиглена аспирационна цитология, с цел поставяне на диагноза (категорична препоръка, умерена сигурност на доказателствата).



- *Съвременният подход за третиране на карцином на гърда изисква овладяване на нови умения от клиницисти, образни диагностични и патолози, състоящи се в точно категоризиране на патологичната находка в гърда и извършване на претерапевтична интервенционална биопсия при съмнения за карцином.*
- *Определянето на вида на претерапевтичната интервенционална диагностика зависи от палпируемостта и образнодиагностичния вид на лезията, съмнителна за карцином.*
- *Най-често се прилага дебелоиглена режеща биопсия, тъй като има най-широки индикации, ниска травматичност и предоставя материал за необходимите преди лечение изследвания.*
- *За правилно фиксиране на биопсични материали от дебелоиглена режеща биопсия се използва неутрален буферизиран 10% формалин, като за извършване на качествено имунохистохимично определяне на ER-, PgR- и HER2-статус се препоръчва обработката им да започне между 6 и 48 часа от добиването (виж Раздел 2.2.4).*
- *Цитологичната тънкоиглена аспирационна биопсия не може да замени пълноценно нито една от интервенционалните биопсии на туморен тъканен материал. Тя се използва най-често при определяне на аксиларен лимфен статус.*
- *Диагностичната хирургична ексцизия на палпиращ се тумор, като начална интервенционална диагностика, пречи за коректно прилагане на съвременен онкопластичен подход.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nassar A. Core needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in breast. *Diagn Citopathol* 2011; 39 (5): 380-388
2. Moschetta M, Telegrafo M, Carluccio DA, et al. Comparison between fine needle aspiration cytology (FNAC) and core needle biopsy (CNB) in the diagnosis of breast lesions. *G Chir* 2014; 35( 7-8): 171-176
3. Kooistra B, et al. Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 (10): 934-940
4. Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 2007: 8-12
5. El-Tamer MB. Oncoplastic breast cancer surgery. World Scientific, New Jersey, 129-159
6. Park, So Hee, et al. Impact of preoperative ultrasonography and fine-needle aspiration of axillary lymph nodes on surgical management of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18.3: 738-744
7. Krishnamurthy, Savitri. Current applications and future prospects of fine-needle aspiration biopsy of locoregional lymph nodes in the management of breast cancer. *Cancer Cytopathology* 2009; 117.6: 451-462
8. Breast cancer. NCCN Guidelines. Version 2-2012, p. 11
9. ESMO. Breast Cancer-essentials for clinicians. ESMO Press 2017, pp. 3-6
10. James TA, Mace JL, Virnig BA, Geller BM. Preoperative Needle Biopsy Improves the Quality of Breast Cancer Surgery. *J Am Coll Surg*. 2012; 215 (4): 562-568
11. European Commission Initiative on Breast Cancer; <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>, accessed on 24/07/2017
12. Antonio C. Wolff, M. Elizabeth H. Hammond, David G. Hicks, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013
13. Atasoy MM, Tasali N, Cubuk R, et al. Vacuum-assisted stereotactic biopsy for isolated BI-RADS 4 microcalcifications: evaluation with histopathology and midterm follow-up results. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21 (1): 22-27
14. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, et al. AHRQ comparative effectiveness reviews core needle and open surgical biopsy for diagnosis of breast lesions: An update to the 2009 Report. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014

### 2.2.2. Патологична диагноза и класификации

Светлана Христова, Савелина Поповска, Петър Гевев

Като част от мултидисциплинарен подход за диагностика и лечение на карцином на гърда (КГ), патоморфологичните изследвания се категоризират в две групи: предоперативни цитологични/биопсични и интра/постоперативни.

**Предоперативни диагностични морфологични изследвания.**<sup>1</sup> *Ексфолиативна цитология.* Цитологичното изследване на секрет от мамила има минимална диагностична стойност. Би могло да се използва само като ориентируващ метод при мамографски позитивни находки в областта на големи канали или мамила.

*Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ).* Метод на избор за цитологично изследване при скрингова диагностика или в случаи, когато не е възможно добиване на тъканен материал за хистологична биопсия при suspectни туморни формации. Не се препоръчва като диагностичен метод при пациентки, при които се предвижда предоперативна терапия. Диагностичната ефективност на ТАБ е в пряка зависимост от опита на лекарския екип и съвпадението ѝ с хистологичната находка варира от 62% до 89%, с ниска специфичост при непалпируеми лезии и разпознаване на атипични дуктални епителни пролиферации, папиломи, дуктален карцином *in situ* и лобуларна неоплазия в диференциална диагноза с микроинвазивен или инвазивен карцином.<sup>2, 2a</sup> Методът на ТАБ би могъл да се използва за предоперативно клинично определяне на аксиларен статус при подозрителни за метастаза палпируеми сентинелни и/или регионални лимфни възли.<sup>2, 2b</sup>

*Дебелоиглена биопсия за хистологично изследване (ДБ).* Проведена под ехографски контрол, има основно диагностично значение за предоперативна диагностика и е единствен метод на избор за имунохистохимично определяне на естроген/прогестерон (ER $\alpha$ /PgR) и HER2-рецепторен статус, когато се планира предоперативна химио-, лъчелечение, таргетна терапия или интраоперативно лъчелечение. Основни изисквания за прецизна патоморфологична оценка са да бъдат изследвани минимум 3-4 биопсични цилиндъра, с достатъчен обем туморна тъкан, при минимално налични 1000 туморни клетки от инвазивния компонент.<sup>3</sup> Фалшиво позитивните диагнози при инвазивен (ИК) или дуктален карцином *in situ* (DCIS) са сравнително редки.

При мамографски доказани микрокалцификати, 20% от DCIS морфологично се оказва инвазивен карцином.<sup>4, 5</sup> Фалшиво негативните резултати са в пряка зависимост от типа на предоперативна биопсия спрямо туморния обем, брой на биопсични цилиндри и размер на използвана биопсична игла. Във връзка с това в различна степен на съвпадение с радикална хирургична резекция се пропуска карцином поради неадекватна („сляпа“) ДБ, която не е проведена под ехографски/мамографски контрол, и налични хистологични находки за атипична дуктална хиперплазия, лобуларна неоплазия, папилом, радиален цикатрикс, мукоцеле-подобни лезии и др.<sup>2b, 4, 5, 5a</sup>

**Предиктивни и прогностични характеристики и биомаркери при цитологична/хистологична оценка върху ТАБ и ДБ.** Използвани паралелно, двата метода могат да дадат, макар и непълна, информация за класическите хистологични варианти на КГ (NST), с изключение на редки и смесени хистологични субтипове. Хистологичната степен на диференциация (грейд, G) върху ДБ трябва да се приема с при условие на 70% съвпадение с оперативните биопсии. Оценката на ER $\alpha$ /PgR- и HER2-рецепторен статус също е отно-



сителна и не е абсолютно равностепенна при изследване на оптимален обем туморна маса върху хирургични материали; средното съвпадение е около 98-99%<sup>5а, 6, 7</sup> Колегията на американските патолози (CAP) препоръчва определяне на биомаркери на иглена биопсия, защото е оптимално фиксирана с правила за ретестване само на отделни случаи на резектат.

**Интраоперативна диагностика (гефрир).** Приложението е оправдано в случаи, в които резултатът от гефрирно изследване има пряко значение за избор на интраоперативен хирургичен подход при клинично-патоморфологично неясни случаи и/или пациенти, при които не е проведена предоперативна морфологична диагностика (ТАБ/ДБ/инцизионна или вакуумна биопсия), доказваща неопластичен процес. Извършва се по преценка на хирурга, но е препоръчителна само при интраоперативно суспектни туморни формации с размер  $\geq 10$  mm. Гефрирно изследване на относително малки и не добре видими лезии крие риск от изчерпване на тъканта от туморния обем, ограничаване на възможността за правилна диагностика, точна хистологична класификация на тумора, стадиране и изследване на диагностични, диференциалнодиагностични, прогностични и предиктивни биомаркери. Методът може да се използва за оценка на резекционни линии при частични хирургични резекции и органосъхраняващи операции с оглед намаляване на броя на реексизии и редуция на риск от локален рецидив при ангажиране на ръбовете от тумора.<sup>8, 9</sup> Методът на замразени срези се прилага и за изследване на статус на сентинелни лимфни възли.

**Патоморфологично изследване на хирургичен материал.** При частична хирургична резекция е задължително индивидуално хистологично изследване на всички резекционни линии за оценка на туморна инфилтрация, тъй като в 25% от случаите макроскопската преценка не съответства на микроскопската верификация.<sup>10</sup> Понастоящем

за свободни резекционни линии (R0) се приема отстояние на туморната формация на минимум 1 mm-това за DCIS или за инвазивен. По консенсус за R0 при инвазивни карциноми се приема, когато няма мастило върху тумора (no ink on tumor).<sup>11, 12</sup> При патологоанатомична оценка се изисква макроскопско описание на получения хирургичен материал със задължително измерване на тумора в mm по максимален размер; при хирургична лимфна дисекция се изисква описание на нодален статус с обозначаване на брой метастатични спрямо общ брой изследвани лимфни възли; изисква се хистологично степенуване на диференциация (грейд, G) и стадиране по pT pN. Хистологичното определяне на G се извършва по отделни схеми за DCIS и инвазивни карциноми.<sup>11, 14</sup> Патоморфологичната диагностика и хистологично описание на микроскопските находки трябва да включва описание на: обем на *in situ* туморен компонент, макроскопски/микроскопски размер в mm на инвазивен туморен компонент, определяне на процент на фиброза според общ туморен обем, възпалителна стромна инфилтрация в обема на инвазивния тумор и/или гранични зони, интраневрална инвазия, съдова инвазия (лимфни/венозни туморни емболи), нива на инфилтрация към околните тъкани структури и/или паренхим на гърдата. Разпространение/обем на тумора и интрадуктален карциномен компонент, оценени в mm/cm, е параметър, определящ засегнатата зона от площ на гърдата, съдържаща всички компоненти на туморната характеристика – *in situ*, инвазивна част и вътресъдови туморни фокуси на разпространение. Разпространение на тумора, по-голямо от 40 mm, е и негативен прогностичен параметър по отношение на обща преживяемост. Наличието на два или повече фокуса на инвазивен карцином в един квадрант се дефинира като мултифокален тип тумор, докато наличието на повече фокуси, локализирани на разстояние над 5 cm един от друг – като мултицентричен ипсилатерален карцином.<sup>14, 17, 17а</sup>

**Хистологична характеристика и класификация на преинвазивни и инвазивни карциноми** (Табл. 1). Дуктален карцином *in situ* (DCIS). Скринингови програми установяват прогресивно увеличаване на честотата на DCIS в 2-3% до 20-25% от новодиагностицирани случаи при жени над 50-годишна възраст.<sup>13</sup> Хистологично се представят като комедо, солиден, крибриформен, микропапиларен и папиларен тип, вкл. и смесени форми. Рядко срещани хистологични варианти на DCIS са апокринен, пръстеновидноклетъчен, невроендокринен, плоскоклетъчен и светлоклетъчен, при които все още не е определена схема за степенуване (G).

Хистологичната оценка на степен на диференциация (грейд, G) е важна, тъй като има прогностично значение. Периодът за развитие на инвазивен карцином при нискодиференциран DCIS (G3) е средно 5 години, спрямо 15 години при вискодиференцирани тумори.<sup>13, 13a</sup>

Тройно негативни G3 карциноми се развиват за по-кратък период (между два скринингови прегледа) и затова се наричат интервал-карциноми. Според WHO-класификацията от 2012 г. и ASCO-CAP 2018 се степенуват според ядрена характеристика като – високо-, умерено- и ниско диференциран DCIS (G1, G2, G3)<sup>13, 13a</sup> (Табл. 2). Патологоанатомичната оценка трябва да включва: описание на хистологичен вариант(и), оценка на ядрена степен, тип на некрози (огнищни/комедо), локализация на калцификати и съотношение към хирургични резекционни линии.<sup>15</sup> Прогностични и предиктивни фактори при DCIS са все още в процес на проучване. Повишен риск за локален рецидив е в пряка зависимост от характеристики, включващи по-млада възраст, по-голям размер на туморно огнище (мултифокалност), висок ядрен стадий, комедонекрози и позитивни резекционни линии, което съответства на прогностичния индекс на *Van*

*Niys*, който понастоящем не е включен в новите схеми за оценка на DCIS. При частична хирургична резекция като основен прогностичен и предиктивен критерий за лечение се дефинира само статусът на резекционни линии.<sup>13, 14, 14a</sup> Хетерогенен ядрен стадий (G1 + G2 + G3) е необичаен, но когато е наличен, трябва да се отбелязва в патоморфологичната оценка. При хистологично изследване на биопсии или частични хирургични резекции с наличен DCIS без инвазивен тумор се изисква задължително изследване на серийни микротомни срезове и имунохистохимична (ИХХ) верификация на миоепителен клетъчен слой (чрез гладкомускулен актин или p63) за диференциална диагноза и верифициране (откриване) на микроинвазивен карцином в подлежащи тъканни структури. При оценката трябва да се има предвид, че при нискодиференциран DCIS (G3) се установява редукция на миоепителни клетки. Предиктивните фактори при DCIS включват ИХХ-изследване на обичайните биомаркери – ERα/PR и HER2. Понастоящем само нивата на туморния ERα-статус има приложение в клиничната практика като предиктивен биомаркер. Клинични проучвания при адювантна терапия с *tamoxifen* показват значителна редукция на ипсилатерален риск от рецидив на DCIS и/или прогресия в инвазивен карцином. HER2-експресия (амплификация) е по-честа при нискодиференциран DCIS (G3), но понастоящем няма дефинирано прогностично/предиктивно значение.<sup>13, 13a, 14, 16, 17, 17a</sup>

**Лобуларна неоплазия (LIN)/лобуларен карцином *in situ* (LCIS).** С този термин се обозначава множествена атипична клетъчна пролиферация, ангажираща терминалната дуктуло-лобуларна единица, с честота при мултицентричност до 85% и честота на двустранност до 35-67%. Представя се като некохезивна пролиферация от дребни клетки с мономорфни ядра, при запазена базална мембрана и пейджетоиден тип инфилтрация към терминални канали. Хистологичната класификационна форма, дефинирана като

плеоморфен LCIS, морфологично е с характеристики, подобни на нискодиференциран DCIS, което определя равнозначно клинично поведение и подход за лечение. Категорията на LCIS е изключена от pTNM класификацията според 8-ма ревизия на AJCC и UICC.<sup>13, 14, 14a</sup>

*Микроинвазивен карцином.* По-често се диагностицира на фона на нискодиференциран DCIS. Определението *микроинвазивен* не е добре дефинирано. За микроинвазия се приема наличие на добре обособени групи от туморни клетки с размер  $\leq 1$  mm, локализиращи извън базална мембрана, в стромата на гърдата, и обичайно са асоциирани с оток на строма, десмопластична реакция (фиброза) и лимфоцитна инфилтрация. При множественост те не се сумират по размер, но се описват. Стадира се като pT1mi. Честотата на локорегионални метастази е ниска; според различни проучвания варира от 0 до 20%, средно – 9.4%. Прогностичното и предиктивно значение на ИХХ-определени нива на хормоналния статус и HER2 не е напълно проучено. При изчерпване на микроинвазивния компонент при хистологични серийни микротомни срезове като косвен белег може да се използва оценка на асоцииран DCIS.<sup>13, 19</sup>

*Инвазивен дуктален карцином (IDC, инвазивен „неспециален“ тип карцином, WHO).* Той е преобладаващ тип от инвазивните карциноми с честота до 70%. Морфологичната му характеристика е разнообразна и е с индивидуална туморна специфичност. Туморните клетки могат да са групирани в повлекла/групи/трабекули, да оформят тубуларни или жлезни структури. При карциноми с минимално представена строма често се наблюдава солиден или синцитиален строеж. В 80% от случаите се намират и огнища на DCIS, които задължително се описват в патологоанатомичния отговор. За целите на последващ клиничен/терапевтичен подход инвазивен карцином с наличен

DCIS, заемащ над 25% от туморния обем, се класифицира като ИДК с преобладаващ *in situ* дуктален карциномен компонент.<sup>13, 18</sup> Хистологичното степенуване на диференциацията на инвазивни карциноми (G) е част от прогностичните характеристики, включени в т.нар. *Nottingham* прогностичен индекс. Клиникопатологични сравнителни изследвания за прогностична стойност на G датират от 1928 г. с оригинален метод, предложен от *DJ Patley* и *RW Scarff*.<sup>20</sup> Понастоящем се използва оценка по схемата на *Bloom & Richardson*, модификация по *Elston & Ellis*.<sup>21, 21a</sup>, включваща три основни хистоморфологични характеристики: формиране на тубуларни и жлезни структури, ядрен плеоморфизъм и митотичен сбор на микроскопско увеличение  $\times 40$  при изследване на обем на тъкан от 0.40 до 0.67 mm<sup>2</sup> (Табл. 3).<sup>13, 13a, 14b</sup>

*Инвазивен лобуларен карцином (ILC).* По дефиниция е карцином, изграден от некохезивни клетки, разположени във фибозна строма, често асоцииран с лобуларен *in situ* карцином. По честота представлява 5-15% от инвазивните карциноми. От 80-те години на XX век, във връзка с приложение на ендокринна терапия, се установява увеличаване на заболяемостта във възрастова група между 57-65 години. Макроскопски се представя като не добре оформена туморна лезия, често трудно определима по обем, на фона на доброкачествени паренхимни лезии. Хистологично се класифицира като класически (пролиферация от дребни, некохезивни туморни клетки, разположени сред фибозна строма), солиден, тубулолобуларен, алвеоларен, плеоморфен или смесен субтип. Туморната клетъчна характеристика е с лобуларна морфология, хистохимично представена с наличие на PAS-позитивни интрацитоплазматични глобуларни включения.<sup>18</sup> До 75% от ILC са от класически или смесен вариант. Специфично структурно устройство се определя при плеоморфния вариант, свързано с изразен клетъчен атипизъм/плеоморфизъм, висок митотичен индекс и асоцииран плеоморфен LCIS.

Би могло да се наблюдава апокринна, хистиоцитойдна или пръстеновидноклетъчна диференциация. Хистологичното степенуване не е напълно дефинирано; над 76% от класическия ILC е със степен G2. Тубулолобуларен и алвеоларен ILC се приемат като високодиференцирани тумори (G1 по WHO лобуларни карциноми са G2 и митотичната активност има по-важно значение, отколкото архитектурния модел на тумора). Плеоморфният лобуларен карцином се приема за G3. Прочувания, насочени към имуноморфологичния рецепторен профил, определят ER-позитивност в 80-95% на фона на негативен HER2-статус. Амплификация на ген *HER2* и свръхекспресия на мембранен протеин е необичайна за ILC, с изключение на изолирани случаи с морфологична характеристика на плеоморфен субтип. Високодиференциран (G1) ILC, ER-позитивен/HER2-негативен, клинично се идентифицира с добра прогноза. В сравнение с IDC, при ILC се наблюдава висока честота на далечни хематогенни органини метастази – кости, гастроинтестинален тракт, серозни кухини (плевра/перитонеум), менинги, матка/яйчници.<sup>13, 22</sup>

**Имунохистохимична диференциална диагноза.** Имунохистохимичното изследване (ИХХ) е стандартен метод за определяне на прогноза и терапевтичен подход при КГ. Използване на широк панел от антитела позволява прецизна диференциална диагноза между отделни хистологични варианти и определя предполагаемо биологично поведение на всеки отделен карцином. Основните ИХХ-изследвания включват стандартни епителни и миоепителни маркери, доказване на трансмембранни адхезионни молекули и др. (Табл. 4, 5)

**Морфологична характеристика след неoadювантна терапия (НАТ).** Съществуват над осем системи за класификация на туморен отговор. Патохистологично се

наблюдават промени на тъканно и клетъчно ниво, които са в пряка зависимост от вид и продължителност на проведено лечение, от морфологична характеристика на основния тумор, индивидуално при всеки пациент. Тъканните туморни промени могат да са представени от некрози и/или фиброза, наличие или отсъствие на огнищни възпалителни инфилтрати в обема на остатъчна туморна маса. При добър отговор се откриват само групи или единично разположени туморни клетки с изразен цитопатичен ефект, състоящ се от хиперхромни ядра, вакуолизация на цитоплазма, вид на туморни клетки, подобен на хистиоцити.<sup>23</sup> Установява се остатъчен DCIS или интрадуктален карциномен компонент, вкл. и при пълен отговор, съответстващ на пълна редукция на инвазивния тумор.<sup>24</sup> Ако има резидуален DCIS, според някои схеми се категоризира като патологичен пълен отговор (pCR) на инвазивен карцином.

Множество проучвания доказват честота на много добър патологичен отговор само при 10-30% от пациентите; това зависи върху какви типове и каква терапия се прилага – химио- или химио- плюс таргетна терапия. Резистентните към терапия карциноми (10-15%) не променят морфологията си. Хистологичната степен на диференциация (G) и стадиране по pTN са задължителни и трябва да бъдат рекласифицирани с индекс у. В зависимост от типа НАТ (конвенционална/комбинирана таргетна или ендокринна) може да се наблюдава конверсия и на рецепторния статус. Според два метаанализа разликите в рецепторния статус спрямо първичната биопсия варират: при ERα – в 13-18%, при gR – в 26-32%, а при HER2 – в 6-9% от пациентите. При първично имунохистохимично HER2-позитивни карциноми (3+) комбинирано химио/таргетно лечение, включващо *trastuzumab*, би могло да доведе до редукция на HER2-мембранните клетъчни рецептори (те не са мембранни, имат екстра, транс и интрацитоплазмена част, но ИХХ ги визуализира като мембранно имунооцветяване) в насока 2+ или негатив-

ност (0-1+). Във връзка с тези данни в стандарт на BIG-NABCG е препоръчително вторично тестване/ретестване на резидуални тумори и сравнение с първичната биопсия; при изразени разлики се препоръчва ИХХ-ретестване и на първичната биопсия. Освен свързана с NAT, разлика в ИХХ-експресия на ER $\alpha$ /PgR/HER2 може да се дължи на интратуморна хетерогенност или мултифокалност.<sup>14, 146, 25</sup>

**Оценка на резекционни линии.** Изисква се за осигуряване на локален контрол при частични резекции или органосохраняващи операции.<sup>26</sup> Необходима е ясна ориентация и маркиране на резецирания квадрант/част от паренхима на гърдата.

**Негативни хирургични граници.** Дефиницията за негативна граница е противоречива и варира от „липса на мастило върху тумора“ до препоръки за разстояние между тумор и ръб на хирургична резекция/мастило от 10 mm. Според повечето автори адекватната граница изисква отстояние от 2 mm между маркиращо мастило и тумор. Проучване, обхващащо 1851 пациентки (NASBP B-06), дефинира негативна граница като липса на туморни клетки в маркирана граница.<sup>27</sup> С позитивни граници са 6.8% пациентки, а с рецидив за период от 20 години – 14.2%, без да се прави разлика между рецидив и нов тумор.<sup>27</sup> В последващи проучвания внимание се обръща на негативните граници, установявайки, че ширина от 1 mm, 2 mm или повече се асоциира с намален риск за рецидиви.<sup>28-30</sup> В по-съвременни проучвания данните са противоречиви и продължават спорове дали разстояние от 2 mm от мастилото повлиява<sup>31</sup>, или не повлиява локалния контрол<sup>32</sup>. Според *Singletary et al.* за “близки” граници се приемат наличие на туморни клетки > 0 и  $\leq$  2 mm от маркирана граница.<sup>33</sup> В редица изследвания се посочва, че „близките“ граници са със същия риск от локални рецидиви като позитивните.<sup>34-37</sup> *Zavagno G et al.* не откриват корелация между вероятност за рецидив и разстояние на резекционната линия до

тумора и не препоръчват реекскizia за “близки” граници.<sup>38</sup> Според метаанализ върху 34 проучвания, обхващащи 15 000 пациенти, *Singletary et al.* установяват, че R1-резекция (микроскопски данни за туморни клетки в границата) и R2-резекция (макроскопски позитивни граници) са значим фактор за локални рецидиви.<sup>33</sup>


**Позитивни хирургични граници.** За позитивна граница се приема маркиран ръб, контаминиран с туморни клетки от инвазивен и/или *in situ* карцином. След лумпектомия пациентите са с повишен риск за локален рецидив, сравнени със случаи с негативни граници, и се препоръчва реекскizia.<sup>33, 39-41</sup> Биологични фактори за по-честа позитивност на границите са мултифокалност, размер на тумора над 3 cm, екстензивна интрадуктална компонента, ниска степен на диференциация (G3), лобуларна хистологична и ИХХ-характеристика – негативност за ER, позитивност за HER2.<sup>42-47</sup> Три проучвания за DCIS (B-17, B-24 и EORTC), използвайки дефиниция за негативна граница – без туморни клетки, показват десетгодишен рецидив в 15% при пациентки с последващо лъчелечение (EORTC), 19.8% (B-17) и 16.6% (B-24), с намаляване до 13.2% при добавяне на *tamoxifen* (в проучване B-24).<sup>48</sup> В метаанализ за DCIS се очертава тенденция за увеличен риск от локални рецидиви при позитивни граници и полза (за разлика от инвазивен карцином) от разстояние  $\geq$  2 mm за снижение на риска от локални рецидиви.<sup>40</sup> Данните противоречат на *Silverstein et al.*, които препоръчват граници над 10 mm като оптимални за DCIS.<sup>50</sup> Според други автори при DCIS “близките” граници увеличават вероятността за рецидив и е уместно свободната граница да е широка 2 mm.<sup>51</sup>

Резекционната линия се определя за негативна/свободна (pR0), когато няма туморни клетки от инвазивен или резидуални структури от *in situ* карцином, инвазиращи маркирана резекционна линия. Съвременните ръководства на NCCN препоръчват при

DCIS граници, по-малки от 1 mm, да се смятат за неадекватни. Свободните граници обаче не означават пълна липса на вероятност от рецидиви, даже и след проведено последващо лъчелечение. Разстояние от 1 до 3 mm се приема за „близки“ граници. За определяне на статуса на пекторалната фасция за негативен е достатъчно да има установена интактна колагенова структура, отделяща тумора от границата. Наличието в резекционните линии на интраепителна лобуларна неоплазия и лобуларен карцином *in situ* не е от съществено значение, тъй като тези лезии са мултифокални и не налагат

разширяване на ексцизията. Инвазия в лимфни съдове и атипична дуктална хиперплазия също не се приемат за лезии, дефиниращи позитивна граница. Не се налага реексцизия при позитивни предна и задна граница в случай на премахнати кожа и подлежаща мускулна фасция. За целите на онкопластичната хирургия негативна резекционна линия се приема, когато липсват туморни клетки на разстояние 1 cm (10 mm) от границата на хирургичната ексцизия. Европейските лъчетерапевти приемат за свободна граница от 5 mm, докато американските –  $\geq 2$  mm.<sup>49</sup>

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При мултифокални и мултицентрични карциноми се препоръчва определяне на категория pT според размер на най-голяма туморна формация, без да се сумират по общ обем.</li> <li>■ При мултифокални и мултицентрични карциноми се препоръчва индивидуално имунохистохимично изследване на рецепторен статус (ER/PgR/HER2).</li> <li>■ При нодуларни карциномни формации, локализирани в аксиларна мастна тъкан, и при липса на резидуална структура от лимфен възел се препоръчва класифициране като регионална метастаза (<math>\geq N1</math>).</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За хистологично степенуване на инвазивни карциноми (G) се препоръчва системата на <i>Elston-Ellis</i>, модификация по <i>Scarff-Bloom-Richardson</i> (не е еквивалент на <i>Nottingham</i> индекс).</li> <li>■ Препоръчва се хистологична оценка на ядрентата характеристика за определяне на степен на диференциация (G) на DCIS.</li> <li>■ При доказан дуктален карцином <i>in situ</i> (DCIS) се препоръчва изясняване на резекционните линии, които се приемат за чисти, когато са <math>\geq 2</math> mm при органосъхраняваща операция.</li> <li>■ Като критерий за чисти резекционни ръбове при инвазивен карцином се препоръчва формулировката: <i>липса на багрило върху тумора</i>.</li> <li>■ Препоръчва се контролно изследване на рецепторен туморен статус (ER/PgR и HER2) след проведена предоперативна хормонална/таргетна или ендокринна терапия върху последващи хирургични резекционни биопсии с оглед възможна промяна на туморния фенотип.</li> </ul>

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се патоморфологично изследване за определяне на ER<math>\alpha</math>/PgR и HER2-статус при локални рецидиви, далечни хематогенни органи метастази с оглед възможна промяна на туморния фенотип след адювантно лечение.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се изследване на дебелоиглена биопсия като предоперативен диагностичен метод за морфологична оценка на карцином на гърда за определяне на терапевтичния подход – частична/радикална хирургична интервенция или предоперативна химио/ендокринна/таргетна или интраоперативна лъчетерапия в контекста на клиничен стадий, туморен обем, ER<math>\alpha</math>/PR и HER2 имунохистохимичен туморен статус.</li> <li>■ Препоръчва се прецизна макроскопска/микроскопска оценка на преинвазивни неинвазивни (DCIS/лобуларна неоплазия) и инвазивни неопластични процеси, оценени чрез размер в mm, хистологична характеристика/диагноза, при изследване на биопсии или материали от хирургични резекции.</li> <li>■ Препоръчва се макро/микроскопска оценка, вкл. индивидуално хистологично изследване на резекционни линии, върху биопсични материали при частична хирургична резекция.</li> <li>■ За хистологично и клинично стадиране на DCIS се препоръчва измерване на туморния обем в mm и определяне на отстояние от хирургични резекционни линии, които трябва да бъдат маркирани.</li> <li>■ При макроскопска/хистологична оценка на материали от хирургична резекция след проведена предоперативна системна терапия се препоръчва подробно описание на клетъчни и тъканни промени (фиброза/некроза), измерване на резидуален туморен обем и оценка на терапевтичния отговор върху основната туморна формация, вкл. метастази в регионални лимфни възли.</li> </ul>
<b>Д</b>	<p>След неоадювантна системна терапия се препоръчва патоморфологична оценка на терапевтичен отговор по една от съществуващите скали, която се цитира.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При предоперативно хистологично изследване на дебелоиглена, инцизиционна или вакумна биопсия, доказваща карцином на гърда, се изисква определяне на хистологичен тип, степен на хистологична диференциация (G), изследване на ER/PgR и HER2.</i></li> </ul>



- Патологът определя адекватността на предоперативните биопсии и при необходимост изисква повторна биопсия/и. Биопсии от различни участъци на туморния обем биха имали важно значение за първичната диагностика и оценка на инвазията.
- Задължително е поставяне на клип на мястото на тумора по време на първична биопсия, когато се планира предоперативна терапия.
- При хирургични резекции макроскопската оценка на предоставен хирургичен материал задължително се измерва по общ обем, размер на туморна формация/карцином, определени в тт.
- Частичната хирургична резекция задължително изисква индивидуално биопсично изследване и описание на всички резекционни линии, които трябва да бъдат маркирани от хирург.
- При лимфна дисекция всички лимфни възли се изследват индивидуално и се определят по брой: без/със метастази, вкл. микрометастази, капсулна/транскапсулна карциномна инвазия, наличие на „пакети” лимфни възли с метастази.
- Хистологичното описание при инвазивен карцином задължително трябва да включва следните характеристики: разпространение и размер на тумор, инвазия в околни нормални структури, наличие на некрози/обем на фиброза (определя се процент), възпалителен и интрадуктален туморен компонент, лимфоцитни инфилтрати в туморния обем или по граничните линии към паренхим и строма, пери-/интраневрална инвазия, туморни емболи в лимфни и венозни съдове.
- При хистологична оценка на преинвазивни, микроинвазивни и инвазивни карциноми с неясна характеристика при оцветяване по Н&Е, както и при смесени и редки класификационни форми се препоръчва панел от имунохистохимични маркери, подпомагащи и определящи диференциалната диагноза.
- Независимо от анатомичния обем на хирургичната резекция (частична или радикална), при хистологична находка само за DCIS задължително трябва да бъде проведено допълнително серийно изследване върху тъканни парафинови блокове за верификация на микроинвазия, вкл. и имунохистохимично доказване на базален миоепителен слой чрез р63, гладкомускулен актин, цитокератин 14, цитокератин 5/6 за диференциална диагноза между атипична епителна хиперплазия и микроинвазивен/минимално инвазивен карцином.





- При клинично суспектни/неясни лезии за карцином на гърда планирането на радикални/частични оперативни интервенции изисква предоперативна патоморфологична (биопсия) диагностика и трябва да бъде обсъждано и определяно от мултидисциплинарен лекарски екип.
- Задължително се изисква предоперативна хистологична диагностика и имунохистохимично изследване на рецепторен статус при обсъждане и избор на клиничен подход за провеждане на неoadювантно лечение – химио-/лъче-/ендокринна/таргетна или интраоперативно лъчелечение.
- Патоморфологично макро-/микроскопско определяне на резекционни линии, дефинирано в биопсияния отговор като „инвазия, близка до резекционна линия” или „негативна”, не отговаря на стандартната оценка. Задължително се изисква измерване на отстоянието в тт според вида на лезията (лобуларен/дуктален инвазивен или *in situ* карцином) и класифициране по pR-0-1-2 TNM-категории.

Таблица 1. Хистологична класификация на първични епителни тумори на гърда, WHO 2012, AJCC 2017<sup>13,14</sup>

**Епителни тумори**

Микроинвазивен карцином

**Инвазивен карцином**

*Инвазивен карцином неспециален тип (NST)*

Плеоморфен карцином

Карцином с остеокластоподобни стромални елементи

Карцином с хориокарцином - подобна структура

Карцином с меланом-подобна структура

*Инвазивен лобуларен карцином*

Класически хистологичен тип

Солиден лобуларен карцином

Алвеоларен лобуларен карцином

Плеоморфен лобуларен карцином

Тубуло-лобуларен карцином

Смесен лобуларен карцином

Тубуларен карцином

Крибриформен карцином

Муцинозен карцином

*Карцином с медуларна характеристика*

Медуларен карцином

Атипичен медуларен карцином

Инвазивен дуктален карцином NST с медуларна характеристика

Карцином с апокринна диференциация

Карцином с клетъчна диференциация тип „пръстен с камък”

Инвазивен микропапиларен карцином

*Метапластичен карцином – неспециален тип (NST)*

Нискостепенен (високодиференциран) аденосквамозен карцином

Фиброматоза-подобен метапластичен карцином

Плоскоклетъчен карцином

Вретеновидноклетъчен карцином

Метапластичен карцином с мезенхимна диференциация: хондроида, костна, източеноклетъчен („вретеновидно-клетъчен“) и др. типове на мезенхимна диференциация

Смесен метапластичен карцином

Миеоцителен карцином

*Папиларен карцином*

Инкапсулиран папиларен карцином с инвазия

Солиден папиларен карцином, инвазивен

**Редки хистологични субтипове**

*Карцином с невроендокринна характеристика*

Невроендокринен тумор – добре диференциран (НЕТ)

Невроендокринен карцином (НЕК), нискодиференциран (дренноклетъчен карцином)

Карцином с невроендокринна диференциация

Секреторен карцином

Инвазивен папиларен карцином

Ацинарноклетъчен карцином

Мукоепидермоиден карцином

Полимофрен карцином

Онкоцителен карцином

Карцином с интрацитоплазмени липиди (*lipid-rich*)

Светлоклетъчен карцином с интрацитоплазмен гликоген (*glycogen-rich*).

Себацеен карцином

**Епителни-миеоцителни тумори**

Аденомиеоцителен карцином с карцином

Аденоиднокителен карцином

**Прекурсорни лезии**

Дуктален карцином *in situ*

*Лобуларна неоплазия*

Лобуларен карцином *in situ*

Класически лобуларен карцином *in situ*

Плеоморфен лобуларен карцином *in situ*

Атипична лобуларна хиперплазия

**Тумор на мамила**

Болест на *Paget* (*in situ* неоплазия)

Таблица 2. Хистологично степенуване на DCIS според ядрен стадий.<sup>13, 13a</sup>

Ядрена характеристика	G1 високо диференциран DCIS	G2 умерено диференциран DCIS	G3 ниско диференциран DCIS
Размер на ядрата	1.5 до 2 пъти по-големи сравнено с размер на еритроцити и/или с ядрата на нормален дуктален епител	междинен	≥ 2.5 по-големи ядра сравнено с размер на еритроцити и/или с ядрата на нормален дуктален епител
Характеристика на ядрения хроматин	Финно диспергиран и дифузен в обема на ядрото	междинен	Везикуларна и неправилна хроматинова характеристика
Наличие на нуклеоли	рядко	единични	Добре видими и множествени
Митози	рядко	чести	Често множествени
Ядрен плеоморфизъм	Монотонен/мономорфен	междинен	Изразен плеоморфизъм

Таблица 3. Хистологична степен на диференциация (G) при инвазивен карцином: полуколичествен метод за оценка (Nottingham Histologic Score).<sup>13, 13a, 14b, 21, 21a</sup>

Хистологична характеристика	Оценка по точки
Тубуларни и жлезни структури в обема на туморната формация	
- преобладаващо над 75%	1
- между 10-75%	2
- минимални или липсващи, под 10% от инвазивния туморен компонент	3
Микроинвазивен компонент – не се стадира	0
Ядрен плеоморфизъм	
- малки правилни ядра, с минимална разлика в размера, ясни клетъчни граници, равномерно дисперсиран ядрен хроматин без видими нуклеоли	1
- умерено нарастване на размера на ядрата и туморните клетки сравнено с нормален епител, везикуларни ядра и видими нуклеоли	2
- подчертана вариация в размера на ядрата, проминентни нуклеоли налични единични големи или бизарни клетъчни форми	3

<p>Митотичен сбор на микроскопско увеличение х40 Оценката се извършва според митотичен сбор <math>\leq 4</math> и <math>\geq 28</math> митози микроскопски определени върху полета с обем между 0.40 до 0.69 mm<sup>2</sup> по индивидуална схема<sup>13</sup></p> <p>- <math>\leq 3</math> митози за mm<sup>2</sup></p> <p>- 4-7 митози за mm<sup>2</sup></p> <p>- <math>\geq 8</math> митози за mm<sup>2</sup></p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p><b>Определяне на степен на диференциация (G) според общия сбор</b></p> <p>G1 – високодиференциран 3-5 точки</p> <p>G2 – умеренодиференциран 6-7 точки</p> <p>G3 – нискодиференциран 8-9 точки</p>	

Таблица 4. Основни диференциалнодиагностични имунохистохимични маркери.

<p>Кератини с високо молекулно тегло (HMW Ck): Ck 14, Ck 5/6, 34<math>\beta</math>E12, Ck AE1-AE3</p> <p>Нискомолекулни цитокератини (LMW Ck)</p> <p>Епителиален мембранен антиген (EMA)</p> <p>Р-кадхерин, Е-кадхерин</p> <p>Колаген IV</p> <p>Гладкомускулен актин</p> <p>Р63</p>
---

Таблица 5. Имунохистохимична верификация за диференциална диагноза при карциноми с дуктален, лобуларен произход и смесени варианти.

	Cks, Ck7, EMA	Е-кадхерин
Дуктални карциноми	+	+
Лобуларни карциноми/лобуларна неоплазия	+	-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v8–v30.
2. Pisano ED, et al. Fine-needle aspiration biopsy of non-palpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology* 2001; 219: 785-792
- 2a. Cardoso A, Costa E, Senkus E et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2016; 28: 16–33
- 2b. Lee AHS, Carder P, Cooke J et al. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. The Royal College of Pathologists, UK, 2017, v9.
3. Oyama T, et al. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer* 2004; 11: 339-342
4. Rakha EA, et al. Screen-detected breast lesions with malignant needle core biopsy diagnoses and no malignancy identified in subsequent surgical excision specimens (potential false-positive diagnosis). *Eur J Cancer* 2009; 45: 1162-1167
5. White RR, et al. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001; 233: 769-777

6. Monticciolo DL. Histologic grading at breast core needle biopsy comparison with results from the excised breast specimen. *Breast J* 2005; 11: 9-14
7. Amedos M, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER) progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol* 2009; 20: 1948-1952
8. Cendan JC, et al. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 194-198
9. Madsen EVE, et al. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer does not impair the probability to detect lymph node metastases. *Virchows Arch* 2012; 460: 69-76
10. Balch GC, et al. Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy. *Am Surg* 2005; 71: 22-27
11. Wapnir IL, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (6): 478-488
12. Morrow M, Katz SJ. Margins in ductal carcinoma in situ: Is bigger really better? *JNCI J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (7): 494-495
13. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Eds). WHO Classification of Tumors of the Breast. IARC: Lyon, 2012
- 13a. Fitzgibbons PL, Bose Sh, Chen Y-Y et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. CAP, 2018; v. 4.1.0.0
14. Nortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast in AJCC cancer staging manual, 8<sup>th</sup> ed., 2017; pp. 589-628.
- 14a. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. Breast tumors in TNM classification of malignant tumours. UICC, 8<sup>th</sup> ed. 2017; pp. 151-160
- 14b. Fitzgibbons PL, Bose Sh, Chen Y-Y, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. CAP, 2018; v. 4.1.0.0
15. The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 1997; 80: 1796-1802
16. Gilleard O, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *J Surg Oncol* 2008; 6: 61 doi: 10.1186/1477-7819
17. Bane A. Ductal carcinoma *in situ*: What the pathologist needs to know and why. *Int J Breast Cancer* 2013; Article ID 914053, 7 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/914053>
- 17a. Ellis IO, Carder P, S Hales S, et al. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens in incorporating the dataet for histological reporting of breast cancer. The Royal College of Pathologists, UK, 2016.
18. Rosen PP. Rosens's breast pathology, 3th ed., 2008
19. Prasad ML, et al. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathological profil of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 422-428
20. Patley DJ, Scarff RW. The position of histology in the prognosis of the carcinoma of the breast. *Lancet* 1928; 1: 801-804
21. Elston WC, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term followup. *Histopathology* 1991; 19: 403-4010
- 21a. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer . A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377
22. Orvieto E, et al. Clinicopathologic characteristic of invasive lobula carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008; 113: 1511-1520
23. Chen AM, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer centre expirience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303-2312

24. Fisher ER, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002; 95: 681-695
25. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration. *Ann Oncol* 2015; 1-12
26. Rubio IT, Marco V. The importance of surgical margins in conservative surgery for breast cancer. *Cir Esp* 2006; 79: 3-9
27. Fisher B, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1233-1241
28. Smitt MC, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259-267
29. Freedman G, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1005-1015
30. Recht A, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-1361
31. Lupe K, et al. Subsets of women with close or positive margins after breast-conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; April 20
32. Groot G, et al. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow ( $\leq 2$  mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol* 2011; 103: 212-216
33. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002; 184: 383-393
34. Kunos C, et al. Breast conservation surgery achieving  $\geq 2$  mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 2006; 12: 28-36
35. Vargas C, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1514-1521
36. Vicini FA, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 296-306
37. Zavagno G, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer* 2008; 112: 1923-1931
38. Houssami N, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast conserving surgery. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219-3232
39. Dunne C, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1615-1620
40. Wang SY, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 507-516
41. Kurniawan ED, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2542-2549
42. Cabioglu N, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1458-1471
43. Dillon MF, et al. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 333-339
44. Yildirim E. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 258-263
45. Kennecke H, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 2008; 112: 1437-1444

46. Emmadi R, Wiley E. Evaluation of resection margins in breast conservation therapy: The pathology perspective – past, present, and future. *Intern J Surg Oncol* 2012; Article ID 180259, 9 pages
47. Wapnir IL, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl CancerInst* 2011; 103: 478-488
48. Morrow M, Van Zee KJ, Lawrence J, Solin LJ, 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. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3801-3810
49. Silverstein MJ, Lagios MD, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340 (19): 1455-1461
50. Rudloff U, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3762-3769

### 2.2.3. Принципи за тестване на HER2, стероидни хормонални рецептори и Ki-67 върху биопсични материали

*Иван Иванов, Савелина Поповска, Светлана Христова*

Според съвременните клиникопатоморфологични изисквания и стандарти за диагностика, определяне прогноза и избор на терапевтичен подход при карцином на гърда (КГ) от първостепенно значение е оценка на туморния рецепторен статус, включващ ER/PgR/HER2 и Ki-67-индекс.

**Човешки епидермален растежен фактор.** Представен е от група трансмембранни тирозин-киназни рецептори (HER1 (EGFR), HER2, HER3 и HER4), регулатори на клетъчния растеж. Димеризацията на рецепторите е важен момент в тяхната активация, като последната може да се наблюдава както между еднакви, така и между различни представители от групата на HER. Свърхекспресията на HER2 и димеризацията между HER2- и HER3-рецепторите се смятат за важен фактор за туморогенеза при КГ.<sup>1</sup> Установено е, че свърхекспресия на HER2-протеин е свързана с амплификация на кодиращия го ген (ERBB2), локализиран в 17 хромозома. Свърхекспресия и генна амплификация се наблюдава при 15-25% от КГ.<sup>2,3</sup> HER2-позитивният статус е свързан с висока степен на малигненост, наличие на метастази в лимфни възли и е неблагоприятен прогностичен фактор и добър предиктивен фактор за отговор към таргетна терапия.<sup>3,4</sup> Съгласно препоръките на ASCO/CAP от 2013 г. HER2-статусът се оценява при всички случаи на първичен или рецидивирал инвазивен КГ посредством имунохистохимичен (ИХХ) и/или *in situ* хибридизационен (ISH) метод.<sup>5</sup>

При КГ се наблюдава хетерогенитет в експресията на HER2. Той може да бъде обусловен както от биологични особености на тумора, така и от фактори, свързани с

тъканната обработка и с ИХХ-оцветяване. По литературни данни хетерогенитетът варира в широки граници (от 1% до 50%).<sup>6</sup> Съществуват препоръки, насочващи към отделно отчитане и документиране на HER2 в морфологично различни части на даден тумор.<sup>6</sup> Промяната на HER2-статуса между първичните карциноми и техните далечни метастази може да е в основата на разминавания при отчитането му.<sup>6</sup> Същевременно, наличието на хетерогенитет в HER2-експресията създава предизвикателства при използване на малки материали. При съпоставяне на HER2-статуса върху резектати и дебелоиглени биопсии е установена значителна към умерена конкордантност ( $k = 0.61$ ; 95% CI: 0.38-0.84).<sup>7</sup> Съществуват литературни данни в подкрепа на използване на дебелоиглени биопсии за оценка на предиктивни и прогностични ИХХ-маркери (в това число HER2) при КГ; авторите препоръчват ретестване върху материал от резектат в случаи на „неадекватен“ или негативен ИХХ-резултат върху материал от дебелоиглена биопсия.<sup>8</sup> Според промените на препоръките на ASCO/CAP 2018 не е необходимо ретестване на HER2-статуса върху резектат при всички случаи на негативен резултат (HER2 0 и 1+), отчетен върху дебелоиглена биопсия. От значение за вземането на решение за ретестване са корелацията със степен на диференциация, количество инвазивна туморна компонента, наличие на високостепенна компонента в резектата и хистотип на инвазивния тумор.<sup>9</sup>

**Аналитични техники.** Първа съществена стъпка в тестването на HER2-статуса е тъканната обработка. Изискванията към обработката на тъканите за изследване на HER2-статус включват: навременно поставяне на материала във фиксатор (време на студена исехмия) – по-малко от един час; време за фиксиране (минимум 6 и максимум 72 часа) в 10% неутрален буферирани формалин, с достатъчен обем (оптимално 10 пъти по-голям от обема на тъканта); осигуряване на равномерно проникване на формалин



в тъканите.<sup>5</sup> При използване на EDTA за декалцинация на костни материали, съдържащи метастази от КГ, е приемлива употреба както на ИХХ-, така и на ISH-тестове, като използването на EDTA позволява последващо прилагане на ISH-метод.<sup>3</sup> В практиката основният диагностичен алгоритъм на работа е този, при който първоначално се използва ИХХ-метод. В случаите с двусмислен резултат (2+) HER2 статусът се изследва допълнително с метода на ISH. При ИХХ-изследване се препоръчва използване на валидирани тестове/първични антитела.<sup>5</sup> При интерпретацията на ИХХ-резултати се оценява моделът на оцветяване на клетъчната туморна мембрана (пълно, частично, липсващо) и интензитетът – слабо, умерено и силно.<sup>9</sup> Актуализираните към 2018 г. критерии за оценка на HER2-статус и интерпретацията на имунооцветяването са представени на Табл. 1.

Флуоресцентната *in situ* хибридизация (FISH) е приемана за “златен” стандарт при тестването на HER2-статус.<sup>10</sup> През последното десетилетие в практиката намират място алтернативни методи; при тях отчитането на реакцията става на светло поле. Такива методи са хромогенната *in situ* хибридизация (CISH), сребро-базираната *in situ* хибридизация (SISH) и двуцветната *in situ* хибридизация (BDISH – *bright-field in dual situ hybridization*). Установени са високи нива на конкордантност между CISH- и FISH-метод, както и между CISH- и ИХХ-метод.<sup>11</sup> По литературни данни, съвпадаемостта между резултатите между FISH и SISH (конкордантност 98% ), както и между FISH и CISH (конкордантност 75% ) метода, е отлична.<sup>10</sup> Като надеждна алтернатива на FISH-теста се препоръчват SISH и/или CISH, които са приложими както при дебелоиглени биопсии, така и при хирургични резектати от гърда.<sup>13</sup> Актуализираните към 2018 г. препоръки на ASCO/CAP за оценка на HER2-статуса при КГ не изключват използване на едноцветна *in situ* хибридизация, но препоръчват използването на двуцветна.<sup>9</sup> По-

настоящем съществуват различни препоръки за отчитане и интерпретация на резултати от ISH-изследване на HER2-статус при КГ: на Европейската лекарствена агенция (EMA), на Американската асоциация по клинична онкология (ASCO/CAP) и Дружеството на американските патолози (CAP) (в нейния актуализиран вид от 2018 г.) (виж Табл. 2) и на производители на съответни диагностични китове.<sup>5, 9, 14-18</sup> В рутинната практика се срещат случаи, които могат да предизвикат сериозни затруднения при определяне на HER2-статус с ISH. Такива са казуси за хетерогенност на тумора, загуба на сигнали от хромозома 17 и коамплификация на HER2 и CEP17, водеща до двусмислен имунохистохимичен резултат (HER2 2+).<sup>12</sup> В практиката може да се наблюдава както едновременна амплификация на CEP17- и HER2-ген, така и перичентромерна амплификация само на CEP17. Полизомия 17 (наличие на допълнителна хромозома 17) е относително рядко. Известно е, че сама по себе си амплификацията на CEP17 няма предиктивна стойност за анти HER2-терапия.<sup>19</sup>

За разлика от инвазивните карциноми, ролята на HER2-статусът при дуктален карцином *in situ* (DCIS) на гърда не е добре изяснена. Данни от системен обзор, посветен на биомаркери при дуктален карцином на гърда, показват, че позитивният HER2-статус при над две трети от разгледаните проучвания на DCIS не е свързан значимо с риск от рецидив; останалата една трета от разгледаните от обзора проучвания демонстрират повишен риск от локални рецидиви.<sup>20</sup> Данни от популационно-базирано кохортно проучване показват, че позитивния HER2-статус при първични КГ е свързан с по-нисък риск от (последващо) развитие на инвазивен карцином.<sup>21</sup> Позитивен HER2-статус се наблюдава при близо половината случаи на микроинвазивен КГ. Тези пациенти имат по-добра прогноза спрямо HER2-позитивен инвазивен карцином с размери 1-10 mm.<sup>22</sup>

**Естроген (ER)/прогестерон (PgR)-рецепторен туморен статус.** Клетъчните ядрени естрогенови рецептори (ER) са транскрипционни фактори, регулиращи генната експресия и по този начин косвено – клетъчното делене. При нормално развитие и функция на гърдата те действат координирано и съвместно с други транскрипционни фактори, в това число – с прогестероновите рецептори.<sup>24</sup> Известно е, че естрогеновите и прогестероновите рецептори могат да активират Src/Erk-сигналния път както поотделно, така и при тяхното взаимодействие.<sup>25,26</sup> В регулацията на транскрипцията участват два ядрени естрогенови рецептора – ER $\alpha$  и ER $\beta$ , които могат да формират хомо- и хетеродимери.<sup>27</sup> Ролята на ER $\beta$  е противоречива; по литературни данни е свързан предимно с антипролиферативен, тумор-супресорен и проапоптоичен ефект, но въпреки това, може да се възприема и като онкоген. При андроген-рецептор (AR) позитивен КГ се допуска и възможност за взаимодействия на сигналните пътища с тези на ER $\beta$ .<sup>28</sup> Обобщени данни показват, че статусът на ER $\beta$  е прогностичен фактор, свързан с обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ), като прогностичната му роля е по-голяма при пациентите с ER $\alpha$ -негативен КГ.<sup>29</sup> Освен това, статусът на ER $\beta$  предсказва отговор към антихормонална терапия.<sup>30</sup> Със значителна роля в съвременната онкология е ER $\alpha$ : при инвазивен КГ нивата на ER $\alpha$ -експресия са свързани с по-добра ОП период без болест (ПББ), петгодишна преживяемост и отговор към ендокринна терапия.<sup>31,32</sup> Известно е, че PgR-експресия е прогностична спрямо ОП и ПББ, независимо от стойностите за ER $\alpha$ .<sup>31</sup> Туморната клетъчна рецепторна позитивност за ER $\alpha$  и PgR имат значение на предиктивен фактор за отговор към ендокринна терапия и следва да се оценяват при всички пациенти с инвазивен и дуктален *in situ* КГ.<sup>33</sup>

**Андрогенен рецептор (AR).** Той играе роля на транскрипционен фактор, регулиращ генната експресия. Ролята му в канцерогенезата на гърда не е напълно изяснена. Про-

гностичното значение на AR-позитивност също е противоречиво. Съгласно обобщени данни от *Rampurwala M, et al.*, в литературата съществува противоречие относно прогнозата, с която е свързана експресията на AR при тройнонегативен КГ (ТНKG).<sup>34</sup> Редица проучвания показват обещаващи резултати при приложение на антиандрогенова терапия. Използване на *abiraterone acetate + prednisone* е от полза при част от AR-позитивни ТНKG.<sup>35</sup> Антиандрогенова терапия при AR-позитивен ТНKG с *enzalutamide* показва добра поносимост и терапевтичен ефект.<sup>36</sup> Използването на антиандрогенова терапия с *bicalutamide* при ТНKG, експресиращ AR, е свързана с подобряване на ОП и ПББ.<sup>37</sup>

**Аналитични техники.** Оценката на рецепторния статус при КГ се извършва рутинно посредством ИХХ-метод.<sup>31</sup> Сред факторите, влияещи върху точността и повтаряемостта на резултатите при изследването на ER $\alpha$ , са тъканна фиксация (вид на фиксатор, време за фиксация, обем на фиксатор), избор на първично анти тяло и на прагова позитивност (интензитет на позитивност и процент на позитивни клетки).<sup>38</sup> За последващо изследване на хормонален рецепторен статус се препоръчва биопсичните материали да бъдат оформени в тъканни блокове с размер 1 cm и фиксирани в достатъчен обем 10% неутрален буферизиран формалин за период между 6 и 72 часа. Времето на студена исхемия трябва да бъде сведено до минимум (< 1 час). Не се препоръчва продължително съхраняване на неочветени препарати (> 6 седмици) преди ИХХ-изследване. Използване на киселинни декалциниращи разтвори може да компроментира резултатите.<sup>31,39</sup> За нуждите на клиничната практика се използват различни валидирани първични анти тяла за ER $\alpha$  (клонове: 6F11; 1D5, SP1) и за PgR (клонове: 1294; 312).<sup>31</sup> Съществуват препоръки за валидиране и периодичен контрол на тестовите за ER $\alpha$  и PgR: извършва се изследване на определен минимален брой проби с известен

негативен и позитивен резултат, определени с друг валидиран метод в същата или в друга (референтна) лаборатория. За FDA-одобрен кит се препоръчва използване на 20 позитивни плюс 20 негативни, а за лабораторно създаден тест – 40 позитивни плюс 40 негативни случаи; целта е да се постигне съгласуваност при резултатите за позитивни и негативни проби в 95% от случаите.<sup>40</sup> Уместно е използване на контролни препарати, както и отчитане на позитивност за стероидни рецептори в нормални структури. При оптимално имунооцветяване ядрата на луминалните клетки трябва да показват целия спектър на позитивност (липсваща, слаба, умерена, интензивна).<sup>31</sup> Съгласно препоръките на ASCO/CAP случаи на КГ, при които се наблюдава наличие на  $\geq 1\%$  имунореактивност за ER $\alpha$  и PgR в ядрата на туморните клетки, се приемат за позитивни. За негативни се приемат тези, при които се наблюдава  $< 1\%$  имунореактивност за ER $\alpha$  и PgR в ядрата на туморните клетки, в контекста на позитивна външна контрола (нормални мамарни епителни структури). Препоръчва се изследването на външна контрола (например, препарат от маточна шийка). При липса на имунопозитивност във вътрешната (и/или външната) контрола изследването се приема за неинтерпретируемо. Препоръките включват също провеждане на дейности по осигуряване на качеството и качествен контрол (вътрешен и външен). Резултатът от изследването трябва да включва средна степен на интензитет на оцветяване и дял на ядрата със съответен интензитет (могат да се използват различни точкови системи: Allred score, Quick score и H score).<sup>31</sup> Широко приложение в съвременната практика намира точкова система за оценяване, при която се отчитат интензитет на позитивност и процент на позитивни клетки; общата оценка, получена от сбора на точките за интензитет и процент на позитивни ядра, се нарича Allred score. Подробности за точковата система са представени на Табл. 4. Наличието на цитоплазмено оцветяване за ER $\alpha$  се среща в около 3% от случаите; може

да се дължи на проблеми с методиката или на особеност на тумора; понастоящем не се възприема за клинично значимо.<sup>42</sup> Позитивността за ER $\beta$  се отчита по същия начин, както и позитивността при ER $\alpha$  и PgR, като е приложим Allred score.<sup>43</sup> Като позитивен AR-статус се приема наличие на ядрено оцветяване в  $\geq 10\%$  от туморните клетки.<sup>35, 36, 37</sup>

Вътретуморната хетерогенност на експресия на ER $\alpha$  и PgR при КГ варира за ER $\alpha$  между 0.5% и 10%, а за PgR – между 7% и 20%.<sup>44</sup> Проучвания демонстрират, че въпреки вътретуморната хетерогенност, дебелоиглените биопсии са подходящи за изследване на стероиден рецепторен статус и съществува добра съгласуваност с резултати от резектати (за ER  $k = 0.89$ ; 95% CI: 0.65-1.0 и за PgR –  $k = 0.70$ ; 95% CI: 0.46-0.93 ).<sup>7, 8, 45</sup> Установено е, че негативен ER $\alpha$ -статус при DCIS е свързан с повишен риск от локален рецидив. При DCIS позитивният ER-статус има значим, макар и слабо изразен предсказващ ефект; прилагане на *tamoxifen* срещу плацебо намалява риска от развитие на ипсилатерален инвазивен карцином, без да влияе на риска от рецидив от DCIS, като и редуцира риска от развитие на карцином в контралатерална гърда. Обобщени данни показват, че по-малко от 1/6 от анализиранияте проучвания демонстрират значима връзка между PgR-експресия и риск от локален рецидив при DCIS.<sup>20</sup> Като позитивен резултат за ER $\alpha$  и PgR при *in situ* КГ се приемат случаи с наличие на позитивност в  $\geq 1\%$  от ядрата на туморните клетки.<sup>46</sup> Не е установена значима връзка между ER $\alpha$ -статус и възникване на рецидиви при минимално инвазивни КГ.<sup>47</sup> Редица проучвания демонстрират възможност за възникване на промени в хормоналния рецепторен статус и в HER2-статуса при КГ след неоадювантна терапия, затова авторите препоръчват ретестване на статуса на ER $\alpha$ , PgR и HER2 върху остатъчния тумор.<sup>48-51</sup> Някои автори демонстрират връзка между описаните промени и намалена ОП.<sup>48</sup>

**Пролиферативен статус (Ki-67).** Протеинът Ki-67 се кодира от ген, разположен в дългото рамо на 10-а хромозома.<sup>52</sup> Съгласно *Cuylen S, et al.* разположението на Ki-67-белтъка е предимно върху хромозомната повърхност на делящи се клетки от профаза до телофаза. Допуска се, че Ki-67 допринася хромозомите да останат разпръснати в цитоплазмата по време на митотичното делене, като по този начин се избягва възникването на дефекти, свързани с тяхното слепване.<sup>53</sup> Най-често използваният в практиката метод за оценка на Ki-67 е ИХХ.<sup>54</sup> Антитялото клон М1В1 (Ki-67-маркер) позитивира антигена (Ki-67-протеин) в ядрата на пролифериращи клетки с различна степен на интензитет и не се открива в ядра на митотично неактивни.<sup>55</sup> По тази причина ИХХ-изследване на Ki-67 намира приложение при оценка на фракция на пролифериращи клетки при някои тумори. Като цяло обаче, този метод е труден за стандартизация.<sup>54</sup> При КГ Ki-67 притежава прогностична и предиктивна роля, но отчитането му върху хистологични препарати е свързано с известен субективизъм (при избор на поле, както и при самото отчитане).<sup>56</sup> Според *Luporsi E, et al.* Ki-67-индексът е независим прогностичен маркер по отношение на ПББ и предиктивен за непосредствен пълен патологичен отговор (pCR) при неoadювантна терапия.<sup>57</sup> На свой ред *Inwald EC, et al.* демонстрират, че Ki-67 е независим прогностичен фактор за преживяемост без метастази и ОП.<sup>54</sup>

**Аналитични техники.** Към настоящия момент не е установен общоприет подход за отчитането на Ki-67 върху рутинни хистологични материали, гарантиращ оптимални нива на повторяемост на резултатите. Дискутират се различни подходи за отчитане, включващи оценка на целия материал, на зони с най-висока активност, консенсусно отчитане, използване на специализиран софтуер. Установено е, че оптимизирането на тъканната обработка и отчитане на Ki-67 посредством светлинен микроскоп върху

целия препарат подобрява повторяемостта между различни отчитачи.<sup>58</sup> По правило Ki-67 може да бъде отчетен върху тъкани от ексцизионни биопсии (резектати) и де-белоиглени биопсии. Използването на тъканни микрочипове (микроареи) може да се прилага за изследователски цели. Тъканната обработка, предшестваща ИХХ-изследване, не се отличава съществено от тази при изследването на стероидни рецептори и HER2 – фиксация в 10% неутрален буферизиран формалин за период от 8-72 часа, кратък период на студена исхемия < 80 минути; имунооцветяването на изготвените препарати следва да се извършва в рамките на 14 дни от тяхното изготвяне.<sup>59</sup> Едно от най-често използваните в практиката валидирани първични антители е М1В-1.<sup>60</sup> Освен използването на валидирани първични антители е уместна употреба на позитивни и негативни контроли; следва да се обръща внимание и на позитивност в ядра на нормални клетки и при митотични фигури.<sup>59</sup> В практиката съществуват разногласия за начина на отчитане на Ki-67 (конкретния подход) и интерпретацията на маркера (праговите стойности, при които да се възприема като позитивен). Ki-67-индексът представлява относителен дял на туморни клетки, показващи ядрена имунопозитивност с различен интензитет (слаба 1+, умерена 2+ и силна 3+), определен като процент от всички оценени туморни клетки от инвазивния компонент. Може да бъде определен след първоначален оглед на целия препарат и идентифициране на зони с най-голям брой позитивни ядра (т.нар. горещи зони); друга възможност е да се определи върху целия препарат, като се избягват зони с най-висока и най-ниска пролиферативна активност. Обичайно процентът на позитивност се отчита в обем между 500 до 2000 клетки.<sup>59-61</sup> Международно мултицентрично проучване за аналитично валидиране на стандартизиран протокол за отчитане на Ki-67 сравнява три подхода за оценка на пролиферативния индекс – отчитане в зона на най-висока позитивност (hot-spot), глобално (върху

целия материал) и глобално коригирано (global weighted). Оптимална повтаряемост при отчитането на Ki-67 върху тъканни цилиндри е постигната при оценка върху целия материал (глобален метод). При глобално отчитане първоначално се взема под внимание позитивността на инвазивния тумор – високи, средни, ниски или пренебрежими нива; след това се изброяват по 100 клетки от всяко поле (до 4 полета на голямо увеличение според хетерогенитета на позитивност); броенето става по т.нар. „машинописен модел“. Този метод на отчитане се приема като обещаващ, но не е препоръчван за прилагане в рутинната практика.<sup>62</sup> Вторият основен проблем при отчитане е, че към момента няма единодушно приета прагова стойност за интерпретация на Ki-67. Влиятелната се откриват различни предложения, вариращи между 15% и 30% (15% при *Inwald EC, et al.*<sup>61</sup>, 20% при *Rossi L, et al.*<sup>60</sup>, 25% при *Duffy MJ, et al.*<sup>63</sup> и 30% при *Fasching PA, et al.*<sup>64</sup> *Duffy MJ, et al.* препоръчват прагови стойности от 10%, определящи пролиферативния индекс Ki-67 при КГ като нисък, и съотв. 25%, като висок.<sup>63</sup> Стойностите между нисък и висок оформят „сива зона“, в която дадената цифрова стойност не се свързва с конкретна прогноза. Оценяването на Ki-67 при КГ, извършено върху тъканни микрочипове, изисква промяна в праговите стойности спрямо отчитане на стандартен хистологичен препарат. При отчитане на Ki-67 върху тъканни микрочипове (микроареи) *Muftah AA, et al.* предлагат използване на прагова стойност  $\geq 20\%$  (за висока пролиферативна активност), при която се постига оптимална прогностична корелация.<sup>65</sup> По отношение на неoadювантна системна терапия е установено, че тя е с по-висока ефективност при тумори с позитивност в 20% и повече в ядрата на туморните клетки. При тази прагова стойност е възможно отдиферинциране на пациенти, при които може да се очаква pCR, от тези, при които се очаква пълна липса на отговор. В същото време пациенти със стойност под 30% се характеризират с по-добра ОП.<sup>66</sup>

Понижаването на Ki-67-индекса след терапия има различна роля при различни молекулни субтипове на КГ; при луминални карциноми стойността на Ki-67, предсказваща намаляване на туморния размер след терапия, е 25.5%. При HER2-обогатения и тройно негативния субтип, при което има следтерапевтична редукция на туморния размер, но Ki-67-индексът е висок, се препоръчва агресивна адювантна терапия.<sup>67</sup> Според системен обзор на *Lari SA, et al.* при две трети от анализиранияте проучвания експресията на Ki-67 ( $> 10\%$  позитивни ядра) при DCIS е независим прогностичен фактор (или в комбинация с други фактори – негативност за ER и позитивност за p16 и COX-2) за възникване на локални рецидиви. Оценен самостоятелно, Ki-67 не е прогностичен фактор за възникване на инвазивен карцином.<sup>20</sup>

**Биологични (вътрешни молекулярни) подтипове.** Клиникопатологичните критерии за дефиниране на биологични подтипове са в процес на проучване и дефиниране. Настоящите стандарти изискват паралелно ИХХ-изследване на ERa/PgR, HER2 и Ki-67, като маркери за определяне на подтипове на КГ, свързани с избор на последваща терапия. Използвайки ИХХ-сурогатен метод, субтиповете могат да бъдат приблизително определени и карциномите се класифицират като *луминални*, *HER2-позитивни* и *базалоидни*, т.е. с базалноклетъчен фенотип (виж Табл. 5). По правило PgR-експресия в комбинация с пролиферативен маркер Ki-67 стратифицира ER-позитивните тумори на ниско- и високорискови; за последните е уместно приложение и на химиотерпия. Дефиницията на *луминален В* тумор се постига с употреба на т.нар. високорискови критерии: намалена или липсваща PgR-експресия или повишена пролиферация, което осигурява значимо разделяне на ER-позитивните карциноми на *луминален А* и *В* тип.<sup>68-71</sup> Определените ИХХ-сурогатни типове не винаги съответстват на определените с експресионен аррей анализ.<sup>69</sup> Така нареченият тип, сходен с нормална гърда (ER-пози-

тивен, PgR-позитивен и HER2-негативен, нисък Ki-67), не е широко възприет, като се допуска, че е погрешно идентифициран вследствие на контаминация на проби с нормални мамарни клетки. В последните години се говори и за четворно негативни тумори (ER-, PgR-, HER2- и AR-негативни), но клиничното им значение все още е обект на проучване.<sup>69</sup> Базалоидните карциноми се определят на базата на експресията на т.нар.

базални цитокератини (СК): високомолекулен СК, СК5, СК5/6, СК14 и СК17; те често се доказват при ТНКТ.<sup>72-74</sup> Рутинното ИХХ-изследване на тези СК е в процес на проучване за определяне на значението им в терапевтичния подход.<sup>72</sup> Въпреки това, базалоидните и тройно негативните карциноми не са идентични категории.<sup>70</sup>

<b>A</b>	При първичен и рецидивирал инвазивен карцином на гърда се препоръчва изследване на стероидни хормонални рецептори (ERα /PgR) и HER2 като елемент от групирането по прогностичен TNM-8 стадий.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За определяне на параметри на хормоналните рецептори и HER2 се препоръчва използване на стандартизирани методи за <i>in vitro</i> диагностика – самостоятелни или комбинирани (имунохистохимия и FISH/CISH/SISH).</li> <li>■ Препоръчва се за позитивен HER2 статус да се приема имунохистохимична реакция 3+ или позитивна <i>in situ</i> хибридизационна находка, при липса на хистопатологичната характеристика на тумора, предполагаща негативен HER2-статус.</li> <li>■ При неясен/двусмислен резултат се препоръчва използване на друг метод за определяне на HER2-статус или на друго блокче от тумора.</li> <li>■ При инвазивен карцином на гърда с имунохистохимична оценка за HER2 2+ се препоръчва задължително контролно изследване чрез <i>in situ</i> хибридизационен метод (FISH/CISH/SISH).</li> <li>■ За негативен HER2-статус се приема имунохистохимична оценка 0/1+ или липса на амплификация за <i>HER2</i>-гена (<i>in situ</i> хибридизационна находка) и при липса на хистопатологичната характеристика на тумора, предполагаща позитивен HER2-статус.</li> <li>■ Случаи, при които не може да се постигне резултат, позволяващ интерпретация, се приемат за неинтерпретируеми; посочват се потенциалните причини и се препоръчва изследване на друго парафиново блокче от тумора или на приложение на друга платформа.</li> <li>■ Като критерий за позитивен резултат при ER и PgR се препоръчва налично ядрено оцветяване в <math>\geq 1\%</math> от инвазивния туморен компонент, независимо от интензивността на реакцията.</li> </ul>

**В**

- За оценка на ER- и PgR-статус се препоръчва използването на Allred сбор.
- При инвазивен карцином на гърда се препоръчва определяне на пролиферативна активност чрез Ki-67 (MIB1). Препоръчително е интерпретацията на резултата да се базира на актуални приети прагови стойности, предложени от Европейската група по туморни маркери: Ki-67 < 10% (нисък пролиферативен индекс) и Ki-67 > 25% (висок пролиферативен индекс).
- Ki-67 и PgR се препоръчват като маркери за разграничаване на *луминален А* от *луминален В* подтипове карцином на гърда.
- За фиксиране, извършване на качествено имунохистохимично определяне на пролиферативен маркер се препоръчват указанията на Работна група за карцином на гърда (BCWG, 2011).
- За практични цели се препоръчва клиникопатологично субтипизиране на инвазивен карцином на гърда въз основа на хормонални рецептори, HER-2 и Ki-67 (*луминален А, луминален В, HER2 позитивен нелуминален и тройно негативен карцином*).
- Препоръчва се изследване на статуса на ER и PgR при дуктален *in situ* карциноми на гърда.
- Като прагова стойност за позитивност на ER и PgR при дуктален *in situ* карциноми на гърда се препоръчва наличие на позитивност в  $\geq 1\%$  от ядрата на туморните клетки.

**С**

При рецидивирала или метастатична болест се препоръчва повторно изследване на материал за рецепторен статус.

Препоръка на Работна група по разработване на ръководство към Инициатива на Европейска комисия за карцином на гърда, 2018:

- 1) Предлага се при жени с инвазивен карцином на гърда провеждане на адювантна ендокринна терапия, когато 1% или повече от туморните клетки са естроген-рецептор позитивни, вместо 10% от тях (условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата).
- 2) Предлага се при жени с инвазивен карцином на гърда провеждане на адювантна ендокринна терапия, когато 1% или повече от туморните клетки са прогестерон-рецептор позитивни, вместо 10% от тях (условна препоръка, много ниска сигурност на доказателствата).



- *За оптимизиране на патологичното тестване за стероидни рецептори и HER2 се изисква индивидуално лабораторно стандартизиране и постоянен контрол на всички стъпки от преданалитичната фаза на имуноморфологичните и хибридизационни изследвания: съвременна фиксация на биопсияния материал в 10% неутрален буфериран формалин, импрегнация в парафин с точка на топене 58-60° C.*
- *При резекционни материали обемът на тъканните късчета не трябва да е под 2 cm<sup>3</sup>; трябва да се включват налични перитуморни нормални структури, които имат роля на вътрешна контрола; при големи по обем туморни формации се препоръчва изследване върху повече от едно парафиново блокче.*
- *Не се препоръчва тестване върху предварително замразявани тъканни срезове (геффрир).*
- *Изисква се постоянен вътрешен и външен контрол на използваните имуноморфологични техники и оценка на реакцията.*
- *Необходимо е отбелязване в документацията и стриктно спазване на времето до и на фиксация на материалите.*
- *При дуктален карцином in situ не се изисква рутинно HER2-експресия.*
- *При липса на имунохистохимична реакция във вътрешна тъканна контрола ER/PgR-негативни карциноми не се оценяват. При наличие на позитивно оцветяване за HER2 на нормални структури в гърда (с изключение на зони с апокринна метаплазия) реакцията не се интерпретира.*
- *Препоръчително е отразяване в медицинската документация на наличие на цитоплазмено оцветяване за ERα.*
- *Ако < 10% от туморните клетки показват имунохистохимична реакция за HER2 (3+), се препоръчва изследване на допълнителни блокчета от същия тумор.*
- *При микроинвазивни карциноми с изчерпване на материала от инвазивната компонента се препоръчва изследване на ERα/PgR и HER2 в in situ компонент, като заместител на инвазивната.*
- *За определяне на HER2-статус на костна метастаза се препоръчва метод на in situ хибридизация и използване на декалциниращи разтвори, подходящи за молекулярни изследвания.*
- *При необходимост от допълнително уточняване на HER2 статус след проведена ISH се препоръчва успоредно използване на двата метода (имунохистохимичен и in situ хибридизационен) върху един и същ материал (актуализация на ASCO-CAP 2018).*
- *Някои редки варианти на карцином (напр. микропапиларен) показват имунохистохимично оцветяване, което е интензивно или умерено, но непълно (базолатерално или латерално) и трябва да бъдат изследвани за HER2-амплификация (актуализация на ASCO-CAP 2018).*
- *За експериментални изследвания се допуска изследването на ERβ и AR, но не се препоръчват за рутинно тестване при карцином на гърда.*



Таблица 1. Оценка и интерпретация на IХХ-резултати при изследване на HER2-статус при КГ.<sup>9</sup>

HER2-оценка	Интензитет на оцветяване (преценена на ниско увеличение 20x)	Каква част от клетъчната мембрана обхваща	% на позитивни клетки	Интерпретация Клиничен смисъл
HER2 0	липсва оцветяване	-	-	Негативен резултат
	слабо, едва доловимо	непълно мембранно оцветяване	≤ 10% от туморните клетки	
HER2 1+	слабо, едва доловимо	непълно мембранно оцветяване	> 10% от туморните клетки	Негативен резултат
HER2 2+	1. слабо до умерено	оцветяване (базолатерално или латерално), обхващащо непълно мембраните (при някои подтипове на карцином на гърда)	> 10% от туморните клетки	Двусмислен резултат. Ретества се същата тъкан (блокче) с in situ хибридизационен метод или друго блокче от пациента с IХХ или in situ хибридизационен метод
	2. имунооцветяване, слабо или умерено	пълно мембранно оцветяване	в повече от 10% от инвазивната част на тумора	
	3. интензивно	пълно мембранно оценяване	≤ 10% от туморните клетки	
HER2 3+	интензивно	пълно мембранно оценяване	> 10% от туморните клетки	Позитивен резултат

Таблица 2. Интерпретация на резултати от изследване на HER2-статус чрез *in situ* хибридикационни методи според препоръки на ASCO/CAP 2018.<sup>9</sup>

	ЕДИНИЧНА ПРОБА		ДВОЙНА ПРОБА	
	Възможен резултат при използване на единична проба	Интерпретация	Възможен резултат при използване на двуцветна проба	Интерпретация
Статус, не изискващ допълнително уточняване	Среден брой копия за HER2 < 4.0 сигнала/клетка	Негативен	HER2/CEP17 съотношение < 2.0; при среден брой на HER2-генни копия < 4.0 сигнала/клетка (група 5 по CAP2018)	Негативен
Статус, изискващ допълнително уточняване	Среден брой копия за HER2 ≥ 4.0 и < 6.0 сигнала/клетка	Интерпретация в контекста на ИХХ-находка (от същото тъканно блокче) 1. Статусът се приема за негативен при резултат HER2 0 и HER2 1+ 2. Статусът се приема за позитивен при резултат HER2 3+ 3. При ИХХ-резултат HER2 2+ се изисква допълнително уточняване с двуцветна <i>in situ</i> хибридикация	HER2/CEP17 съотношение < 2.0; при среден брой на HER2-генни копия ≥ 4.0 и < 6.0 сигнала/клетка (група 4 CAP2018)	Интерпретация в контекста на ИХХ-находка от същото тъканно блокче. Статусът се приема за негативен, при резултат HER2 0 и 1+ *** Статусът се приема за позитивен, при резултат HER2 3+ При ИХХ-резултат HER2 2+ двуцветната проба се отчита от втори специалист, като: при HER2/CEP17 съотношение < 2.0; при среден брой на HER2-генни копия ≥ 4.0 и < 6.0 сигнала/клетка статусът се приема за негативен*** При различен резултат се препоръчва прилагане на вътрешна процедура за окончателно изясняване на категорията
			HER2/CEP17 съотношение < 2.0; при среден брой на HER2-генни копия ≥ 6.0 сигнала/клетка (група 3 CAP2018)	Интерпретация в контекста на ИХХ-находка от същото тъканно блокче. Статусът се приема за негативен при резултат HER2 0 и 1+ ** Статусът се приема за позитивен при HER2 3+ резултат -При ИХХ-резултат HER2 2+ двуцветната проба се отчита от втори лекар, като: при HER2/CEP17 съотношение < 2.0; при среден брой на HER2-генни копия ≥ 6.0 сигнала/клетка статусът се приема за позитивен -При различен резултат се препоръчва прилагане на вътрешна процедура за окончателно изясняване на категорията

			HER2/CEP17 съотношение $\geq 2.0$ ; при среден брой на HER2-генни копия $< 4.0$ сигнала/клетка (група 2 CAP2018)	Интерпретация в контекста на ИХХ-находка от същото тъканно блокче Статусът се приема за негативен при резултат HER2 0 и 1+ ** Статусът се приема за позитивен при HER2 3+ резултат -При ИХХ-резултат HER2 2+ двувъзвратната проба се отчита от втори лекар, като: при HER2/CEP17 съотношение $\geq 2.0$ ; при среден брой на HER2-генни копия $< 4.0$ сигнала/клетка статусът се приема за негативен* -При различен резултат се препоръчва прилагане на вътрешна процедура за окончателно изясняване на категорията
<b>Статус, не изискващ допълнително уточняване</b>	Среден брой копия за HER2 $\geq 6.0$ сигнала/ клетка	позитивен	HER2/CEP17 съотношение $\geq 2.0$ ; при среден брой на HER2-генни копия $\geq 4.0$ сигнала/клетка (група 1 по CAP2018)	позитивен

\*Доказателствата за ефикасност на таргетна терапия за HER2 при редки случаи на съотношение HER2/CEP17  $\geq 2.0$  и среден брой на HER2 генни копия – 4.0 са ограничени

\*\*Доказателствата за ефикасност на таргетна терапия за HER2 при случаи на съотношение HER2/CEP17  $< 2.0$  и липса на протеинова свръхекспресия са недостатъчни

\*\*\*Не е сигурно дали при пациенти, при които туморите са със средно  $\geq 4.0$  и  $< 6.0$  сигнала за HER2 и съотношение HER2/CEP17  $< 2.0$ , имат полза от анти-HER2-таргетна терапия

Таблица 3. Точкова система при оценка на статус на ER и PgR при карцином на гърда по метода Allred score (по Harvey JM, et al.)<sup>41</sup>

Интензитет на ядрена позитивност	Оценка/ точки	Пропорция на позитивни ядра	Оценка/ точки
липсва позитивност	0	0 (липсват) позитивни ядра	0
слабо ядрено оцветяване	1	$< 1/100$ позитивни ядра	1

умерено по интензитет ядрено оцветяване	2	1/100-1/10 позитивни ядра	2
интензивно ядрено оцветяване	3	1/10-1/3 позитивни ядра	3
		1/3-2/3 позитивни ядра	4
		> 2/3 позитивни ядра	5

Интерпретация: Allred score (сбор) 0-2 – негативен резултат; Allred score (сбор) 3-8 – позитивен резултат

Таблица 4. Биологични (вътрешни молекулярни) подтипове на инвазивен карцином, определени със сурогатна имунохистохимична дефиниция (St. Gallen International Expert Consensus 2013).<sup>68</sup>

Фенотип	Клиникопатологична дефиниция
Подобен на луминален А	ER+, PgR $\geq$ 20%, HER2-негативен, нисък Ki-67 (< 14%)
Подобен на луминален В1, HER2-негативен	ER+, PgR < 20%, HER2-негативен, висок Ki-67 ( $\geq$ 14%)
Подобен на луминален В2, HER2-позитивен	ER+ и/или PgR+, всеки % за Ki-67, HER2-позитивен (имунохистохимично 3+ или амплифициран HER2-ген)
HER2-позитивен (нелуминален)	HER2-позитивен (имунохистохимично 3+ или амплифициран HER2-ген), негативен за ER и PgR
Тройно негативен карцином с фенотип на базални/миоепителни клетки	Негативен за ER и PgR, HER2-негативен

## ЛИТЕРАТУРА

- Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl.7): vii36–vii40
- Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2014; 21 (2): 100-107
- Zhu X, Verma S. Targeted therapy in her2-positive metastatic breast cancer: a review of the literature. *Curr Oncol* 2015; 22 (Suppl. 1): S19-S28
- Nappi O, Carrillo G. Prognostic and predictive factors of breast carcinoma: Beyond hormonal receptors and HER2. *EJC Supplements* 2008; 6 (14): 1-3.
- Mendes D, Alves C, Afonso N, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 140
- Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. 2013; 31 (31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984
- Perez EA, Cortés J, Gonzalez-Angulo AM, Bartlett JMS. HER2 testing: Current status and future directions. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40: 276-284
- Ricci MD, Filho CMCC, Filho HRO, et al. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58 (5): 532-536
- Kombak FE, Şahin H, Mollamemişoğlu H, et al. Concordance of immunohistochemistry between core needle biopsy and surgical resection of breast cancer. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 1791-1796
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med*; doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA
- Jacquemier J, Spyrtos F, Esterni B, et al. SISH/CISH or qPCR as alternative techniques to FISH for determination of HER2 amplification status on breast tumors core needle biopsies: a multicenter experience based on 840 cases. *BMC Cancer* 2013; 13: 351
- Zhao J, Wu R, Au A, et al. Determination of HER2 gene amplification by chromogenic in situ hybridization (CISH) in archival breast carcinoma. *Mod Pathol* 2002; 15 (6): 657-665
- Perez EA, Cortés J, Gonzalez-Angulo AM, Bartlett JMS. HER2 testing: Current status and future directions. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40: 276-284
- Arnould L, Roger P, MacGrogan G, et al. Accuracy of HER2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH). *Modern Pathology* 2012; 25: 675-682
- Shah MV, Wiktor AE, Meyer RG, et al. Change in pattern of HER2 fluorescent in situ hybridization (FISH) results in breast cancers submitted for FISH testing: experience of a reference laboratory using US food and drug administration criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists guidelines. *Clin Oncol* 2016; 34: 3502-3510
- Sapino A, Maletta F, Di Cantogno LV, et al. Gene status in HER2 equivocal breast carcinomas: impact of distinct recommendations and contribution of a polymerase chain reaction-based method. *The Oncologist* 2014; 19: 1118-1126
- Available at: [www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100027c.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100027c.pdf)
- Available at: [www.dssimage.com/images/upload/HER2FISH.pdf](http://www.dssimage.com/images/upload/HER2FISH.pdf)
- Available at: [tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/PI840150%20CISH%20Package%20Insert%20Rev%200.0.pdf](http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/PI840150%20CISH%20Package%20Insert%20Rev%200.0.pdf)
- Stoss OC, Scheel A, Nagelmeier I, et al. Impact of updated HER2 testing guidelines in breast cancer – re-evaluation of HERA trial fluorescence in situ hybridization data. *Modern Pathology* 2015; 28: 1528-1534

21. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. *Journal of Cancer* 2011; 2: 232-261
22. Borgquist S, Zhou W, Jirstrom K, et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15: 468
23. Margalit DN, Sreedhara M, Chen Y-H, et al. Microinvasive breast cancer: ER, PR, and HER-2/neu status and clinical outcomes after breast-conserving therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol*; doi: 10.1245/s10434-012-2640-8
24. Schrijver WA, van der Groep P, Hoefnagel LD, et al. Influence of decalcification procedures on immunohistochemistry and molecular pathology in breast cancer. *Mod Pathol* 2016; 29 (12): 1460-1470
25. Carroll JS. Mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. *Eur J Endocrinol* 2016; 175 (1): R41-R49
26. Ballaré C, Uhrig M, Bechtold T, et al. Two domains of the progesterone receptor interact with the estrogen receptor and are required for progesterone activation of the c-src/erk pathway in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 2003; 23 (6): 1994-2008
27. Migliaccio A, Piccolo D, Castoria G, et al. Activation of the Src/p21ras/Erk pathway by progesterone receptor via cross-talk with estrogen receptor. *EMBO J* 1998; 17 (7): 2008-2018
28. Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr Genomics*. 2006; 7(8): 497-508.
29. Nelson AW, Groen AJ, Miller JL, et al. Comprehensive assessment of estrogen receptor beta antibodies in cancer cell line models and tissue reveals critical limitations in reagent specificity. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 440: 138-150.
30. Tan W, Li Q, Chen K, Su F, Song E, Gong C. Estrogen receptor beta as a prognostic factor in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7 (9): 10373-10385
31. Mann S, Laucirica R, Carlson N, et al. Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Hum Pathol* 2001; 32 (1): 113-118
32. Hammond MEH, Hayes DE, Dowsett M, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2784-2795
33. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008; 21 (Suppl. 2): S8-S15
34. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN task force report: estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: S-1-S-21
35. Rampurwala M, Wisinski KB, O'Regan R. Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14 (3): 186-193
36. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol* 2016; 27: 812-818
37. Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (9): 884-890
38. Zakaria F, El-Mashad N, Mohamed D. Androgen receptor expression as a prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer patients. *Alexandria Journal of Medicine* 2016; 52: 131-140
39. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008; 21 (Suppl. 2): S8-S15
40. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 595-601
41. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond MEH, Allred DC, Valenstein PN. Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 930-935

42. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-1481
43. Welsh AW, Lannin DR, Young GS, et al. Cytoplasmic Estrogen Receptor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (1): 118-126
44. Kim T-J, Lee A, Choi Y-J, et al. Prognostic significance of high expression of ER-beta in surgically treated ER-positive breast cancer following endocrine therapy. *J Breast Cancer* 2012; 15 (1): 79-86
45. Allott EH, Geradts J, Sun X, et al. Intratumoral heterogeneity as a source of discordance in breast cancer biomarker classification. *Breast Cancer Research* 2016; 18: 68
46. You K, Park S, Ryu JM, et al. Comparison of core needle biopsy and surgical specimens in determining intrinsic biological subtypes of breast cancer with immunohistochemistry. *J Breast Cancer* 2017; 20 (3): 297-303
47. Schnitt SJ, Allred C, Britton P, et al. Ductal carcinoma in situ. In: WHO classification of tumours of the breast. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ; Tan PH, van de Vijver MJ Ed. 4th ed. IARC, Lyon, 2012; pp. 90-94
48. Margalit DN, Sreedhara M, Chen Y-H, et al. Microinvasive breast cancer: ER, PR, and HER-2/neu status and clinical outcomes after breast-conserving therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol*; doi: 10.1245/s10434-012-2640-8
49. Ozmen V, Atasoy A, Bozdogan A, et al. Prognostic value of receptor status change following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Treatment Communications* 2015; 4: 89-95
50. Yang Y-F, Liao Y-Y, Li L-Q, et al. Changes in ER, PR and HER2 receptors status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Pathology Research and Practice* 2013; 209 (12): 797-802
51. Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype, ER/PR and HER2 expression – Implications for the practising oncologist. *European Journal of Cancer* 2016; 60: 40-48
52. Xian Z, Quinones AK, Tozbikian G, Zynger DL. Breast cancer biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy: does repeat testing impact therapeutic management? *Human Pathology* 2017; 62: 215-221
53. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Molecular Medicine Reports* 2015; 11 (3): 1566-1572
54. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature* 2016; 535 (7611): 308-312
55. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 539-552
56. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J Cancer* 1983; 31 (1): 13-20
57. Varga Z, Lebeau A, Bu H, et al. An international reproducibility study validating quantitative determination of ERBB2, ESR1, PGR, and MKI67 mRNA in breast cancer using MammaTyper. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 55
58. Luporsi E, Andre F, Spyrtos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 895-915
59. Varga Z, Cassoly E, Li Q, et al. Standardization for Ki-67 assessment in moderately differentiated breast cancer. A Retrospective Analysis of the SAKK 28/12 Study. *PLoS ONE* 2015; 10 (4): e0123435
60. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (22): 1656-1664
61. Rossi L, LaasE, Mallon P, et al. Prognostic impact of discrepant Ki67 and mitotic index on hormone receptor-positive, HER2-negative breast carcinoma. *British J Cancer* 2015; 113: 996-1002

62. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, et al. Ki-67 isaprognocticparameterinbreastcancerpatients: resultsofalargepopulation-basedcohortofacancerregistry. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 539-552
63. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo L, et al. Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: phase 3 of an international multicenter collaboration npj. *Breast Cancer* 2016; 2: 16014
64. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the european group on tumor markers (EGTM). *EJC* 2017; 75: 284-298
65. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11: 486
66. Muftah AA, Aleskandarany MA, Al-Kaabi MM, et al. Ki67 expression in invasive breast cancer: the use of tissue microarrays compared with whole tissue sections. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 341-348
67. Ács B, Zámbo V, Vízkeleti L, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagnostic Pathology* 2017; 12: 20
68. Chen R, Ye Y, Yang C, et al. Assessment of the predictive role of pretreatment Ki67 and Ki67 changes in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy according to the molecular classification: a retrospective study of 1010 patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018; <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4730-1>
69. Goldhirsch A, et al. Panel members: 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): 2206-2223
70. Hon JDC, Singh B, Sahin A, et al. Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC. *Am J Cancer Res* 2016; 6 (9): 1864-1872
71. Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 2015; 5 (10): 2929-2943
72. Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, Huang AT. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer* 2011; 18 (11): 143
73. Weikel W, et al. Immunohistochemical evaluation of growth fractions in human breast cancers using monoclonal antibody Ki-67. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: 149-154
74. Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1747
75. Gusterson BA, et al. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 143-148



#### 2.2.4. Генетични и молекулярнопатологични маркери и рискови фактори за рецидив

*Милка Георгиева, Драга Тончева*

При карцином на гърда (КГ) класическата морфологична класификация е заместена от молекулярна класификация. Различни субтипове се различават на базата на профилиране на генна експресия и имунохистохимия (ИХХ): луминален А, луминален В/HER2-негативен, луминален В/HER2-позитивни, HER2-позитивен нелуминален и тройнонегативен. Тези молекулярни субтипове са въведени като основна класификационна система за клинични решения при КГ на St. Gallen конференцията от 2011 г. и е леко променена на St. Gallen 2013.

През последните години няколко диагностични теста са създадени за определяне на групи с нисък риск от луминален А тумори, които са с отлична прогноза само с ендокринна терапия. Тестовете OncotypeDX, EndoPredict, PAM50/Prosigna и MammaPrint са базирани на РНК-анализ на генна експресия на тъканни проби от парафинови блокчета и се използват за определяне на тумори с нисък риск, които да нямат нужда от химиотерапия. Някои тестове (EndoPredict, Prosigna и MammaPrint) се използват също и за идентифициране на пациенти, които имат полза от удължена ендокринна терапия за повече от 5 години, а MammaPrint се прилага за повече пациенти с ранен КГ (I или II), независимо от ER-статус.<sup>1,2</sup>

**Течни биопсии. Циркулираща свободна ДНК (цсДНК).** Профилирането на цсДНК е област с нарастващо клинично значение в онкологията, поради развитие на високочувствителни молекулярнобиологични техники и секвенционни технологии. Това

позволява неинвазивно идентифициране и проследяване на туморни мутации, мониторинг на туморната еволюция и на придобита резистентност, както и насочване към терапевтични решения, когато туморната тъкан от биопсия е недостатъчна или недостъпна. Циркулиращи в кръвта биомаркери, вкл. циркулиращи туморни клетки (ЦТК), цсДНК и РНК и екзозоми се изследват като течни биопсии, т.е. сурогатни биомаркери за преодоляване на недостатъците на инвазивните тъканни биопсии.<sup>3</sup> При онкологични пациенти значителна част от цсДНК се счита, че произхожда от нормални клетки и само малка част от фрагментите в плазмата са от туморни клетки. Тумор-специфичните генетични промени, детектирани в първичния тумор, също се намират и в цсДНК от плазма/серум на онкологични пациенти. Фракцията цсДНК от даден пациент, която съдържа тези промени, се нарича циркулираща туморна ДНК (цтДНК). Доказано е, че цтДНК е много свързана с размер и стадий на тумора, както и със статус на лимфните възли при КГ и може да служи като туморен биомаркер за диагноза, прогноза, мониторинг на туморно развитие и отговор към терапия.<sup>4,5</sup> Непрекъснато се увеличава броят на прочувания, демонстриращи прогностична стойност на ЦТК при метастатичен КГ. Поради развитие на технологиите за генетичен анализ има огромен интерес към цсДНК с много по-широко приложение за поведение при КГ, обещаваща при ранен стадий.

*Методи за анализ на цсДНК.* Ползата от цтДНК в туморната диагностика и мониторинг идва от способността за детекция на малки популации от по-големите популации нормална цсДНК чрез идентификация на тумор-специфични (соматични) варианти. Поради факта, че цтДНК е < 1% фрагментирана ДНК в кръв и само малка фракция (< 10%) е мутирала според стадия на тумора и може лесно да бъде контаминирана от кръвни клетки, техниките за анализ на цтДНК е основен проблем за клиничната

практика.<sup>6</sup> Нови технологии позволяват скрининг за наличие на цтДНК – нов начин за ранна детекция и поведение при КГ. Обичайна характеристика на туморите са тумор-специфични мутации, които са основен механизъм, чрез който туморните клетки преодоляват физиологичните клетъчни сигнални пътища, напр. PI3K/Akt/mTOR, PTEN, TP53).<sup>7-9</sup> След изолиране на цтДНК има две основни стратегии за анализ: количествено определяне на цсДНК, вкл. цтДНК, и анализ на тумор-специфичните ДНК-промени, включващи мутации, пренареждания и метилиране.<sup>10</sup> За детекция на различни соматични мутации в цсДНК са разработени няколко метода: базирани на дигитален PCR, като BEAMing (beads, emulsion, amplification and magnetics) и дроплет дигитален PCR (ddPCR), и методи, базирани на секвениране от следваща генерация (NGS), включващи дълбоко секвениране на маркирани ампликони (TAm-Seq), дуплексно секвениране и др. Първата цтДНК, съответстваща с туморна мутация на пациент, е идентифицирана чрез алел-специфичен PCR през 1994 г.<sup>11</sup> Въпреки че този метод все още се използва, дигиталния PCR, включващ реакции на единични молекули, е предпочитан, тъй като предоставя абсолютно количествено определяне на брой транскрипти в една проба.<sup>12</sup> Тази разработка позволи детекция на редки мутации дори в много ниски обеми и значително увеличи чувствителността на цсДНК-анализа.<sup>14-16</sup> Методът BEAMing е дигитална dPCR-технология, комбинация от емулсионен PCR с магнитни частици и флоуцитометрия, за идентифициране и количествено определяне на редки генетични молекули, открити в по-голяма популация от нормални или див тип ДНК-молекули.<sup>17</sup> Основно качество на ddPCR е способността да детектира редки мутанти чрез разделяне PCR-реакцията на голям брой дроплет, което обогатява мутанта по отношение на дивия тип. Това включва разпределяне на ДНК-таргети в десетки хиляди или милиони дроплет (капчици, микрореактори), които съдържат или не съдържат ДНК-фрагмен-

ти, и всеки е подложен на амплификация. Този метод разчита на флуоресцентни проби и може да е мултиплексен, т.е. да детектира няколко вида таргети едновременно. Методът на ddPCR има потенциал да бъде приложен в клиниката за мониториране на туморна динамика, при детекция на минимална резидуална болест, откриване на рецидив много преди образна диагноза, откриване на резистентност и др.<sup>18,19</sup> Въпреки ограниченията в броя на мутациите, които да се тестват наведнъж, ddPCR е редовно използвана цсДНК-технология поради бързината и високата, ненадмината досега чувствителност в сравнение със секвенционните технологии. Например ddPCR-системите на Raindance и Bio-Rad могат да анализират редки мутанти с честоти до 0.0005%, в сравнение с 1% за qPCR и 2% за NGS.<sup>6</sup>

Традиционните NGS-методи не са достатъчно чувствителни за детекция на мутации в цтДНК, където алелните честоти са по-малки от 1%.

Методът TAm-Seq е дълбоко секвениране на маркирани ампликони и третира проблема за чувствителността чрез добавяне на таргетна амплификационна стъпка.<sup>20</sup> Дуплексното секвениране е независимо маркиране и секвениране на всяка верига ДНК; истинските мутации се показват във всяко амплифицирано копие от всяка верига: единични копия на мутации отразяват грешки при PCR и секвенирането.<sup>21</sup>

*Стратегии за анализ на КГ чрез цсДНК.* Могат да се използват количествено определяне на цсДНК, детекция на интегритета на цсДНК, микросателитни промени, гени мутации, схеми на метилиране. Някои потенциални клинични приложения на течна биопсия за поведение при КГ включва скрининг за тумор (потенциален заместник на мамография), мониторинг на болестта, предикция на рецидив, определяне на прог-

ноза, оценка на отговор към терапия и туморна хетерогенност. Карциномът на гърда е хетерогенен набор от болести с различни биологични характеристики и преживяемост.<sup>22</sup> Геномните промени имат важна роля в клоналната еволюция и развитието на резистентност по време на болестта. Тъй като цтДНК е двойноверижна нуклеинова киселина, отделена от туморните клетки в кръвния ток, тя би трябвало да съдържа цялата генна информация, детектирана в туморна тъкан; генетични промени, като соматични еднонуклеотидни варианти, промени в брой копия и структурни варианти, са детектирани в цтДНК на пациенти с КГ<sup>23-27</sup>; те помагат за разграничаване на цтДНК от нормалната цсДНК. Тези соматични мутации са налични само в геноми на туморни клетки и липсват в ДНК на нормални клетки в същия индивид.

*Количествено определяне на цтДНК и цсДНК.* В сравнение с цсДНК, нивото на цтДНК при онкологични пациенти е стабилен параметър, който се променя в хода на болестта и може да корелира с клиничния изход. Категорично е демонстрирано, че високи нива на цтДНК корелира с размер на тумора, ангажираност на лимфни възли, хистопатологичен грейд (G) и клинично стадиране.<sup>28</sup> При ниска честота на цтДНК в сравнение с цсДНК от нормални клетки чувствителността е от решаващо значение при оценка на цтДНК.

**Мутации, свързани с КГ.** *Jansen, et al.* показват, че таргетно ion-PGM секвениране на цсДНК е приложимо за откриване на мутации в архивни серумни проби, а дълбоко ресеквениране и ddPCR-анализ позволява по-чувствителна детекция и мониторинг на пациент-специфични мутации в последователни кръвни проби.<sup>29</sup> Други изследвания показват, че има добра корелация между мутации в проби от туморна тъкан и цтДНК. *Higgins et al., 2012*, използват дигитален PCR за детекция на *PIK3CA*-мутации при па-

циенти с КГ; намират ги в около 30%, като резултатите от плазмена цтДНК показват 100% съвпадение с архивни туморни тъкани.<sup>30</sup> Повече внимание се обръща на гени с висока мутационна честота при туморна прогресия, като *TP53* и *PIK3CA*, защото те се появяват при много туморни субтипове и затова могат да бъдат детектирани по-лесно с относително висока чувствителност и специфичност. Към други клинично значими мутации, които могат да насочват таргетна терапия, като *EGFR*, *KRAS* и *HER2*, също има голям интерес за предсказване на отговор или мониторинг на резистентност.<sup>31</sup>

**Епигенетични промени.** *Sharma G, et al., 2012*, показват, че метилационен статус на *BRCA1* може да се използва за мониториране на отговор към химиотерапия.<sup>32</sup> Други важни метилирани гени с прогностична стойност при цтДНК тестване на значителен брой пациенти включват *RASSF1A*, *RARB* и *ESR1*; всички са тествани в проучвания.<sup>33,34</sup>

**Клинични приложения на цтДНК при КГ.** Детекцията на цтДНК напълно променя парадигмата на клинични решения за поведение при пациентите за адювантни системни терапии и за метастатична болест. Оценка в реално време на молекулярния профил на даден тумор, без необходимост от много биопсии, помага за мониториране на прогресията на болестта и определяне на рационални терапии. Много генетични промени се считат активиращи за мутагенезата и прогресията при КГ, като мутации в *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA*, и промоторно метилиране на гени, свързани с КГ, като *APC*, *BRCA1*, *ER1*, *GSTP1*, *HIN1*, *RARB*, *RASSF1* и *TWIST*.<sup>35-37</sup> В проспективно проучване са събрани тъкани и кръвни проби от първичен КГ и са анализирани за *PIK3CA*-мутации преди и след хирургично лечение на пациенти с ранен КГ с ddPCR и секвениране по *Sanger*; проучването показва точна детекция на мутации в туморна тъкан с ddPCR и цтДНК в плазма може да бъде открита в кръвта преди и след хирургично лечение при пациенти с ранен КГ.<sup>38</sup>

*Мутации на естроген рецептор  $\alpha$  (ESR1).* Често се намират в метастатичен КГ, особено след предшествашо лечение с ароматазни инхибитори за определен период от време. Мутациите промотират активиране на лиганд-независим рецептор и резистентност към естрогенна терапия. Chandarlapaty et al. провеждат транслационно изследване в проучване BOLERO-2, за да определят дали ESR1-мутацията е свързана с лоша прогноза; при анализиране на цтДНК от плазмени проби те показват, че от всички пациенти 28.8% имат ESR1-мутации, които са с по-лоша прогноза от тези без мутации. По правило ESR1-мутациите са преобладаващи при ER-позитивни, третирани с ароматазни инхибитори, метастатични КГ и ESR1-мутиралата цтДНК допринася за по-агресивна биология на болестта.<sup>39</sup>

Схеми на генно метилиране в туморна тъкан са показателни за туморна агресивност и вероятност от рецидив и много проучвания доказват корелация между тъканно метилиране на индивидуални гени с преживяемост.<sup>40-42</sup>

*Ранна предикция на рецидив.* Позволява възможно най-ранно инициране на адювантни терапии за по-малък туморен товар, акумулиран от по-малко онкогенни събития. От тази гледна точка по-ранна детекция на рецидив и по-ранна интервенция ще донесе голяма полза за пациентите с КГ с висок риск. Нови проучвания показват, че цтДНК може да предскаже ранен рецидив преди клинични или радиологични методи с достатъчна чувствителност и специфичност.<sup>43, 44</sup> Накратко, продължителен цтДНК-мониторинг със серийни плазмени проби след приключване на терапията дава много информация за генетичните събития на последващия метастатичен релапс с голяма точност, което го прави добър начин за мониторинг, за ранна детекция за метастази, модификация на терапия и избягване на свръхлечение.

*Оценка на отговор към терапия.* За повечето метастатични малигнитети се изискват минимум три цикъла химиотерапия (ХТ), преди да се оцени отговора, базиран на конвенционални образни биомаркери. Много проучвания докладват полза от тумор-специфични мутации за измерване на динамиката на цтДНК в различни периоди от лечението. По правило цтДНК може да се използва за проследяване на отговора към терапия след първи цикъл ХТ<sup>45</sup>, минимална резидуална болест след хирургично лечение<sup>46</sup>, ендокринна терапия<sup>47, 48</sup> и лъчелечение. Промени в цтДНК по време на лъчелечение предсказват изхода, а ранният анализ на кинетиката на цтДНК помага на клиницистите да модифицират лъчелечението и/или да добавят адювантна системна терапия, персонализирайки лъчетерапевтичните режими.<sup>49-51</sup>

*Проследяване на клонална еволюция и предикция на резистентност.* Серийни анализи на цтДНК с ddPCR помагат за проследяване на клоналната еволюция и за предикция на резистентност чрез просто вземане на кръв на определени интервали. Тези резултати помагат за насочване на клиничните решения навреме и да предпазят пациентите от неефективно лечение. Серийните анализи на туморните геноми в плазма е нова парадигма за изследване на клоналната еволюция на туморите.<sup>52</sup>

*Дешифриране на туморна хетерогенност.* Голям брой изследвания показват, че различните туморни клетки имат различни морфологични и фенотипни профили, вкл. клетъчна морфология, генна експресия, метаболизъм, подвижност, пролиферация и метастатичен потенциал, т.е. притежават интратуморна хетерогенност.<sup>53</sup> Резултати от две проучвания показват, че цтДНК отразява клоналната йерархия, определена от секвениране на различни туморни райони, дава динамиката на соматичните промени, които отразяват размер и активност на отделни туморни субклонове и проследява

различни отговори към терапия на метастази.<sup>54</sup> Така цтДНК от плазма идентифицира динамичното разнообразие на клоналната туморна хетерогенност и има приложения за откриване на интра- и интерметастатична хетерогенност и клонална еволюция, затвърждавайки ползата от цтДНК в клиниката. Големият брой генетични и епигенетични промени са от голямо значение за канцерогенезата и туморната прогресия и много от тях се детектират в цтДНК. Анализите на цтДНК са много чувствителни и специфични и служат като течна биопсия в реално време за поведение при пациенти с КГ. По този начин цтДНК е нов източник на ДНК-проби и дава възможност за неинвазивна оценка на туморни геноми.

*Гени за предразположеност към КГ.* Около 5-10% от болните имат наследствена форма на КГ, дължаща се на наследена мутация в определени гени, предадени от родители в потомството. Само при 1 от 4 пациентки със синдром на наследствен КГ генната предразположеност се дължи на герминативни мутации *BRCA1* или *BRCA2*, а при останалите много други гени с абнормна функция повишават индивидуалния риск за карцином. Популационната честота на мутации в *BRCA1/2*-гени е съотв. 1/300 и 1/800. При носителство на патогенна мутация в *BRCA1* доживотният риск за КГ е 65% (44-78%), за овариален карцином (ОК) е 39% (18-54%), а при носителство на патогенна мутация в *BRCA2* е съотв. 45% (31-56%) и 11% (2.4-19%).<sup>55</sup> Тези мутации най-често водят до скъсяване на генния продукт или до замяна на аминокиселина в критично място. Известни са над 2000 различни мутации, засягащи активността на двата гена. В някои популации се среща честа основополагаща мутация (напр. Ашкенази евреи – *BRCA1* 185delAG, *BRCA2* 6174delT). Пенетрантността на гените варира, но по-нови изследвания на носители на мутации без фамиална история доказват, че рискът за развитие на КГ и ОК при 80-годишни жени е 83% ± 7% при *BRCA1*-мутация и 76%±13%

– при *BRCA2*-мутация. При мъже, носители на мутации, доживотният риск е респ. 1.2% до < 8% за КГ и два пъти по-висок за карцином на простата (КП). Много проучвания доказват, че *BRCA2* асоциира с повишен риск за КП, карцином на панкреас и кожен меланом. Наличието на патогенни мутации в *BRCA1/2* асоциира с нисък риск за карцином на стомах, на дебело черво и на пикочен мехур, затова при носители не се препоръчва скрининг и превенция. Герминативни мутации в други високорискови гени също създават генетична предразположеност към фамиални случаи – *p53* (*Li Fraumeni* синдром), *PTEN* (*Cauden* синдром), *CDH1*, *STK11* (*Peutz-Jeghers* синдром), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (*Lynch* синдром). Други гени с предполагаем ефект продължават да се изследват за клинично валидиране: *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *BARD51* и *BRIP1*. Генетичната предразположеност, създадена от двата гена, може допълнително да бъде модифицирана от генетични варианти в целия геном на човека. Два международни консорциума (*SIMBA* и *COGS*) доказват варианти с модифициращ ефект при носители на *BRCA1*-мутация – локуси 6q25.1, 12p11, 19p13, *TOX3*, 1q32 и *TCF7L2*, а при носители на *BRCA2*-мутация – локуси *FGFR2*, *TOX3*, *PTHLH*, *MAP3K1*, *CDKN2A/B*, *LSP1*, *ESR1*, *SLC4A7*, *NEK10*, *NOTCH2*, *STXBP4*, *COX11*, *MERIT40*, *ZNF365*, *ZMIZ1*, *TFAP2A* и *FGF13*.<sup>56-59</sup> Те се изследват чрез секвениране на панела от гени (*Breastnext panel genes*, *AmbryGenetics*). Консорциум *BCAC* доказва с метаанализ нови 41 локуси за предразположеност – *PEX14*, *PTPN22-BCL2L15-AP4B1-DCLRE1B-HIPK1*, *METAP1D-DLX1-DLX2*, *CDCA7*, *DIRC3*, *ITPR1-EGOT*, *TGFBR2*, *TET2*, *ADAM29*, *RAB3C*, *PDE4D*, *EBF1*, *FOXQ1*, *RANBP9*, *ARHGFE5-NOBOX*, *HNF4G*, *MIR1208*, *MLLT10-DNAJC1*, *DNAJC1*, *TCF7L2*, *DKFZp761E198-OVOL1-SNX32-CFL1-MUS81*, *NTN4*, *BRCA2-N4BP2L1-N4BP2L2*, *PAX9-SLC25A21*, *RAD51L1*, *CCDC88C*, *MIR1972-2-FTO*, *CDYL2*, *CHST9*, *SSBP4-ISYNA1-ELL*, *C19orf61-KCNN4-LYPD5-ZNF283*, *EMID1-RHBDD3-EWSR1* и *MKL8*.<sup>60</sup> Предполага се, че

броят на варианти за предразположеност към КГ в човешкия геном е над 1000. *BRCA1*-мутации са основен предразполагащ фактор към туморогенеза.


Генетичната предразположеност към КГ може да бъде тествана с мултигенни панели. Гените, включени в тях, се подразделят на високорискови (*BRCA1/2, CDH1, PTEN, TP53*); гени, определящи междинен риск (*PALB3, CHEK, ATM*), и по-ново диагностицирани гени с ограничена информация за клинично значение при КГ (*BARD1, BRIP1, FANCC, NBN, RAD51C, RAD51D, XRCC2*).<sup>61</sup> За изследване с мултигенни панели са показани следните категории: пациенти и/или членовете на техни семейства със спектър от карциномни болести, диагностицирани в ранна възраст; пациенти с лична и/или фамилна анамнеза за карцином, отговарящ на диагностичните критерии за повече от един генетичен синдром; пациенти с лична и/или фамилна анамнеза за множество видове карциноми, но без специфичен генетичен синдром; пациенти с отрицателен тест за един или няколко гени, но с лична или семейна история, отговаряща на диагностични критерии за други гени. От тестването на един ген, вместо мултигенно изследване, могат да се възползват следните категории: пациенти с член на семейството с известна мутация, съответстваща на лична или семейна история на болестта; пациенти с лична или фамилна история, която силно подсказва за един специфичен ген; пациенти с метастатичен КГ и HER2-негативен тумор, които преди това са получавали ХТ, са показани за изследване на герминативни мутации в *BRCA*-гени с оглед на терапия с PARP-инхибитор. Освен това, HR-позитивни пациенти трябва да са лекувани с ендокринна терапия, за да се считат подходящи за та-

кова лечение. Изследването за носителство на мутации се извършва чрез изолиране на ДНК от кръвна проба и анализ чрез секвениране, което е “златен” стандарт. В по-редки случаи (2-12% от високорискови фамилии) се срещат големи геномни изменения, които могат да се изследват с техники за разкриване на делеции или дупликации – MLPA.

*Рискови фактори за локорегионален рецидив (LPP).* Мултигенните прогностични сигнали позволяват да бъдат идентифицирани пациенти с висок риск за далечни рецидиви. Oncotype Dx се базира на определяне на експресия на 16 гени, свързани с развитието на КГ, сравнена с 5 референтни гени, и изчисляване на стойността на RS (recurrence score) при пациенти в ранен стадий, ER-позитивен и HER2-негативен тумор. Рискът за далечни рецидиви е нисък при RS < 18, междинен е при RS – 18-30 и е висок при RS > 30. Проучванията показват връзка между RS-рискови групи и LPP<sup>62,63</sup>, но няма конкретна информацията за подгрупи от пациент с повишен риск за LPP, особено при групата с нисък RS. При ново изследване са включени голям брой пациенти с КГ (1396) с негативни лимфни възли, ER-позитивни/HER2-негативни, и нисък RS; в тази група, проследена 52 месеца, рискът за LPP е много нисък – 0.9%, а сред пациенти, лекувани само с ендокринна терапия, е 0.7%.<sup>64</sup> При жени с тотална мастектомия петгодишният риск за LPP е 27.3% при RS > 24 и 10.7% при RS < 24.<sup>61</sup> Рискът за LPP зависи от клинични фактори като възраст, туморна степен на диференциация (G) и стадий, лимфоваскуларна инвазия (LVI), брой на позитивни лимфни възли, билатерална туморна локализация, Ki-67-пролиферативен индекс и ендокринна терапия.

**A**

■ Препоръчва се изследване на герминативни *BRCA*-мутации при здрави лица, отговарящи на клинично-генеалогични критерии за фамилна предразположеност.

<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се изследване на герминативни мутации при всички пациенти с карцином на гърда с ранно начало (&lt; 40-годишна възраст), или тройнонегативен карцином на гърда или тумори, отговарящи на критериите за фамилен карцином на гърда/овариален карцином.</li> <li>■ При пациенти с герминативна <i>BRCA</i>-мутация, <i>HER2</i>-негативен метастазирал карцином на гърда, предварително лекувани с химиотерапия, се препоръчва <i>PARP</i>-инхибитор <i>olaparib</i>.</li> <li>■ За прогнозиране на риск от рецидив в рамките на 10 години, за избор на терапевтично поведение при ранен карцином на гърда (стадий I-II) се препоръчва мултигенен тест (<i>MammaPrint</i>, <i>EndoPredict</i>, <i>Prosigna</i>, <i>Oncotype DX</i>), независимо от хормон-рецепторен статус или проведено лечение.</li> </ul>
<p><b>B</b></p>	<p>При пациенти с ранен стадий (I-II) карцином на гърда се препоръчва генно профилиране с тест <i>Oncotype DX</i> (прогностична/предиктивна стойност при <i>ER</i>-позитивни, <i>HER2</i>-негативни, T1/2, 0-3 лимфни възли) за оценка на локорегионален риск.</p>
<p><b>C</b></p>	<p>За определяне на терапевтично поведение при пациенти с карцином на гърда се препоръчва анализ на цтДНК и цтРНК като течна биопсия в реално време с новите технологии дроплет дигитален <i>PCR</i> и секвениране от следваща генерация.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Необходимо е въвеждане на нови технологии (дроплет дигитален <i>PCR</i> и секвениране от следваща генерация) за анализ на цтДНК и цтРНК като течна биопсия в реално време за поведение при пациенти с карцином на гърда.</li> <li>■ Генетично изследване на пациенти и здрави лица с фамилна обремененост за карцином на гърда се предлага след проведена медикогенетична консултация с лекар специалист по медицинска генетика.</li> <li>■ Резултатът от генетичното изследване се интерпретира от мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на карцином на гърда от минимум четири медицински специалности: медицинска генетика, медицинска онкология, хирургия и патология.</li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Manfred Dietel; Molecular Pathology: A requirement for precision medicine in cancer. *Oncol Res Treat* 2016; 39: 804-810

2. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717e729

3. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426-437

- Catarino R, Ferreira MM, Rodrigues H, et al. Quantification of free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer. *DNA Cell Biol* 2008; 27: 415-421
- Zanetti-Dällenbach R, Wight E, Fan AC, Lapaire O, et al. Positive correlation of cell-free DNA in plasma\_serum in patients with malignant and benign breast disease. *Anticancer Res* 2008; 28: 921-925
- Basu A. Digital Assays Part I: Partitioning Statistics and Digital PCR; SLAS Technology 1–18, 2017 Society for Laboratory Automation and Screening
- Ciruelos Gil EM. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 862-871
- Guo Y, Chang H, Li J, Xu XY, Shen L, Yu ZB, Liu WC. Thymosin alpha 1 suppresses proliferation and induces apoptosis in breast cancer cells through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Apoptosis* 2015; 20: 1109-1121
- Silwal-Pandit L, Vollan HK, Chin SF, Rueda OM, et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3569-3580
- Canzoniero JV, Park BH. Use of cell free DNA in breast oncology. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865: 266-274
- Sorenson, G.D., et al., Soluble normal and mutated DNA sequences from singlecopy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3 (1): 67-71
- Vogelstein B, Kinzler KW. Digital PCR. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999; 96 (16): 9236-9241
- Dressman D, et al. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003; 100 (15): 8817-8822
- Schiavon G, et al., Analysis of ESRI mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med* 2015; 7 (313): 182
- Taly V, et al. Multiplex picodroplet digital PCR to detect KRAS mutations in circulating DNA from the plasma of colorectal cancer patients. *Clinical Chemistry* 2013; 59 (12): 1722-1732
- Sacher AG, et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2 (8): 1014-1022
- Diehl F, Li M, He Y, Kinzler KW, Vogelstein B, Dressman D. BEAMing: single-molecule PCR on microparticles in water-in-oil emulsions. *Nat Methods* 2006; 3: 551-559
- Yung TK, et al. Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (6): 2076-2084
- Perakis S, Auer M, Belic J, Heitzer E. Advances in circulating tumor DNA analysis. *Advances in Clinical Chemistry* 2017; 80: 73-153
- Forsheve T, Murtaza M, Parkinson C, Gale D, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 2012; 4: 136ra168
- Schmitt MW, Kennedy SR, Salk JJ, et al. Detection of ultra-rare mutations by next-generation sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 14508-14513
- Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 381-394
- Kockan C, Hach F, Sarrafi I, Bell RH, et al. SiNVICT: ultra-sensitive detection of single nucleotide variants and indels in circulating tumour DNA. *Bioinformatics* 2017; 33: 26-34
- Heitzer E, Auer M, Hoffmann EM, Pichler M, et al. Establishment of tumor-specific copy number alterations from plasma DNA of patients with cancer. *Int J Cancer* 2013; 133: 346-356
- Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Science Translational Medicine* 2014; 6: 224ra224–224ra224
- Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1199-1209



27. Leary RJ, Kinde I, Diehl F, Schmidt K, et al. Development of Personalized Tumor Biomarkers Using Massively Parallel Sequencing. *Sci Transl Med* 2010; 2: 20ra14
28. Catarino R, Ferreira MM, Rodrigues H, Coelho A, et al. Quantification of free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer. *DNA Cell Biol* 2008; 27: 415-421
29. Jansen MP, Martens JW, Helmijr JC, Beaufort CM, et al. Cell-free DNA mutations as biomarkers in breast cancer patients receiving tamoxifen. *Oncotarget* 2016; 7: 43412-43418
30. Higgins MJ, Jelovac D, Barnathan E, Blair B, et al. Detection of tumor PIK3CA status in metastatic breast cancer using peripheral blood. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3462-3469
31. Liang DH, Ensor JE, Liu ZB, et al. Cell-free DNA as a molecular tool for monitoring disease progression and response to therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155: 139-149
32. Sharma G, Mirza S, Parshad R, Gupta SD, Ralhan R. DNA methylation of circulating DNA: a marker for monitoring efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Tumour Biol* 2012; 33: 1837-1843
33. Fiegl H, Millinger S, Mueller-Holzner E, Marth C, et al. Circulating tumor-specific DNA\_a marker for monitoring efficacy of adjuvant therapy in cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65: 1141-1145.
34. Skvortsova TE, Rykova EY, Tamkovich SN, Bryzgunova OE, et al. Cell-free and cell-bound circulating DNA in breast tumours: DNA quantification and analysis of tumour-related gene methylation. *Br J Cancer* 2006; 94: 1492-1495
35. Hoque MO, Feng Q, Toure P, Dem A, et al. Detection of aberrant methylation of four genes in plasma DNA for the detection of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4262-4269
36. Yamamoto N, Nakayama T, Kajita M, Miyake T, et al. Detection of aberrant promoter methylation of GSTP1, RASSF1A, and RAR $\beta$ 2 in serum DNA of patients with breast cancer by a newly established one-step methylation-specific PCR assay. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 165-173
37. Spitzwieser M, Holzweber E, Pfeiler G, et al. Applicability of HIN-1, MGMT and RASSF1A promoter methylation as biomarkers for detecting field cancerization in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 125
38. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, Cochran RL, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2643-2650
39. Chandrapatya S, Chen D, He W, Sung P, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: A secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1310-1315
40. Rodriguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med* 2011; 17: 330-339
41. Byler S, Goldgar S, Heerboth S, et al. Genetic and epigenetic aspects of breast cancer progression and therapy. *Anticancer Res* 2014; 34: 1071-1077
42. Martínez-Galán J, Torres-Torres B, Núñez, MI, et al. ESR1 gene promoter region methylation in free circulating DNA and its correlation with estrogen receptor protein expression in tumor tissue in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 59
43. Olsson E, Winter C, George A, Chen Y, et al. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1034-1047
44. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Science Translational Medicine* 2015; 7: 302ra133-302ra133
45. Riva F, Bidard FC, Houy A, et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem* 2017; 63: 691-699
46. Parsons HA, Beaver JA, Park BH. Circulating Plasma Tumor DNA. *Adv Exp Med Biol* 2016; 882: 259-276
47. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2961-2968

48. Takeshita T, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, et al. Clinical significance of monitoring ESR1 mutations in circulating cell-free DNA in estrogen receptor positive breast cancer patients. *Oncotarget* 2016; 7: 32504-32518
49. Newman AM, Bratman SV, To J, Wynne JF, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 2014; 20: 548-554
50. Chaudhuri AA, Binkley MS, Osmundson EC, et al. Predicting radiotherapy responses and treatment outcomes through analysis of circulating tumor DNA. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25: 305-312
51. Lo YM, Leung SF, Chan LY, Chan A, et al. Kinetics of plasma Epstein-Barr virus DNA during radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2000; 60: 2351-2355
52. Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, Gale D, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013; 497: 108-112
53. Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1805: 105-117
54. Murtaza M, Dawson SJ, Pogrebniak K, Rueda OM, et al. Multifocal clonal evolution characterized using circulating tumour DNA in a case of metastatic breast cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 8760
55. Balmann J, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 6): v31-v34
56. Couch FJ, et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLOS Genetics* 2013; 9 (3): e100321
57. Gaudet MM, et al. Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. *PLoS Genet* 2010; 6: e100111
58. Gaudet M, et al. Identification of a BRCA2-specific modifier locus at 6p24 related to breast cancer risk. *PLOS Genetics* 2013; 9 (3): e1003173
59. Shanon K, et al. Hereditary cancer testing: Breast next – ambry genetics. *The Can J* 2012; 18: 310-319
60. Michailidou K, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nature Genetics* 2013; 45 (4): 353-363
61. Obeid E, et al. Multigene panel testing and breast cancer risk. Is it time to scale down? *JAMA Oncol* 2017; 3 (9): 1176-1177
62. Jegadeesh NK, et al. The 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (4): 1088-1094
63. Turashvili G, et al. The 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in lymph node-negative, estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166 (1): 69-76
64. Turashvili G, et al. Breast carcinoma with 21-gene recurrence score lower than 18: rate of locoregional recurrence in a large series with clinical follow-up. *BMC Cancer* 2018; 18: 42



3

Стадиране

3



### 3.1. TNM-СТАДИРАНЕ

*Надя Димитрова, Иван Гаврилов*

Карциномът на гърда (КГ) се стадира по 8-а ревизия на TNM-класификацията на Американския съвместен комитет по рак (AJCC) и Международния съюз за контрол на рак (UICC) от 2017 г.<sup>1,2</sup> При стадиране на КГ се прилагат основните правила на TNM-системата<sup>3</sup>: описват се три основни компонента – Т (първичен тумор), N (регионални лимфни възли) и М (далечни метастази); всички случаи трябва да са потвърдени с микроскопски методи; при колебание между две съседни стойности за отделните компоненти или за стадий се избира по-ниската (по-малко напреднала болест); когато има множествени първични тумори с една и съща хистология, диагностицирани едновременно в една и съща гърда, туморът с най-високата Т-категория се избира при определяне на стадия; при наличие на двустранни множествени тумори, диагностицирани едновременно в двете гърди, стадирането се извършва отделно за всяка гърда; метакронни първични тумори (втори и следващи) в същата или в другата гърда, които не са рецидивни, се стадират отделно като нов тумор; когато няма доказателства за първичен тумор или локализацията на първичния тумор е неизвестна (НП), стадирането може да се основе на предположения на клинициста за локализация на първичния тумор, като се кодира Т0 и се използват резултати от изследвания за определяне на N и M; използването на Тх трябва да бъде само тогава, когато не е извършен минимум изследвания, изискващи се за определяне на категория Т при съот-

ветна локализация; категорията Nx трябва да се използва в много редки случаи, когато не са резецирани или не са изследвани никакви лимфни възли, или не е извършен посочения в TNM-системата минимум диагностични изследвания.

В този раздел са представени: (1) класификация за клинично стадиране (сTNM), основаващо се на възможно най-добрата оценка на степента на разпространение на болестта преди започване на лечение; (2) класификация за патологично стадиране (pTNM) – използва се след като се извърши хирургично лечение и се използва цялата налична информация както от клиничната оценка, така и от хистологичното изследване на резециран материал. Патологичният стадий не замества клиничния и трябва да се запише отделно от него в медицинската документация. В случаи, когато се провежда неoadювантно лечение или основното лечение започва със системно или лъчелечение, се определя още един стадий, за който се използва информация, получена след това лечение и който се отбелязва с представките *ус* или *ур* (усTNM или урTNM). В тези случаи също трябва да се определи и клиничен стадий (преди започване на лечение) и да се отбележи в медицинската документация, за да може да се използва за сравнение и оценка на ефекта от проведеното лечение. Първоначалният стадий, определен при поставяне на диагноза, не трябва да се променя, когато се установи рецидив или прогресия на болестта; определя се друг стадий – rTNM, когато се планира лечение по повод рецидив след период без болест, като се използва цялата информация (клинична и патологична), налична към момента на започване на лечението при рецидив. Въз основа на категории cT, cN и cM и/или pT, pN и c/pM се определя анатомична стадираща група по алгоритъм, представен по-долу. TNM8 предлага възможности за определяне и на прогностична стадираща група, при която се вземат предвид както анатомичните категории T, N и M, така и туморната степен на диференциация (грейд, G), и статус на биомаркерите HER2, ER и PgR.

**Първичен тумор (T) – клинична и патоанатомична класификация**

Tx	Първичен тумор не може да бъде оценен (не са извършени необходимите изследвания – физикален преглед, образна диагностика)
T0	Няма доказателства за първичен тумор
Tis (DCIS) <sup>1</sup>	Дуктален карцином <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Болест на <i>Paget</i> на гърдното зърно, която не е свързана с инвазивен карцином и/или карцином <i>in situ</i> (дуктален) в подлежащия паренхим на гърдата. Карциномите в паренхима на гърдата, свързани с болестта на <i>Paget</i> , се категоризират въз основа на размер и характеристики на паренхимния тумор, като се отбелязва и наличието на <i>Paget</i> .
T1	Тумор с максимален размер $\leq 20$ mm
T1mi	Тумор (микроинвазия) с максимален размер $\leq 1$ mm Забележка: микроинвазия се дефинира с разпространение на туморни клетки през базалната мембрана към околната тъкан и образуване на огнище не по-голямо от 1mm. Когато има множество огнища от микроинвазии, размерът само на най-голямото от тях се използва за определяне на T-категорията (не се сумират). Броят на микроинвазиите се отбелязва така, както в случаи с множествени инвазивни карцином.
T1a	Тумор с максимален размер $> 1$ mm, но $\leq 5$ mm
T1b	Тумор с максимален размер $> 5$ mm, но $\leq 10$ mm
T1c	Тумор $> 10$ mm, но $\leq 20$ mm в най-големия си размер

T2	Тумор с максимален размер $> 20$ mm, но $\leq 50$ mm
T3	Тумор с максимален размер $> 50$ mm
T4	Тумор с всякакви размери, с директно разпространение към гърдна стена и/или кожа (разязвявания или макроскопски възли) <sup>2</sup>
T4a	Разпространение към гърдна стена, с изключение на прикрепване/проникване само в пекторалния мускул <sup>2</sup>
T4b	Разязвяване и/или ипсилатерални макроскопски сателитни кожни възли, и/или оток (включително тип <i>портокалова кора</i> ) на кожа, които не отговарят на критерии за инфламаторен карцином
T4c	Едновременно T4a и T4b
T4d	Инфламаторен карцином

<sup>1</sup>Лобуларен карцином *in situ* е доброкачествена болест и е отстранен от TNM8

<sup>2</sup>Инвазия само в дерма не е T4. Гърдната стена включва ребра, интеркостални мускули, т. *serratus anterior*, без пекторален мускул.

Патоанатомичната класификация изисква изследване на първичния тумор, заедно с макроскопски чисти резекционни линии. При определяне на категория pT се взема размер на инвазивна компонента на тумора. Ако размерът е малко по-голям или по-малък от граничната стойност, определена за отделните категории, препоръчва се стойността да се закръгли до най-близката гранична стойност. Например, 1.1 mm се докладва като 1 mm. Размерите на тумор, определени от патолог, имат предимство пред тези, определени от клиницист. Критериите за pT са същите, както за cT.

**Регионални лимфни възли**

- Аксиларни (ипсилатерални) – интерпекторални възли (на *Rotter*) и лимфни възли по хода на аксиларна вена и нейните притоци; разделят се на следните нива:

I ниво (долна аксиларна зона) – лимфни възли, разположени латерално от латерален ръб на *m. pectoralis minor*

II ниво (средна аксиларна зона) – лимфни възли, разположени между медиален и латерален ръб на *m. pectoralis minor* и интерпекторални лимфни възли на *Rotter*

III ниво (горна аксиларна зона) – апикални лимфни възли и тези, разположени медиално от медиален ръб на *m. pectoralis minor* и под ключицата. Метастазите в субклавикуларни възли от III ниво са с най-лоша прогноза и затова хирургът трябва да отдели тези лимфни възли от другите за целите на микроскопското изследване.

- Интрамамарни лимфни възли (разположени в паренхима на гърдата) се кодират като аксиларни лимфни възли от I ниво за целите на N-класификацията.

- Вътрешни мамарни (ипсилатерални), парастернални – лимфни възли в интеркосталните пространства покрай ръба на гръдна кост в ендоторакалната фасция

- Супраклавикуларни (ипсилатерални) – лимфни възли в супраклавикуларната фоса, в триъгълника, който се образува от *m. omohyoideus* и сухожилието (латерална и горна граница), вътрешна югуларна вена (медиална граница) и ключицата и *v. subclavia* (долна граница). Лимфни възли извън този триъгълник се считат за долни цервикални и се приемат за далечни метастази (M1).

*Забележка: всички останали лимфни възли, засегнати от метастази, се кодират като далечни метастази (M1), включително цервикални или контралатерални вътрешни мамарни лимфни възли*

**Клинична класификация (cN)**

cNx <sup>1</sup>	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени (напр. в случаи, когато са предварително отстранени)
cN0	Няма метастази в регионални лимфни възли (при клиничен преглед или образно изследване)
cN1	Метастази в подвижни ипсилатерални аксиларни лимфни възли от ниво I, II
cN1mi <sup>2</sup>	Микрометастази (около 200 клетки, по-големи от 0.2 mm, но по-малки от 2.0 mm)
cN2	Метастази в ипсилатерални аксиларни лимфни възли от ниво I, II, които са клинично фиксирани или сраснали
	<i>или</i> Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, в отсъствие на метастази в аксиларни лимфни възли
cN2a	Метастази в ипсилатерални аксиларни лимфни възли от ниво I, II, които са сраснали помежду си или фиксирани към други структури
cN2b	Метастази само в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, в отсъствие на метастази в аксиларни лимфни възли
cN3	Метастази в ипсилатерални субклавикуларни (ниво III) лимфни възли, със или без ангажиране на аксиларни лимфни възли от ниво I, II
	<i>или</i> Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, с метастази в аксиларни лимфни възли от ниво I, II
	<i>или</i>

	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли със или без ангажиране на аксиларни или вътрешни мамарни лимфни възли
cN3a	Метастази в ипсилатерални субклавикуларни лимфни възли
cN3b	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни и в аксиларни лимфни възли
cN3c	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли

<sup>1</sup> Категорията cNx се използва само в случаите, когато регионалните лимфни възли вече са хирургично отстранени или няма документация за физикален преглед на аксила.

<sup>2</sup> cN1mi се използва рядко, но е подходящата категория, когато е извършена сентинелна биопсия на лимфни възли преди туморна резекция, най-често при пациенти, провеждащи неoadювантна терапия.

### Патоанатомична класификация (pN)

Патоанатомичната класификация изисква резекция и изследване на регионални лимфни възли и винаги се използва заедно с категорията pT. Необходимо е да има микроскопско изследване на поне един лимфен възел, за да се определи pN – чрез тънкоиглена аспирационна биопсия, кор-биопсия, ексцизионна биопсия, биопсия на сентинелен лимфен възел или аксиларна дисекция. Категорията pN може да се определи, ако е проведено микроскопско изследване на лимфни възли, независимо от броя им, но броят им трябва да се докладва. Когато категорията pN е определена само въз основа на биопсия на сентинелни лимфни възли с изследвани по-малко от 6 лимфни възела и без последваща аксиларна дисекция, се добавя наставка (sn) – напр. pN0 (sn), ако е направена тънкоиглена аспирационна/кор-биопсия, се добавя наставка (f). В повечето случаи дисекцията на аксиларни лимфни възли от ниво I и II включва 10 или повече лимфни възли.

pNx	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени (например, предварително отстранени или непредадени за патоанатомично изследване)
pN0	Няма метастази в регионални лимфни възли или са установени само ITCs (изолирани туморни клетки)
<i>Забележка:</i> Изолирани туморни клетки (ITCs) са малки групи от клетки с размери $\leq 0.2$ mm или $< 200$ в един хистологичен срез.	
pN0(i+)	Само ITCs в регионални лимфни възли
pN0(mol+)	Позитивно молекулярно изследване (RT-PCR), без установени ITCs
pN1	Микрометастази
	<i>или</i>
	Метастази в 1-Заксиларни лимфни възли
	<i>и/или</i>
Клинично негативни вътрешни мамарни възли с микрометастази или макрометастази, открити при сентинелна биопсия	
pN1mi	Микрометастази ((около 200 клетки, по-големи от 0.2 mm, но никога от тях не е $> 2.0$ mm))
pN1a	Метастази в 1-3 аксиларни лимфни възли с поне една метастаза $> 2.0$ mm
pN1b	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни сентинелни възли, с изключение на ITCs



pN1c	Комбинация от pN1a и pN1b
pN2	Метастази в 4-9 аксиларни лимфни възли
	<i>или</i>
	Позитивни ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, доказани с образно изследване, в отсъствие на метастази в аксиларни лимфни възли
pN2a	Метастази в 4-9 аксиларни лимфни възли (поне една от които е > 2.0 mm)
pN2b	Метастази в клинично доказани вътрешни мамарни лимфни възли с или без микроскопска верификация, с патоанатомично негативни аксиларни лимфни възли
pN3	Метастази в ≥ 10 аксиларни лимфни възли
	<i>или</i>
	Метастази в субклавикуларни (ниво III аксиларни) лимфни възли
	<i>или</i>
	Позитивни ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, доказани с образно изследване, едновременно с един или повече позитивни аксиларни лимфни възли от ниво I, II
<i>или</i>	
	Метастази в > 3 аксиларни лимфни възли и микрометастази или макрометастази, открити при сентинелна биопсия в клинично негативни ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни

	<i>или</i>
	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли
pN3a	Метастази в ≥ 10 аксиларни лимфни възли (поне една от които > 2.0 mm)
	<i>или</i>
	Метастази в субклавикуларни (ниво III аксиларни) лимфни възли
pN3b	pN1a или pN2a, едновременно с cN2b (позитивни вътрешни мамарни лимфни възли при образно изследване)
	<i>или</i>
	pN2a, едновременно с pN1b
pN3c	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли

**Далечни метастази (M)**

M0	Няма клинични или рентгенологични данни за далечни метастази
cM0(i+)	Няма клинични или рентгенологични данни за далечни метастази, но с молекулярни или микроскопски методи се откриват групи от туморни клетки в циркулиращата кръв, костен мозък или в нерегионални лимфни възли, които са ≤ 0.2 mm у пациент без симптоми или признаци за метастази
M1	Далечни метастази, открити при клиничен преглед и образно изследване (cM) и/или хистологично доказани с размер > 0.2 mm (pM)

**Клинична (ус) и патоанатомична (ур) класификация след неoadювантно лечение**

усТ	Определя се след неoadювантно лечение въз основа на данни от клиничен преглед и образно изследване на резидуалния тумор
усN	Определя се след неoadювантно лечение въз основа на данни от клиничен преглед и образно изследване, със или без тънкоиглена аспирационна биопсия, кор-биопсия, ексцизионна биопсия, биопсия на сентинелен лимфен възел
М	Категорията М за пациенти, провели неoadювантно лечение, е същата като определената преди започване на лечението (сМ). Ако пациентът е имал далечни метастази (M1) преди химиотерапия, категорията M1 не се променя след това.
урТ	Определя се чрез патоанатомично изследване на размера на остатъчния инвазивен тумор.
урN	Определя се по същия начин, както pN. Наставката <i>si</i> се използва само, ако е направена оценка на сентинелни лимфни възли след неoadювантно лечение, без да е проведена аксиларна дисекция. Ако не е направена нито оценка на сентинелни лимфни възли, нито аксиларна дисекция, използва се категорията урNx

**Хистологична степен на диференциация (грейд, G)**

G	Определение
Gx	Грейд не може да бъде определен
G1	Нисък комбиниран хистологичен грейд (благоприятен), SBR <sup>1</sup> сбор от 3-5 точки
G2	Среден комбиниран хистологичен грейд (умерено благоприятен), SBR <sup>1</sup> сбор от 6-7 точки
G3	Висок комбиниран хистологичен грейд (неблагоприятен), SBR <sup>1</sup> сбор от 8-9 точки

<sup>1</sup> SBR – Scaff-Bloom-Richardson system

**Групиране по анатомичен стадий**

Стадий	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T11	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 <sup>1</sup>	N1mi	M0
IIA <sup>2</sup>	T0	N1	M0
	T11	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T11	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0

	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIС	всяко T	N3	M0
IV	всяко T	всяко N	M1

<sup>1</sup> T1 включва T1mi

<sup>2</sup> T0 и T1 тумори само с микрометастази в лимфни възли се изключват от стадий IIIA и се групират в стадий IB

- M0 включва M0(i+)

- Определеният стадий може да бъде променен, ако образните изследвания след операция покажат наличие на далечни метастази, но при условие, че тези изследвания са проведени до 4 месеца от диагнозата, без да има прогресия на болестта и без провеждане на неoadювантно лечение

- Категориите, определени след неoadювантно лечение, се означават с ус или ур; ако е налице пълен патологичен отговор (pCR), не се определя стадий; например, урT0 урN0 cM0

### Групиране по прогностичен стадий

Стадий	T	N	M	G	HER2-статус <sup>1</sup>	ER-статус	PgR-статус
0	Tis	N0	M0	1-3	всеки	всеки	всеки
IA	T1	N0	M0	1	положителен	всеки	всеки
	T1	N0	M0	1-2	отрицателен	положителен	положителен
	T1	N0	M0	2	положителен	положителен	положителен

	T1	N0	M0	3	положителен	положителен	всеки
	T0-1	N1mi	M0	1	положителен	всеки	всеки
	T0-1	N1mi	M0	1-2	отрицателен	положителен	положителен
	T0-1	N1mi	M0	2	положителен	положителен	положителен
	T0-1	N1mi	M0	3	положителен	положителен	всеки
<b>Мултигенен панел<sup>2</sup> – OpcoTypeDx-скор за рецидив по-малко от 11</b>							
IA	T1-2	N0	M0	1-3	отрицателен	положителен	всеки
IB	T1	N0	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T1	N0	M0	1	отрицателен	отрицателен	положителен
	T1	N0	M0	2	положителен	положителен	отрицателен
	T1	N0	M0	2	положителен	отрицателен	всеки
	T1	N0	M0	2	отрицателен	отрицателен	положителен
	T1	N0	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
	T1	N0	M0	3	отрицателен	положителен	положителен
IB	T0-1	N1mi	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1mi	M0	1	отрицателен	отрицателен	положителен
	T0-1	N1mi	M0	2	положителен	положителен	отрицателен

	T0-1	N1mi	M0	2	положителен	отрицателен	всеки
	T0-1	N1mi	M0	2	отрицателен	отрицателен	положителен
	T0-1	N1mi	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
	T0-1	N1mi	M0	3	отрицателен	положителен	положителен
IB	T2	N0	M0	1-3	положителен	положителен	положителен
	T2	N0	M0	1, 2	отрицателен	положителен	положителен
IB	T1	N1	M0	1-3	положителен	положителен	положителен
	T1	N1	M0	1-2	отрицателен	положителен	положителен
IB3	T2	N1	M0	1	отрицателен	положителен	положителен
	T2	N1	M0	2	положителен	положителен	положителен
IB3	T0-2	N2	M0	1-2	положителен	положителен	положителен
IB3	T3	N1-2	M0	1	положителен	положителен	положителен
	T3	N1-2	M0	2	положителен	положителен	положителен
IIA3	T1	N0	M0	1	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T1	N0	M0	2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T1	N0	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен
	T1	N0	M0	3	отрицателен	отрицателен	положителен

	T1	N0	M0	3	отрицателен	отрицателен	отрицателен
IIA	T0-1	N1mi	M0	1	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T0-1	N1mi	M0	2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T0-1	N1mi	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1mi	M0	3	отрицателен	отрицателен	положителен
	T0-1	N1mi	M0	3	отрицателен	отрицателен	отрицателен
IIA	T0-1	N1	M0	1	положителен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1	M0	1-2	положителен	отрицателен	всеки
	T0-1	N1	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1	M0	1	отрицателен	отрицателен	положителен
	T0-1	N1	M0	3	отрицателен	положителен	положителен
IIA	T2	N0	M0	1	положителен	положителен	отрицателен
	T2	N0	M0	1-2	положителен	отрицателен	всеки
	T2	N0	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T2	N0	M0	1	отрицателен	отрицателен	положителен
	T2	N0	M0	3	отрицателен	положителен	положителен
IIA3	T0-2	N2	M0	1	отрицателен	положителен	положителен

IIA	T3	N1-2	M0	1	отрицателен	положителен	положителен
IIB	T0-1	N1	M0	1	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T0-1	N1	M0	2	положителен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1	M0	2	отрицателен	отрицателен	положителен
	T0-1	N1	M0	3	положителен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
IIB	T2	N0	M0	1	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T2	N0	M0	2	положителен	положителен	отрицателен
	T2	N0	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	T2	N0	M0	2	отрицателен	отрицателен	положителен
	T2	N0	M0	3	положителен	положителен	отрицателен
	T2	N0	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
IIB	T2	N1	M0	1	положителен	всеки	всеки
	T2	N1	M0	1	отрицателен	отрицателен	положителен
IIB	T0-2	N2	M0	2	отрицателен	положителен	положителен
	T0-2	N2	M0	3	положителен	положителен	положителен

ИВ	T3	N1-2	M0	2	отрицателен	положителен	положителен
	T3	N1-2	M0	3	положителен	положителен	положителен
ШАЗ	T0-1	N1	M0	2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
ША	T0-1	N1	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-1	N1	M0	3	отрицателен	отрицателен	всеки
ШАЗ	T2	N0	M0	2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T2	N0	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен
	T2	N0	M0	3	отрицателен	отрицателен	всеки
ША	T2	N1	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T2	N1	M0	2	положителен	отрицателен	отрицателен
	T2	N1	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	T2	N1	M0	3	положителен	положителен	отрицателен
	T2	N1	M0	3	положителен	отрицателен	отрицателен
ША	T3	N0	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T3	N0	M0	2	положителен	отрицателен	отрицателен
	T3	N0	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	T3	N0	M0	3	положителен	положителен	отрицателен



	T3	N0	M0	3	положителен	отрицателен	отрицателен
IIA	T0-2	N2	M0	1	положителен	положителен	отрицателен
	T0-2	N2	M0	1	положителен	отрицателен	всеки
	T0-2	N2	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-2	N2	M0	1	отрицателен	отрицателен	положителен
	T0-2	N2	M0	2	положителен	положителен	отрицателен
	T0-2	N2	M0	2	положителен	отрицателен	всеки
IIA	T3	N1-2	M0	1	положителен	положителен	отрицателен
	T3	N1-2	M0	1	положителен	отрицателен	всеки
	T3	N1-2	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T3	N1-2	M0	1	отрицателен	отрицателен	положителен
	T3	N1-2	M0	2	положителен	положителен	отрицателен
	T3	N1-2	M0	2	положителен	отрицателен	всеки
IIIA	T4	N0-2	M0	1	отрицателен	положителен	положителен
IIIA3	Всяко T	N3	M0	1	отрицателен	положителен	положителен
IIIB3	T2	N1	M0	1-2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T2	N1	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен

IIIB	T3	N0	M0	1-2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T3	N0	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен
IIIB	T0-2	N2	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-2	N2	M0	2	отрицателен	отрицателен	положителен
	T0-2	N2	M0	3	положителен	положителен	отрицателен
	T0-2	N2	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
	T0-2	N2	M0	3	отрицателен	положителен	положителен
IIIB	T3	N1-2	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	T3	N1-2	M0	2	отрицателен	отрицателен	положителен
	T3	N1-2	M0	3	положителен	положителен	отрицателен
	T3	N1-2	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
	T3	N1-2	M0	3	отрицателен	положителен	положителен
IIIB	T4	N0-2	M0	1	положителен	всеки	всеки
	T4	N0-2	M0	2	положителен	положителен	положителен
	T4	N0-2	M0	2	отрицателен	положителен	положителен
	T4	N0-2	M0	3	положителен	положителен	положителен
IIIB	Всяко T	N3	M0	1	положителен	всеки	всеки

	Всяко T	N3	M0	2	положителен	положителен	положителен
	Всяко T	N3	M0	2	отрицателен	положителен	положителен
	Всяко T	N3	M0	3	положителен	положителен	положителен
ШСЗ	T2	N1	M0	3	отрицателен	отрицателен	всеки
ШС	T3	N0	M0	3	отрицателен	отрицателен	всеки
ШСЗ	T0-2	N2	M0	2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T0-2	N2	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен
	T0-2	N2	M0	3	отрицателен	отрицателен	всеки
ШСЗ	T3	N1-2	M0	2	отрицателен	отрицателен	отрицателен
	T3	N1-2	M0	3	отрицателен	положителен	отрицателен
	T3	N1-2	M0	3	отрицателен	отрицателен	всеки
ШС	T4	N0-2	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	T4	N0-2	M0	1	отрицателен	отрицателен	всеки
	T4	N0-2	M0	2	положителен	положителен	отрицателен
	T4	N0-2	M0	2	положителен	отрицателен	всеки
	T4	N0-2	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	T4	N0-2	M0	2	отрицателен	отрицателен	всеки

	T4	N0-2	M0	3	положителен	положителен	отрицателен
	T4	N0-2	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
	T4	N0-2	M0	3	отрицателен	всеки	всеки
IIIС	Всяко T	N3	M0	1	отрицателен	положителен	отрицателен
	Всяко T	N3	M0	1	отрицателен	отрицателен	всеки
	Всяко T	N3	M0	2	положителен	положителен	отрицателен
	Всяко T	N3	M0	2	положителен	отрицателен	всеки
	Всяко T	N3	M0	2	отрицателен	положителен	отрицателен
	Всяко T	N3	M0	2	отрицателен	отрицателен	всеки
	Всяко T	N3	M0	3	положителен	положителен	отрицателен
	Всяко T	N3	M0	3	положителен	отрицателен	всеки
	Всяко T	N3	M0	3	отрицателен	всеки	всеки
IV	Всяко T	Всяко N	M1	1-3	всеки	всеки	всеки

<sup>1</sup>Когато HER2-статусът е определен като „неясен“ с ISH (FISH или CISH) тест, според ръководството на ASCO/CAP 2018 за тестване на HER2, HER2-статусът се счита за негативен за целите на групирането по прогностичен стадий.

<sup>2</sup>Ако OncotypeDx не е използван или не е наличен, или ако OncotypeDx скор е 11 или повече за пациенти с T1-2 N0 M0 HER2-отрицателен, ER-положителен тумор, тогава прогностичният стадий се определя въз основа на анатомичните категории и биомаркерите, представени в таблицата.

<sup>3</sup>Означава стадий, който е променен с повече от една степен в сравнение с анатомичния стадий, поради комбинацията с грейд и прогностични фактори (напр. от анатомичен стадий IIB на прогностичен стадий IB).

**A**

Стадирането по Осма ревизия на TNM-класификацията от 2017 г. на карцином на гърда корелира с прогнозата и определя избора на лечение и цялостния ход на болестния процес.



- *Всеки пациент с карцином на гърда трябва задължително да се стадира според Осма ревизия на TNM класификацията от 2017 г.*
- *pN-стадирането изисква извършване на аксиларна лимфна дисекция.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Breast. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp 589-628
2. Breast tumors. In Brierley JD,, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. 8<sup>th</sup>. Ed. UICC, 2017, pp. 151-158
3. Gress DM, Edge SB, Greene FL, et al. Principles of cancer staging. In: Amin MB (ed.). AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Springer, 2017, pp. 3-30
4. Singletary SE, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3628-3636
5. Woodward WA, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003; 21 (17): 3244-3248
6. Sobin LH, Compton CC. TNM Seventh Edition: What's new, What's changed. *Cancer* 2010; 116 (22): 5336-5339
7. AJCC. Summary of Changes. Understanding the changes from the Sixth to the Seventh edition of the AJCC Cancer staging manual. <http://cancerstaging.org>

### 3. 2. ОЦЕНКА НА ПЪРФОРМАНС СТАТУС

*Красимир Койнов, Димитър Калев*

Пърформанс статусът (performance status, PS) е измерване на функционалното състояние на пациента в условията на ежедневната му дейност за даден момент от време. Следователно PS представлява количествена оценка на общо състояние и дееспособност, включваща физически, психологически, емоционални, духовни и социални аспекти, повлияни от опита, вярата и възприятията на индивида.<sup>1</sup>

Въз основа на стойността на PS се определя дали пациентът е показан за противотуморно лекарствено лечение, дали е необходима корекция на дозата, какъв трябва да бъде обемът на палиативни грижи, а в клинични проучвания служи за мярка на качеството на живот.

Показателят е въведен в средата на XX век с цел да се прогнозира преживяемостта на пациента. Най-често използвани международни скали за PS са тези на *Karnofsky*<sup>2-4</sup> и *ECOG/WHO/Zubrod*<sup>5-6</sup>.

*Скала на Karnofsky*

- 100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест
- 90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест
- 70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд
- 60% – нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си

- 50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи
- 40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ
- 30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живота
- 20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение
- 10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатално заболяване
- 0% – смърт

*Скала на ECOG/WHO/Zubrod*

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди заболяването без ограничения)
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическа активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към него (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)
- 5 – смърт

Валидирано сравнение между скалите на *Karnofsky* и *ECOG/WHO/Zubrod* е проведено в голяма група пациенти<sup>7</sup>:

ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100

ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80

ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60

ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40

ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20

**A**

- Скалите за пърформанс статус по *Karnofsky* и/или ECOG/WHO се препоръчват за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.
- Количествена оценка на пърформанс статус се препоръчва като критерий за избор на терапевтично поведение и за прогноза.



*Като критерий за избор на терапевтично поведение при всички пациенти с карцином на гърда задължително се извършва оценка на пърформанс статус по скали на *Karnofsky* и/или ECOG.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Testa M, Simonson D. Assessment of quality-of-life outcomes. *NEJM* 1996; 334 (13): 835-840
2. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press 1949. Page 196
3. Yates J, et al. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 48 (8): 2220-2224
4. Schag CC, et al. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2 (3): 187-193
5. Zubrod C, et al. Cancer-appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: thiophosphamide. *J Chronic Dis* 1960; 11: 7-33
6. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
7. Buccheri G, et al. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141

### 3.3. ПРОГНОСТИЧНИ ИНДЕКСИ И ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ

Милка Георгиева, Теофил Седлоев

**Прогностични индекси.** Съществуват два общоприети клинични метода, използвани за изчисляване на индивидуалната прогноза при карцином на гърда (КГ) – Nottingham Prognostic Index (NPI) и Adjuvant Online (Adjuvant!, AOL). По правило NPI комбинира подален статус, размер на тумор и хистологичен грейд (G) в проста формула. Предимството му в прогностичното разграничаване е валидирано в различни проучвания и се използва широко в клиничната практика.<sup>1-3</sup> Lee and Ellis предлагат NPI да се използва за консултиране на пациенти по отношение на тяхната прогноза.<sup>4</sup> Индексът NPI поддържа точността си при млади жени, диагностицирани с инвазивен КГ. Едно от многото му предимства е лесното му използване и фактът, че не е необходим компютър за изчисление. Други проучвания валидират точността на NPI при млади жени с КГ, като показват, че честотата на смъртност не е различна от очакваната.<sup>1,5</sup>

Adjuvant! ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) е уеб-базирана програма за оценка на риск, като софтуерът използва сходни фактори с NPI, но включва възраст, рецепторен статус и ниво на коморбидност.<sup>6</sup> Тези променливи се използват за изчисляване приблизителната вероятност за 10-годишна преживяемост, риск от рецидив и очаквана полза от адювантна терапия. Едно голямо популационно базирано проучване на жени от Канада от всички възрасти с ранен КГ валидира модела на Adjuvant!.<sup>7</sup> В едно мултицентрово ретроспективно проучване, включващо млади (□40 години) и по-възрастни (55-60 години) пациенти с КГ, лекувани от 2000 г. до 2004 г. в четири големи белгийски и италиански болници, за всеки пациент са изчислени 10-годишна обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ) чрез AOL и NPI. Оказва се, че AOL точно пред-

сказа 10-годишна ОП, но надценява 10-годишната ПББ при млади и я подценява при възрастни пациенти. От друга страна, NPI значително подценява 10-годишната ОП за всички пациенти. В този смисъл AOL е по-надежден метод от NPI за предикция на 10-годишна ОП, но не и за 10-годишна ПББ.<sup>8</sup>

*Clinical Treatment Score post-5 years (CTS5).* Dowsett M, et al., 2018, разработват и предлагат опростен клиникопатологичен подход за оценка на остатъчен риск от късен рецидив на болестта след 5 години ендокринно лечение. За създаване на CTS5 са използвани данни от проучване ATAC (n = 4 735).<sup>9</sup> Валидността на CTS5 (ATAC) е тествана в проучване BIG 1-98 (n = 6 711); резултатите показват, че за период от 5 до 10 години 63% от пациентите с негативни възли са с нисък риск за късен рецидив – 3.9% (95% CI, 2.9-5.3%) и 24% от болните с един до три позитивни възли са също с нисък риск – 1.5% (95% CI, 0.5-3.8%). Инструментът CTS5 е валидиран в независимото проучване BIG 1-98; окончателният алгоритъм на CTS5 идентифицира 42% от жените с <1% годишен риск от късен рецидив, които биха могли да бъдат уведомени за ограничената потенциална стойност на удължената ендокринна терапия.

**Предиктивни биомаркери.** Предложени са няколко мултигенни теста, предиктивни за преживяемост и полза от адювантна терапия при пациенти с новодиагностициран първичен инвазивен КГ (Табл. 1). Те включват генно профилиране с РНК и дигитална технология за РНК- или ДНК-микрорейс. Основни комерсиални мултигенни експресионни тестове, използвани за оценка на хормон-позитивни, HER2-негативни пациенти с луминален ранен КГ, са Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna и Breast Cancer Index. Те дават оценка на индивидуален риск за рецидив и прогностична информация, независима от тази от стандартните клинични и патологични параметри.



Лабораториите, в които се измерват, трябва да използват аналитично и клинично валидирани тестове и да участват в програми за външен контрол. Тези тестове имат някои общи характеристики: всички дават прогностична информация за преживяемост без рецидив (ПБР), независимо от традиционните прогностични фактори, като размер на тумор, диференциация и статус на лимфни възли; повечето са валидирани при ER-позитивни, HER2-негативни, нодално позитивни (1 до 3 метастатични лимфни възли), между 40- и 65-годишни пациенти. Точната оценка на риска, базирана на мултигенни тестове, е предиктивен биомаркер за ползата от адювантна химиотерапия.<sup>10</sup> През 2016 г. в препоръките на ASCO влизат четири мултигенни теста (Oncotype DX, EndoPredict, PAM50 и Breast Cancer Index) за рутинно използване при ранен КГ.<sup>11</sup> Допълнителен, пети мултигенен тест, MammaPrint, е включен в препоръките на AGO (Working Group for Gynecological Oncology Breast Commission).<sup>12</sup> Данни от проспективно клинично проучване за MammaPrint са представени на AACR 2016, т.е. след публикуване на препоръките на ASCO.

*Oncotype DX.* Това е един от първите клинично валидирани молекулярни тестове за пациенти с ранен КГ. Измерва относителна експресия на 21 гена, 16 от които са свързани с тумора и 5 контролни гена, с резултат, изразен като оценка на рецидив (RS). Методът позволява RS да се генерира чрез математически алгоритъм, който категоризира пациенти с нисък, умерен и висок риск; RS е в обхват от 1 до 100, като пациенти с RS < 18 се класифицират с нисък риск, тези с RS 18-30 – със среден и тези с RS ≥ 31 – с висок риск.<sup>13</sup> Този тест е използван при новодиагностицирани пациенти от всички възрасти с ER-позитивен, стадий I или II КГ. Има и предиктивна стойност за ползи от адювантна ендокринна и от химиотерапия. Съществуват три проспективни международни клинични проучвания с резултати от Oncotype DX за стратифициране на пациенти или

рандомизиране: TAILORx (pN0), RxPONDER (pN1) и WSG-Plan B (pN0-1). Проучване RxPONDER все още продължава, но рамото за нисък риск вече е докладвано: пациенти с нисък (0-10) RS, лекувани само с ендокринна терапия, имат 93.8% петгодишна ПББ и 98% ОП.<sup>14</sup> Проучване WSG-Plan B потвърди отличната преживяемост на пациенти с нисък риск (0-11) RS, лекувани само с ендокринна терапия (вкл. и с наличие до 3 позитивни лимфни възела), с 98% ПББ, сравнени с пациенти, лекувани с адювантна химиотерапия с 98% умерен RS (12-25) и 92% (RS > 25).<sup>15</sup> Петгодишните резултати за пациенти с нисък RS са 94% ПББ и 99% ОП и не се различават значимо от пациенти с pN0 и pN1.<sup>16</sup>

*70-гена сигнатура (MammaPrint).* Този тест (Agendia, Amsterdam, the Netherlands) е основан на ДНК-микроарей технология. Отскоро е валидиран за работа с тъкани, включени в парафин.<sup>17</sup> Дава резултат, определящ две групи с геномно нисък и геномно висок риск. Прогностичната стойност на MammaPrint е изследвана за нодално негативни и нодално позитивни пациенти (1-3 лимфни възела) в много ретроспективни проучвания<sup>18,19</sup>, едно проспективно<sup>20</sup> и напоследък – в рандомизирано проспективно проучване<sup>21</sup>. Проучване MINDACT е създадено за проспективно валидиране на MammaPrint при повече от 6000 пациенти с ранен КГ и оценява ролята на адювантна химиотерапия при пациенти с противоречиви резултати между кликопатологична и геномна оценка на риск. Проучването (n = 6 693) достигна главната си крайна точка с 94.7% петгодишна ОП при пациенти с ранен КГ с клиничен висок риск, чиито тумори са с нисък риск след тестване с MammaPrint и без адювантна химиотерапия след рандомизация.<sup>22</sup>

*EndoPredict.* Тестът (Sividon Diagnostics GmbH, Cologne, Germany; дистрибутиран от Myriad) комбинира експресия на три пролиферативни гена, пет гена, свързани с ER-

сигнален път и диференциация, и три контролни гена. Измерва се в РНК, изолирана от парафинови срези, чрез количествен RT-PCR и може да се прави в децентрализирани лаборатории.<sup>23</sup> Тестът е предиктивен за вероятност от развитие на метастази за 10 години от началната диагноза при жени с позитивен ER и негативен HER2. Тестът комбинира измервания на генна експресия (EndoPredict [EP] score 0-15) с нодален статус и размер на тумора, като генерира пълен резултат за риск (Erclin) за идентифициране на туморни типове, които няма да имат полза от химиотерапия. Публикуваните клинични доказателства са от три проучвания за аналитично и пет за клинично валидиране, където се показва възпроизводимост и прогностична стойност. В едно проучване е показано, че резултатите от EndoPredict могат да променят терапевтични решения.<sup>24-27</sup> При пилотно изследване с проби от клиничното проучване TransATAC (за валидиране на OpcoType DX RS, PAM50 ROR и BCI) е сравнена прогностичната информация от RS и Erclin за 10-годишен риск от далечни метастази; Erclin дава повече прогностична информация от RS, защото съвместява молекулярни данни с нодален статус и размер на тумора.<sup>28</sup>

*Prosigna (PAM50)*. Тестът (Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: Nanostring Technologies, Seattle, USA) е базиран на оригиналните молекулярни субтипове КГ и ги определя чрез сигнатурата PAM50 от включена в парафин тъкан. На основата на относителна експресия на тези гени се изчислява RS с обхват от 0 до 100. Нодалнонегативните пациенти се класифицират като нисък риск (0-40), среден риск (40-60) или висок риск (60-100). Нодалнопозитивните пациенти се класифицират като нисък риск (0-40) или висок риск (41-100).<sup>29</sup> За клинична практика ROR Score включва информация за размер на тумора и нодален статус. Prosigna е валидиран за децентрализирано тестване чрез Nanostring nCounter технология.<sup>30</sup> Клинично е валидиран по отношение на прогностичните си свойства в проучване ABCSG 8; дава повече и по-сигурна прогно-

тична информация от клиничните фактори. Тумори от тип *луминален А* се свързват със значително по-нисък риск от рецидив за 10 години, отколкото *луминален В*.<sup>31</sup> Допълнително PAM50 и ROR Score дават значителна прогностична информация, заедно с клиничните фактори, и за късен рецидив между 5 и 15 години.<sup>32</sup> Комбинирани анализи от TransATAC и ABCSG 8 (n = 2 137) валидират прогностичната стойност на PAM50 ROR като по-добра от клиничната информация за късни рецидиви.<sup>33</sup> Потвърдена е и прогностичната му стойност за нодално позитивни пациенти.<sup>34</sup> В Европа Prosigna отчита субтиповете на КГ и ROR Score, докато в САЩ отчита само ROR Score. Одобрението на Американската агенция за храни и лекарства (FDA) от 2013 г. подчертава, че тестът не е предназначен за диагноза или да предсказва или детектира отговор към терапия, или да помага за селектиране на оптимална терапия за пациенти.<sup>35</sup>

*Breast Cancer Index (BCI)*. Тестът (bioTheranostics Inc, San Diego, CA, USA) е алгоритъм, базиран на генна експресия, включващ две генни сигнатури, отношение HOXB13:IL17BR (H/I) и Molecular Grade Index (MGI). От една страна, BCI е RT-PCR-тест, който измерва експресия на H/I, MGI, и 4 контролни гена. Прогностичната оценка (BCI Prognostic score) има цифрова стойност от 0 до 10 и категоризира нива на риск за късен (висок срещу нисък) и общ (висок, умерен и нисък) далечен рецидив. Предиктивната оценка (BCI Predictive) дава вероятност за полза от удължена над пет години адювантна ендокринна терапия.<sup>36</sup> В проучване NCIC CTG MA.14 сигнатурата BCI дава прогностична информация за нодално негативни и нодално позитивни пациенти.<sup>37</sup>

Сравняването на наличните геномни тестове показва, че те дават различна информация и корелацията им е скромна. Разпределянето на рисковите групи е също различно при MammaPrint, Prosigna и EndoPredict, които обикновено класифицират повече па-

циенти с висок риск, отколкото Oncotype DX (малцинство от пациентите са класифицирани като висок риск), и това води до потенциално свръхлечение. Затова всеки тест трябва да се разглежда в контекста на подкрепящите го доказателства.<sup>38</sup>

Свързването на молекулярните профили на тумори от проби от парафинови блокчета с преживяемост от проспективно-ретроспективни клинични проучвания трансфор-

мират генното профилиране в клинични молекулярни тестове, които, комбинирани със стандартни клинични и патологични параметри, могат по-добре да идентифицират пациенти с биологично индолентни тумори, които няма да имат полза от цитотоксична химиотерапия, и изчисляват вероятността от отговор към химиотерапия при пациенти с биологично агресивни тумори.

**A**

- Oncotype DX се препоръчва за определяне на прогноза и подпомагане на решение за прилагане на адювантна химиотерапия при пациенти с ER-позитивна, HER2-негативна, нодално негативна и нодално позитивна (1-3 лимфни възела) болест.
- MammaPrint се препоръчва за определяне на прогноза и подпомагане на решение за прилагане на адювантна химиотерапия при ER-позитивни, HER2-негативни, нодално негативни и нодално позитивни пациенти.
- Prosigna се препоръчва за определяне на прогноза и подпомагане на решение за прилагане на адювантна химиотерапия при ER-позитивни, HER2-негативни, нодално негативни и нодално позитивни (1-3 лимфни възела) пациенти.
- EndoPredict се препоръчва за определяне на прогноза и допълване на решение за прилагане на адювантна химиотерапия при ER-позитивни, HER2-негативни, нодално негативни и нодално позитивни (1-3 лимфни възела) пациенти.

**B**

Clinical Treatment Score post-5 years (CTS5) се препоръчва за определяне на прогноза и допълване на решение за продължаване на ендокринна терапия при карцином на гърда след петгодишно ендокринно лечение.



*Използването на мултигенни тестове за молекулярно профилиране на тумори оптимизира възможностите за персонализирана терапия и спестява провеждане на адювантна терапия при пациенти, категоризирани с нисък риск, което води до по-високо качество на живот и по-ниски разходи за лечение.*

Таблица 1. Характеристики на мултигенните сигнатури.

Тест	Тъкан за тестване	Анализирана молекула	Брой гени	Проспективни рандомизирани проучвания
Oncotype Dx	FFPE	mRNA	21	Текущ
MammaPrint	FFPE	mRNA	70	Текущ
Prosigna/ PAM50	FFPE	mRNA	50	Текущ
EndoPredict	FFPE	mRNA	12	Текущ
BCI	FFPE	mRNA	11	Не

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, et al. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 1-8
2. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, et al. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001; 37: 591-596
3. Albergaria A, Ricardo S, Milanezi F, et al. Nottingham Prognostic Index in triple-negative breast cancer: a reliable prognostic tool? *BMC Cancer* 2011; 11: 299-302
4. Lee AHS, Ellis IO. The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 113-115
5. Hearne BJ, Teare MD, Butt M, et al. Comparison of Nottingham Prognostic Index and Adjuvant On-line prognostic tools in young women with breast cancer: review of a single-institution experience. *BMJ Open* 2015; 5: e005576
6. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980-991
7. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2716-2725
8. Lambertini M, Pinto AC, Ameys L, et al. The prognostic performance of Adjuvant! Online and Nottingham Prognostic Index in young breast cancer patients. *Br J Cancer* 2016; 115: 1471-1478
9. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol* 2018; 36 (19): 1941-1948

- Gyorffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 11-18
- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10): 1134-1150
- AGO recommendations 2016 for diagnosis and treatment of early and advanced breast cancer. Available at: [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)
- Cronin M, Sangli C, Liu ML, et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Chem*. 2007; 53 (6): 1084-1091
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (21): 2005-2014
- Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al. The WSG phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34 (20): 2341-2349
- Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al. Prognostic impact of 21 gene recurrence score, IHC4, and central grade in high-risk HR+/HER2-early breast cancer (EBC): 5-year results of the prospective Phase III WSG PlanB trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: (Suppl; Abstr 556)
- Sapino A, Roepman P, Linn SC, et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 2013; 16: 190-197
- van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999e2009
- Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007; 8: 1079e87
- Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133: 929e36
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaert J, et al. On behalf of the European Commission supported TRANSBIG consortium and MINDACT investigators. The 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early breast cancer. *N Engl Med* 2016; in press
- Piccatt M, Rutgers E, van't Veer L, et al. On behalf of TRANSBIG consortium and MINDACT investigators. Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0-3 positive nodes. *AACR* 2016: CT039
- Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (3): 640-647
- Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2-breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109 (12): 2959-2964
- Martin M, Brase JC, Calvo L, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2-breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16 (2): R38
- Denkert C, Kronenwett R, Schlacke W, et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch* 2012; 460 (3): 251-259
- Muller BM, Keil E, Lehmann A, et al. The EndoPredict gene-expression assay in clinical practice - performance and impact on clinical decisions. *PLoS One* 2013; 8: e68252
- Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (11): 1-7

29. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics* 2015; 22 (8): 54
30. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and Counter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 2014; 13 (14): 177
31. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25 (2): 339-345
32. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (5): 1298-305
33. Sestak I, Czucik J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33 (8): 916-922
34. Gnant M, Sestak I, Filipits M, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015; 26 (8): 1685-1691
35. FDA website. Prosigna FDA approval. 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf13/k130010.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/k130010.pdf). Accessed June 1, 2015.
36. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (15): 4196-4205
37. Sgroi DC, Chapman JA, Badovinac-Crnjevic T, et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the Breast Cancer Index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *Breast Cancer Res* 2016; 18 (1): 1
38. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *European Journal of Cancer* 2017; 75: 284-298



## 4 Хирургично поведение





#### 4.1. ХИРУРГИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА

*Иван Гаврилов, Теофил Седлов*

**Органосъхраняваща хирургия.** Хирургичното лечение е основен метод за лечение на карцином на гърда (КГ), самостоятелно или в комбинация с други лечебни методи.<sup>1-10</sup>

Цели на хирургията са да осигури диагностика и прогностични фактори, да участва в локорегионално лечение, да запази или възстанови гърдата, а при невъзможна радикалност – палиативна манипулация с цел облекчаване на състоянието.<sup>11, 12</sup> Оптимална хирургия е тази, която намира баланс между радикалност, добър козметичен резултат<sup>13, 14</sup> и осигурява минимални психологични последици, без да намалява преживяемостта<sup>12</sup>. Съгласно съвременните стандарти, всички видове органосъхраняващи операции трябва да изпълняват две условия: осигуряване на чисти резекционни граници<sup>5, 15</sup>, по-малко от 1% рецидив за 10-годишен период<sup>16</sup> и постигане на добри естетически резултати.

За първи път *U. Veronesi* (1981) и *Galimberti* разработват принципи на консервативно хирургично лечение – квадрантектомия с аксиларна лимфна дисекция, туморектомия с аксиларна дисекция и туморектомия с биопсия на сентинелни лимфни възли.<sup>1, 11, 18, 23</sup> В България основоположник на органосъхраняващата хирургия на гърда е Станко Киров (през 70-е години на XX век).

Консервативното хирургично лечение може да бъде туморектомия (предимно с диагностична цел), думпектомия (отстраняване на тумора и минимум 1 cm здрава тъкан около него) или квадрантектомия (отстраняване на тумора и минимум 2-3 cm здрава тъкан около него, заедно с надлежаща кожа, подлежаща мускулна фасция, със или без аксиларна дисекция на I-III нива).<sup>1, 17</sup> Методът е с много добър козметичен ефект при тумори с големина до 3 cm, с хистологично доказана чиста резекционна линия във всички посоки около тумора. В противен случай процентът на локални рецидиви варира от 20% до 30%. Централно разположени тумори също са обект на консервативно хирургично лечение, но ареолата и мамилата трябва да бъдат отстранени.

Най-съществен момент при консервативна хирургия е правилен подбор на пациенти.<sup>5</sup> Съществуват абсолютни контраиндикации: (i) лъчелечение по време на бременност; (ii) дифузни микрокалцификати; (iii) разпространена лезия, която не може да бъде отстранена чрез локална ексцизия с един разрез, осигуряващ негативни резекционни линии; (iv) позитивни патологични резекционни линии; (v) хомозигот (биалелна инактивация) за ATM-мутация. Относителни контраиндикации са: (i) предшествашо облъчване на гръдната стена, (ii) активна болест на съединителната тъкан с ангажиране на кожа (склеродермия и лупус), (iii) тумор над 2 cm и явни метастатични аксиларни лимфни възли, (iv) фокалнопозитивна резекционна линия, (v) BRCA1/2-мутации, (vi) фамилна обремененост.<sup>2, 5, 9, 10</sup>

**Хирургия при атипична дуктална хиперплазия (ADH).** Наличието на лезия със значителна цитологична атипия и/или некрози подлежи на хирургична ексцизия като диагностика за карцином и непосредственото му лечение. Случаи на ADH без тези характеристики и без групирани калцификати подлежи на мамографско наблюдение.<sup>19-22</sup>

**Хирургия при дуктален карцином *in situ* (DCIS).** Чист DCIS е високо рискова лезия, която ако не се лекува, може да се развие в карцином. Доказаният DCIS налага изясняване на резекционните линии, които се смятат за чисти, когато са  $\geq 2$  mm при органосъхраняваща операция. Под този размер се прилага допълнително хирургично лечение, гарантиращо чисти резекционни линии. Няколко международни проучвания изследват хипотезата, че резултатите при пациенти с DCIS с нисък риск, провели само перкутанна биопсия, са сравними с тези, при които е проведено хирургично лечение със или без лъчелечение.<sup>24-26</sup>

**Интраоперативна оценка на резекционни линии.** Според SSO-ASTRO-критериите чистотата на резекционните линии намалява два пъти риска от ипсилатерален рецидив при КГ. Резекционни линии с негативни ръбове под 2 mm налагат клинична преценка за по-нататъшно лечебно поведение.<sup>27,28</sup> Основен проблем е маркирането на непалпабилни лезии.<sup>29</sup> Интраоперативната оценка на ръбовете се осъществява, за да се намали броят на пациентите с позитивни линии, изискващи реек்சизия. Методите за локализация на непалпируеми лезии и техният размер са: (1) метален водач с фиксираща кука, (2) радиоактивни маркери и (3) интраоперативна ултразвукова техника. Металният водач с фиксираща кука се поставя под ехо- или маммографски контрол и играе роля на маркер, насочващ хирурга към непалпируемата лезия или визуализираните ръбове. Оцветяващите или радиоактивни маркери се инжектират предварително и се детектират или макроскопски, или с радиоактивна сонда. И двата метода крият

редица неудобства за осъществяването на оперативната интервенция. Интраоперативният ултразвук като метод за локализация на непалпируеми тумори и за определяне на ръбовете на палпируемите тумори подобрява точността на определянето им с 45% в сравнение с иглената локализация, увеличава честотата на негативните ръбове, намалява нуждата от реек்சизия, намалява усложненията и подобрява козметичния резултат. Методът се използва с успех и за отчитане ефекта на неoadювантно лечение и при хематоми. Системата на *SAVI SCOUT*, *MarginProbe* представлява поставяне на нерадиоактивен маркер-рефлектор, излъчващ инфрачервена светлина и електромагнитни вълни до 7 дни преди оперативното лечение, който може да се локализира със специален детектор; след отстраняването му туморът се сканира със същия локализационен детектор с цел сигурност на локализираното огнище.

При всички случаи трябва да е взето информирано съгласие на пациента, след като подробно са обсъдени с него рисковете и ползи от консервативно хирургично лечение. Маркирането с клипси на туморното ложе след хистологична оценка на резекционни граници е много важен елемент за задължително следоперативно лъчелечение. Използване на възможностите на магнитнорезонансна томография (МРТ) в проследяващ план е важно за оценка на локални рецидиви.<sup>5</sup> Според съвременния стандарт локалната радикалност при органосъхраняващи операции допуска не повече от 1% рецидиви годишно и общо под 10%.<sup>3,4,8</sup>

<b>A</b>	<b>Операции, запазващи гърда, се препоръчват при всички пациенти със стадий I и IIa, при които липсват абсолютни противопоказания.</b>
<b>B</b>	<b>■ При наличие на позитивна резекционна линия след операция, съхраняваща гърда, се препоръчва обсъждане на допълнителна хирургия (повторна ек்சизия за постигане на негативни резекционни линии или тотална мастектомия).</b>

**В**

- При наличие на атипична дуктална хиперплазия (лезия със значителна цитологична атипия и/или некрози) се препоръчва хирургична ексцизия.
- При доказан дуктален карцином *in situ* (DCIS) се препоръчва изсяняване на резекционните линии, които се приеман за чисти, когато са  $\geq 2$  mm при органосъхраняваща операция.
- Като критерий за чисти резекционни линии при инвазивен карцином се препоръчва формулировката: *липса на багрило върху тумора.*



- Решението за органосъхраняваща операция трябва да се обсъжда от предоперативна онкологична комисия и е строго индивидуално, дори и при пациенти с нисък риск, преценявайки рисковете и ползи.
- При пациенти с относителни противопоказания за органосъхраняваща операция е задължително обсъждане от мултидисциплинарен екип, който да планира оптималното комплексно лечение преди информирано съгласие.
- При пациенти с абсолютни контраиндикации се препоръчва отказ от органосъхраняваща операция, независимо от желанието им.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Делийски Т., Дамянов Д., Байчев Г. (редактори). Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза. Национален консенсус. Плевен, 2005
2. Гаврилов И. Радикални операции при рак на млечната жлеза – съвременен стандарт. В: Дамянов Д. (ред.), Онкологична хирургия – съвременен стандарт. Медарт, София, 2009. стр. 68-80
3. Aebi S, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Supp 6): vi12-vi24
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106
5. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2017
6. Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1747
7. Каранов С. (редактор). Основи на общата и клиничната онкология за хирурзи. Том XIX. ИК Проф. Марин Дринов, София, 2012. стр. 238-253
8. Wolters R, et al. A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendation? *EJC* 2012; 48 (1):1-11
9. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35 (Suppl 1): 1-22

10. Гаврилов И. и съавт. Злокачествени новообразувания на млечната жлеза. В: Черноземски И, Каранов С, Валерианова З (редактори). Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Българска национална асоциация по онкология, София, 2009. стр. 154-189
11. Krag DN, et al. Sentinel-lumph-node resection compared with conventional axillary-lumph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-933
12. Nicholson RM, et al. A comparison of the cosmetic and psychological outcome of breast reconstruction, breast conserving surgery and mastectomy without reconstruction. *Breast* 2007; 16: 396-410
13. Schmitz KH, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 2009; 361: 664-673
14. Schmitz KH, et al. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2699-2705
15. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): S84-S86
16. Fajdic J et al. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med* 2013; 21 (1): 16-19
17. Veronesi U, 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: 1227-1232
18. Veronesi U, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New Engl J Med* 1981; 305 (1): 6-11
19. Nguyen CV, et al. Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (3): 752-761
20. Deshaies I, et al. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast* 2011; 20 (1): 50-55
21. Peña A, et al. Multivariate model to identify women at low risk of cancer upgrade after a core needle biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017; 164 (2): 295-304
22. Menen RS, et al. Long-term safety of observation in selected women following core biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (1): 70-76
23. Corso G, et al. The Veronesi quadrantectomy: an historical overview. *Ecancermedicalscience* 2017; 11: 743
24. Grimm LJ, et al. Surgical upstaging rates for vacuum assisted biopsy proven DCIS: Implications for active surveillance trials. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (12): 3534-3540
25. Pilewskie M, et al. Women with low-risk DCIS eligible for the LORIS trial after complete surgical excision: How low is their risk after standard therapy? *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (13): 4253-4261
26. Barrio AV, Van Zee KJ. Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. *Annu Rev Med* 2017; 68: 197-211
27. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breastconserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (14): 1507-1515
28. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, 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: 4040-4046
29. St John ER, et al. Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery: A meta-analysis. *Ann Surg* 2017; 265 (2): 300-310

#### 4.2. ВИДОВЕ МАСТЕКТОМИИ

*Добрмир Димитров, Теофил Седлоев, Ташко Делийски, Иван Гаврилов*

Хирургичното лечение при карцином на гърда (КГ) е не само най-старо, но и до момента постигащо най-добър терапевтичен ефект като самостоятелен метод или като съществена част от комплексното лечение на болестта. Определящи за обема на хирургичната интервенция са видът на тумора и стадият на болестта. Премахването на цялата гърда, в която се развива туморният процес, се нарича мастектомия.

**Радикална мастектомия (РМ).** Първата научно обоснована методика за лечение на КГ е радикалната мастектомия на *William Halsted*, 1882 г.<sup>1</sup> Основана се на теорията на *Halsted-Meyer*, че КГ се разпространява само локално или „центрофугално“ чрез нахлуване в съседни тъкани, последвано от разпространение чрез лимфни пътища до близки лимфни възли, където клетките остават „хванати“ за известно време, а на по-късен етап хематогенното разпространение на туморни клетки е причина за появата на далечни метастази. Методът на РМ *a modo Halsted* включва отстраняване на цялата гърда с тумора и покриващата я кожа, *m. pectoralis major*, *m. pectoralis minor* и пълна лимфна дисекция на I, II и III ниво в аксилата. Честото ангажиране от тумора на подлежащата кожа при първите лекувани пациенти е изисквало и нейното премахване. По това време също така се счита за анатомично невъзможно да се извърши цялостна аксиларна дисекция, включително в пространството на *Rotter*, без да се отстраняват пекторалните мускули.<sup>2-4</sup> С прилагането на РМ и въвеждането на определени клинични критерии за подбор на оперирани болни са постигнати нулева периоперативна смъртност, за тригодишен период – 3% локални рецидиви, първоначално – 40% петгодишна

преживяемост, а по-късно – до 60% десетгодишна преживяемост, която се увеличава с течение на времето. Започва да се прилага стандартизирано лечение и да се провеждат контролирани дългосрочни проучвания. Повече от 60 години РМ е метод на избор при лечението на КГ.<sup>5-10</sup>

**Разширени радикални мастектомии.** Според теорията на *Halsted-Meyer* КГ е локорегионална болест и някои автори споделят вижданията си, че шансовете за излекуване биха се увеличили, ако хирургичното лечение постигне разширяване на обема на РМ. Резултатът е извършване на все по-широки (и на практика все по-осакатяващи) хирургични резекции. „Разширената“ РМ на *Samson Handley* (1920 г.) включва отстраняване на лимфните възли на вътрешната верига на гърдата. Той също имплантира игли с радиум в интеркосталните пространства, за да третира вътремамарните лимфни възли.<sup>11</sup> *Andbeassen et al.* в Дания и *Margottini* в Италия извършват екстраплеврална интрамарна лимфна дисекция.<sup>12,13</sup> *Dahl Iversen* включва отстраняване на супраклавикуларни лимфни възли, а по-късно – и парастерналната лимфна дисекция. *Wangenstein and Lewis*, в допълнение на класическата РМ, извършват дисекция на супраклавикуларни, медиастинални и парастернални лимфни възли с широка торакотомия чрез стернотомия, резекция на първо ребро и повдигане на ключица. През 1949 г. *Urban* от MSKCC в Ню Йорк извършва парастернална лимфна дисекция, която се извършва *en bloc* с препаратата на радикалната мастектомия с резекция на хрущяли и интеркостални мускули, а дефектите се покриват с присадка от фасция лата. При серия от 455 болни е отбелязана едва 35% десетгодишна преживяемост.<sup>15-19</sup> Анализирайки данните на тези и други автори през 1970 г. *Bernard Fisher* доказва, че приложението на разширени операции не се оказва по-ефикасно от конвенционална РМ.<sup>20</sup>

**Модифицирана радикална мастектомия (МРМ).** От началото на 40-те години на ХХ век постепенно като алтернатива на РМ, започва да се налага МРМ. *Richard Handley* модифицира РМ като запазва двата гръдни мускула, извършва кожна пластика за покриване на дефекта по идентичен с оригиналната операция на *Halsted* начин, а впоследствие добавя и предварителна биопсия на парастернални лимфни възли. *Handley* нарича операцията си *консервативна радикална мастектомия*.<sup>21</sup> *Patey and Dyson* намаляват обема на РМ като запазват *m. pectoralis major*.<sup>24</sup> В публикацията им от 1948 г. е направен сравнителен анализ на извършените от тях мастектомии и стандартната РМ, който не установява никаква значима разлика в общата преживяемост и локален рецидив между двете групи.<sup>22</sup>

**Модифицирана радикална мастектомия a todo Madden или Auchincloss.** През 1972 г. *Madden* представя резултати при пациенти, лекувани с вариант на МРМ, в която са запазени и двата пекторални мускула, а лимфоангиографските данни показват, че е възможно екзактна дисекция на аксила и същевременно да се запази невровакуларното хранване на малкия пекторален мускул.<sup>23</sup> *Auchincloss* също така представя данни в полза на МРМ със запазване на малкия пекторален мускул и поставя под въпрос необходимостта от извършване на пълна аксиларна дисекция, като предлага апикалните възли (Berg ниво III) да бъдат премахвани само когато очевидно са ангажирани от метастази.<sup>24, 25</sup> *Crile* предлага аксиларната лимфна дисекция да не се извършва незабавно, ако аксилата не е очевидно засегната при пациенти с КГ в стадий I, а само впоследствие, ако се развие аксиларно засягане. Според публикуваните резултати преживяемостта на пациенти след забавена аксиларна дисекция е равна или по-добра, отколкото в групата с едномоментна дисекция на лимфни възли.<sup>26</sup> Множество рандо-

мизирани проучвания впоследствие доказват недвусмислено, че няма статистически достоверни разлики по отношение на десетгодишна преживяемост, честота на локални рецидиви и далечни метастази в сравнение с операцията на *Halsted*. Предимствата на МРМ пред радикалната мастектомия на *Halsted* са по-добрите козметични и функционални резултати, както и по-големите възможности за мамарна реконструкция.

Модифицираната РМ е “златен” стандарт при КГ, с която се сравняват всички останали лечебни методи. Проведените рандомизирани проучвания на *U. Veronesi, B. Salvadori, B. Fisher, M. Poggi, van Dongen* и др. доказват еквивалентните резултати на МРМ и консервативната хирургия при ранен КГ.<sup>27-35</sup> Извършва се в два варианта – с отстраняване на *m. pectoralis minor* (по *Patey and Dyson*) и със запазване на *m. pectoralis minor* – вариант по *Auchincloss, Scanlon* или *Madden*. Прилага се при болни с КГ в стадий I, II (противопоказани за консервативна хирургия) или в стадий T3 N1 M0, като самостоятелен терапевтичен метод при негативна аксила или в комбинация със съответен вид адювантна терапия при позитивна аксила и съобразно рецепторния и HER2-статус на тумора.<sup>36</sup>

**Тотална (обикновена) мастектомия (ОМ).** Разработена е от *Kenedi and Miller*. При тази операция се отстранява гърдата с тумора, запазват се мускулите на гръдния кош и не се прави лимфна дисекция в аксила.<sup>37</sup> *Kaee and Johansen* сравняват ОМ плюс следоперативно лъчелечение с разширена РМ плюс лъчелечение и установяват, че общата преживяемост е сходна и при двата оперативни подхода.<sup>38</sup> Практикува се при болни с локален рецидив след органносъхраняваща операция с дисекция на аксила; при болни с DCIS и LCIS, филоидни тумори; при болни с локално авансирани тумори – операция за “чистота”; при много възрастни болни в увредено състояние. Рандомизирано про-

учване на *B. Fisher* сравнява РМ с ОМ като самостоятелно лечение и ОМ, последвана от лъчелечение, при 25 годишно проследяване; резултатите не показват предимство на РМ пред ОМ.<sup>39</sup>

**Запазваща кожата мастектомия (ЗКМ).** Прилага се за първи път от *Freeman* на двама пациенти с доброкачествено заболяване на гърда, а по-късно *Toth and Lappert* въвеждат този вид мастектомия при КГ.<sup>40,41</sup> Целта е да се постигне максимално запазване на кожата и по този начин да се улесни реконструкцията на гърдата. Тяхната операция се състои в отстраняване на млечната жлеза заедно с ареоларния комплекс и запазване на останалата кожа. Предимства на ЗКМ са, че намалява традиционните деформации при класически мастектомии, позволява по-добра форма на гърдите след реконструкция, минимизира остатъчните белези, намалява необходимостта от контралатерална хирургия на гърда за постигане на симетрия.<sup>42</sup> Съществуват съмнения относно онкологичната безопасност на мастектомията, запазваща кожа, поради липса на провеждани рандомизирани контролирани проучвания. При ЗКМ практически се постига отстраняване на около 90% от жлезния паренхим. Основен проблем е остатъчната жлезна тъкан, въпреки че дори при конвенционална мастектомия оставащата тъкан на гърдата присъства в около 23% от случаите. Ретроспективни проучвания с проследяване, вариращи от 35 до 70 месеца, не доказват различия при показатели локален рецидив и обща преживяемост между пациенти, подложени на ЗКМ с реконструкция и тези с конвенционална мастектомия.<sup>43-46</sup> Най-чести усложнения на ЗКМ са кожна некроза и


инфекция.<sup>47</sup> Показания за ЗКМ са болни с КГ с *BRCA1/2*-мутация, интраепителиална неоплазия (DCIS или LCIS), особено когато лезията е екстензивна, мултифокален/мултицентричен карцином в ранен стадий, рецидив след органосъхраняваща операция на гърда.<sup>48,49</sup> Ангажирането на кожа от подлежащ тумор е абсолютно противопоказание за мастектомия, която запазва кожата. Относителни противопоказания са адювантно лъчелечение, пушене, предишно облъчване, висок индекс на телесна маса (BMI) и забавена реконструкция.<sup>50</sup>

**Мастектомия със запазване на ареоларния комплекс.** Счита се за усъвършенстван вариант на ЗКМ. Целта е да се подобри естетическия резултат при реконструкция, която обикновено се извършва незабавно. Тази мастектомия може да се комбинира с интраоперативно лъчелечение. Интраоперативна техника на облъчване (ELIOT) използва електрони в доза от 16 Gy, като комбиниран алуминиев и оловен диск се поставят под ареоларния комплекс и над гръдния кош, за да се предпази гръдната стена.<sup>51-53</sup> Противопоказания за мастектомия, запазваща ареоларния комплекс, са централно разположени тумори, лезии с отделяне на кръвенист секрет от зърна, групирани микрокалцификати или други суспектни за неоплазма радиологични изменения близо до зърното. Редица проучвания опровергават съществуващите опасения, че съхраняването на ареоларния комплекс увеличава вероятността от рецидиви. За да се постигнат оптимални козметични резултати с онкологична безопасност, мастектомия, запазваща ареоларния комплекс, трябва да се използва само при внимателно подбрани пациенти.<sup>54-59</sup>

**В**

**■ Модифицирана радикална мастектомия се препоръчва като метод на избор при всички операбилни случаи и при болни, противопоказани за консервативна хирургия.**

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Радикална мастектомия и разширени радикални мастектомии не се препоръчват в съвременната хирургична практика.</li> <li>■ Мастектомия в нейните разновидности се препоръчва като основен метод на хирургично лечение при карцином на гърда.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Инициална мастектомия не се препоръчва при метастатична болест.</li> <li>■ Тотална мастектомия се препоръчва като сигурен хирургичен метод при болни с локален рецидив след органносъхраняваща операция и лимфна дисекция на аксила, с DCIS и LCIS с екстензивен растеж, злокачествени филоидни тумори и при много възрастни болни със сигнификантна коморбидност.</li> <li>■ Запазваща кожата или ареоларния комплекс мастектомия, допълнена с едномоментна или отложена реконструкция, се препоръчва като предпочитан хирургичен подход при болни с мутация на <i>BRCA1/2</i>-гени, екстензивна интраепителиална неоплазия (с DCIS или с LCIS), мултифокален/мултицентричен карцином в ранен стадий, при рецидив след органносъхраняваща операция на гърда с лимфна дисекция на аксила, проведено адювантно лъчелечение и неангажирана кожа.</li> <li>■ При пациенти с герминативна мутация на <i>BRCA1/2</i>-гени се препоръчва риск редуцираща двустранна мастектомия при здрави жени или на контралатерална гърда при болни, в обем запазваща кожата или ареоларния комплекс мастектомии, допълнена с едномоментна или отложена реконструкция.</li> </ul>

	<p><i>Препоръчва се риск-редуциращите операции да се извършват под форма на запазваща ареоларния комплекс мастектомия, допълнена с едномоментна или отложена реконструкция, но в по-редки случаи може да стане и чрез запазваща кожата мастектомия или тотална мастектомия.</i></p>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Halsted WS. Operations for carcinoma of the breast. *J Hopkins Hosp Rep* 1890; 1 (2): 277-280
2. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Annals of Surgery* 1894; 20 (5): 497-555
3. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *New York Medical Record* 1894; 46: 746-749
4. Halsted WS. Developments in skin grafting operation for cancer of the breast. *Journal of the American Medical Association* 1913; 60: 416
5. Riddiell VH. The technique of radical mastectomy: with special reference to the management of the



- skin short case and the prevention of functional disability. *British Journal of Surgery* 1948; 36: 8
6. Neumann CG, Conway H. Evaluation of skin grafting in the technique of radical mastectomy in relation to function of the arm. *Surgery* 1948; 23 (3): 584-590
  7. Bard M. The sequence of emotional reactions in radical mastectomy patients. *Public Health Reports* 1952; 67 (11): 1144-1148
  8. Parker JM, Usso PE, Oesterreicher DL. Investigation of cause of lymphedema of the upper extremity after radical mastectomy. *Radiology* 1952; 59 (4): 538-545
  9. Von Ronnen JR. Spontaneous rib fractures after radical mastectomy. *Journal Belge de Radiologie* 1955; 38 (4): 525-534
  10. Fitts WT, Jr., Keuhnelian JG, Ravdin IS, Schor S. Swelling of the arm after radical mastectomy. A clinical study of its causes. *Surgery* 1954; 35 (3): 460-464
  11. Handley RS, Thackray AC. Invasion of internal mammary lymph nodes in carcinoma of breast. *British Medical Journal* 1954; 1: 61-63
  12. Andbeassen M, Dahl-Iversen E, Sorensen BO. Glandular metastases in carcinoma of the breast. Results of a more radical operation. *The Lancet* 1954; 263 (6804): 176-178
  13. Margottini M. Recent developments in the surgical treatment of breast carcinoma. *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum* 1952; 8 (1): 176-178
  14. Wangesteen OH. Remarks on extension of the Halsted operation for cancer of the breast. *Annals of Surgery* 1949; 130: 315
  15. Urban JA. Extended radical mastectomy for breast cancer. *The American Journal of Surgery* 1963; 106 (3): 399-404
  16. Sugarbaker ED. Extended radical mastectomy: its superiority in the treatment of breast cancer. *The Journal of the American Medical Association* 1964; 187: 96-99
  17. Urban JA. Radical mastectomy with en bloc in continuity resection of the internal mammary lymph node chain. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine* 1957; 77 (3): 431-437
  18. Carey JM, Kirklín JW. Extended radical mastectomy: a review of its concepts. Proceedings of the Staff Meetings. *Mayo Clinic* 1952; 27 (22): 436-440
  19. Bucalossi P, Veronesi U, Zingo L, Cantù C. Enlarged mastectomy for breast cancer: review of 1,213 cases. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine* 1971; 111 (1): 119-122
  20. Fisher B. The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. *Curr Probl Surg* 1970; 3-53
  21. Handley RS, Thackray AC. Invasion of internal mammary lymph nodes in carcinoma of breast. *British Medical Journal* 1954; 1: 61-63
  22. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of the mastectomy performed. *British Journal of Cancer* 1948; 2: 7-13
  23. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Annals of Surgery* 1972; 175 (5): 624-634
  24. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? *The American Journal of Surgery* 1970; 119 (5): 506-509
  25. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1995; 8: 776-778
  26. Crile G, Jr. Results of simplified treatment of breast cancer. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1964; 118: 517-523
  27. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232

28. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305 (1): 6-11
29. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668-670
30. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92 (14): 1143-1150
31. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. *Cancer* 2003; 98 (4): 697-702
32. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25
33. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 6-12
34. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-1564
35. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15 (4): 433-451
36. Kennedy CS, Miller E. Simple mastectomy for mammary carcinoma. *Annals of Surgery* 1963; 157: 161-162
37. Kaae S, Johansen H. Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of McWhirter for mammary carcinoma. *Annals of Surgery* 1969; 170 (6): 895-899
38. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347 (8): 567-575
39. Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1962; 30: 676-682
40. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1991; 87 (6): 1048-1053
41. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 111 (3): 391-403
42. Rivadeneira DE, Simmons RM, Fish SK, et al. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a critical analysis of local recurrence. *Cancer Journal* 2000; 6 (5): 331-335
43. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *American Journal of Surgery* 2005; 190 (6): 918-922
44. Meretoja TJ, Rasia S, Von Smitten KAJ, et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *British Journal of Surgery* 2007; 94 (10): 1220-1225
45. Meretoja TJ, von Smitten KAJ, Leidenius MHK, et al. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in a 15-year series. *European Journal of Surgical Oncology* 2007; 33 (10): 1142-1145
46. Sotheran WJ, Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy in the UK: a review of current practice. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2004; 86 (2): 82-86
47. Carlson GW, Bostwick J, Styblo TM, et al. Skin-sparing mastectomy: oncologic and reconstructive considerations. *Annals of Surgery* 1997; 225 (5): 570-578
48. Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy. *British Journal of Surgery* 2006; 93 (3): 276-281
49. Hultman CS, Daiza S, Furlow LT. Skin-sparing mastectomy flap complications after breast recon-

- struction: review of incidence, management, and outcome. *Annals of Plastic Surgery* 2003; 50 (3): 249-255
50. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 96 (1): 47-51
51. Petit JY, Veronesi U, Luini A, et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. *Breast* 2005; 14 (6): 527-531
52. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 34 (2): 143-148
53. Rusby JE, Smith BL, Gui GPH. Nipple-sparing mastectomy. *British Journal of Surgery* 2010; 97 (3): 305-316
54. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? *Surgical Oncology*. 2008; 17 (4): 261–266. [PubMed]
55. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 34 (2): 143-148
56. Zurrida S, Bassi F, Arnone P, et al. The changing face of mastectomy (from mutilation to aid to breast reconstruction). *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 980158
57. NCCN.org (2016) NCCN. Version I: 1–184
58. Mingzhu Li, Kai Chen, Fengtao Liu, Fengxi Su, Shunrong Li, and Liling Zhu, William B. Coleman, Editor. Nipple sparing mastectomy in breast cancer patients and long-term survival outcomes: An analysis of the SEER database. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0183448

### 4.3. ХИРУРГИЧНО АКСИЛАРНО СТАДИРАНЕ

*Теофил Седлоев, Ташко Делийски*

Нодалният статус е един от най-важните прогностични фактори при карцином на гърда (КГ).<sup>1-3</sup> Доказана е прогностична роля на броя метастатични лимфни възли.<sup>4,5</sup> Пациентите се разделят на категории с 1 до 3 и с 4 или повече позитивни лимфни възела въз основа на резултати на *Carter et al.* за петгодишна преживяемост при 24 740 случая с КГ (Surveillance, Epidemiology and End Results Program); при групиране според размер на тумора (2 cm, 2-5 cm и > 5 cm) е налице обратна връзка между преживяемост и брой на засегнати лимфни възли във всяка група.<sup>6,7</sup> В проучване на The American College of Surgeons, обхващащо пациенти с 10 или повече позитивни лимфни възела, докладвано от *Nemoto et al.*, очакваната преживяемост намалява линейно с повишаване на броя на хистологично позитивни лимфни възли до намиране най-много на 21 броя.<sup>8</sup> При тумори с един и същ размер се отчита драматично повишаване на смъртността в случаи с голям брой метастатични лимфни възли, сравнени с тези, при които няма позитивен нодален статус.<sup>3</sup>

Хирургично аксиларно стадиране се извършва при болни в стадий I, IIА-IIВ и IIIА. Основните му цели са: (1) да се отстранят по хирургичен път метастатичните лимфни възли; (2) да се осигури достатъчно достоверна, хистологично верифицирана информация за степен на разпространение на болестта, за да се постигне окончателно стадиране за определяне на прогноза, вид и обем на адювантна терапия. Съвременните подходи за аксиларно лимфно стадиране при хирургия на КГ включват класическа аксиларна лимфна дисекция (АЛД) и сентинелна аксиларна лимфна дисекция (САЛД). Аксиларната лимфна дисекция се дефинира като хирургична процедура, при която се отстраняват минимум 10 аксиларни лимфни възли от ниво I и II, а при показания – и от

ниво III по класификацията на *Berg*. Основното предимство на класическата аксиларна лимфна дисекция е нейната доказано прецизна стадираща и прогностична роля, което е рационална основа за определяне на необходимо адювантно лечение.

**Сентинелна аксиларна лимфна дисекция (САЛД).** Това е подход при третиране на лимфната система при КГ, приет като стандартен начин за аксиларна оценка на нодалния статус. Високата чувствителност на метода (95-98%) го прави сравним с класическата лимфна дисекция и приемлив за определяне на по-нататъшна терапевтична тактика.<sup>12</sup> Когато се осъществява от опитен мултидисциплинарен екип, САЛД е високоефективна и точна алтернатива на стандартната дисекция на ниво I и II.<sup>13,14</sup> В проучване на над 490 000 жени с ранен КГ от National Cancer Database използването на САЛД в САЩ се е увеличило с 27-66% между 1998 и 2005 г. За да се осигури и поддържа висока точност и ниска степен на фалшиво отрицателни резултати, задължително е да се спазват критерии за подбор на болни и противопоказания за извършването ѝ (абсолютни и относителни). Според American College of Surgeons (2005) САЛД е показана при болни с T1-2 инвазивен КГ, без клинично ангажиране на аксила. Контраиндикации са: наличие на клинично позитивни аксиларни лимфни възли, размер на тумора T3 или T4, нарушени лимфни пътища от предходни хирургични интервенции, лъчелечение, биологични особености на тумора, инфламаторен КГ, мултифокалност и/или мултицентричност, хистологично доказани сигурни неинвазивни форми на КГ, бременност, алергия към използвани багрила и радиофармацевтик, липса на информирано съгласие на пациента.<sup>15-21</sup>

Извършени са няколко сравнителни проучвания между АЛД и САЛД. Проучване ACOSOG Z0011 не открива статистически достоверни разлики при болни с КГ по

отношение на петгодишна обща преживяемост (91.8% срещу 92.5%), време без болест (82.2% срещу 83.9%) и време без локален рецидив (95.7% срещу 96.7%); авторите заключават, че рутинната употреба на класическа АЛД не бива да се препоръчва повече, защото самостоятелната САЛД предоставя отличен локорегионален контрол и преживяемост при пациенти с T1 или T2 с метастази в сентинелни лимфни възли, третирани с лъчелечение на цяла гърда и системна адювантна терапия.<sup>22</sup> Основана на резултатите на ACOSOG Z0011, консенсусният панел St. Gallen 2017 и ръководствата на ASCO и NCCN препоръчват ограничаване на АЛД за пациенти, които покриват критериите на ACOSOG Z0011: (1) T1-2 тумори, (2) 1-2 позитивни сентинелни лимфни възли без извънкапсулна инвазия, (3) пациенти, приемащи извършване на лъчелечение на цяла гърда, без друго разширяване на полетата, (4) пациенти, приемащи прилагане на адювантна терапия (ендокринна, цитотоксична или двете). Основна цел на проучване NSABP-B32 е да определи дали САЛД достига същите терапевтични резултати както класическа АЛД и да оцени дали пациенти с окулатни метастази в сентинелни лимфни възли имат по-лоша преживяемост; резултатите показват, че когато сентинелните лимфни възли са негативни, сентинелната биопсия без последваща класическа АЛД е подходяща, безопасна и ефективна терапия.<sup>23</sup> Наличието на микрометастази в сентинелните лимфни възли не променя преживяемостта при пациенти, получаващи съвременна адювантна терапия според три големи проучвания – NSABP-32, ACOSOG Z-0010 и IBCSG 23-01; те показват, че при пациенти с микрометастази в сентинелни лимфни възли може да не се извършва аксиларна лимфна дисекция, без това да компрометира далечните резултати.

В международен и национален мащаб е приет алгоритъм за хирургично аксиларно стадирание при КГ<sup>9-11</sup>: (1) определяне на нодален статус (позитивен или негативен) с клини-

чен преглед и информация от образна и нуклеарномедицинска диагностика в момента на поставяне на диагноза; (2) иглена биопсия; (3) при позитивен резултат – хирургична АЛД на ниво I и II, а по показания (масивно метастазирание) – и на ниво III; (4) при негативен резултат – биопсия на сентинелни лимфни възли (СЛВ); (5) при отрицателен резултат от биопсия на СЛВ не се препоръчва допълнителна лимфна дисекция; (6) при положителни един или два СЛВ – хирургична АЛД на ниво I и II, а при показания – и на ниво III; (7) при липса на идентификация на СЛВ – хирургична АЛД на ниво I и II; (8) при дуктален карцином *in situ* (DCIS) с доказана микро- и/или инвазивна компонента от окончателен хистологичен резултат – биопсия на СЛВ или хирургична АЛД на ниво I. Хирургично аксиларно стадирание не е задължително при болни с тежки придружаващи болести, липса на възможност за определяне и провеждане на адювантна терапия, много възрастни пациенти.

В мултицентрично рандомизирано проучване EORTC 10981-22023 AMAROS<sup>26</sup> са включени 4 823 пациенти с първичен КГ T1-2 и липса на осезаема лимфаденопатия, от които 4 806 са имали право на рандомизация; на случаен принцип 2 402 пациенти са разпределени да получат АЛД и 2 404 да бъдат третирани с аксиларно лъчелечение; от 1425 пациенти с позитивен сентинелен възел 744 са разпределени отново на случаен принцип за АЛД и 681 – за аксиларно лъчелечение; средното проследяване за пациенти с положителни СЛВ е 6.1 години (IQR 4,1-8,0). В групата с АЛД 33% от пациентите са с допълнителни положителни (метастатични) възли. Аксиларен рецидив се наблюдава при 4 от 744 пациенти в групата с АЛД и 7 от 681 болни в групата с аксиларно лъчелечение. Петгодишният аксиларен рецидив е 0.43% (95% CI 0.00-0.92) след АЛД срещу 1.19% (0.31-2.8) след аксиларно лъчелечение. Лимфедем в ипсилатерална ръка е отбе-

язан значително по-често след АЛД, отколкото след аксиларно лъчелечение на 1-ва, 3-та и 5-а години. Заключение е, че АЛД и аксиларно лъчелечение след положителен сентинелен възел осигуряват отличен и сравним аксиларен контрол за пациенти с първичен КГ Т1-2 и липса на осезаема лимфаденопатия. Аксиларното лъчелечение води до значимо по-малък морбидитет.

Проучване ОТОASOR<sup>27</sup> сравнява извършване на АЛД с регионално аксиларно лъчелечение при пациенти с метастази в сентинелни лимфни възли (pN1sp) при КГ в стадий I-II. Средното проследяване е 97 месеца (Q1-Q3: 80-120). Аксиларният рецидив е 2.0% в групата с АЛД срещу 1.7% в рамото с аксиларно лъчелечение ( $p = 1.00$ ), а общата преживяемост на 8-а година е 77.9% срещу 84.8% ( $p = 0.060$ ), а преживяемостта без болест е 72.1% в групата с АЛД и 77.4% след аксиларно лъчелечение ( $p = 0.51$ ). Резултатите от това проспективно рандомизирано проучване показват, че аксиларно лъчелечение без АЛД не повишава риска при избрани пациенти с ранен инвазивен КГ (сТ  $\leq$  3 cm, cN0) и pN1 (sp) и аксиларното лъчелечение може да бъде алтернатива за избрани пациенти с метастази в сентинелни лимфни възли.

Съчетани образни и биопсични методи, подпомагащи хирургичното аксиларно лимфно стадирание, са ехография (самостоятелно или в съчетание с иглена биопсия – тънкоиглена или дебелоиглена). Заключение на *Schipper RJ* са, че отрицателният резултат при самостоятелно ултразвуково изследване на аксиларен статус обикновено изключва наличие на pN2-pN3-болест. Ехографското изследване на аксила не може да разграничи точно разликата между pN1 и pN2-pN3. Може да се твърди, че стандартното ак-

силарно ултразвуково изследване при пациенти с КГ не е достоверно за определяне на обема на аксиларна лимфна дисекция.<sup>28</sup> Основавайки се на редица проучвания, които показват, че не всички пациенти с КГ и позитивни аксиларни лимфни възли се нуждаят от допълнителна аксиларна хирургия, *van Wely BJ* извършва систематичен преглед и метаанализ на литературата, за да се провери хипотезата, че ултразвук-ръководена биопсия на suspectни аксиларни лимфни възли може да бъде полезен инструмент за идентифициране. Пациентите с КГ, при които аксиларните метастази се откриват чрез ултразвук-ръководена биопсия, имат значително по-голям брой лимфни възли, отколкото пациенти с позитивни САВ.<sup>29</sup>

Степента на пълен патологичен отговор (pCR) след системна неoadювантна химиотерапия е подобрена, което предполага, че операцията може да се избегне при някои пациенти. Решението за избягване на операцията би изисквало точно потвърждаване на липса на остатъчен карцином и метастази в аксиларни лимфни възли. Резултати от проучване на *Kuerer HM* показват, че комбинираната тънкоиглена/вакуум-асистирана кор-биопсия (VACB) показва точност от 98% (95% CI, 87-100%), фалшиво отрицателна честота от 5% (95% CI, 0-24%) и отрицателна прогнозна стойност от 95% (%CI, 75-100%) при предсказване на остатъчен КГ. Методът на VACB самостоятелно е по-точен от самостоятелно тънкоиглена биопсия ( $p = 0.011$ ).<sup>30</sup> Според NCCN Clinical Practice Guidelines, 2018, при клинично позитивна аксила в момента на първоначална диагноза резултатът от извършената иглена биопсия определя вида на последващата аксиларна лимфна дисекция – АЛД или САЛД.

<p><b>В</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При инвазивен карцином на гърда се препоръчва задължително хирургично аксиларно стадиране.</li> <li>■ Аксиларна дисекция на ниво I и II се препоръчва при всяко едно от следните условия: (1) клиничен позитивен асиларен нодален статус, (2) повече от два позитивни сентинелни лимфни възли.</li> <li>■ При доказано метастатично ангажиране на аксиларни лимфни възли от ниво II препоръчително е разширяване на аксиларната лимфна дисекция с включване на ниво III.</li> <li>■ За определяне на pN се препоръчва аксиларната лимфна дисекция да включва поне ниво I.</li> <li>■ Биопсия на сентинелни лимфни възли се препоръчва като метод за аксиларно стадиране при спазване на критериите на ACOSOG Z0011.</li> <li>■ При дуктален карцином <i>in situ</i> с патологоанатомични критерии за микро- и/или инвазивна компонента се препоръчва биопсия на сентинелни лимфни възли или аксиларна лимфна дисекция на ниво I.</li> <li>■ Сентинелна лимфна дисекция след неoadювантна системна терапия се препоръчва при пациенти с терапевтичен отговор, изпълняващ критерии за сентинелна биопсия със стадий уT2-T3 cN0, кандидати за адювантна химиотерапия.</li> <li>■ Аксиларна лимфна дисекция не се препоръчва при сигурни неинвазивни форми на карцином на гърда.</li> <li>■ Хирургично аксиларно стадиране не се препоръчва при наличие на значими придружаващи болести и липса на вероятност за адювантна терапия.</li> </ul>
<p><b>С</b></p>	<p>При клинично позитивна аксила в момента на първоначална диагноза се препоръчва извършване на иглена биопсия за определяне на вида на последващата аксиларна лимфна дисекция: при позитивен резултат – аксиларна лимфна дисекция на ниво I, II, а при негативен резултат – сентинелна лимфна биопсия.</p>
<p><b>Д</b></p>	<p>При дуктални карциноми <i>in situ</i> (DCIS) над 3 cm се препоръчва сентинелна лимфна биопсия.</p>



- Аксиларно стадиране е задължителен елемент от хирургичното лечение на болни с карцином на гърда като част от комплексното третиране на болестта.
- При избрани пациенти с ранен инвазивен карцином на гърда ( $cT \leq 3$  ст,  $cN0$ ) и  $pN1$  (sn) аксиларното лъчелечение може да бъде алтернатива на аксиларна лимфна дисекция.
- При аксиларна лимфна дисекция от ниво I обикновено се отстраняват шест или повече лимфни възела; ако отстранените лимфни възли са по-малко от шест и са негативни, нодалният статус се стадира като  $pN0$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Vidaurre T, et al. Prognostic value of the ratio of positive axillary lymph node after neoadjuvant chemotherapy in Peruvian patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: e11521
2. Chen LL, et al. The impact of primary tumor size, lymph node status, and other prognostic factors on the risk of cancer death. *Cancer* 2009; 115 (21): 5071-5083
3. Michaelson JS, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98 (10): 2133-2143
4. Singletary SE, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer 2002 by American Society of Clinical Oncology
5. American Joint Committee on Cancer, TNM classification help – Manual for cancer staging, 2009
6. Carter C, et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187
7. Седлоев Т., и съавт. Прогностично значение на аксиларния нодален статус при болни с карцином на гърдата във втори и трети стадий на заболяването след комплексно лечение – неoadjuвантна химиотерапия, хирургично лечение и адjuвантна терапия. Тематичен сборник „Рак на млечната жлеза – онкопластичен подход“, СУБ Медарт, София, 2012. Стр. 70-80
8. Nemoto T, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-2924
9. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 2013)
10. Делийски Т., Д. Дамянов, Г. Байчев, Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза – национален консенсус, УМБАЛ – Плевен ЕАД, 2005
11. Онкологична хирургия. Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, Медарт, 2009
12. Делийски Т. Подход към лимфната система при рак на млечната жлеза. Онкологична хирургия. Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, с. 66, Медарт, 2009
13. Veronesi U, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553
14. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 5: 10
15. Schwartz GF, et al. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. April 19–22, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8: 126-138



16. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-7720
17. Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 1084-1088
18. Делийски Т. Хирургия на млечната жлеза. Ръководство по хирургия с атлас, том IX. ИК „Проф. Марин Дринов“, София, 2012
19. Luini A, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89: 159-163
20. The American Society of Breast Surgeons. Guidelines for performing sentinel lymph node biopsy in breast cancer, 2010
21. Krontiras H, Bland KI. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surg Oncol* 2003; 12: 207-210
22. Giuliano A, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2011; 305 (6): 569-575
23. Krag DN, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (10): 927-933
24. Hunt KK, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg* 2012; 256 (3): 428-436
25. Galimberti V, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (4): 297-305
26. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12): 1303–1310
27. Sávolt A, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The optimal treatment of the axilla – Surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *PlumX Metrics*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016>.
28. Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B, et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value? *Breast* 2013; 22 (6): 1108-1113
29. van Wely BJ, de Wilt JH, Francissen C, et al. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg* 2015; 102 (3): 159-168
30. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, 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): 946-951

#### 4.4. ОНКОПЛАСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Ташко Делийски, Теофил Седлов*

Онкопластичният подход при карцином на гърда (КГ) е с голяма медицинска и социална значимост, тъй като постига онкологична сигурност и добър естетичен резултат. Този подход се включва като стандартен в международните и националната препоръки.<sup>1,2</sup> Най-общо той се дефинира като интегрална съставна част на дейността на мултидисциплинарен екип, който е в състояние да приложи съвременни постижения в диагностиката и лечение на КГ и да реализира такива оперативнотехнически пластично-реконструктивни прийоми, чрез които да се съхрани естетиката на гърдата при органосъхраняващи операции и да се изгради нова гърда при различни видове мастектомия. В предтерапевтичния период образната диагностика трябва да определи точно големината на палпиращите се и непалпиращи се лезии, съмнителни за карцином. Необходимо е извършване на интервенционално морфологично изследване; за предпочитане е режеща иглена биопсична техника, за да се избегне диагностична хирургична ексцизия, която компрометира онкопластичния подход.<sup>1,3-5</sup> Морфологичните изследвания преди лечение са решаващи за избора на най-целесъобразен подход в онкопластичен аспект. Молекулярнобиологичните изследвания са водещи при вземане на решения за профилактични (риск-редуциращи) мастектомии. Неoadювантната лекарствена терапия е важен елемент от онкопластичния подход, тъй като създава по-благоприятни взаимоотношения между туморен размер и големина на гърдата.<sup>1,4</sup>

По време на аблативния (резекционен) етап от онкопластичната операция се прилагат специални кожни разрези, оптимални по обем резекция на паренхима и щадяща оперативна техника. С идеята за щадящ подход е и аксиларната лимфна дисекция,

ограничавана до I и II ниво или сентинелна биопсия при подходящи индикации. По време на реконструктивния етап се разгъва онкопластичната идея чрез приложение на многобройни оперативни техники за ремоделиране (при органосъхраняваща хирургия) или за възстановяване на отстранена гърда (при различни видове мастектомия). Адювантното лъчелечение трябва да е съобразено с изискванията на онкопластичния подход и да се прилага съвременна апаратура както и интраоперативно облъчване по показания. Симетризиращите операции на здравата гърда представляват интегрална част от онкопластичния подход.

Всеки участник в мултидисциплинарния екип за третиране на КГ има своя принос за реализиране на онкопластичния подход, но хирургът е този, който изпълнява или организира извършването на редица специфични дейности. Основните от тях са: (1) определяне на форма и големина на гърдата както и на метричните параметри, имащи отношение към реконструктивните оперативни техники след парциална или пълна резекция; (2) определяне на макроскопската големина на тумора и неговата точна локализация по клинични и образнодиагностични данни; (3) определяне на съотношението на обема на дефекта, който ще се получи при туморектомия, към обема на цялата гърда, за да се планира вида на реконструкцията при органосъхраняващи операции; (4) оценяване на предиктивни фактори, отнасящи се до избор на неoadювантна лекарствена терапия при по-големите от 3 cm тумори, за да се постигне намаляване на туморната големина като предпоставка за запазваща гърдата операция; (5) използване на специално адаптирани кожни разрези и кожни ексцизии за достъп до таргентната зона (тумора с околната здрава тъкан при запазващи гърдата операции и целия жлезен паренхим при мастектомията); някои от изискванията към разрезите са следните: да осигуряват директен достъп до тумора; в горния квадрант да са криволинейни

(дъговидни), а в долните квадранти – радиерни от папила към периферия; да са взаимствани от естетичната хирургия при редукионни и мастопексични техники<sup>4-11</sup>; (6) усъвършенстване на оперативната техника на туморектомията, за да се отстрани минимално здрава тъкан; (7) усъвършенстването на методите на интраоперативната макро- и микроскопска оценка на резекционните линии при туморектомия, за да се сведе до минимум риска от реоперации след получаване на траен морфологичен резултат<sup>10</sup>; (8) владееене на многобройни оперативнотехнически прийоми за реконструиране на гърда след туморектомия в съображение с форма и големина на гърдата и големина и локализация на тумора; (9) владееене на оптимални варианти на реконструиране на гърда след мастектомия в трите ѝ вида: тотална, запазваща папилата и запазваща кожата; (10) владееене на прийоми на естетичната хирургия с цел прилагането им върху другата гърда за симетризиране.

В хирургично-онкологичен тактически план онкопластичната операция се състои в отстраняване на тумора заедно с околна здрава тъкан или се извършва мастектомия. В хирургично-реконструктивния етап на операцията се извършва възстановяване на дефекта, което става или чрез адаптиране на ръбовете му, или чрез използване на оперативнотехнически прийоми, заимствани от редукионните и мамопексичните прийоми на естетичната хирургия. При запазващи гърдата операции условно се приема възстановяването само чрез адаптиране на ръбовете да се нарича *обикновено* или *1-во ниво онкопластична процедура*, а ползващото специални сложни оперативнотехнически прийоми – *2-ро ниво онкопластични процедури*.<sup>2-10</sup> Към 2-ро ниво на възстановяване на дефекта принадлежат и техники, използващи регионални и далечни автоложни ламба или импланти<sup>1-11</sup>; наричат се общо *обемозаместващи*, а тези, при които има разместване на тъкани на самата гърда – *обемопреместващи* операции.<sup>4</sup>

<sup>10</sup> Реконструктивните операции след мастектомия са обемозаместващи; използват се автоложни ламба и/или импланти.

При избор на вид на операция хирургът се ръководи от определени ориентировъчни препоръки, съобразени с редица фактори; някои от тях са: (1) при отпадане (загуба) на повече от определен обем от гърдата при туморектомия не може да се разчита на добър естетичен резултат чрез извършване на обикновено възстановяване на дефекта (1-во ниво на реконструкция) и се пристъпва към реконструиране от 2-ро ниво; (2) при туморни локализации в горновъншен квадрант граничната загуба е 20-30%, а при останалите локализации и при изразена птоза – 10-20%; (3) при загуба на повече от 20% обем на жлезата съществува голяма вероятност да има промяна на местоположението на папило-ареоларния комплекс, което изисква репозиционирането му; (4) обикновеното възстановяване на дефекта след туморектомия (1-во ниво процедура) се извършва чрез адаптиране на паренхимните ръбове с трансверзален, радиерен, триъгъларен или кесиев шев<sup>4</sup>; (5) 2-ро ниво онкопластични процедури се извършват чрез използване на редукионни или мастопексични пластично-реконструктивни прийоми; (6) често ползвани редукионни оперативни техники са обратна Т-пластика, вертикална, периауреоларна, латерална, медиална и инфрамамарна пластика, омега-пластика, без да се изключват и останалите техники според предпочитанията на хирурга; (7) мастопексичните оперативни техники се прилагат самостоятелно при птоични гърди, когато няма индикации за редукионни прийоми; често използвани мастопексични прийоми са *Dome* and *Benelli*-пластиката, техни модификации, както и други техники според предпочитанията на хирурга; (8) изборът на вид на редукионна и мастопексична оперативна техника се определя от локализация на тумора и големина и форма на гърдата; (9) за по-добро систематизиране на многообразието на подходи и фактори, от които

те зависят, са разработени препоръки, базирани на още по-голямо детайлизиране на туморните локализации в 7 региона с отчитане и на форма, и на големина на гърдата.<sup>11</sup>

Реконструкцията на гърда след тотална мастектомия в рамките на модифицирана радикална мастектомия се извършва чрез имплантопластика, използване на собствени тъкани ламба и комбинация на двата варианта.<sup>1-11</sup> Всеки от вариантите има специфики, като най-голямото предимство на използване на тъкани ламба е избягването на чуждо тяло, но оперативната техника е по-сложна. Използването на импланти, за-

имствано от естетичната хирургия, има предимство, че операцията е по-несложна и с по-малко усложнения, но не може да се придаде желаната от някои пациентки капковидност и че постигането на големи обеми (над 400 ml) изисква преминаване през етап на експандер-имплант; така операцията става двуетапна. Реконструктивните операции при мастектомии, запазващи кожа и папило-ареоларен комплекс, се базират основно на имплантопластика. Свързани са с по-голям риск от усложнения, тъй като се оформят големи кожно-подкожни ламба през сравнително малки кожни разрези. При големи протични гърди се използват пластички, редуциращи кожата.

**В**

- При всяка пациентка с карцином на гърда, съобразно индикациите, се препоръчва обсъждане на онкопластичен подход и вид на приложението му.
- За планиране на онкопластичен подход се препоръчва мултидисциплинарен екип, запознат с принципите и детайлите на онкологичната и пластично-реконструктивната медицина.



*Онкопластичният подход притежава големи възможности за подобряване на естетичния резултат от лечението на карцином на гърда и за подобряване на качеството на живот.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дамянов Д., Т. Делийски, (ред). Рак на млечната жлеза – онкопластичен подход. Национална конференция по хирургия, Плевен 2012; МЕДАРТ, 2012
2. Royal College of Surgeons. Oncoplastic breast surgery – A guide to good practice. EJSO, ELSEVER 2007, 1-23
3. Chaandry M., C. Winster Surgical Oncology Oxfordpress 2009, p. 667
4. El-Tamer. Oncoplastic breast cances surgery. World Scientific 2013, p. 227
5. Rovere GQ, et al. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast Informa Healt care, 2011
6. Macmillan R, McCalley S. Oncoplastic Breast surgery; What, When and for Whom. *Curr Breast Cancer Rep* 2016; 8: 112-117
7. Piper M, Peled A, Sbitany H. Oncoplastic breast surgery: current strategies. *Gland Surgery* 2015; 4 (2): 154-163

8. Pillarisetti R, Della Rovere G. Oncoplastic breast surgery. *Indians Surg* 2012; 74 (3): 255-263
9. Munhoz A, Montag E, Gemperli E. Oncoplastic breast surgery; indications techniques and perspectives. *Gland Surgery* 2013; 2 (3): 143-157
10. Habibi M. Oncoplastic breast reconstruction in K. Hunt 9Edt. Changing Paradigms in Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Elsevier 2017, pp. 167-180
11. Fitzal F, P. Schrenk. Oncoplastic breast surgery. Springer, 2010
12. Mendanca A, Montag E, Gempelri B. Oncoplastic breast surgery: Indications, technique and perspectives. *Gland Surgery* 2013; 2 (3): 143-157
13. Macmillan R, McCulley SJ. Oncoplastic breast surgery: What, when and for whom? *Curr Breast Cancer Rep* 2016; (8): 112-117
14. Pillarisetti R, G. Della Rovere G. Oncoplastic breast surgery. *Indian J Surg* 2012; 74 (3): 255-263

#### 4.5. ХИРУРГИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

*Иван Гаврилов, Теофил Седлоев*

Прогнозата при карцином на гърда (КГ) и бременност зависи от стадия и биологията на тумора, както и от гестационната възраст на плода и не се различава съществено при небременни жени.<sup>13</sup> Дилемата е между индуцирано преждевременно раждане или отлагане на лечение след раждане.<sup>1,4-6</sup> При диагностициране на болестта се препоръчват методи с ниско лъчево натоварване. Прекъсването на бременността до трети месец не подобрява прогнозата и се препоръчва само след строго прецизиране на различни високорискови случаи. Решението се взема от мултидисциплинарен екип (онколог, гинеколог, педиатър), но решаващо е желанието на пациентката и партньора. Хирургично лечение може да се провежда през цялата бременност, като стандартите не се различават от тези при небременни жени. От решаващо значение е правилен подбор

на анестетици с превенция на хипоксия, хипотермия, хипотензия, хипогликемия, болка, инфекции и тромбоза.<sup>10</sup> По време на операцията трябва да има непрекъснат мониторинг на сърдечната дейност на плода и подходяща аналгезия с цел превенция на преждевременно раждане.<sup>2,7</sup> При стадиране на регионални лимфни възли маркирането с технеций<sup>99m</sup> е за предпочитане, в сравнение със синьо багрило, което може да провокира анафилактичен шок. Лъчелечението е с по-висок риск за плода и е възможно през второ тримесечие<sup>8,9</sup>, а химиотерапия може да бъде прилагана през второ и трето тримесечие на бременността, но не по-късно от 35-а седмица.<sup>11</sup> Последни проучвания показват, че не се откриват съществени промени в развитието на деца, родени след провеждане на химиотерапия от майката.<sup>3</sup> Ендокринна терапия не се прилага поради тератогенен ефект; поради нефротоксичен ефект върху плода е противопоказано и лечение с *trastuzumab* при HER2-позитивни тумори.<sup>12</sup> При диагноза в напреднала бременност е уместно индуцирано раждане (най-добре в 35-37-а гестационна седмица) и последващо лечение (според стадия), като не се препоръчва кесарево

**В**

- При карцином на гърда по време на бременност се препоръчва хирургично лечение по стандарти, неразличаващи се от тези при небременни жени.
- Прекъсване на бременност при диагностициране на карцином на гърда се препоръчва само при високорискови пациенти.



- Изборът на лечение при бременни с карцином на гърда се осъществява от група специалисти, при които водещи са онколози, отчитайки редица рискови фактори, вкл. информирано съгласие на пациента.



■ Алгоритъмът на грижите за бременна жена с карцином на гърда изисква: (1) да се потвърди развиваща се бременност и да се определи срокът ѝ; (2) да се изключат аномалии на плода; (3) мултидисциплинарно да се определи лечебният план според стадий, хистология и биология на тумора; (4) през всеки етап от лечението (хирургия и химиотерапия) да се извършва мониториране на развитието на плода и контракциите на матката; (5) препоръчва се раждането да се планира след 35-37-а седмица и поне три седмици след последния цикъл на химиотерапия; (6) след раждане да се изследва плацентата за метастази, а онкологично лечение може да продължи веднага след вагинално раждане или една седмица след Цезарово сечение; (7) не се препоръчва кърмене.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer in pregnancy: a challenging conflict of interest. Comment. *Lancet* 2012; 379 (9815): 495
2. Amant F, et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570-579
3. Treatment of maternal cancer and fetal development. Comment. *Lancet Oncol* 2012; 13 (3): 218
4. Каранов С. (редактор). Основи на общата и клиничната онкология за хирурзи. Том XIX, ИК "Проф. Марин Дринов", София, 2012. стр. 238-253
5. Гаврилов И. и съавт. Злокачествени новообразувания на млечната жлеза. В: Черноземски И, Каранов С, Валерианова З (редактори). Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Българска национална асоциация по онкология, София, 2009. стр. 154-189
6. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 333-338
7. Amant F, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3158-3168
8. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328-333
9. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997; 70: 130-139
10. Ni Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18: 60-66
11. Hahn Km, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219-1226
12. Elledge RM, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499-2506
13. Дамянов Д. (редактор). Онкологична хирургия – съвременен стандарт. Медарт, София, 2009. стр. 8-138

#### 4.6. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

*Данаил Петров, Иван Гаврилов*

Карциномът на гърда (КГ) рядко метастазира солитарно и хирургията при далечни метастази се свежда най-често до морфологична верификация и стадиране и по-рядко – до резекция на солитарни метастази или палиативни процедури.

*Поведение при метастатични плеврални изливи.* Около 7-11% от пациентите с КГ развиват плеврални метастази.<sup>1</sup> Чувствителността на цитологичното изследване е висока, в сравнение с други първични огнища, което прави видео-асистираната торакоскопия по-рядко използвано диагностично средство.<sup>2</sup> Определянето на хормонален статус на първичния тумор е от значение за плануване на оптимален терапевтичен режим.<sup>2</sup> За разлика от плеврални изливи, причинени от други карциноми, при тези от КГ химиотерапията е първо средство на избор. Повторни торакоцентези се препоръчват при пациенти в тежко общо състояние или такива с очаквана кратка преживяемост.<sup>3</sup> Плевродеза през гръден дрен с талкова суспензия или осъществена по време на торакоскопия е основен палиативен подход в случаи, при които няма блокиран бял дроб.<sup>4</sup> Плевродеза през гръден дрен е показана при пациентки с добър пърформанс статус, но с рискове за обща анестезия и по-инвазивни хирургични процедури.<sup>4</sup> Три рандомизирани клинични проучвания показват, че калибърът на използвания катетър не влияе върху ефективността на процедурата, но при по-малки катетри (10-16 Fr) болкова симптомиатика е по-слаба.<sup>5-7</sup> Друго проучване доказва, че снемане на гръден дрен на 24-и час след плевродеза не повлиява ефективността ѝ, в сравнение със случаи, при които дренът е снет на базата на дневна секреция.<sup>8</sup> В два метаанализа се доказва, че безазбестов стерил талк е единствен ефективен плевродезен агент.<sup>9, 10</sup> Най-чест

ти усложнения след талкова плевродеза са температурна реакция и болка, следвани от локална инфекция, емпием, аритмии, сърдечен арест, хипотонии. Мултицентрово проспективно проучване показва, че опасността от остър респираторен дистрес след плевродеза с едропартикулиран безазбестов талк е силно преувеличена и е под 1%.<sup>1</sup> В две рандомизирани и в две нерандомизирани проспективни проучвания се демонстрира предимства на талков пудраж в сравнение с използването на талкова суспензия.<sup>11-14</sup> В друго рандомизирано проучване се доказва, че ротация на пациентите не увеличава ефективността на трансдренажна плевродеза.<sup>15</sup> Видеоасистираната торакоскопия с високата си диагностична точност (> 90%) и ниска периоперативна морбидност е предпочитан достъп за извършване на плевродеза при пациенти с малигнени плеврални изливи.<sup>4</sup> При болни с плеврални pH < 7.0 и глюкоза < 3.5 mmol/L, с лош пърформанс статус, с блокиран бял дроб и с очаква кратка преживяемост като избор на плевродеза се предлага поставяне на постоянен интраплеврален катетър.<sup>16</sup> При мултилокуирани метастатични плеврални изливи може да се опита с дренаж и интраплеврално приложение на фибринолитик (*urokinase* – три дни по 100 000 IU дневно).<sup>17</sup> При блокиран бял дроб се обсъжда плевректомия/декортикация, за предпочитане – видеоторакоскопска.<sup>9</sup>

*Резекция на гръдна стена.* Показана е като палиация в редки случаи при авансирал първичен КГ. По-често се извършва при локален рецидив или солитарна метастаза след операция за КГ, както и при развитие на радиоиндуцирани саркоми и лъчеви некрози.<sup>18</sup> Не съществуват рандомизирани клинични изпитвания за роля на хирургията. Едни автори изказват съмнение към ефективността ѝ<sup>19</sup>, а други подкрепят радикалната хирургия поради осигурена по-дълга преживяемост<sup>18, 20</sup>. Оперативно лечение е показано при селектирани болни като част от комбиниран мултимодален подход, включващ лъчелечение,




химио- и ендокринна терапия.<sup>19</sup> Широка резекция със свободни резекционни линии от 4-5 cm вече не е лимитирана от размера на дефекта в гърдна стена поради съществуване на разнообразни методики за реконструкция.<sup>18, 20</sup> Петгодишната следоперативна преживяемост варира от 34% до 63%.<sup>18, 20</sup> При резекция на стернум за рецидив тя е приблизително една и съща, независимо дали има директна инвазия на гърдна кост, или далечни метастази (48% срещу 60%), и е със забележителна средна преживяемост.<sup>20</sup> Прогнозата е значително по-добра при липса на метастази по хода на вътрешна мамарна артерия и в медиастинални лимфни възли. При ангажирани медиастинални лимфни възли вероятността за прогресия на болестта с метастатична дисеминация нараства значително.<sup>21</sup> Въпреки това, и при тези болни може да се обсъди хирургия, когато не е получен адекватен локален контрол с лъчелечение или химиотерапия, и за палиация на торакална болка, възпаление, инфекции и кървене, свързани с рецидив на болестта.<sup>20</sup> При около 30% от оперираните за КГ настъпва рецидив на болестта в рамките на пет години (при 36% – локален рецидив, а при 56% – далечни метастази).<sup>22</sup> Приблизително при 3% от жени с КГ рентгенологично се открива солитарна лезия, като в 33-40% тя е метастаза на първичен тумор<sup>23</sup>, а в останалите две трети се наблюдават друг тип тумори, на първо място – първичен белодробен карцином. Ранната морфологична верификация на този тумор е от изключителна важност за определяне на най-подходяща лечебна стратегия.<sup>24</sup>

*Резекция на белодробни метастази.* Проучване върху 467 жени от International Register of Lung Metastases установява при радикално оперирани болни преживяемост от 38%, 33% и 20% след 5, 10 и 15 години, а при нерадикални операции петгодишната преживяемост е 18%.<sup>25</sup> Това се потвърждава от повечето автори<sup>24</sup>, докато други не успяват да демонстрират предимства на радикалната хирургия<sup>23</sup>. При радикална метастазектомия интервалът без болест е сигнификантен прогностичен фактор<sup>24</sup>, докато

брой на метастази, вид на използвана белодробна резекция и оперативен достъп нямат прогностична роля<sup>25</sup>. Според други, радикална белодробна метастазектомия при КГ се обсъжда, когато броят на метастазите е под четири и когато интервалът без болест е по-дълъг от три години.<sup>27</sup> След радикална белодробна метастазектомия статусът на естрогенния рецептор (ER) е главен прогностичен фактор с петгодишна преживяемост от 76% при рецептор-позитивни болни и 12.1% – при рецептор-негативни.<sup>26</sup> В осем ретроспективни проучвания се демонстрира различна преживяемост в зависимост от това дали е проведена, или не адювантна системна терапия; средната преживяемост варира от 42 до 79 месеца, при петгодишна преживяемост от 35 до 80% и десетгодишна преживяемост от 8 до 60%.<sup>28</sup> *Friedel et al.*<sup>25</sup> също намират, че петгодишната преживяемост след радикална белодробна метастазектомия без последваща системна терапия е 39%, с адювантна химиотерапия е 44%, а след предходна химиотерапия е 20%.

Мозъчни метастази се намират в 6-30% от болните, като половината от тях са солитарни, подлежащи на морфологична верификация и резекция. Асцит се установява при 35% от болните с метастази и подлежи на дрениране, включително плевро-перитонеален шънт. Костните метастази много рядко са солитарни, като в тези случаи е възможна ампутация (със или без ендопротезиране).<sup>29</sup> При заплашващ с тампонада перикарден излив (обикновено над 500 mL) е показана спешна перикардна пункция; дренаж на перикард се препоръчва при голям излив с инстилиране на *thiotepa*, склерозанти и имуномодулатори поради голяма вероятност за рецидив (40%); субксифоидна перикардиотомия се препоръчва при невъзможност за извършване на перикардиотомия, включително под локална анестезия, но е свързана с възможни усложнения; при пациенти, толериращи едноблодробна вентилация, е показана видеоасистирана плевроперикардиотомия (перикардна фенестрация).<sup>30</sup>

<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При метастатичен плеврален излив се препоръчва талкова плевродеза.</li> <li>■ При тампонада от метастатичен перикарден излив се препоръчва задължителна перикардиоцентеза.</li> </ul>
<p><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Повтарящи се торакоцентези се препоръчват при метастатичен плеврален излив със задух и лош пърформанс статус.</li> <li>■ Постоянен плеврален катетър се препоръчва палиативно при пациенти със значителна реакумулация на плеврална течност.</li> <li>■ Декортикация/плевректомия (при възможност видеоторакоскопска) може да се обсъди при блокиран бял дроб.</li> <li>■ Резекция на гръдна стена за локален рецидив или метастаза след операция за карцином на гърда с цел излекуване се препоръчва при строго селектирани болни като част от мултимодален подход.</li> <li>■ Белодробна, мозъчна, чернодробна метастазектомия при карцином на гърда се препоръчва при строго селектирани болни в рамки на адекватна мултимодална терапия.</li> <li>■ При пациенти с мозъчни метастази с повишено вътречерепно налягане, неповлияващи се от антиедемна терапия с <i>dexamethasone</i>, се препоръчва обсъждане за поставяне на ликворен дренаж.</li> <li>■ При данни за метастатична компресия на гръбначен мозък се препоръчва обсъждане за неврохирургична декомпресираща операция.</li> </ul>
<p><b>D</b></p>	<p>Палиативна хирургия може да се обсъди при пациенти с парастернални и медиастинални лимфни метастази (при липса на адекватен локален контрол след лъче-/химиотерапия) и при солитарни костни метастази.</p>
	<p><i>След прецизна морфологична верификация, стадиране и оценка на пърформънс статус пациентите с далечни метастази от карцином на гърда могат да се обсъдят за хирургия в рамките на мултимодално лечение.</i></p>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Antony VB, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001
2. Levine MN, et al. Pleural effusion in breast cancer: thoracoscopy for hormone receptor determination. *Cancer* 1986; 57: 324-327
3. Clementsen P, et al. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998; 92: 593-596
4. Leverenz A, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with talcum versus placebo (pleural tube alone). *Lung Cancer* 2000; 29: 274
5. Seaton KG, et al. Palliative treatment of malignant pleural effusions: value of small-bore catheter thoracostomy and doxycycline sclerotherapy. *AJR* 1995; 164: 589-591
6. Caglayan B, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2594-2599
7. Villanueva AG, et al. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994; 49: 23-25
8. Goodman A, Davies CWH. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 51-55
9. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): 002916.
10. Tan C, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:829-3.
11. Manes N, et al. Talc pleurodesis. Prospective and randomized study clinical follow up. *Chest* 2000; 118: 131-135
12. Dresler CM, et al. Phase 3 intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909-915
13. Stefani A, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 827-382
14. Mohsen TA, et al. Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 2: 282-286
15. Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56 (5): 394-399
16. Burrows CM, et al. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000; 117: 73-78
17. Hsu L, et al. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients. *J Thorac Oncol* 2006; 1 (5): 460-467
18. Lequaglie C, et al. Gold standard for sternectomies and plastic reconstructions after resections for primary or secondary sternal neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 472-479
19. Murabito M, et al. Complete resection of isolated lung metastases from breast carcinoma results in a strong increase of survival. *Minerva Chir* 2000; 55: 121-127
20. Incarbone M, et al. Sternal resection for primary or secondary tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 93-99
21. Noguchi S, et al. Results of surgical treatment for sternal препоръчва metastasis of breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 1397-1401
22. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61-66
23. McDonald M, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1599-1602

24. Garcia-Yuste M, et al. Pulmonary metastasectomy in breast cancer. *J Thor Oncol* 2010; 5 (6): 170-171
25. Friedel G, et al. International Registry of Lung Metastases, London, England. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 335-344
26. Welter S, et al. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1228-1234
27. Chen F, et al. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 393-397
28. Singletary SE, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 242-251
29. Breast cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Version 3.2011
30. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive. *Eur Heart J* 2004; 25 (7): 587-610



# 5 Лъчелечение



### 5.1. ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

*Татяна Хаджиева, Теофил Седлоев*

Доказано е, че следоперативното лъчелечение (ЛЛ) намалява четирикратно рецидиви при карцином на гърда (КГ) и води и до спасяване на една жена от смърт.<sup>1</sup> Патохистологичният анализ на цялата гърда показва, че до 90% от остатъчните туморни клетки след операция се намират в 4-сантиметрова зона от макроскопските оперативни граници.<sup>2</sup> Рискът от локален рецидив (ЛР) е около 10% след 10 години и продължава да се увеличава с годините. Рационалността на интраоперативното лъчелечение (ИОЛЛ) е осигуряване на висока доза в зоната на най-рискова туморна персистенция. Радиобиологична аргументация е представена от линейния квадратичен модел на *Fowler*, определящ за КГ  $\alpha/\beta$  стойност от 4, което е свързано с по-висока биологична изоефективност на високата еднократна доза.<sup>3</sup> Допълнителни предимства на високата еднократна доза е т.нар. директен ефект върху кръвоносните съдове на тумора и имуномодулиращ ефект извън мишената, задвижван от Т- и В-лимфоцити вследствие антигени, излъчвани от загинали туморни клетки.<sup>4,5</sup> Концепцията за частично облъчване на гърда има своите аргументи *за* или *против*, но продължава да е обект на обсъждане.<sup>6,7</sup> Извършването на ИОЛЛ като самостоятелен метод събужда същите противоречия и само дългосрочни рандомизирани проучвания могат да докажат еднаква

честота на рецидиви в сравнение с облъчване на цялата гърда (ОЦГ), тъй като локални рецидиви се установяват и след 10 години, а контингентът с ИОЛЛ е проследяван само 4-5 години.<sup>8</sup>

Според източниците на йонизиращо лъчение ИОЛЛ включва няколко техники, които се прилагат по време на операция: (1) ИОЛЛ с ускорени електрони (4-18 MeV) – ИОЕЛЛ; (2) ИОЛЛ с нисковолтна рентгентерапия (50 KeV) – ИОЛЛ KV; (3) ИОЛЛ с брахитерапия. В зависимост от лъчелечебната стратегия ИОЛЛ се използва като самостоятелно ЛЛ и като допълване на дозата, ако се налага ОЦГ. Това се прилага като планирана процедура или след инцидентно установяване на високорискови групи въз основа на оперативен материал.

**Интраоперативно лъчелечение за свръхдозирание преди облъчване на цяла гърда. Интраоперативно лъчелечение с ускорени електрони (4-18 MeV).** Най-голям обем данни са събрани за ИОЕЛЛ като свръхдозирание, извършено по време на операция преди ОЦГ. Някои автори считат, че само тези публикации имат дългосрочно утвърдени резултати. Проучване BIO-Boost включва 1109 болни; проведено е ИОЕЛЛ с 10 Gy, последвано от ОЦГ с дози 50-54Gy (единична фракция 1.7-2 Gy). При 60% от пациентите има поне един негативен прогностичен белег за рецидив – тумор над 2 cm, G3, под 45-годишна възраст, лимфни метастази. При среден период на проследяване от 72.4 месеца са регистрирани само 16 рецидива, половината от които са истински, а с локален туморен контрол (ЛТК) са 99.2%, проявени от 12.5-151 месеца.<sup>9-10</sup> Три по-малки проучвания с общ брой около 500 пациенти съобщават за 98-100% ЛТК при болни, провели ИОЕЛЛ с 9-10 Gy, проследявани от 25-79 месеца след ОЦГ; тези данни съответстват на сходни резултати от проучвания за ОЦГ на болни със сходни рискови пока-

затели. Поставен е въпросът дали след прилагане на по-кратки схеми за ОЦГ ефектът от ИОЕЛЛ е приемлив. През 2011 г. започва проучване, провеждано от ISORT, комбиниращо триседмично ОЦГ с 40.5 Gy в 15 фракции, предшествано от 10 Gy ИОЕЛЛ при пациенти, нуждаещи се от двата метода. В периода на проследяване от 15 месеца няма нито един рецидив и кожна токсичност *степен* 3; две пациентки са с метастатичен рецидив.<sup>11</sup> Ретроспективен анализ на 188 пациенти със свърхдозаж през кожа с електрони (6 x 2 Gy) е сравнен с 190 болни от серията на BIO-Boost (с ИОЕЛЛ); на десета година рецидивите в групата с ИОЛЛ са 1.6% срещу 7.2% при тези, провели свърхдозаждане с перкутанно ЛЛ с електрони. Резултатите показват значително ниска честотата на рецидиви при прилагане на ИОЕЛЛ.<sup>12</sup> Не е прието да се комбинира свърхдозаждане с ИОЛЛ към съкратено ОЦГ (триседмично, с 15-16 фракции, с 2.5-2.67 Gy облъчване). Има данни за повишена честота на рецидиви при ОЦГ в сравнение с конвенционално (25 x 2 Gy) ЛЛ, когато се прилага след ИОЛЛ, било с рентгенотерапия (TARGIT) или с електрони (ELIOT).<sup>17, 18</sup> Според експертни становища (ASTRO, NCCN, NICE, ESMO) рискови за рецидив групи, налагащи прилагане на свърхдозаждане, са пациенти под 50 години, G3, висок Ki-67-индекс.<sup>13-16</sup> Актуализираните критерии за ИОЛЛ, вкл. и за частично ЛЛ на гърда са изложени в осъвременените препоръки на ASTRO от 2017 г.<sup>35</sup>

**Интраоперативно лъчелечение като самостоятелно лъчелечение без облъчване на цяла гърда.** Самостоятелно ЛЛ с ускорени електрони (ИОЕЛЛ на ELIOT) е проучено в Istituto di tumori Milano върху 1 305 пациенти над 45-годишна възраст с тумори под 2.5 cm с 21 Gy върху туморното ложе и е сравнено с ЦОГ от 50 Gy в 25 фракции. Локалните рецидиви са 4.4% срещу 0.4% при ОЦГ с време на проследяване 5.8 години, но общата преживяемост (ОП) е еднаква – 96.8% и 96.9%.<sup>17</sup> Рандомизирани проучвания са проведени и с ИОЛЛ, прилагащо рентген-терапия 50 KeV. Първото е TARGIT A, което сравнява

самостоятелно ИОЛЛ срещу перкутанно ЛЛ, а второто е TARGIT B, при което ИОЛЛ е приложено като свърхдозаждане към ОЦГ.<sup>18</sup> Обхванати са 2 234 болни от 33 центъра, рандомизирани предоперативно: 1 153 получават ИОЛЛ в доза 20 Gy и са сравнени с ОЦГ с 45-50 Gy (2 Gy дневна фракция) след зарастване на раната или след адювантна химиотерапия. Проучването е оценено като нонинфериорити: локалните рецидиви са 2.1% за ИОЛЛ срещу 1.1% за ОЦГ ( $p = 0.31$ ), петгодишната безрецидивна преживяемост с ИОЛЛ е 93.9%, еднаква с тази след ОЦГ – 92.5% ( $p = 0.35$ ).<sup>18</sup> Възражението на *Wazer and Hepel* е, че краткият срок на наблюдение (2.4 години) е недостатъчен, за да установи локални рецидиви и да оцени късна токсичност.<sup>19</sup> В проучване TARGIT B при 197 болни след 18-20 Gy ИОЛЛ е приложено ОЦГ (46-50 Gy/2Gy)]; след 37 месеца се установяват 3% рецидиви, еднакви на 3-та и 5-а година.<sup>20</sup> Сравняването на двете сходни проучвания със самостоятелно ИОЛЛ с електрони и с 50 KeV рентген-терапия показва, че ELIOT има по-висок процент на рецидиви. При период на проследяване от 5.8 години рецидивите в проучване ELIOT са 4.4% срещу 0.4% ( $p = 0.0001$ ), обаче пациентите могат да се анализират в две категории – нискорискови, които имат само 1.5% петгодишни рецидиви, срещу високорискови с 11.3% рецидиви; в нискорисковите групи петгодишната честота на рецидиви е 1.5%.<sup>17</sup> В проучване TARGIT-A след проследяване от 29 месеца петгодишната честота на рецидиви е 3.3% срещу ОЦГ – 1.3 % ( $p = 0.03$ ).<sup>18</sup> Критичен анализ, сравняващ проучване ELIOT и TARGIT A, цели да прецени контингента пациенти, които следва да бъде включван рутинно в практиката<sup>21</sup>; методът на ИОЛЛ следва да има сходни критерии, като тези за частично облъчване на гърда, стандартизирани от ESTRO и ASTRO<sup>22, 3</sup>, към тях се прибавя и показателят на ELIOT за нисък риск: болни над 60 години, под 2 cm, G1/G2, Ki-67 под 20%, луминален А, лобуларен карцином, само след оценка с магнитно-резонансна томография (МРТ) при препоръчван апликатор минимум 6 cm. Относно



ИОЛЛ 50 kV визираният анализът счита, че тази техника се нуждае от по-продължително проследяване при стриктно спазени протоколи, докато прилагането на електрони (ИОЕЛЛ) е приемливо при спазване на горните критерии. Изводът след втората оценка на ELIOT (след стриктна селекция на болни преди операция) посочва като алтернатива всички пациенти да се третират с ИОЕЛЛ, а след хирургична оценка да получават ОЦГ.<sup>24</sup>

**Интраоперативно лъчелечение след химиотерапия (ХТ).** Докладвани са пациенти, при които се е наложило провеждане на 3-6 курса атрациклини след ИОЛЛ, което отлага ОЦГ. При 81 пациенти от кохортата на BIO-Boost са регистрирани само 2 рецидива, съответстващо на 98.5% АРК след проследяване от 59 месеца. Това демонстрира висока ефективност на свръхдозирането чрез ИОЕЛЛ в общата мултимодална стратегия.<sup>25</sup>

**Токсичност на интраоперативно лъчелечение.** С изключение на известно забавяне на зарастването на раната и инцидентни от инфекции, ИОЛЛ няма сигнификантна токсичност. Козметичните реакции са анализирани в три съобщения в обща кохорта от 84-122 болни.<sup>26-28</sup> Авторите прилагат различни схеми за оценка, но общо липсват значими разлики. В субанализ на проучване TARGIT-A, комбиниран с ОЦГ, за три години се установява по-висока честота на фиброза (37.5%) в сравнение със самостоятелно ОЦГ (18.4%) и 5.9% само след ИОЛЛ.<sup>29</sup> Стойността от 37.5% е значително по-висока от честотата на фиброза след свръхдозирание с перкутанно ЛЛ в голямото проучване на EORTC30; използвани са различни системи за козметична оценка, но все пак, в сравнение с конвенционалните техники, козметичните резултати са много по-добри. Докладва се, че фиброзата е по-лоша, когато интервалът между ИОЛЛ и ОЦГ е под 30 дни. Безспорно ИОЛЛ предлага най-ниска доза на кожата и околните тъкани над 1 cm и е подходящо решение при последващи пластични операции.

**Брахитерапия като интраоперативно лъчелечение.** Брахитерапия с висока мощност на дозата има предимства поради наличие на апаратура в много центрове и мобилност на апарата в операционна. От една страна, това налага известна радиационна защита. Недостатък, обаче, е намалената дълбочина на проникване на дозата, ограничаваща се от 0.5-1 cm. Аплицира се еднократна доза от 12.5 Gy на 1 cm от поставен балон в кухнята на оперативния разрез с <sup>192</sup>Iridium.<sup>31</sup> Във връзка с дозиметричните съображения е проучена хомогенността на облъчване в кухнята на премахнатия тумор при трите метода – ИОЕЛЛ, ИОЛЛ с 50 Kv и брахитерапия с <sup>192</sup>Ig; установено е, че ИОЕЛЛ осигурява най-хомогенно разпределение на дозата, последвано от нисковолтната ИОЛЛ и най-накрая – от брахитерапия.<sup>31</sup> Възможно обяснение е, че апликаторът при ИОЕЛЛ има възможност за създаване на полигонално дозово разпределение, за разлика от останалите две техники, при които дозата се разпределя под форма на сфера, което не съответства изцяло на вариациите в размера на туморната кухин.<sup>32</sup> Измервана е дозата в организма на пет небременни жени, провели ИОЛЛ, и в случай с една бременна; средната доза в субдиафрагмална област отвън е 5.57 mGy, а в областта на таза е под 1 mGy, в супрапубична зона е 1.64 mGy и средна доза в яйчници е 1.48 mGy и 1.44 mGy; очакваната доза на фетуса е 0.84 mGy (0.004% от предписаната). Заключение е, че е възможно да се провежда ИОЛЛ във втори триместър на бременност, като се отложи ОЦГ след раждане.<sup>33</sup>

Би могло да се обобщи, че ИОЛЛ има следните предимства: (1) провеждането на облъчване по време на операция предотвратява евентуална репопулация на останалите туморни клетки за периода между хирургия и ЛЛ; (2) позволява директна визуализация на туморното ложе за прецизно аплициране на дозата с основно значение при реконструкция на гърда с отличен козметизис; (3) ниска кожна доза с основно значение за козметизис на гърдата; (4) удобство за пациента поради кратко облъчване по време на

операция, без продължително перкутанно ЛЛ след нея; (5) възможност за осъществяване на по-висока доза над тази, която се получава от облъчване през кожа; (6) възможност за повторно облъчване на рецидивни.

Поради недостатъчен срок на проследяване международните ръководства все още не препоръчват стандартно провеждане на ИОЛЛ както чрез прилагане на бързи електрони, така

и чрез рентгеново лъчение от 50 KeV. Според NICE самостоятелното ИОЛЛ във Великобритания следва да се включва само в клинични проучвания.<sup>34</sup> Относно предписването му като свърхдозирание преди ОЦГ също има опасения, че ако се прилага заедно с умерено стандартно хиперфракционирано ЛЛ, води до по-висока честота на фиброза в сравнение със самостоятелно перкутаното ЛЛ със свърхдозирание.<sup>34</sup> Осъвременените препоръки на ASTRO от 2017 г. за частично облъчване на гърда включват и ИОЛЛ (Табл. 1).

**В**

- При хирургия, запазваща гърда, се препоръчва самостоятелно интраоперативно лъчелечение с ускорени електрони или с нисковолтна рентгентерапия при пациенти според критериите ASTRO консенсус 2017.
- Категорично не се препоръчва интраоперативно лъчелечение при жени под 40-годишна възраст и между 40-49 години, при резекционни линии под 2 mm и при дуктален карцином *in situ* и екстензивна интрадуктална компонента над 3 cm, при позитивни резекционни линии и при неинвазивна интрадуктална компонента  $\leq 3$  cm.
- Препоръчва се интраоперативно лъчелечение с ускорени електрони или с нисковолтна рентгентерапия като предварително свърхдозирание, последвано от облъчване на цяла гърда, при следоперативни данни за открита екстензивна интрадуктална компонента, мултицентричен тумор, 1-3 аксиларни лимфни възела, G3, възраст под 40-годишна.



- В България има условия и начална практика за интраоперативно лъчелечение с нисковолтна рентгентерапия, представена от два вида апаратура.
- Интраоперативно лъчелечение следва да се извършва в лечебни заведения с мултидисциплинарен експертен подход и опит с тези техники.
- Комплексното лечение, включващо и интраоперативно лъчелечение, следва задължително да се включи в Националния рамков договор.

Таблица 1. Осъвременени критерии на ASTRO-консенсус за доказателствена медицина, валидни за частично облъчване и интраоперативно лъчелечение.<sup>35</sup>

Група болни	Рисков фактор	Критерии 2017	Критерии 2009
		Възраст	≥ 50
	Хирургични граници	Поне 2 mm	Поне 2 mm
Подходящи	T	T1 или Tis	T1
	DCIS	При всички	не
		Мамографски	не
		Нисък до междинен грейд (G)	не
		Размер ≤ 2.5 cm	
		Хирургични граници ≥ 3 mm	
	40-49	При подходящи критерии	
≥ 50	При наличие на един фактор: Размер 2.1-3.0 cm T2 Хирургични граници ≤ 2 mm Фокална LVSI ER-положителни Монолезия до 2.1-3.0 cm Инвазивен лобуларен карцином Чист DCIS ≤ 3 cm EIC ≤ 3 cm	50-59	

Внимание	Хирургични граници	Близи $\leq 2$ mm	Близи $\leq 2$ mm
	DCIS	$\leq 3$ cm	
Неподходящи	Възраст	Под 40 години	Под 50 години
		40-49 години, неспазващи критериите за внимание	
	Хирургични граници	Положителни	Положителни
	DCIS	над 3 cm	над 3 cm

DCIS – дуктален карцином *in situ*; EIC – екстензивна интрадуктална компонента

## ЛИТЕРАТУРА

- McGale, C. Taylor, C. Correa, 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. *The Lancet* 2014; 383 (9935): 2127-2135
- Faverly DR, JH Hendriks, R Holland. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91: 647-659
- Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *British Journal of Radiology* 1989; 62 (740): 679-694
- Cc Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* 2003; 8: 89-91
- Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett* 2015; 356 (1): 82-90
- Sautter-Bihl ML, F Sedlmayer, W Budach, et al. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: beware of one-stop shops? *Strahlentherapie und Onkologie* 2010; 186 (12): 651-657
- Bartelink H, Bourcier C, Elkhuizen P. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiotherapy and Oncology* 2012; 104 (2): 139-142
- Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, et al. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2005; 61 (5): 1328-1336
- Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 108: 279-286
- Sedlmayer F, Reitsamer R, Fussl C, et al. Boost iort in breast cancer: Body of evidence. *International Journal of Breast Cancer* 2014; 2014: 6
- Haviland JS, JR Owen, JA Dewar, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (11): 1086-1094
- Fastner G, R Reitsamer, M Kopp, et al. Intraoperative (IOERT) versus external electron boost in breast conserving operated breast cancer patients. 10-year results of a matched pair analysis. *Strahlentherapie und Onkologie* 2011; 187: 73-74

13. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 59-68
14. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
15. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg80/chapter/guidance#radiotherapy>.
16. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v8-v30
17. Veronesi U, Orecchia R, and Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (13): 1269-1277
18. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-Year results for local control and overall survival from the targit-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383 (9917): 603-613
19. Hepel J, Wazer DE. A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91 (2): 255-257
20. Vaidya JS. Targit-B Trial [cited 2014 8/10/2014]. Available from: [www.jayantvaidya.org/breast\\_cancer\\_surgeon/TARGIT-B\\_trial.html](http://www.jayantvaidya.org/breast_cancer_surgeon/TARGIT-B_trial.html)
21. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials Part 1–ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (12): 3787-3792
22. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 806-813
23. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 2009; 209: 269-277
24. Orecchia R, Leonardi M, Maisonneuve P, et al. Intraoperative Radiotherapy with electrons (ELIOT) for early breast cancer: the European Institute of Oncology experience. *Transl Cancer Res* 2014; 3: 59-64
25. Fussl C, F Merz, A Fussl, et al. Evaluation of cosmetic Long-term results in early breast cancer after intraoperative Radiotherapy (IORT) as part of breast-conserving Therapy [Abstract]. *Strahlentherapie und Onkologie* 2012; 188: 189
26. Ciabattoni A, G Fortuna, V Ciccone, et al. IORT in breast cancer as boost: preliminary results of a pilot randomized study on use of IORT for Stage I and II breast cancer [Abstract]. *Radiotherapy & Oncology* 2004; 73 (Suppl.1): 35-36
27. Reitsamer R, F Peintinger, F Sedlmayer, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *European Journal of Cancer* 2002; 38 (12): 1607-1610
28. Kraus-Tiefenbacher, L Bauer, T Kehrer, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer – acute toxicity. *Onkologie* 2006; 29 (3): 77-82
29. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 253-256
30. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-3265
31. Jones R, Libby B, Showalter SL, et al. Dosimetric comparison of (192) Ir high-dose-rate brachytherapy vs. 50 kV x-rays as techniques for breast intraoperative radiation therapy: conceptual development of image-guided intraoperative brachytherapy using a multilumen balloon applicator and in-room CT imaging. *Brachytherapy* 2014; 13 (5): 502-507
32. Nairz O, H Deuschmann, M Kopp, et al. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 2006; 182 (6): 342-334

33. Leonardi M, Cecconi A, Orecchia R. Electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) in pregnant women with breast cancer: From in vivo dosimetry to clinical practice. *Breast Care* 2017; 12: 396-400
34. National Institute for Health and Care Excellence. Breast cancer (early)–intra-beam radiotherapy system [ID618]. [Updated 1 October 2014; cited 16 October 2014.] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag353/documents>
35. Correa C, E Harris, M Leonardi, et al. Accelerated partial breast irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement 2017, 7, 2, 73-79

## 5.2. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕИНВАЗИВЕН ДУКТАЛЕН КАРЦИНОМ (DCIS)

Татяна Хаджиева, Теофил Седлоев

Поради висок процент на десетгодишна преживяемост (96-98%) с ниска смъртност (2-4%) след операция, съхраняваща гърда (ОСГ), или мастектомия все още липсват достатъчно данни от медицината на доказателствата за ефекта от следоперативно лъчение (ЛЛ) при неинвазивен дуктален карцином на гърда (НИДКТ).<sup>1,2</sup> Проблемът се фокусира върху намиране на модели за стратификация на риска и изключване на пациенти, кандидати за следоперативно ЛЛ след ОСГ. Мастектомията решава въпроса и след този обем операция не се препоръчва ЛЛ поради 1.4% рецидиви.<sup>1,2</sup> Липсват рандомизирани проучвания, сравняващи резултати след ОСГ и мастектомия. Ръководството на NCCN възприема позицията за негативни хирургични граници след ОСГ от ръководствата на SSO/ASTRO/ASCO за дуктален карцином *in situ* (DCIS) от 2016 г. Понастоящем се приемат за безопасни хирургични граници  $\geq 2$  mm, при които следоперативното ЛЛ води до най-ниски локални рецидиви.<sup>3</sup> Четири рандомизирани проучвания и един метаанализ<sup>4-8</sup>, проведени в периода 1985-2010 г., доказват, че ЛЛ намалява процента на локални рецидиви след ОСГ до 7.1% срещу 19% в случаи без ЛЛ. И четирите проучвания доказват намаляване също и на рецидиви от инвазивен карцином, което доказва, че водят намаляване на смъртността. Нито едно от проучванията, нито метаанализът, не показва, че ЛЛ влияе върху 10-годишната обща преживяемост (ОП) от DCIS, която е 97-98%. Анализът на библиотеката Cochrain заключава, че следоперативното ЛЛ след ОСГ намалява локалните рецидиви от 11% без ЛЛ на 5%, но не влияе върху ОП и е с еднаква десетгодишна преживяемост без болест (ПББ) – 98 и 97%.<sup>9</sup> Проучването E5194 на ESOG проследява над 700 жени без следоперативно ЛЛ, с хирургични граници  $\geq 3$  mm,

нисък до умерен ядрен грейд (G), с туморен размер  $\leq 2.5$  cm и пациенти с висок грейд, с туморен размер  $\leq 1.0$  cm<sup>10</sup>; след проследяване от 12 години локалните рецидиви (ЛР) са с много висока честота: 14% при пациенти с G1/2 и 25% при G3. Опитът на Dana-Farber дава допълнителни данни за пациенти в нискорискова кохорта с G1-2, мамографски  $< 2.5$  cm и широки хирургични граници ( $\geq 1$  cm); ЛР на 8-а година са  $> 13\%$ , като една трета от тях са от инвазивен карцином.<sup>11</sup> За разлика от предишни проучвания, който включват пациенти без ЛЛ от различни рискови групи, изследването на RTOG 9804 оценява липсата на ЛЛ след ОСГ от DCIS в рандомизирано проучване със и без ЛЛ<sup>12</sup>; критериите за нисък риск включват G1-2, големина на DCIS  $\leq 2.5$  cm и хирургични граници  $\geq 3$  mm. Проучването е затворено поради недостиг на пациенти, но е установено, че в нискорисковата кохорта снижението на ЛР след ЛЛ и седемгодишно проследяване е 1% срещу 6% без ЛЛ ( $p < 0.001$ ), с ниска ранна и късна токсичност, което потвърждава ползата от ЛЛ и в групата с нисък риск за рецидив.<sup>12</sup> За да се докаже полза от ЛЛ върху ОП трябва да се включат големи контингенти от пациенти поради ниската смъртност на DCIS. *Sagara et al.* провеждат популационно изследване върху 30 000 болни и установяват смъртност от DCIS без ЛЛ в 2.1%, но при добавяне на ЛЛ тя намалява на 1.8%.<sup>13,14</sup> Отбелязва се, че ЛЛ подобрява ОП при пациенти с три прогностични фактора: висок ядрен G, под 60-годишна възраст и с големи тумори (фактори, които другите рандомизирани проучвания не са детектирали). Това популационно проучване показва, че пациенти с прогностичен индекс 4 или 5 (при максимална стойност – 5) имат 70% намаляване на смъртността вследствие ЛЛ с абсолютна разлика от 4% при пациенти със степен 5 ( $p = 0.03$ ).<sup>13</sup> Тези резултати са сравними с метаанализ на Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group върху инвазивен карцином, цитиран за влияние на ЛЛ върху смъртността при ранен инвазивен КГ.<sup>15</sup>

Всички данни дотук показват необходимостта от прогностичен индекс за оценка на подходящи за ЛЛ пациенти. За съжаление прогностичният индекс *Van Nuys*<sup>16</sup>, използван досега в България, продължава да не е валидиран; създават се нови и се проучват за валидиране. През 2010 г. *Udo Rudloff et al.* публикуват номограма за прогнозиране на 5- и 10-годишна вероятност от хомолатерален рецидив. Проучването включва 1 868 пациенти от MSKCC, претърпели ОСТ за DCIS.<sup>17</sup> Оценяваните променливи за риска от рецидив са 10 клинично-патологични рискови фактори: възраст в момента на диагноза, фамилна обремененост, метод на диагностика (клиничен или радиологичен), адювантно ЛЛ, адювантна ендокринна терапия, диференцираност, наличие на некрози, резекционни линии, брой хирургични ексцизии и година на извършване на операцията; тези променливи са комбинирани в номограма, която определя индивидуалния риск за пациентите. За да се оцени персоналният риск, се събират точките за всяка една от 10-те променливи; получената обща сума определя индивидуалния риск от локален рецидив съответно за 5 или 10 години. MSKCC-прогностичният модел е с висока степен на надеждност – С-индекс 0.7 след вътрешно валидиране. Основно предимство на създадената номограма се счита възможността за индивидуална оценка на риска от локален рецидив за жени с DCIS, лекувани с ОСТ, обуславяща вземането на персонални терапевтични решения. В публикувани от *Mazouni* (2010) и *Kimberly Van Zee* (2012) коментари към номограмата се споменават няколко недостатъка: липса на валидиране на получените резултати в независима популация; не е включен размерът на тумора (признат като главен рисков фактор за локален рецидив); доказани рискови фактори като фамилна обремененост, начин на поставяне на първоначалната диагноза, G, наличие или отсъствие на некрози не са със сигнификантно доказано влияние върху риска от рецидив; прилагането на ендокринна терапия при пациенти с DCIS не е

стандартна практика в много страни извън САЩ и не отразява съвременните световни лечебни стратегии.<sup>18, 19</sup> През 2012 г. *Min Yi* също публикува оценка на представената номограма. Тя включва ретроспективно проучване върху 784 пациенти с DCIS, претърпели локална ексцизия от 1990 до 2007 г. в MD Anderson Cancer Center. Целта на проучването е да се оценят включените в номограмата клиничнопатологични фактори и променливи чрез използването на голяма външна независима онкологична база данни. Авторите анализират събраната информация по модела на оригиналното представяне на MSKCC-номограмата. Средната петгодишна вероятност от рецидив е 5% (от 1% до 37%), а средната десетгодишна вероятност е 7% (от 2% до 53%). Общата предиктивна точност на номограмата е 0.634 за 5 години и 0.654 за 10 години. The Harrell C index е 0.63 (95% CI, 0.55 to 0.72).<sup>20</sup>

*Седлов Т., и съавт.* създават прогностичен модел Медицински университет София (МУС) за оценка на вероятност от настъпване на локален рецидив при пациенти с DCIS на гърда, цитиран в литературата като възможен критерий за селектиране на пациенти.<sup>21</sup>

Определената прогнозна вероятност от настъпване на рецидив според броя точки на модела има практическо приложение с възможност за индивидуален избор на необходимите терапевтични подходи. Дефинира се възможността при пациенти със сборен резултат до 300 точки да бъдат оценявани като нискорискови, т.е. самостоятелно, органосъхраняващо хирургично лечение би било достатъчно. При пациентите с точков резултат в диапазона 300 – 600 точки вероятността от локален рецидив нараства и провеждането само на ОСТ вече не е достатъчно, което налага препоръката за прилагане на комплексна терапия – ОСТ + ЛЛ + ендокринна терапия. При точков сбор



над 600 рискът от локален рецидив се увеличава значително – над 80%, което прави извършването на ОСГ, дори в комбинация с адювантна терапия, изключително рискова; предпочитаната хирургична интервенция би трябвало да бъде мастектомия, без адювантно ЛЛ.


Новосъздаден генетичен стратификационен индекс, изчислен въз основа на 7 тумор-свързани и 5 референтни гени, разделя DCIS на ниска, междина и високо рискова групи<sup>22</sup>; валидиран е чрез проучване ECOG при 327 жени, при които не е проведено ЛЛ. То показва, че най-важни фактори са размер на тумора и постменопаузален статус; при повишаване на индекса на DCIS нараства и 10-годишният риск от развитие на инвазивен карцином.

При пациенти, разделени от Oncotype DX DCIS на групи с нисък, междинен и висок риск, се докладва честота на инвазивни рецидиви съотв. 4%, 12% и 19%; следователно този индекс не прави препоръки за ЛЛ, показва какви са рисковете без ЛЛ, но е и средство за вземане на решение за ЛЛ между лекар и пациент. На практика се определя рецидивен индекс от 0 до 100<sup>22</sup>: нисък индекс под 39, при който рискът от рецидив е малък, ползата от ЛЛ е малка и надвишава риска от странични ефекти; индекс между 39-54 предопределя междинен риск от рецидив, при който не е ясно дали ползата от ЛЛ надвишава риска от странични ефекти; рецидивен индекс над 54 предполага висок процент рецидиви и ползата от ЛЛ вероятно надвишава риска от странични ефекти. Остава съмнение относно високия процент рецидиви в нискорисковата група (13% до

10 години, с 5% инвазивни карциноми) и финансовата целесъобразност.<sup>23</sup> Пациенти, които не развиват инвазивни рецидиви, са трудно отличима група, при които следва да не се прави ЛЛ.

Явно е, че са необходими биомаркери при DCIS и индексът Oncotype DX DCIS е първият опит да се валидират групи с висок риск за инвазивен рецидив. Популяционно проучване за валидиране е направено от Canadian Cancer Society Research Institute с 3 320 случая с чист DCIS и негативни хирургични граници, които не са провеждали ЛЛ; изводът е, че Oncotype DX DCIS разделя пациентите на нисък, междинен и висок риск за неинвазивни и инвазивни рецидиви.<sup>24</sup> Необходими са проспективни проучвания, преди да се отмени ЛЛ при този вид тумор. Включват се и нови генетични показатели като HER2-позитивни DCIS, които сега се изследват в проучване NSABP B-43.<sup>25</sup> На този етап на доказателствена медицина NCCN<sup>26</sup> и ACR<sup>27</sup> препоръчват провеждане на следоперативно ЛЛ при DCIS, тъй като няма достатъчно доказателства за изключването му. В ръководство на ESMO 2017 се обсъжда пропускането на следоперативно ЛЛ при пациенти с нисък риск: тумор < 10 mm, нисък и среден ядрен G, адекватни хирургични граници  $\leq 2$  mm.<sup>28</sup> Като лъчетерапевтични методи NCCN приема и двете опции с доказателственост 1 – ЛЛ със и без свръхдозироване. Относно изключване на ЛЛ от стандарта NCCN приема доказателственост 2B.<sup>8</sup> Липсват доказателства за предимство на методите за ЛЛ – облъчване на цяла остатъчна гърда с нормално фракциониране, ускорено хипофракциониране и частично облъчване чрез перкутанно ЛЛ или интерстициална брахитерапия.<sup>1,2</sup>

А	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ След мастектомия за неинвазивен дуктален карцином не се препоръчва следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ След операции, запазващи гърда, при неинвазивен дуктален карцином се препоръчва следоперативно лъчелечение.</li> </ul>
В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При селектирани пациенти след операция, запазваща гърда, с неинвазивен дуктален карцином (тумор &lt; 10 mm, ниска или умерена ядрена степен на диференциация (G1, G2), негативни хирургични резекционни линии <math>\geq 2</math> mm) се обсъжда въздържане от следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ При възрастни пациенти с неинвазивен дуктален карцином след операция, запазваща гърда, и с коморбидност се обсъжда въздържане от следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ При пациенти след операция, запазваща гърда, с неинвазивен дуктален карцином под 50-годишна възраст и/или хирургични резекционни линии под 1 mm се препоръчва свъхдозирание след 50 Gy до 60 Gy.</li> </ul>
С	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се обсъждане за приложение на Oncotype DX DCIS Score за селекция на пациенти с висок риск за локални инвазивни и неинвазивни рецидиви с полза от следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ Препоръчва се обсъждане за приложение на MSKCC-номограма за прогнозиране на 5- и 10-годишна вероятност от ипсилатерален рецидив.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Продължават изследвания за валидирани прогностични индекси “за” или “против” лъчелечение след хирургия при неинвазивен дуктален карцином на гърда, за което са създадени различни прогностични модели и генетични сигнатури.</i></li> <li>■ <i>При плеоморфен вариант на лобуларен карцином in situ може да се приложи стандартът за лечение на дуктален карцином in situ.</i></li> <li>■ <i>Следва да се спазват съвременните високотехнологични лъчетерапевтичните техники, препоръчани в Раздел 5.3-5.5</i></li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Guidelines Version 3.2012. Available at: [www.nccn.com](http://www.nccn.com)
2. Aebil S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v9-v14
3. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, 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: 4040-4046

- Fisher B, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 441-452
- Bijker N, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3381-3387
- Houghton J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9378): 95-102
- Holmberg L, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1247-1252
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 162-177
- Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000563
- Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3938-3944
- Wong JS, Chen YH, Gadd MA, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 343-350
- McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015; 33 (7): 709-175
- Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient prognostic score and associations with survival improvement offered by radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: a population-based longitudinal cohort study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1190-1196
- Smith GL, Smith BD, Haffty BG. Rationalization and regionalization of treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1397-1403
- Darby S, McGale P, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-1716
- Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 193-196
- Rudloff U, LM Jacks, JI Goldberg, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3762-3769
- Mazouni C, Delaloge S, Rimareix F, Garbay J-R. Nomogram for risk of relapse after breast-conserving surgery in ductal carcinoma in situ, 2012 by American Society of Clinical Oncology
- Kimberly J, Van Zee, S Patil. Validation of a nomogram for predicting risk of local recurrence for ductal carcinoma in situ. 2012 by American Society of Clinical Oncology
- Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, 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: 600-607
- Sedloev T, M Vasileva, T Kundurzhiev, T Hadjieva. Medical University Sofia prognostic model for predicting the risk of local recurrence after BCS for DCIS. NCCN 22nd Annual Conference: Improving the Quality, Effectiveness, and Efficiency of Cancer Care. *JNCCN* 2017; 52 (15) 5.5
- Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 701-710
- Raldow AC, Sher D, Chen AB, et al. Cost effectiveness of the Oncotype DX DCIS Score for guiding treatment of patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3963-3868

24. Rakovitch E, S Nofech-Mozes, W Hanna, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 389-398
25. NSABP B-43. Radiation therapy with or without trastuzumab in treating women with ductal carcinoma in situ who have undergone lumpectomy
26. NCCN Guidelines Version 3.2017 Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)
27. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. Ductal Carcinoma In Situ 2014; <https://acsearch.acr.org/docs/69386/Narrative/>
28. Cardoso F, et al. ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28: 16-33

### 5.3. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА

*Иглика Михайлова, Лена Маринова*

След операция, запазваща гърда, се прилага следоперативно лъчелечение (СОЛЛ). Облъчването на цялата остатъчна гърда води до редуциране на 10 годишния риск от локо-регионални рецидиви с 15% и на 15-годишния риск от смъртност, свързана с карцином на гърда (КГ) с 4%.<sup>1</sup> Дозите за СОЛЛ са 45-50 Gy, реализирани в 25-28 фракции, 1.8-2 Gy за фракция, пет пъти седмично, а за свръхдозирание за областта на туморното ложе – 10-16 Gy при дневна доза 2 Gy. По-кратки схеми на фракционирание (15-16 Gy с дневни дози 2.5-2.67 Gy) показват подобна ефективност и сравними късни реакции при болни с ранен КГ с N0 и чисти резекционни линии (R0). Тези данни не са напълно потвърдени при млади жени, при болни след мастектомия и в случаи, когато се налага облъчване на регионални лимфни възли. Други схеми за хипофракционирание (в 5 фракции) са обект на проспективно клинично изпитване.<sup>2-4</sup> Според проучване на EORTC<sup>5</sup> провеждането на свръхдозирание за областта на туморното ложе след облъчване на цяла гърда води до редукция на 20-годишния риск от локални рецидиви от 31% (95% CI, 22%-39%) на 15% (95% CI, 8%-21%,  $p < 0.001$ ) при високорискови болни, без повлияване на обща преживяемост (ОП). Провеждане на сюрдозаж е показано при наличие на следните неблагоприятни фактори: възраст < 50 години, G3, наличие на екстензивна дуктална компонента *in situ* (DCIS), васкуларна инвазия и нерадикална туморна ексцизия.<sup>6</sup> При наличие на такава се препоръчва радикално оперативно лечение; при отказ или невъзможност се провежда свръхдозирание.<sup>7</sup> Рандомизирани проучвания показват сходни резултати по отношение на локални рецидиви след свръхдозирание в туморно ложе, проведено с фотони, брахитерапия или електрони.<sup>8</sup>

Резултатите от рандомизирани проучвания (средно проследяване 6.3 години) при болни с cT1-T2 cN0 инвазивен КГ след органосъхраняваща операция и наличие на един или два сентинелни лимфни възела с микрометастази, без последваща аксиларна дисекция показват, че провеждането на СОЛЛ води до съпоставима ОП, интервал без рецидив (ИБР) и преживяемост без болест (ПББ), както в групата с аксиларна лимфна дисекция.<sup>9</sup> Проучване AMAROS<sup>10</sup> потвърждава, че при болни с cN0 и наличие на микрометастази < 0.2 mm в сентинелни лимфни възли може да се проведе облъчване на аксила, без допълнителна аксиларна лимфна дисекция; сравняват се честота на локални рецидиви, ИББ, ОП и късни усложнения (лимфостаза на горен крайник). Резултатите са съпоставими по отношение на локални рецидиви, ИББ и ОП, но е отчетена по-висока степен на лимфостаза в групата с проведена аксиларна лимфна дисекция на 1-ва, 3-та и 5-а година. При наличие на ангажирани аксиларни лимфни възли pN1 и при болни с pN0, но с централна или медиална локализация, тумор > 2 cm и наличие на други рискови фактори (млада възраст и наличие на екстензивна лимфоваскуларна инвазия) се препоръчва облъчване, освен на гърда, и на регионални лимфни възли; този подход води до снижение на честота на локални рецидиви, без повлияване на ОП.<sup>11-14</sup> Препоръките на ESTRO за облъчване на аксила са за включване само на каудална група лимфни възли около субклавикуларни съдове и базата на югуларна вена.<sup>15</sup> След аксиларна лимфна дисекция резецираната част на аксилата не се препоръчва да бъде облъчена, освен при наличие на резидуална болест. Ако след органосъхраняваща операция на гърда се налага адювантна химиотерапия, тя трябва да последва операцията, а лъчелечението се провежда след нея.<sup>16</sup> При HER2-позитивни болни може да бъде прилаган *trastuzumab* едновременно с лъчелечение. Проучването на *Kunkler 1, et al.*<sup>17</sup> сравнява групи без и със СОЛЛ при болни ≥ 60 години с ранен КГ (тумори под 3

cm, N0) с позитивни ER и PgR, след органосъхраняваща операция; петгодишните резултати показват по-нисък процент локални рецидиви (4.1%/1.3%) в групата, провела СОЛЛ, без разлика в честотата на далечни метастази и ОП. При допълнителен анализ на резултатите се установява, че честотата на локални рецидиви в групата с висока хор-

монална чувствителност без СОЛЛ е още по-ниска (3.2%/0.8%). Това дава основание при възрастни болни в ранен стадий след органосъхраняваща операция и наличие на висока хормонална чувствителност да се предложи ендокринна терапия без СОЛЛ.<sup>18,19</sup>

А	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ След органосъхраняваща операция на гърда се препоръчва следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ Прилагане на свръхдозирание се препоръчва при болни с неблагоприятни прогностични фактори.</li> <li>■ Освен стандартните 25-28 фракции с дневна доза 1.8-2 Gy, се препоръчват и по-кратки схеми на фракциониране – 15-16 фракции с дневна доза 2.5-2.67 Gy.</li> </ul>
В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При ранен карцином на гърда (T1-2) с позитивна биопсия за сентинелни лимфни възли се препоръчва аксиларно лъчелечение като алтернатива на аксиларна лимфна дисекция.</li> <li>■ При болни с pN0 се препоръчва облъчване на регионални лимфни възли при тумор, разположен в централен или медиален квадрант, или при тумор &gt; 2 cm, с наличие на неблагоприятни прогностични фактори (млада възраст или екстензивна лимфоваскуларна инвазия).</li> <li>■ При pN1 карцином на гърда (аксиларни и вътрешни мамарни) се препоръчва следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ При избрани пациенти с ранен инвазивен карцином на гърда (cT ≤ 3 cm, cN0) и pN1 (sn) аксиларното лъчелечение може да бъде алтернатива на аксиларна лимфна дисекция.</li> <li>■ При пациентки над 70-годишна възраст след органосъхраняваща операция в стадий pT1pN0M0 с чисти резекционни линии и положителен хормонален статус (ER, PgR) може да се обсъжда провеждане само на ендокринна терапия без следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ При болни след лумпектомия и аксиларна дисекция при наличие на позитивни аксиларни лимфни възли се препоръчва облъчване, освен на цяла гърда (със или без свръхдозирание за туморното ложе), и на регионални лимфни възли – инфраклавикуларни, супраклавикуларни, вътрешни мамарни и аксиларни.</li> <li>■ При наличие на позитивни аксиларни лимфни възли и индикации за адювантна химиотерапия се препоръчва лъчелечението да се провежда след нея.</li> </ul>

**В**

■ При болни, третирани с неoadювантна системна терапия, се препоръчва индикациите за лъчелечение да се базират на първоначален клиничен стадий, на патоморфологични и туморни характеристики на болестта.



■ Съвременното лъчелечение на гърда е триизмерно (конформално). За максимално хомогенизиране на дозата в обема за облъчване и постигане на ниски дози в критичните органи се предпочитат използване на модулирано по интензитет лъчелечение. Техники с дълбоко вдишване и задържане на дишането или облъчване в позиция пронация на подходяща апаратура при левостранна локализация се прилагат с цел постигане на по-ниска доза в критични органи – сърце и бели дробове.

■ Верификация на позицията на пациента се препоръчва да се извършва веднъж седмично.

■ Свръхдозирание за областта на туморното ложе може да бъде проведено с фотони, електрони или брахитерация.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-1716
2. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513-520
3. Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098-1107
4. Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331-341
5. Werkhoven EV, Hart G, Tinteren HV, et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101-107
6. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 47-56
7. Antonini N, et al. Effect of age and radiation dose on local control after conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82: 265-271
8. Bartelink H, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standart radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-1387
9. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-575

10. Rutgers EJ, Donker M, Poncet C, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). SABCS 2018, Abstr. GS4-01
11. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317-327
12. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307-316
13. Thorsen LBJ, Berg M, Brodersen HJ, et al. DBCG-IM: improved survival with internal mammary node irradiation: a prospective study on 3,072 breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2014; (Suppl 1): Abstr OC-0148
14. Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 2014; 383: 2104-2106
15. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114: 3-10
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer, Version 3.2017
17. Kunkler I, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (3): 266-273
19. Chu QD, et al. Impact of CALGB 9343 trial and sociodemographic variation on patterns of adjuvant radiation therapy practice for elderly women ( $\geq 70$  Years) with stage I, estrogen receptor-positive breast cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. *Anticancer Res* 2017



**5.4. ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ НА ГЪРДА***Румен Лазаров, Веселина Първанова*

През последните тридесет години операция, запазващата гърда (ОЗГ), последвана от ежедневно цялостно облъчване на гърда (ЦОГ) за 5-7 седмици, със или без свръхдозирание в туморно ложе, е стандартен метод при лечение на ранен карцином на гърда (КГ) и успешна алтернатива на модифицирана радикална мастектомия.<sup>1,2</sup> Лъчелечението (ЛЛ) е съществена част от органосохраняващо лечение на КГ, като EORTC и NSABP докладват не само за редукция с три четвърти на локален рецидив (ЛР), но и за повлияване на обща преживяемост (ОП).<sup>1,2</sup> Поради дългия курс на лъчелечение 30% от жените отказват ОЗГ, което постави начало за въвеждане на частично лъчелечение на гърда (ЧЛЛГ) (Partial Breast Irradiation, PBI) при по-висока дневна доза в рамките на 5-10 дни.<sup>3-5</sup> Онкологичните основания за провеждане на ЧЛЛГ след ОЗГ са предимно „същински“ ЛР в областта на туморно ложе при близо 80% от болните.<sup>6</sup> Предимно след пета година при по-малко от 20% от болните ЛР-и се появяват на други места в гърда, със същата или с друга хистология, средно около 1% на година, с честота, близка до тази на нови тумори в контралатерална гърда.<sup>6,7</sup>

Частичното лъчелечение на гърда се дефинира като малък „частичен“ клиничен мишенен обем (КМО) само за областта на туморно ложе, с редуцирани фракции на облъчване от 25-33 на 5-10 (хипофракционирание, НРВИ), което води до съкращаване на общото лечебно време (акцелериране, АРВИ) при различни съкращения в литературата. В началото, при въвеждане на методиката, се използва главно брахитерапия (БТ), след това – интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ), а в последно време – различни съвременни техники на перкутанно ЛЛ, като модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), спи-

рална томотерапия, кибернож и протони.<sup>4-7</sup>

Клиничният мишенен обем при ЧЛЛГ е ясно дефиниран: включва туморно ложе-сером, маркирано с клипси, и осигурителна зона от 2-2.5 cm при перкутанно ЛЛ, а при брахитерапия – с допълнително изискване за отстояние на апликаторите на повече от 1-1.5 cm от кожа и ребра.<sup>7-9</sup> Прилагат се техники, съобразно апаратурни възможности и опит на центъра: интерстициална с едноплоскостен и двуплоскостен имплант с висока или ниска мощност на доза (HDR или LDR), брахитерапия чрез балонен катетър.<sup>3,4,8,10</sup> В последните години напредва използването на интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ), прилагано с уредби за нискоенергийна рентгенотерапия (50 kV), със сферични тубуси (4π-геометрия) или с ускорени електрони на мобилни ускорители.<sup>11,12,15</sup>

Интересът към ЧЛЛГ е голям, независимо от липса на доказателства от ниво IA. Единствено едно унгарско прочване с 12-годишно проследяване показва достоверна разлика на същински ЛР-и (5%) в сравнение с цялостно ЛЛ на гърда (4%), без разлика в ОП, но с ограничен брой болни – 258.<sup>10</sup> Най-голямото фаза III проучване на *J. Vaidya, et al.*, 2011, е при 2 232 болни, но периодът за проследяване е две години и е критикувано поради използване на нискоенергийно ИОЛЛ с малка дълбочина. Поради бързо напредване в прилагане на балонен катетър в САЩ (от 0% през 2000 г. до 13% през 2007 г.) ASTRO 2009 и GEC-ESTRO 2010 публикуваха показания за ЧЛЛГ<sup>10,12</sup>: при високоселектирани болни на възраст ≥ 50 години, с инвазивен дуктален карцином ≤ 2 cm, без EIC, R0-резекционни линии във всички посоки, негативна постоперативна мамография, негативни аксиларни лимфни възли след дисекция или сентинелна биопсия при хормоналнозависим тумор. Консенсусният панел в St. Gallen 2011<sup>13</sup> възприема прилагане на ЧЛЛГ извън проучвания само при болни на възраст ≥ 70 години и показания, по-

сочени по-горе, с несигурност от прилагане след мантелно облъчване за лимфоми (поради по-висок очакван риск за тумори в други квадранти в сравнение с необлъчвани преди това болни). Фаза III проучване B-39 (NSABP/RTOG) 0413<sup>4</sup> при 3 000 пациенти сравнява ЦОГ 45-50 Gy  $\pm$  16 Gy срещу ЧЛЛГ с три техники: (i) чрез интерстициална брахитерапия 34 Gy при фракция от 3.4 Gy два пъти дневно, (ii) с балонен катетър при същото фракциониране и (iii) облъчване на линеен ускорител с фотони 38.5 Gy при фракция от 3.85 Gy за период от 10 дни. Проучване ELIOT<sup>15</sup> протича при 1 800 болни, като веднага след извършване на квадрантектомия се прилага интраоперативно ЛЛ с ускорени електрони и енергия 6-12 MeV, генерирани от мобилен линеен ускорител; реализират се 21 Gy в едно облъчване веднага след квадрантектомия; резултатите установяват същински ЛР в 2.3% срещу 1.3% в други квадранти и 1.4% далечни метастази, сравними със стандартно ЦОГ. В проучване TARGET се прилага нискоенергийно рентгеново лъчение (50 kV) посредством сферични тубуси с различен размер, съобразно обем на кухината след ОРН<sup>11</sup>; облъчването е в един сеанс от 5 Gy до 20 Gy, изчислено на дълбочина 1-2 cm, като при 14% от болните, освен ЧЛЛГ, е приложено и ЦОГ; от друга страна, в проучване на *U. Veronesi*<sup>15</sup> е проведено само ЧЛЛГ. Критични бележки за прилагането на брахитерапия или ИОЛЛ се посочват от *H. Bartelink*<sup>5</sup> и визират липса на интраоперативни данни за патоморфология на тумора и предимство на ЧЛЛГ,

приложено в следоперативен план чрез МИЛЛ, спирална томотерапия или протони. Проучвания за ЧЛЛГ с перкутанно ЛЛ са начални, докладват за по-изразена токсичност, но по отношение на КМО се постига по-хомогенно облъчване.

Частичното лъчелечение на гърда е съвременен метод, който скъсява 5-7-седмичния курс на конвенционално следоперативно ЛЛ до 4-5 дни и поради малък КМО намалява максимално облъчването на критични органи (бял дроб, сърце и контралатерална гърда).<sup>7</sup> Тези методи са създадени за удобство на болните, като клиничният им принос очаква резултати от проспективни проучвания и отговор дали хипофракционирането води до еквивалентен късен ефект в здрави тъкани, базиран на линейноквадратичен ефект (доза-ефект).<sup>5, 16</sup> В Мериленд през 2009 г. започна проспективно проучване за приноса на предоперативно ЧЛЛГ, приложено с перкутанно ЛЛ,<sup>17</sup> след дебелиоглена режеща биопсия и имунохистохимични изследвания на тумор, магнитнорезонансна томография с контраст и последваща пауза от три седмици за извършване на ОЗГ; авторите очакват, че по-точното очертаване на КМО и редуцираният риск от интраоперативна туморна контаминация на здрав паренхим, посочена от *U. Veronesi*<sup>16</sup> като съществена причина за локални рецидиви след ОЗГ, ще доведе до по-добри локални лечебни резултати в сравнение с тези с интра- и следоперативно ЧЛЛГ.<sup>17</sup>

Таблица 1. Подходящи критерии за ЧЛАГ и ускорено ЧЛАГ според препоръки на ASTRO (ASRTO-2017, NCCS 2018 и GEC-ESTRO).

	Подходящи според ASTRO	Подходящи според GEC-ESTRO
Фактори	Критерии	
Възраст	> 60 години (NCCN 2018 ≥ 50 години) (NCCN 2018 допуска се 40-49 години, ако няма други патологични фактори)	> 50 години
BRCA1/2-мутация	Не е представено (NCCN 2018 негативен)	Неприложимо
Размер на тумора	< 2 cm	< 3 cm
T-стадий	Tis или T1 (NCCN 2018: допуска се T2, ако няма други патологични фактори)	T1-2
Близки резекционни граници	Негативни, не по-малко от 2 mm	Негативни не по-малко от 2 mm
Степен на диференциация	Всяка	Всяка
Лимфноваскуларна инвазия	Не се допуска (NCCN 2018: допуска се ограничена/фокална, ако няма други патологични фактори)	Не се допуска

Хормонален статус	Позитивен (NCCN 2018: допуска се ER, ако няма други патологични фактори)	Всеки
Мултицентричност	Не се допуска	Не се допуска
Мултифокалност	Единично с общ размер 2.1-3 cm (NCCN 2018: ако няма други патологични фактори)	Не се допуска
Хистология	Дуктален, муцинозен, тубуларен и колоиден карциноми	Дуктален, муцинозен и колоиден карциноми
Дуктален карцином <i>in situ</i>	Допуска се, ако са изпълнени всички описани критерии: <ul style="list-style-type: none"> <li>• установен при скрининг</li> <li>• нисък до среден ядрена степен</li> <li>• размер ≤ 2.5 cm</li> <li>• резециран с чисти резекционни линии ≥ 3 mm</li> </ul>	Не се допуска
Екстензивна интрадуктална компонента	Не се допуска (NCCN 2018: до ≤ 3 cm, ако няма други патологични фактори)	Не се допуска
Асоцииран лобуларен карцином <i>in situ</i> (LCIS)	Допуска се (NCCN 2018: не се коментира)	Допуска се
Статус на лимфни възли	pN0 (от сентинелна биопсия или от аксиларна дисекция)(NCCN 2018: не се коментира)	pN0 (от сентинелна биопсия или от аксиларна дисекция)
Неoadювантно лечение	Не се допуска	Не се допуска

**В**

Ускорено частично лъчелечение се препоръчва след операция, запазваща гърда, при която са поставени рентген-позитивни клипси в туморното ложе, при високоселектирани болни с нисък риск за локален рецидив, изпълняващи критерии за следните категории: (1) възраст  $\geq 50$  години, с инвазивен дуктален карцином  $\leq 2$  cm (T1), с негативни резекционни линии ( $\geq 2$  mm), без лимфоваскуларна инвазия, ER-позитивни и BRCA-негативни; (2) дуктален карцином *in situ*, установен при скрининг, с нисък/среден ядрен грейд, размери  $\leq 2.5$  cm, с негативни резекционни линии  $\geq 3$  mm.



В България има възможност за провеждане на ускорено частично облъчване след операция, запазваща гърда, както и на перкутанно лъчелечение (конвенционално или модулирано по интензитет) или интерстициална брахитерапия с висока мощност на дозата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bartelink H, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-3265
2. Fisher B, 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: 1233-1241
3. Arthur D, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95–17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 467-473
4. Vicini F, et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008; 112: 758-766
5. Bartelink H, et al. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiother Oncol* 2012; 104: 139-142
6. Veronesi U, 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: 1227-1232
7. Njeh C, et al. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81 (1): 1-20
8. Polgár C, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery. Recommendations of the Groupe Europeen de Curiotherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-273
9. Heipel J, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1290-1296
10. Polgar C, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010; 94: 274-279
11. Vaidya J, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165-173
12. Smith B, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001

13. Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-174
14. NSABP Protocol B-39/RTOG Protocol 0413: A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer. 11/2/2009; [www.rtog.org/members/protocols/0413/0413.pdf](http://www.rtog.org/members/protocols/0413/0413.pdf). Accessed 2/5/2010.
15. Veronesi U, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1253-1256
16. Shah C, et al. Brachytherapy-based partial breast irradiation is associated with low rates of complications and excellent cosmesis. *Brachyther* 2013; 12 : 278-284
17. Preoperative accelerated partial breast irradiation (APBI) for women with stage I and select IIA breast cancer (APBIPre-Op); <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01014715>
18. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7 (2): 73-79
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer, Version 1.2018 – March 20, 2018

## 5.5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД РАДИКАЛНА МАСТЕКТОМИЯ

*Татяна Хаджиева, Веселина Първанова*

В края на 1970 г., когато адювантната химиотерапия стана стандарт при високорискови пременопаузални болни с карцином на гърда (КГ), последва въздържане от прилагане на лъчелечение (ЛЛ) при всички болни след модифицирана радикална мастектомия (МРМ) с аксиларна лимфна дисекция.<sup>1-3</sup> Лъчелечение след РМ профилактира локални рецидиви (АР-и) в гърдна стена, кожа и цикатрикс, където рискът се оценява над 20% и достига до 40% при болни с над четири метастатични аксиларни лимфни възли (N+). Процентът на регионални рецидиви (РР-и) в парастернални лимфни вериги и аксила са редки (3-5%), а в надключични области достигат до 15-20%.<sup>4</sup> При рецидивирали болни след МРМ едва при 50% от случаите се постига контрол върху болестта, което определя важността на решението за следоперативно ЛЛ.<sup>5</sup> Рискът за рецидив в областта на гърдна стена е пряко свързан с брой на позитивни лимфни възли при оперативно лечение. Най-често РР-и се установяват в областта на ниво III на аксила или надключично (параклавикуларни лимфни възли) и предимно при болни с над четири позитивни лимфни възли. В зависимост от този брой абсолютният риск от локорегионален рецидив (ЛРР) разделя болните с ранен КГ в три групи (*Goldhirsh A, et al., 2001*): (i) N0 – нисък риск, (ii) N1a (от 1 до 3 лимфни възела) – умерен риск и (iii) N1b ( $\geq 4$  лимфни възела) – висок риск. Втори аргумент за приложение на следоперативно ЛЛ е подобряване на общата преживяемост (ОП) чрез контрол върху резидуална субклинична болест, което може да е единствено място и източник за последващи далечни метастази.<sup>6</sup> Поради висока кардиотоксичност при прилагане на стари методици за ЛЛ през 90-е години на XX век, независимо от висок локален контрол, не се отчиташе принос към ОП.<sup>7</sup> Това поставя два въпроса в клинични проучвания: кога е необходимо ЛЛ след мастектомия, какви клинични мишенни обеми (КМО) и с какви технически параметри


да се прилага то.<sup>8,9</sup> На всеки пет години ЕВСТСГ докладва метаанализ на резултати от 22 рандомизирани проучвания, като постепенно се доказва, че следоперативното ЛЛ при пациенти с позитивни аксиларни метастази влияе върху преживяемост без локален рецидив (ПБАР), което се отразява на 20-годишния риск за смърт. При пациенти с 1-3 метастази в аксила ЛЛ намалява регионалните рецидиви (RR 0.68, 95% CI 0.57-0.82,  $p = 0.00006$ ) и снижава 20-годишната смъртност (RR 0.80, 95% CI 0.67-0.95,  $p = 0.01$ ). При пациенти с 4 и над 4 лимфни метастази ЛЛ намалява РР-и (RR 0.79, 95% CI 0.69-0.90,  $p = 0.0003$ ), и и снижава 20-годишната смъртност (RR 0.87, 95% CI 0.77-0.99,  $p = 0.04$ ).<sup>13,14</sup> Това дава основание на всички ръководства (ESMO, NCCN 2018) да препоръчат ЛЛ при всички пациенти с позитивни аксиларни метастази.<sup>15,16</sup> В подгрупи със стадий N1a наличието на един или няколко допълнителни негативни фактора (възраст < 40 години, T-размер > 3 cm, G3, присъствие на лимфоваскуларна инвазия и R1-резекция) корелира с принос на ЛЛ към ОП, сравним с този на болните с  $\geq 4$  позитивни лимфни възела.<sup>15,16</sup> Остава неизяснена ролята на екстракапсулното разпространение на метастази в лимфни възли; няколко ретроспективни анализа показват корелация, но без да се установят по-чести РР-и, когато е извършена радикална дисекция (7%).<sup>14</sup> Препоръчва се при екстракапсулно разпространение, независимо от брой на позитивни лимфни възли, да се облъчват параклавикуларните басейни.<sup>15</sup> В проучване на 368 жени с операбилен КГ наличието на екстракапсулно разпространение корелира с брой на позитивни лимфни възли, но не и с честота на ЛРР-и или далечни метастази при адекватна лимфна дисекция.<sup>17</sup> След имунохистохимичен анализ на рецидиви или далечни метастази при 1 000 болни, провели ЛЛ след МРМ в две датски проучвания, са дефинирани четири подгрупи болни<sup>18</sup>; при хормон-рецептор-позитивни (ER или PgR) и HER2-негативни случаи ЛЛ има принос към ОП, частичен е при болни с хормон-рецептор-негативни и HER2-позитивни, и е незначителен в група с тройнонегативни маркери.

Дискутабилен е и въпросът за облъчване на парастернални лимфни вериги и влияние върху лечебните резултати.<sup>19, 20</sup> Десетгодишни резултати от фаза III проучване EORTC 22922/10925 установява малък, но статистически значим ефект на облъчването на парастернални и медиална част на надключични лимфни басейни върху далечната СЗП (78.0% срещу 75%;  $p = 0.02$ ) и гранично увеличаване на 10-годишната ОП – 82.3% срещу 80.7 % при пациенти с аксиларни местастази и медиално и централно разположен тумор. В проучването са включени 4 004 пациенти от 46 институции в 13 страни. Макар че проучването е започнало в ранната 2000 г., то е провеждано с много стриктна програма за качествен контрол на ЛЛ и докладва за ниска сърдечна токсичност с много ниска степен на лимфедем на ръка, тъй като само 8.3% от пациентите имат облъчване на аксила. Регистрира се, макар и незначителна, но повишена честота на белодробна фиброза – 1.7% в необлъчваната и 4.4% в облъчваната група, която се повишава в годините.<sup>19</sup>

*Лъчелечебни обеми и техники.* За оптимален мишенен обем се определя гръдна стена и параключични лимфни възли (надключични, подключични и аксиларни ниво III).<sup>2, 15, 16, 21</sup> *Gebski V, et al.*<sup>22</sup> сравняват 36 проучвания, разделени в три групи: с оптимален клиничен мишенен обем (КМО) и доза, с оптимален КМО и с адекватна доза; всички снижават локалните рецидиви, но само в първите две групи се отчита достоверен принос за ОП, докато в групата с неадекватно зададен КМО се наблюдава по-висока смъртност на десета година. Балансът между успешни и нежелани резултати от ЛЛ след МРМ зависи от риска за АР-и, съобразен с възраст и коморбидност. Късните увреждания на бял дроб и сърце се оценяват в 1.5%, а лъчев дерматит – около 30-40%. Локорегионалните рецидиви след МРМ са независим прогностичен фактор, съществено е постигането на локален контрол, а при осъществяване на висока ОП качествено ЛЛ е водещ фактор за качество на живот (КнЖ).<sup>23</sup> Докладван е систематичен обзор на 10 проучва-

ния и 5 рандомизирани изследвания, за да се оцени има ли предимство МИЛЛ пред триизмерното конформално ЛЛ с тангенциални полета<sup>24</sup>; основен показател е лъчевата токсичност и отчасти козметичните ефекти; изводът е, че МИЛЛ не може да се приеме за стандартна техника поради това, че е провеждано върху неселектирана група пациенти, няма влияние върху КнЖ, затова следва да бъде запазено за кохорти с негативни фактори, като големи гърди, постоперативни усложнения, субоптимално дозиране при анатомични особености. Необходими са проучвания, изграждащи предиктивни модели за избягване на сериозна радиационна токсичност.<sup>24</sup> При ЛЛ на лява гърда се изисква използване на специални техники, като задържано дишане в дълбок инспириум.<sup>25</sup>

*Следоперативно лъчелечение след мастектомия и реконструкция на гърда.* Липсват проспективни данни и единно становище за взаимоотношения между ЛЛ и реконструкция, но най-общо се прилагат следните практики: отложена реконструкция (отложена реконструкция с тъканен експандер), автоложна реконструкция, субкутанна мастектомия с едномоментно поставяне на имплант със и без реконструкция. Метаанализ при 1 105 болни от 11 проучвания не посочва разлика в клиничните резултати на отложено в сравнение с приложено веднага след операция ЛЛ; изтъква се достоверно предимство на автоложна реконструкция пред поставяне на импланти (OR = 0.21; 95% CI, 0.1-0.4). Няма разлика в честота на рецидиви след реконструкция в сравнение с липсата на такава. Реконструкцията след мастектомия подобрява КнЖ, независимо от регистрирани по-чести инфекции, свиване на тъкани и изместване на импланта.<sup>26</sup> Поради променена анатомия се променя разпределението на дозата в бял дроб, сърце и контралатерална гърда. Установени са по-тежки козметични усложнения при частично ЛЛ с високи дози пред цялостно стандартно облъчване на гърда.<sup>26</sup> Най-добри резултати са свързани с автоложна реконструкция.<sup>26</sup>

<b>A</b>	<p>Следоперативно лъчелечение след радикална мастектомия се препоръчва при всички пациенти с аксиларни метастази, независимо от броя им, поради намаляване на десетгодишния риск от рецидив и редуциране на двадесетгодишния риск за смъртност.</p>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не се препоръчва лъчелечение след радикална мастектомия при стадий pT1-2 pN0 M0.</li> <li>■ При pT1-2 pN0 M0 след радикална мастектомия и наличие на рискови фактори за рецидив се препоръчва обсъждане за следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ Облъчване на регионални лимфни възли (надключични, подключични и аксиларни ниво III) се препоръчва при всички пациенти с аксиларни метастази.</li> <li>■ Облъчване на първо и второ ниво аксиларно ложе се препоръчва само при нерадикална аксиларна дисекция.</li> <li>■ При избрани пациенти с ранен инвазивен карцином на гърда (cT ≤ 3 cm, cN0) и pN1 (sn) аксиларното лъчелечение може да бъде алтернатива на аксиларна лимфна дисекция.</li> <li>■ Препоръчва се лъчелечение, едновременно с <i>trastuzumab</i> и/или с ендокринна терапия, без риск от повишена токсичност.</li> <li>■ Когато се предвижда реконструкция на гърда при болни, подлежащи на следоперативно лъчелечение, се препоръчва отложена реконструкция с автоложен имплант.</li> <li>■ Препоръчва се поставяне на експандер по време на лъчелечение за по-добър естетичен резултат при последващата автоложна пластика.</li> <li>■ При извършена реконструкция на гърда преди лъчелечение се препоръчва облъчване на цяла гърда пред частично облъчване.</li> <li>■ След мастектомия без индикации за следоперативно лъчелечение се препоръчва едномоментна реконструкция.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Планиране и провеждане на лъчелечение се извършва индивидуализирано чрез триизмерно планиране с цел максимално предпазване на околните на мишената рискови органи. По-висока хомогенност на дозата в планирания обем и по-ниски дози в органите под риск се извършва чрез компенсатори (клиновидни филтри) и/или модулирано по интензитет лъчелечение.</i></li> <li>■ <i>Първо и второ ниво аксиларно ложе се облъчва само при нерадикална аксиларна дисекция.</i></li> </ul>





- При лъчелечение на лява гърда се предпочита техника със задържане на дишането в инспириум (DIBH) или в положение на пронация за ограничаване на дозата в сърце и бял дроб.
- Верификация на положението на пациента следва да се извършва ежеседмично, а в някои случаи и по-често. Ежедневна образна верификация не е задължителна.
- Препоръчвана лечебна доза е 50-50.4 Gy (2.0-1.8 Gy) със свръхдозирание за цикатрикс до 60-66 Gy (2 Gy) при пациенти с висок риск за локален рецидив, R1-2-резекция или дефинитивно лъчелечение при неоперабилен тумор.
- След неоадювантна химиотерапия клиничният мишенен обем и дози се определят според стадията преди химиотерапия и/или максималния размер.
- Рутинна практика е лъчелечението да се провежда след завършване на химиотерапия.
- Оптимизирането на показателите за лъчелечение и решението на време за реконструктивни операции (едномоментни или отложени) трябва да се съобразява с прогностичните фактори и да бъде взето на съвместни онкологични срещи след информирано съгласие на пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Levine MA, et al. For which patients should postmastectomy radiotherapy be recommended? NIH Consensus development conference: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, Nov 2000.
2. Ragaz J, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-26
3. Fowble B, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1107-1117
4. Pierce Lori J. The use of radiotherapy after mastectomy: A review of the literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1706-1717
5. Goldhirsch A, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 18: 3817-3827
6. Harris Jay R. Radiation therapy for invasive breast cancer: not just for local control. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1607-1608
7. Cuzick J, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-453
8. Recht A, et al. Postmastectomy radiotherapy: questions for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2886-2889
9. Marks L, Prosnitz L. "One to three" or "four or more"?: selecting patients for postmastectomy radiation therapy. *Cancer* 1997; 79: 668-670

10. Overgaard M, et al. Is the benefit of postmastectomy radiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 band randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247-253
11. Ragaz J, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126
12. Jagsi R, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1035-1039
13. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, 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: 2127-2135
15. F. Cardoso, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: 16-33
16. NCCN Guidelines Version 3.2017 Breast Cancer. Available at: [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)
17. Hetelekidis S, et al. The significance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 31-34
18. Overgaard M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-1648
19. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317-327
20. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 860-866
21. Chang D, et al. Long-term outcomes in breast cancer patients with ten or more positive axillary nodes treated with combined-modality therapy: The importance of radiation field selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1043-1051
22. Gebski V, et al. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 26-38
23. Prosnitz L, Marks L. Postmastectomy radiotherapy: quality counts! *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 26-38.
24. Buwenge M, Cammelli S, Ammendolia I. Intensity modulated radiation therapy for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 121-126
25. Keall P, Mageras G, Balter J. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Radiation Therapy Physics* 2006; 33: 10
26. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment, Springer Verlag*, 2011, 127, 1, pp. 15-22

## 5.6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕОПЕРАБИЛЕН И ИНФЛАМАТОРЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Веселина Първанова, Румен Лазаров*

Неоперабилният (T4b,c N0-3 M0) и инфламаторният (T4d N0-3 M0) карцином на гърда (КГ) представляват хетерогенна група от болни при 2-5% от случаите в развити страни. Разграничаването в тези подгрупи подпомага правилния избор на лечение. Като инфламаторен карцином се приема КГ при зачервяване на кожата в повече от една трета от площта на гърдата.

Лечението започва с прилагане на неoadювантна химиотерапия. Според проучване на NSABP-18<sup>1-3</sup> при локалноавансирал КГ тя редуцира метастатични лимфни възли от 27% на 16%, сравнена с болни без химиотерапия. По отношение на първичния тумор добавяне на *docetaxel* достоверно повишава пълния клиничен отговор и локален контрол от 40.1% на 63.6% ( $p < 0.001$ ), а патоморфологичния локален контрол – от 13.7% на 26.1% ( $p < 0.001$ ). Отговорът на първичния тумор към неoadювантна химиотерапия е достоверен критерий за постигнат контрол и в лимфни възли, както и прогностичен фактор за изход на болестта.<sup>4</sup> Неoadювантна химиотерапия, прилагана при локалноавансирал, гранично операбилен или операбилен КГ, теоретично цели редуциране на следоперативен бърз разтеж, далечно метастазирание и скорост на химиорезистентност, позволявайки извършване на по-висок процент операции, запазващи гърда. Поради специфика и многообразието на лечебния отговор поведението при този вид КГ изисква честа преоценка на последователността на лечебните методи. При неоперабилен локалноавансирал КГ се прилага: неoadювантна химиотерапия, последвана от радикална мастектомия, последвана от адювантна химиотерапия. Неoadювантна химиотерапия

подпомага успеха на локорегионално лечение и се оценява *in vivo* клиничния отговор към химиотерапия. При частичен и пълен отговор се преминава към оперативно лечение и лъчелечение (ЛЛ); при липса на отговор се преминава към предоперативно ЛЛ с 40 Gy или втора линия химиотерапия.

Стандартната схема на лечение при инфламаторен КГ включва неoadювантна химиотерапия, последвана от радикална мастектомия или дефинитивно ЛЛ плюс химиотерапия. Поради въвеждане на нови диагностични технологии, по-ефективни схеми на лекарствено лечение и едновременно прилагане на ЛЛ и химиотерапия през последните години стана възможно да се премине към нови лекарствени подходи. Магнитнорезонансната томография (МРТ) е най-чувствителен метод за отчитане ефекта от неoadювантна химиотерапия; изследване в положение на „пронация“ прави лечебното планиране за ЛЛ много подходящо с отдалечаване на първичния тумор от гръдна стена, подлежащ бял дроб, сърце и контралатерална гърда. Отчита се и необходимост от свръхдозирание до 66 Gy в туморния остатък при провеждане на дефинитивно ЛЛ или в оперативния цикатрикс след радикална мастектомия.<sup>5</sup> Опитът на клиника Limoges, Франция, при инфламаторен КГ с прилагане на неoadювантна химиотерапия, последвана от едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* плюс 65 Gy и сплит курс на ЛЛ, показва тригодишна преживяемост без болест – 53%, обща преживяемост (ОП) – 71% с проява главно на хематологична токсичност. Същите автори съобщават, че мастектомия е избегната и е проведена операция, запазваща гърда, при 87.6% със средна ОП – 63 месеца.<sup>6,7</sup> В проспективно проучване на *MD Anderson Cancer Center*<sup>8</sup> при инфламаторен КГ се сравняват две групи след възможна мастектомия и индукционна химиотерапия; при едната група ЛЛ е с дневна доза 2 Gy до обща огнищна доза (ООД) 60 Gy; във втората група ЛЛ е два пъти дневно по 1.6 Gy до обща доза 51 Gy и пос-

ледващо свръхдозирание с ускорени електрони за гръдна стена до 66 Gy; при липса на отговор от неоадювантна химиотерапия се провежда дефинитивно ЛЛ. Ескалирането на дозата над 60 Gy води до достоверно по-добър пет- и десетгодишен локален контрол и ОП съотв. 32.0% и 28.8%, 40.5% и 31.3%, при приемлива пневмофиброза до 5%. В литературен обзор за лечение на инфламаторен КГ в MD Anderson Cancer Center<sup>9</sup> се отбелязва значителен напредък поради въвеждане на съвременна МРТ, доплерово ултразвуково изследване, еднофотонно-емисионна компютър-томография (СПЕКТ-СТ) и позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ), без да се регистрира принос на молекулярни критерии и възможност за разграничаване от неинфламаторен КГ. Не се препоръчва сентинелна лимфна биопсия, както и запазваща кожата мастектомия. При идентифициране на разлики в молекулярните признаци на тумора се търси специфично таргетно лечение. Поради агресивен ход на болестта се препоръчва проследяване с ПЕТ/КТ и иглена режеща биопсия на промени по кожа на гърда или гръдна стена.<sup>10</sup>

Оптималното решение за неоперабилен и инфламаторен КГ изисква тясна координация между хирург, лъчетерапевт, химиотерапевт, рентгенолог и патолог. За редуциране на лъчеви усложнения е съществено общо решение за разположението на оперативния цикатрикс (максимално редуциране в посока към стернум или латерално от средна аксиларна линия) с цел спестяване на допълнителна доза в подлежащ бял дроб и последващо свръхдозирание.<sup>11</sup> В публикация на MSKCC се съобщава за 90% тригодишен локален контрол след неоадювантна химиотерапия, съчетана с таксани, последвана от мастектомия и използване на ежедневна болусна техника за гръдна стена при стандартна обща доза 50 Gy, 1.8-2 Gy; повече от 50% от болните се облъчат с ускорени електрони.<sup>12</sup> Поради недоволителна петгодишна обща преживяемост (около 30%) съвременна насока в лечебното поведение е едновременно лъчехимиолечение и търсене на таргетни агенти.

<b>A</b>	При неоперабилен и инфламаторен карцином на гърда се препоръчва лечебна доза 50-50.4 Gy (1.8-2 Gy) плюс свръхдозирание за първичен тумор, място на инфилтрирана кожа или R1-резекция до 60-66 Gy (2 Gy).
<b>C</b>	При неоперабилен и инфламаторен карцином на гърда без отговор от неоадювантна химиотерапия се препоръчва обсъждане за лъчелечение.
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При неравности на контура и фотонно лъчение се препоръчва използване на болусни материали или се предпочита лъчелечение с ускорени електрони при стандартна доза 50 Gy (1.8-2 Gy).</li> <li>■ За подобряване на локалния контрол при неоперабилен и инфламаторен карцином на гърда се препоръчва едновременно прилагане на <i>cisplatin</i> и лъчелечение.</li> </ul>



- Решението за последователност на лечебните методи и използваните образни техники се подлага на обсъждане с болния на съвместни онкологични срещи.
- За нуждите на свръхдозирание се използва наслагване на образи от магнитнорезонансна томография, еднофотонно-емисионна компютър-томография (SPECT CT) и позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ).
- Препоръчва се облъчване в пълен обем, независимо от постигнатия локален контрол след неoadювантна химиотерапия.
- Компютър-томографско планиране се използва за максимално предпазване на подлежащ бял дроб, сърце и контралатерална гърда; при възможност трябва да се прилага положение на болния в пронация, както при магнитнорезонансна томография.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-2490
2. Wolmark N, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monographs* 2001; 30: 96-102
3. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685
4. Bear H, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel (Taxotere) to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide (AC): preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-4174
5. Ojeda-Fournier H, et al. Breast magnetic resonance imaging for monitoring response to therapy. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013; 21: 533-546
6. Tubiana-Mathieu N, et al. Chemotherapy and concomitant irradiation in inflammatory breast cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3061-3067
7. Genet D, et al. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; 97: 883-887
8. Liao Z, et al. Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1191-1200
9. Yamauchi H, et al. Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn. *Oncologist* 2012; 17: 891-899
10. Harrison A, et al. Lessons learned from an unusual case of inflammatory breast cancer. *J Surg Educ.* 2012; 69: 350-354
11. Li B, et al. Trimodal Therapy for Inflammatory Breast Cancer: A Surgeon's Perspective. *Oncology* 2010; 79: 3-12
12. Damast S, et al. Locoregional outcomes of inflammatory breast cancer patients treated with standard fractionation radiation and daily skin bolus in the taxane era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (4): 1105-1112

### 5.7. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И СТЕРЕОТАКТИЧНА РАДИОХИРУРГИЯ ПРИ РЕЦИДИВ ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

*Татяна Хаджиева, Румен Лазаров*

Откриване на локорегионални рецидиви (ЛРР-и) често е съпроводено от далечни метастази, което налага рестадиране преди локално лечение. Метастазиращият карцином на гърда (КГ) е хетерогенна болест с различни сценарии – от солитарни метастази до множество органично разпространение. През годините общата преживяемост (ОП) бавно, но категорично се подобрява със снижение на риска за смърт ежегодно от 1-2%.<sup>1</sup> При метастатичен КГ водещо е системното лекарствено лечение. Съществува кохорта от 10-15% болни, които са потенциално лечими. Радиохирургичният (РХ) метод при олигометастатична болест допринася в това отношение, но важен подход е селектирането на пациенти по предиктивни и прогностични критерии. Резултатите от хирургично лечение на солитарни метастази, сравнено с РХ при олигометастази, са напълно съпоставими и в тези случаи е уместно да се преминава от стандартно палиативно лъчелечение (ЛЛ) към РХ с високи единични дози.

**Лъчелечение при локорегионални рецидиви.** По принцип ЛРР-и трябва да се лекуват радикално<sup>2</sup>: (1) след операция, съхраняваща гърда, трябва да се извърши тотална мастектомия и при R0 резекция не се препоръчва ЛЛ; (2) след мастектомия без последващо ЛЛ – радикална ексцизия на рецидива и локално ЛЛ; (3) след мастектомия със следоперативно ЛЛ – максимална ексцизия и преценка за повторно облъчване само на определени области. Повторното облъчване трябва да се съобрази с интервала между предишното и повторното (над 6 месеца), късни лъчеви реакции и риск от нов рецидив. При неоперабилни болни по възможност трябва да се извърши радикално ЛЛ на гърд-

на стена и регионални лимфни басейни със свръхдозирание в макроскопски видимия тумор. Преди това е необходимо системно лечение за намаляване на рецидива.

**Лъчеви техники.** При необлъчвана област след мастектомия се прилагат техники, свързани с възможностите на апаратурата и опита на центъра (виж *Раздел 5.5*). При предшестващо облъчване трябва да се постъпва максимално ограничено и щадящо по отношение на клиничен мишенен обем (КМО), планиран обем (ПО) и рискови тъкани и органи. Прилагат се всички варианти на високотехнологично ЛЛ – триизмерно конформално ЛЛ, модулирано по интензитет ЛЛ, екстракраниална радиохирургия (SBRT) или брахитерапия. Няма определени препоръки за техники, дози или фракциониране. Предвид малкия брой пациенти се докладват единични проучвания с различни техники; Проучване на RTOG1014 показва тригодишни резултати за запазване на гърдата след рецидив и повторно облъчване с тригодишна преживяемост без болест (ПББ) и ОП 94.8% с ниска честота на токсичност *степен 3* (6.9%).<sup>3</sup>

**Палиативно лъчелечение при метастатична болест. Лъчелечение при костни метастази.** Около 75% от пациентите с авансирал КГ развиват костни метастази. При болка или риск от фрактури се препоръчват основно три лъчелечебни подхода: локално перкутанно ЛЛ, полутелесно облъчване и радионуклидно лечение. При локално перкутанно ЛЛ се практикува различно фракциониране – от стандартни 10-14 фракции с 30-35 Gy до еднократно приложение на 8-10 Gy. Доказано е, че обезболяващият ефект на една лъчева фракция (8-10 Gy) е еквивалентен на едротактично ЛЛ (10 по 3 Gy, 5 по 4 Gy, 4 по 5 Gy).<sup>4</sup> Еднократно ЛЛ (8-10 Gy) е особено подходящо при трудно подвижни пациенти със силно изразен болков синдром.<sup>5</sup> Отбелязва се консервативност у лъчетерапевти за прилагане на повече фракции, особено в случаи, когато реимбурсирането зави-

си от броя сеансите.<sup>4</sup> Рандомизирани проучвания отчитат редуция на болка в 50-91% и пълно обезболяване – в 25-45%.<sup>4,5</sup> При 20% от пациенти с продължителна преживяемост и еднократно ЛЛ с 8-10 Gy се налага втори обезболяващ сеанс на същия костен отдел. Облъчването се комбинира с бифосфонати или RANKL-инхибитор (*denosumab*).<sup>2</sup>

**Радионуклидно лечение при костни метастази.** При множествени метастази с болков синдром, неповлияващ се от аналгетици, бифосфонати и ЛЛ, се препоръчват радиофармацевтици, които са бета-лъчители и не облъчват костния мозък с големи дози. За стандарт се приемат <sup>89</sup>Sr *Strontium chloride* и <sup>153</sup>Sa *Samarium lexidronam*.<sup>5</sup> Най-нов радиофармацевтик е *radium-223*, демонстриращ много добри резултати при метастатичен простатен карцином.<sup>5</sup> В момента тече фаза II клинично проучване BC1-09 при метастатичен хормонорезистентен КГ.<sup>5</sup> Има данни, че радиофармацевтиците блокират прогресията на остеолитични метастази и повишават преживяемостта при КГ<sup>6</sup>, но не се намериха нови резултати за това проучване. Полутелесно облъчване при множествени костни метастази е практикувано през 80-90-е години на XX век и все по-рядко се използва.<sup>4</sup>

**Лъчелечение при компресия на гръбначен мозък.** Това е спешно състояние, изискващо незабавна стабилизация и неврологично възстановяване, предотвратяващо параплегия. Основен подход е ЛЛ в комбинация с високи дози *dexamethasone*. Декомпресивна ламинектомия или циментопластика, със или без последващо ЛЛ, се налага за доказване на туморен произход при болни, провеждали ЛЛ в същата област, при прогресия на неврологична симптоматика, симптоматична спинална нестабилност или наличие на костни фрагменти, компримиращи миелона. Стандартните лъчеви дози и фракционирание са подобни на тези при костни метастази – 1 по 8 Gy, 1 по 10 Gy и 4 по 5 Gy.<sup>6,7</sup> Еднократни фракции са индицирани при пациенти с лоша прогноза.<sup>7,8</sup> Стандарт е перкутанно облъч-

ване с дву- или триизмерно планиране. При селектирани пациенти с добра прогноза и липса на други висцерални метастази хирургичната декомпресия, последвана от 30 Gy в 10 фракции, има най-добри резултати, в сравнение със самостоятелно прилагане на един от двата метода. Пациентите се подобряват в 84% (срещу 54% при самостоятелно приложени методи) и съхраняват способността си да ходят средно 122 дни (срещу 13 дни).<sup>7</sup> През последните години се прилага РХ като алтернатива на операция: облъчва се с една фракция от 16 Gy или 3 фракции до 24 Gy. Тази висока доза в тумора е биологично четири-шест пъти по-ефективна от стандартно ЛЛ, дава възможности за повторно облъчване, с минимален риск от радиационна миелопатия.<sup>8-10</sup> Въпреки това, няма достатъчно статистически достоверни данни за предимства пред конвенционално облъчване.<sup>4</sup> След отлични резултати от фаза II проучване RTOG 0631 в ход е проспективно фаза III проучване, което сравнява аналгетичния ефект на РХ (16 Gy единична доза) със стандартно ЛЛ (8 Gy), но все още няма публикувани данни.<sup>11</sup>

**Палиативно лъчелечение на мозъчни метастази.** Развиват се в около 10-15% от пациентите и са заплашващо живота състояние. Съгласно ръководство на ASTRO решението за лечение се взема въз основа на стратифициране на пациенти в група с добра или лоша прогноза, наличие и разпространение на екстракраниална болест, възраст, големина, брой на метастази и цел на ЛЛ (преживяемост, неврологичен контрол, запазване на неврокогнитивни функции).<sup>12</sup> За отделни случаи с единични метастази неврохирургичното лечение или РХ подобрява преживяемостта.<sup>12</sup> Най-трудно е решението за избор на метод, който подобрява неврологичния контрол след цялостно мозъчно облъчване (ЦМО) или РХ, без да влияе върху преживяемост. Основна цел е качество на живота (КнЖ). При ЦМО за множествени метастази няма стандарт за дози и фракционирание – прилагат се 30 Gy в 10 фракции или 4 по 5 Gy с еднакъв ефект, без влияние върху пре-

живаемостта, но с по-високи когнитивни ефекти при дългосрочно преживяване.<sup>13</sup> Няма полза от прибавяне на радиосенсибилизатори (*lonidamine, metronidazole, misonidazole, bromodeoxyuridine, motexafin gadolinium*).<sup>12</sup> Рандомизирано проучване на EORTC върху 359 болни заключава, че ЦМО след операция или радиохирургия не удължава ОП и не подобрява функцията на мозъка, а само снижава интракраниалните рецидиви.<sup>13</sup> При селектирани пациенти с добра прогноза и с множествени метастази (общо до 3-4 cm) се препоръчват три опции: самостоятелна РХ, ЦМО плюс РХ или само ЦМО.<sup>12</sup> В системно проучване от 2011 г. се оценява прилагане на по-агресивни методи (хирургия и/или ЛЛ) при пациенти с моно- или олигомозъчни метастази<sup>14</sup>; и двата метода подобряват локалния контрол, поддържат добър пърформанс статус (PS) и преживяемост при пациенти с благоприятна прогноза в сравнение с ЦМО, въпреки че абсолютната полза върху ОП е скромна. С по-ниска степен на доказателственост при единична метастаза от 3-4 cm е прилагане на хирургия със последваща РХ в оперативна кухня.<sup>11</sup> При наличие на една до три метастатични лезии значително по-ефективно и поносимо е облъчването чрез РХ<sup>13, 14</sup>, отчита се подобряване на локалния и функционален контрол, но не и на ОП. Хирургичното лечение също няма влияние върху този показател, освен при най-селектирани пациенти с радикално оперирана солитарна метастаза.<sup>15</sup> Цялостно облъчване на мозък също подобрява локалния контрол, без да се отразява върху ОП, но води до повече когнитивни промени.<sup>12-13</sup> Изводът е, че при мозъчни метастази нито един метод няма статистически достоверно влияние върху ОП.<sup>10-13</sup> Няма рандомизирани проучвания, сравняващи тези методи с най-добри поддържащи грижи. Международното ръководство на ESMO за авансирал КГ от 2017 г. препоръчва след операция или РХ обсъждане за ЦМО, като баланс между по-продължителен локален туморен контрол и риск от неврокогнитивни промени.<sup>15</sup> При HER2-позитивни мо-

зъчни олигометастази се препоръчва РХ пред ЦМО поради продължена преживяемост и стремеж към по-ниско токсична локална терапия.<sup>15</sup>

**Радиохирургия. Радиохирургия при олигометастатичен карцином на гърда.** Това е особена фаза на болестта, която налага нов вид подход. Формулирането на олигометастатична болест означава малък обем на метастази с ограничен брой (до 5) и размер, възможно не само в един орган, с потенциална възможност за постигане на пълна ремисия.<sup>16, 17</sup> Международно проучване показва, че 83% от лъчетерапевтите препоръчват РХ при олигометастази (ОМ) и повече от половината имат намерение да го практикуват в следващите 3 години. През 2015 г. около 99% от практикуващите възнамеряват да продължат и 66% да го разширят и върху други ОМ.<sup>19</sup> Най-често практикувано облъчване е върху белодробни (90%), метастази на гръбначен стълб (70%) и абдоминални метастази (75%).<sup>19</sup> Дозите и фракциите варират в широки граници.<sup>19</sup> Данните са предимно от ретроспективни проучвания с 98% ефективност и минимален процент на миелопатия (под 0.5%) при костни метастази. Обсъжда се дори облъчване на част от прешлен. Проучва се дали повторното облъчване с РХ е ефективно и безопасно, но все още няма стандарти за безопасни дози. Най-обемно е проучването на *Ricardi U, et al.*<sup>18</sup>; резултатите показват двугодишна ОП, преживяемост без далечни метастази (ПБДМ) и локален контрол съотв. 74%, 52% и 87%, а резултати на 6-а година са съотв. 47%, 36% и 87%, с ниска честота на рецидиви. Стартират проучвания, които тестват ефекта на РХ при 1-3 и 4-5 метастази.<sup>21, 22</sup> Препоръчва се и повторно облъчване при нови или стари ОМ.<sup>15</sup> Освен върху ДНК и директна смърт на туморни клетки, механизмът на действие на високи единични дози е имуностимулация чрез CD8+ Т-лимфоцити.<sup>23</sup> Множество механизми са изследвани върху т.нар. абскопал ефект (далеч от мишената).<sup>23</sup> Стартират перспективни изследвания за комбиниране на имунотерапия с РХ.<sup>23</sup> Необходимо е селектиране на прогностично



благоприятни групи, при които се извършва РХ на всички известни метастази. Фактори, при които РХ е алтернатива, известни от проучвания след операция, са: ER-позитивност, отговор на системно лечение, до 5 метастази с малки размери и дълъг период без болест до появата им.<sup>16-20, 25</sup> По правило РХ за метастази в гръбначен стълб се осъжда по-горе при палиативно ЛЛ на костни метастази и метастази в гръбначен мозък.

**Краниална радиохирургия за мозъчни метастази.** Много публикации, системни обзори и ръководства са публикувани от AANS/CNS, а препоръките на ASTRO са сходни с тях.<sup>24, 25</sup> Главно се визира хирургия и/или ЛЛ, но следва да се направят ръководства с международно значение от Brain Metastases Task Group. Важни въпроси са прогностичните системи, лъчелечебните схеми, дози и фракции, сравняване на операция и РХ, неврокогнитивни промени; всичко това е основа за вземане на решение кой метод да се използва.<sup>24-27</sup> Препоръките за неврохирургия или РХ се определят въз основа на възраст, пърформанс статус (PS), туморни фактори.<sup>24-27</sup> В зависимост от големината и броя на мозъчни метастази се препоръчват различни дози и фракции. При монометастаза до 2 cm или до 3 броя се прилага единична доза от 13- 24 Gy, при размер 2-3 cm – 18 Gy, при 3-4 cm – 15 Gy, при фракционирана РХ – 3 x 9 Gy, 3 x 10 Gy или 5 x 7 Gy.<sup>24, 25</sup> При метастази в ствола дозата следва да се ограничи до 16 Gy. При оперирани метастази дозите са 3 x 9 Gy или 3 x 10 Gy.<sup>24, 25</sup>

**Екстракраниална радиохирургия при олигометастази в бели дробове.** Препоръчвани дози са 30-40 Gy в 2 до 4 фракции, а при лезии близо до органи под риск, като голям бронх, сърце, хранопровод и гръбначен стълб, се препоръчват 5 фракции по 10 Gy.<sup>28</sup> По правило РХ се прилага с техники за облъчване на движещи се мишени, като се съобразява движението на мишената от дишането. Препоръчителни техники

са РХ в условия на дълбоко вдишване и/или гейтинг, и/или тракинг със съответна апаратура.<sup>29</sup>


**Екстракраниална радиохирургия при олигометастази в коремна кухина.** При абдоминални лимфни метастази се практикува с 45-60 Gy в 3-6 фракции.<sup>30</sup> При метастази в надбъбречни жлези РХ се прилага с 21-23 Gy в една фракция или 35 Gy в 3-5 фракции според толеранса на околните органи под риск.<sup>30</sup> По правило РХ се прилага с техники за облъчване на движещи се мишени.<sup>29</sup>

**Екстракраниална радиохирургия при чернодробни олигометастази.** Липсват проспективни рандомизирани проучвания, тъй като има ограничени данни за ползата от РХ за селектирани кохорти.<sup>30</sup> Международното ръководство на ESMO за авансирал КГ от 2017 г. я препоръчва при строго селектирани случаи с добър PS, ограничен обем, липса на метастази в други органи, след системно лечение, което е показало ефект.<sup>15</sup> Дозите и фракционирането са 7-10 фракции с единична доза 3.5-5.0 Gy. Изключително важно е да се спазва толерансът на черния дроб за ограничаване на т.нар. чернодробна радиационна болест: до 30% от черния дроб трябва да получи не повече от 27 Gy и до 50% – не повече от 24 Gy.<sup>30</sup> По правило РХ следва да се прилага с техники за облъчване на движещи се мишени.<sup>28</sup> Засега няма окончателно становище кой от методите показва най-висока ефективност, затова препоръките са от ниво на експертно мнение.<sup>15</sup>

**Лъчелечение при болезнени или бързо нарастващи мекотъкани метастази.** Според локализацията им се прилага ЛЛ, отговарящо на принципите на палиативно ЛЛ, и селектиране на пациенти в група с по-добра или по-лоша прогноза. Могат да се използват и различни методи – перкутанно, модулирано по интензитет, РХ или брахитерапия с цитираните по-горе дози според от разположението и органите под риск около тях.<sup>1, 2, 15, 16, 25</sup>

**A**

- При пациенти с костни метастази от карцином на гърда се препоръчва перкутанно палиативно лъчелечение в една фракция от 8 Gy.
- Преди лъчелечение се препоръчва обсъждане за ортопедична/неврохирургична стабилизация.
- За контрол на болков синдром от множествени костни метастази се препоръчва палиативно радионуклидно лечение със *strontium-89* или *samarium-153*.
- Препоръки при пациенти с мозъчна/и метастази:
  - при селектирани пациенти с добра прогноза (очаквана преживяемост над 3 месеца) с единична мозъчна метастаза (под 3-4 cm) алтернативно се препоръчват: (1) операция, последвана от цялостно мозъчно лъчелечение, или (2) самостоятелна стереотактична радиохирургия, или (3) цялостно мозъчно лъчелечение плюс радиохирургия;
  - при селектирани пациенти с добра прогноза (очаквана преживяемост над 3 месеца), но нерадикално оперирани за солитарна метастаза под 3-4 cm се препоръчва цялостно мозъчно лъчелечение със стереотактична радиохирургия или алтернативна самостоятелна стереотактична радиохирургия;
  - при радикално отстранена солитарна мозъчна метастаза 3-4 cm се препоръчва цялостно мозъчно лъчелечение.
- При пациенти с множествени метастази (всички под 3-4 cm) и добра прогноза (очаквана преживяемост над 3 месеца) се препоръчва само лъчелечение под форма на: (1) самостоятелна краниална радиохирургия или (2) цялостно мозъчно лъчелечение плюс краниална радиохирургия, или (3) само цялостно мозъчно лъчелечение.
- В, При локорегионални рецидиви след мастектомия без последващо лъчелечение се препоръчва радикална ексцизия на рецидива и локално лъчелечение.
- При неоперабилни болни с локален рецидив от карцином на гърда се препоръчва радикално лъчелечение на гръдна стена и регионални лимфни басейни до 50 Gy със свърхдозирание в макроскопски видим тумор до 60-65 Gy.
- При метастази в дълги кости и липса на риск от фрактура се препоръчва перкутанно лъчелечение.
- При компресия на гръбначен мозък от метастаза се препоръчва лъчелечение в дози 1 по 8 Gy, 1 по 10 Gy или 4 по 5 Gy.
- При мозъчни олигометастази се препоръчва краниална радиохирургия или хирургия.

<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ След операция или радиохирургия може да се препоръча обсъждане (вкл. и с пациента) за цялостно мозъчно лъчелечение за баланс между продължителен локален туморен контрол и риск от неврокогнитивни промени.</li> </ul>
<p><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пациенти с добра прогноза (очаквана преживяемост над 3 месеца) и солитарна мозъчна метастаза 3-4 cm като алтернатива се препоръчва хирургия и радиохирургия в резекциона кухина.</li> <li>■ При HER2-позитивни мозъчни олигометастази се препоръчва радиохирургия пред цялостно мозъчно лъчелечение поради продължена преживяемост и стремеж към по-ниско токсична локална терапия.</li> <li>■ При пациенти с добра прогноза и неоперабилна солитарна мозъчна метастаза над 3-4 cm се препоръчва цялостно мозъчно лъчелечение.</li> <li>■ При пациенти с лоша прогноза (очаквана преживяемост под 3 месеца), независимо от брой на мозъчни метастази, се препоръчват само най-добри поддържащи грижи.</li> <li>■ При налична или заплашваща компресия на гръбначен мозък от метастаза се препоръчва екстракраниална радиохирургия или перкутанно лъчелечение.</li> <li>■ При пациенти с добра обща прогноза и олигометастази (до 5 броя в един или различни органи), разположени в бели дробове, в абдоминални лимфни възли или в надбъбреци, се препоръчва обсъждане за екстракраниална радиохирургия като алтернатива на хирургия.</li> </ul>
<p><b>D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При локорегионални рецидиви след предшестващо лъчелечение се препоръчва максимално щадящо повторно облъчване с различни техники – перкутанно лъчелечение, брахитерапия, радиохирургия.</li> <li>■ При олигометастази в черен дроб се препоръчва обсъждане за прилагане на локално лечение, вкл. и екстракраниална радиохирургия.</li> </ul>
	<p>■ <i>Кратки схеми за фракциониране на палиативно лъчелечение следва да се прилагат в зависимост от общо състояние и за удобство на пациента. Индикациите за радиохирургия се определят от пърформанс статус, възраст, туморни фактори, ER-позитивност, отговор на системно лечение, до 5 метастази с малки размери, дълъг период без болест до появата им.</i></p>



- При пациенти с мозъчни метастази решението за вида на лечение се взема въз основа на стратификация според прогнозата на пациента (очаквана преживяемост над или под 3 месеца) плюс наличие и разпространение на екстракраниална болест, възраст, големина, брой на метастази и цел на лъчелечение (преживяемост, неврологичен контрол, запазване на неврокогнитивни функции); оценка на прогнозата е трудна и се извършва чрез оценъчни скали и прогностични индекси (Табл. 1-3).
- За останалите видове рецидиви и метастази от карцином на гърда в България съществува добра рутинна практика за провеждане на перкутанно лъчелечение и метаболитна брахитерапия. Съществува и опит за краниална и екстракраниална радиохирургия.
- При олигометастази в бели дробове и абдомен, третирани с радиохирургия, следва да се прилагат техники за облъчване на движещи се мишени, като се съобразява движението на мишената с дишането. Препоръчителни техники са радиохирургия в условия на дълбоко вдишване и/или гейтинг, и/или тракинг със съответна апаратура.

Таблица 1. Прогностичен индекс на рекурсивен разделителен анализ (RPA) за пациентите с мозъчни метастази.<sup>24</sup>

Клас 1	Клас 2	Клас 3
Karnofsky PS $\geq$ 70	Karnofsky PS $\geq$ 70	Karnofsky PS < 70
Възраст под 65 години	Възраст $\geq$ 65 години	
С контролиран първичен тумор (3 месеца) и липса на екстракраниални метастази	и/или неконтролиран първичен тумор и/или екстракраниални метастази	

Таблица 2. Специфични за диагнозата (карцином на гърда) прогностични фактори при мозъчни метастази.<sup>25</sup>

Точкуване	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Критерии					
Karnofsky PS	< 60	60	70-80	90-100	
ER/PgR/HER2	Тройно негативни	Тройно негативни	ER/PgR(+) HER2(-)	ER/PgR(-) HER2(+)	Тройно позитивни
Възраст	$\geq$ 70	< 70			

Таблица 3. Сборен прогностичен индекс при метастази от карцином на гърда според общ сбор на негативни прогностични фактори и средна преживяемост в групи, определени от индекса.<sup>25</sup>

Сборен прогностичен индекс	0-1	1.5-2.0	3.5-3.0	3.5-4.0
Преживяемост (месеци)	3.4	7.7	15.1	25.3

## ЛИТЕРАТУРА

- Pagani O, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 456–46
- Cardoso F, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: 16-33
- NRG Oncology/RTOG 1014: 3 year efficacy report from a phase II study of repeat breast preserving surgery and 3D conformal partial breast re-irradiation (PBrI) for in-breast recurrence American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 2016 Annual Meeting. <https://www.mdlinx.com/radiology/conference-abstract.cfm/59223/>
- Chow E, et al. Global reluctance to practice evidence-based medicine continues in the treatment of uncomplicated painful bone metastases despite Level 1 Evidence and Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (1): 1-2
- Lutz S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79 (4): 965-976
- Coleman R, et al. An open-label, phase IIa, non-randomized study of radium-223 in breast cancer patients with bone dominant disease no longer considered suitable for endocrine therapy [abstract no. P4-16-04]. *Cancer Res* 2011; 71 (24 Suppl.): 497s
- Maranzano E, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009; 93 (2): 174-179
- Gerszten PC, et al. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine* 2009; 34 (Suppl 22): S78-92
- Dahele M, et al. Stereotactic radiotherapy: an emerging treatment for spinal metastases. *Can J Neuro Sci* 2011; 38 (2): 247-250
- RTOG SBRT protocol spine 0631 <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0631>
- Ryu S, S Pugh, P Gerszten, et al. RTOG 0631 Phase II/III study of image-guided stereotactic radiotherapy for localized (1-3) spine metastases: Phase II results. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4 (2): 76-81
- May N, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2012; 2: 210-225
- Chang EL, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10 (11): 1037-1044
- Kocher M, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (2): 134

15. Cardoso F, A Costa, E Senkus, et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *The Breast* 2017; 31: 244-225
16. Seung S, Larson D, Galvin J. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the performance of stereotactic radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol* 2013; 36 (3): 310-318
17. Palma DA, Salama JK, Lo SS. The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11 (9): 549-557
18. Ricardi U, S Badellino, A Filippi. Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. *Journal of Radiation Research* 2016; 57 (S1): i58-i68
19. Lewis S, Porceddu S, Nakamura N, et al. Definitive stereotactic body radiotherapy (SBRT) for extracranial oligometastases: an international survey of >1000 radiation oncologists. *Am J Clin Oncol* 2017; 40 (4): 418-422
20. Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 83: 878-886
21. Palma D, C Haasbeek, G Rodrigues, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): Study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2012; 12:305
22. Ryu S, S Pugh, P Gerszten, et al. RTOG 0631 Phase II/III study of image-guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: Phase II results. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4 (2): 76-81
23. Johnson CB, Jagsi R. The promise of the abscopal effect and the future of trials combining immunotherapy and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95 (4): 1254-1256
24. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2: 210-225
25. Seung S, Larson D, Galvin J. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the performance of stereotactic radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol* 2013; 36 (3): 310-315
26. Gaspar LE, S Murray. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (4): 1001-1006
27. Sperduto PW, et al. The graded prognostic assessment for women with brain metastases from breast cancer (GPA-Breast): a Diagnosis-Specific Prognostic Index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78 (Suppl): S6–S7
28. RTOG SBRT protocol- lung 0815. <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0915>
29. Keall P, G Mageras, J Balter. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group. *Radiation Therapy Physics* 2006; 33: 10
30. RTOG SBRT protocol-liver 0438. <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0438>
31. Morten H, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82 (3): 1047-1057

6

## Системна лекарствена терапия





6

СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

6.1. ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

6.1.1. Риск-редуцираща ендокринна терапия

Красимир Койнов, Ася Консулова

При жени с установен риск за развитие на карцином на гърда (КГ) може да се прилага превантивна ендокринна терапия (ЕТ) с цел намаляване на риска и предотвратяване поява на болестта. Хормоналните риск-редуциращи агенти (*tamoxifen*, *raloxifene*, *anastrozole*, *exemestane*) се препоръчват за приложение само при жени на възраст  $\geq 35$  години, тъй като техният ефект не е проучен в по-млада възраст.

**Tamoxifen.** Препаратът е с доказан ефект по отношение редукция на риска за развитие на контралатерален КГ, прилаган адювантно 5 години при жени с първичен естроген-позитивен КГ или с неизвестен хормонален статус (метаанализ на Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group).<sup>1</sup> Американско клинично проучване на NSABP, известно като P-1, включва здрави жени с 1.7% или по-голям кумулативен 5-годишен риск за развитие на КГ или с анамнеза за лобуларен карцином *in situ* (LCIS)<sup>2</sup>; пациентите са пре- и постменопаузални и се рандомизират двойно слепо да получават или *tamoxifen* 20 mg дневно за 5 години или плацебо; първична цел на проучването е честота на инвазивен КГ. Проучването е разслепено през 1998 г, когато са докладвани първични резултати; последващ анализ е направен след 7 годишно проследяване.<sup>3</sup> Резултатите от P-1 показ-

ват, че лечението с *tamoxifen* намалява краткосрочния риск за развитие на КГ с 49%, независимо от възраст и менопаузален статус. Абсолютната редукция на риска е 21.4 случая на 1000 жени за 5 години.<sup>2</sup> Актуализирани данни след 7 годишно наблюдение показват редукция на риска с 43%.<sup>3</sup> Особено значителна е редукцията на риска при жени с атипична хиперплазия (RR 0.14; 95% CI, 0.03-0.47) в първичния анализ, както и след 7-годишно проследяване (RR 0.25; 95% CI, 0.10-0.52). Допълнителен ефект от приложението на *tamoxifen* е отчетена по-ниска честота на костни фрактури (RR = 0.81; 95% CI, 0.63-1.05). Наблюдаваната токсичност включва топли вълни, инвазивен ендометриален карцином при постменопаузални жени, катаракта и по-висока честота на белодробен емболизъм при възраст  $\geq 50$  години. Не е наблюдавана разлика в смъртността между двете лечебни групи след 7 години наблюдение. При анализ в подгрупите с *BRCA1/2*-мутации се установява редукция на риска с 62% за жени с *BRCA1*-мутация, получаващи *tamoxifen* спрямо плацебо, за разлика от тези с *BRCA2*-мутация, при които липсва редукция на риска.<sup>4</sup> Това различие вероятно се дължи на по-голямата вероятност от развитие на ER-положителна болест при носителите на *BRCA2*-мутация, спрямо тези с *BRCA1*-мутация. На основата на резултатите от проучване P-1 през 1998 г. Американската агенция за храни и лекарства (FDA) одобри приложение на *tamoxifen* за редукция на риска за КГ при жени с повишен риск.

Три европейски клинични проучвания също изследват *tamoxifen* спрямо плацебо за редукция на риска за КГ. Royal Marsden Hospital е пилотско проучване на *tamoxifen* спрямо плацебо при жени от 30 до 70 години, които са с повишен риск за КГ, главно въз основа на фамилна анамнеза.<sup>5,6</sup> Включени са 2471 жени, не е наблюдавана разлика в честотата на КГ, както и статистически значими разлики в профила на токсичност.<sup>6</sup> Наскоро публикуван анализ след 20-годишно проследяване също не показва разлика

в честотата на КГ между двете групи жени (HR = 0.78; 95% CI, 0.58-1.04;  $p = 0.10$ ).<sup>7</sup> Все пак честотата на ER-позитивен КГ е значимо по-ниска в рамото с *tamoxifen* спрямо плацебо (HR = 0.61; 95% CI, 0.43-0.86;  $p = 0.005$ ), като разликата добива значимост на 8-ма година от лечението.

Италианско клинично проучване рандомизира 5 408 жени на възраст от 35 до 70 години след проведена хистеректомия да получават или *tamoxifen*, или плацебо в продължение на 5 години, при разрешен прием на заместително хормонално лечение.<sup>8</sup> Не се установяват сигнификантни разлики по отношение развитието на КГ в общата популация при средни периоди на проследяване от 46, 81.2 и 109.2 месеца.<sup>8-10</sup> Все пак в подгрупата с повишен риск, приемащи хормонално заместителна терапия, се установява сигнификантно намаление на риска от развитие на КГ.<sup>10, 11</sup> Получените резултати за липса на обща редукция на риска в това проучване са необясними, но вероятни причини могат да бъдат провежданото заместителното хормонално лечение и включване в проучването на популации жени с нисък риск.<sup>12</sup>

Първото проучване IBIS-I (International Breast Cancer Intervention Study) рандомизира 7 152 жени на възраст между 35-70 години с повишен риск за КГ да получават или *tamoxifen*, или плацебо.<sup>13</sup> Първоначални резултати показват редукция на риска за КГ (инвазивен или *in situ*) с 32% (95% CI, 8-50;  $p = 0.013$ ). Впоследствие след средно проследяване от 8 години се отчита сигнификантна редукция на инвазивен КГ с *tamoxifen* спрямо плацебо (RR = 0.73 [95% CI 0.58-0.91;  $p = 0.004$ ]).<sup>14</sup> Последният анализ на данните от това проучване при 16-годишно проследяване потвърждават, че превантивния ефект на *tamoxifen* продължава със сигнификантна редукция през първите 10 години (HR = 0.72 [95% CI, 0.59-0.88;  $p = 0.001$ ]) и още по-голяма редукция през последващите

години (HR = 0.69 [0.53-0.91;  $p = 0.009$ ]).<sup>15</sup> Приложението на *tamoxifen* за редукция на риска от КГ е изследвано и в клиничното проучване STAR.<sup>16, 17</sup>

Във фаза III рандомизирано, плацебо-контролирано проучване TAM-01 е тестван риск-редуциращият ефект на нискодозов *tamoxifen* (5 mg дневно) в продължение на 3 години при пациенти с диагностицирана след хирургия интраепителна неоплазия на гърда, включваща дуктален карцином *in situ* (DCIS), лобуларен карцином *in situ* (LCIS) и атипична дуктална хиперплазия (ADH).<sup>32</sup> След средна продължителност на проследяване от 5.1 години честотата на рецидив или нова болест е 5.5% срещу 11.3% в рамото с плацебо ( $p = 0.02$ ) при ограничена лекарствена токсичност.

**Raloxifene.** Препаратът е селективен естроген-рецепторен модулатор (SERM) от втора генерация, различаващ се от *tamoxifen* по химична структура, но с подобен антиестрогенен ефект и значително по-слаба ендометриална стимулация. Изследван е в редица клинични проучвания за риск-редуциращ ефект по отношение на КГ. През 2007 г. FDA разширява индикациите на *raloxifene* за редуциране на риска за КГ при постменопаузали жени с остеопороза, както и за постменопаузали жени с висок риск от КГ.

Клиничното проучване Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) има за цел да определи дали 3-годишно лечение с *raloxifene* намалява риска от фрактури при постменопаузали жени с остеопороза.<sup>18</sup> Рандомизирани са общо 7 705 постменопаузали жени на възраст от 31 до 80 години да получават или плацебо, или 60 mg/дневно, или 120 mg/дневно *raloxifene* в продължение на 3 години. Задължително условие за включване в проучването е жените да имат остеопороза или анамнеза за остеопоротични фрактури. Анализът на резултатите показва редуциране на риска от вертебрални фрактури и повишаване на костната минерална плътност на бедрена шийка и гръбначен стълб при жени, третирани с *raloxifene*, в сравнение с тези, получавали плацебо. След

среден период на проследяване от 40 месеца се установява КГ при 40 пациенти – 27 в групата от 2 576 жени на плацебо и 13 в групата от 5 129 жени на *raloxifene*.<sup>19</sup> Редуциране на риска за развитие на КГ с *raloxifene* спрямо плацебо е 0.24. Препаратът значително намалява риска за развитие на ER-положителен КГ (RR = 0.10; 95% CI, 0.04-0.24), но не повлиява риска за развитие на ER-негативен КГ (RR = 0.88; 95% CI, 0.26-3.0). Наблюдаваните страничните явления включват топли вълни, грипоподобни синдроми, периферни отоци, крампи на крака, дълбоки венозни тромбози, белодробни емболии, като не се установява повишаване на риска от ендометриален карцином.

Резултатите от MORE водят до продължаване на проучването под името Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE). Първична цел на новото проучване е да оцени ефекта от 4 допълнителни години приложение на *raloxifene* върху честота на инвазивен КГ при постменопаузални жени с остеопороза, а вторична цел – честотата на инвазивен ER-позитивен КГ. Данните от това проучване са съобщени през 2004 г.<sup>20</sup> През осемте години на двете проучвания се отчита намаление на честотата на инвазивен КГ с 66% (HR = 0.34; 95% CI, 0.22-0.50) и честотата на инвазивен ER-позитивен КГ с 76% (HR = 0.24; 95% CI, 0.15-0.40) с *raloxifene* спрямо плацебо.

Следващото клинично проучване, изследващо *raloxifene* в сравнение с плацебо, е Raloxifene Use for The Heart (RUTH), включващо жени с повишен риск от коронарно сърдечно заболяване.<sup>21, 22</sup> Друга първична цел на проучването е честота на инвазивен КГ, въпреки че само 40% от жените са с повишен риск за КГ. Резултатите показват, че приложението на *raloxifene* не намалява риска от сърдечносъдови събития, но води до 44% намаление на честотата на инвазивен КГ в рамото с *raloxifene* (HR = 0.56; 95% CI, 0.38-0.83) и 55% по-ниска честота на ER-позитивен КГ (HR = 0.45; 95% CI, 0.28-0.72) в рамото с *raloxifene*.

Клинично проучване NSABP STAR trial (P-2), иницирано през 1999 г., сравнява директно ефективност и поносимост на *raloxifene* с *tamoxifen*; първите резултати са съобщени през 2006 г.<sup>23</sup> В проучването са включени 19 747 постменопаузални жени на възраст над 35 години с повишен риск за КГ според критериите на модифицирания модел на *Gail* или с анамнеза за лобуларен карцином *in situ* (LCIS). Жените са рандомизирани в две терапевтични рамена: 20 mg/дневно *tamoxifen* или 60 mg/дневно *raloxifene*. Първична цел на проучването е честота на инвазивен КГ. След среден период на проследяване от 4 години не се установяват значими разлики по отношение на редукция на риска за КГ между двете групи (RR = 1.02; 95% CI, 0.82-1.28). При среден период на проследяване от близо 8 години на 19 490 жени се установява, че *raloxifene* е около 24% по-слабо ефективен спрямо *tamoxifen* в редуциране на риска за инвазивен КГ (RR = 1.24; 95% CI, 1.05-1.47), което предполага, че с *tamoxifen* се постига по-дълготрайна полза.<sup>24</sup> *Raloxifene* е ефективен колкото *tamoxifen* при редуциране на риска за инвазивен КГ при жени с LCIS (RR = 1.13; 95% CI, 0.76-1.69), но е по-слабо ефективен спрямо *tamoxifen* за тези с анамнеза за атипична хиперплазия (RR = 1.48; 95% CI = 1.06-2.09). Липсват значими различия по отношение на смъртността между двете рамена. При по-продължително проследяване се установява по-нисък риск от ендометриален карцином (RR = 0.55; 95% CI, 0.36-0.83), по-ниска честота на тромбемболични събития (RR = 0.75; 95% CI, 0.60-0.93) и случаи на катаракта (RR = 0.80; 95% CI, 0.72–0.89) в рамото с *raloxifene* спрямо това с *tamoxifen*.

**Ароматазни инхибитори.** MAP.3 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрично клинично проучване, в което 4 560 жени са рандомизирани на *exemestane* или плацебо.<sup>25</sup> След среден период на проследяване от 3 години се установява, че *exemestane* редуцира относителната честота на инвазивен КГ с 65%, от 0.55% до 0.19% (HR = 0.35 с *exemestane*; 95% CI, 0.18-0.70).<sup>25</sup>

Проучване IBIS-II включва 3 864 постменопаузални жени с висок риск за КГ, определен чрез фамилна анамнеза за КГ или предходна диагноза за дуктален (DCIS) или лобуларен (LCIS) карцином *in situ* или атипична дуктална хиперплазия (HR = 0.47; 95% CI, 0.320.68).<sup>26</sup> Ефектът на *anastrozole* е по-голям при високостепенни (HR = 0.35; 95% CI, 0.16-0.74) в сравнение с умерено- или нискостепенни тумори. Кумулативната честота след 7 години се предполага да нарастне до 2.8% в групата с *anastrozole* спрямо 5.6% в групата с плацебо.<sup>26</sup>

Въз основа на проучванията P-12 и STAR23 Freedman et al. разработват таблици, включващи показатели за полза/риск при жени на възраст  $\geq 50$  години, с които се сравнява *raloxifene* спрямо без лечение и *tamoxifen* спрямо без лечение.<sup>27</sup> Рискът и ползата от лечението с *tamoxifen* или *raloxifene* зависи от възраст, раса, риск за КГ и анамнеза за хистеректомия. Въз основа на тези таблици са препоръките на NCCN Breast Cancer Risk Reduction Panel (NCCN BCRPP): препоръчва се *tamoxifen* (20 mg/дневно) като възможност за намаляване на риска от КГ при здрави пре- и постменопаузални жени на възраст  $\geq 35$  години, с очаквана преживяемост  $\geq 10$  години и които имат  $\geq 1.7\%$  петгодишен риск за КГ, определен по модифицирания модел на Gail или са имали LCIS. Приема се, че отношението риск/полза за приложение на *tamoxifen* при пременопаузални жени с повишен риск за КГ е относително благоприятно, а за постменопаузални зависи от възраст, наличие на матка или друга коморбидност. Ранни проучвания предполагат, че по-ниски дози *tamoxifen* за по-къси периоди могат да намалят риска за КГ, но тези данни трябва да се потвърдят от фаза III клинични проучвания.<sup>28</sup> Все още липсват данни от проспективни проучвания за риск-редуциращ ефект на *tamoxifen* при носители на BRCA1/2-мутации и при жени, провели лъчелечение на торакс. Проучване върху малък брой жени предполага полза при BRCA2-мутация и вероятно не за BRCA1-мутация.

При използване на *raloxifene* се препоръчва доза от 60 mg/дневно. Приложението му се ограничава при здрави постменопаузални жени на възраст  $\geq 35$  години, които имат  $\geq 1.7\%$  петгодишен риск за КГ, определен по модифицирания модел на Gail или са имали LCIS. Отношението риск/полза за *raloxifene* при постменопаузални жени с повишен риск за КГ зависи от възраст и коморбидност. Липсват данни за риск-редуциращата ефективност на *raloxifene* при жени с BRCA1/2-мутации и жени с предходно лъчелечение на торакс. Приложение на *raloxifene* за намаляване на риска от КГ при пременопаузални жени не се препоръчва извън клинични проучвания.

Оказва се, че риск-редуцираща терапия с *tamoxifen* и *raloxifene* на практика се прилага твърде ограничено.<sup>29</sup> Жени, при които ползите от риск-редуцираща терапия превишават вредите, са тези с атипична хиперплазия (и двата типа – дуктален и лобуларен) и LCIS.<sup>2,30</sup> при тях рискът от развитие на КГ е сигнификантно по-висок. Резултати от проучването P-1 демонстрират значителна редукция на риска при жени с атипична хиперплазия с приложение на *tamoxifen*.<sup>2,3</sup> Въпреки това, наскоро публикувано проучване установява, че само 44% от жените с атипична хиперплазия и LCIS получават риск-редуцираща терапия.<sup>30</sup> NCCN BCRPP силно препоръчва прилагане на риск-редуцираща терапия при жени с атипична хиперплазия.

NCCN BCRPP включва *exemestane* и *anastrozole* като избор на риск-редуциращи агенти за повечето постменопаузални жени, желаещи нехирургична риск-редуцираща терапия. Тази препоръка се базира на резултати от проучванията MAP.3<sup>25</sup> и IBIS-II<sup>26</sup>. Препоръчва се доза от 25 mg/дневно за *exemestane* и 1 mg/дневно за *anastrozole*. Данните за приложение на ароматазни инхибитори (*exemestane* и *anastrozole*) за редукциране на риска от КГ са ограничени за постменопаузални жени на възраст  $\geq 35$  години, с пет-

годишен риск-скор по *Gail* > 1.66% или анамнеза за LCIS. Отношението риск/полза за използване на ароматазни инхибитори при постменопаузални жени с повишен риск за КГ зависи от възраст, костна плътност и коморбидност. Не се препоръчва приложение на ароматазни инхибитори за намаляване на риска от КГ при пременопаузални жени извън клинични проучвания. *Exemestane* и *anastrozole* нямат регистрация като риск-редуциращи агенти за намаляване на риска от КГ. Все още липсват данни, сравняващи ползи и рискове от приложение на ароматазни инхибитори спрямо тези от приложението на *tamoxifen* и *raloxifene*.

Проследяването на жени, лекувани с риск-редуциращи агенти, за предотвратяване на бъдещо развитие на КГ трябва да се фокусира върху ранно откриване на КГ и управление на възникнали странични явления или усложнения. Препоръчва се годишно билатерална мамография, клиничен преглед на гърди на всеки 6-12 месеца и осигуряване на

добра осведоменост на жените за болестта. Всички жени, кандидати за риск-редуцираща терапия трябва да получат предварителна консултация с описание на налични стратегии, включително водене на здравословен начин на живот, които могат да намалят риска от развитие на КГ.<sup>31</sup> Консултацията трябва да включва обсъждане на следните фактори: (1) общо здравословно състояние, менопаузален статус, медицинска анамнеза (напр. проведена хистеректомия, прекаран съдов тромбоемболизъм, провеждащо се лечение с хормони, предходно лечение със SERM); (2) абсолютна и относителна редукция на риска, която може да се постигне с риск-редуциращата интервенция; (3) рискове, свързани с риск-редуциращата терапия с акцент върху възраст-зависими рискове; (4) противопоказания за лечение с *tamoxifen* и *raloxifene* (напр. анамнеза за венозен тромбоемболизъм, коронарна исхемия или инсулт, бременност); (5) странични ефекти, свързани с приложение на *tamoxifen* и *raloxifene*. Жените трябва да бъдат запознати с данните от проведени клинични проучвания със съответни риск-редуциращи агенти.

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се приложение на <i>tamoxifen</i> (20 mg/дневно) за редуциране на риск от карцином на гърда при здрави пре- и постменопаузални жени, на възраст <math>\geq 35</math> години, с очаквана преживяемост <math>\geq 10</math> години, които имат <math>\geq 1.7\%</math> петгодишен риск за карцином на гърда, определен по модифицирания модел на <i>Gail</i>, или са с анамнеза за лобуларен карцином <i>in situ</i>.</li> <li>■ Препоръчва се приложение на <i>raloxifene</i> (60 mg/дневно) за редуциране на риск от карцином на гърда при здрави постменопаузални жени, на възраст <math>\geq 35</math> години, които имат <math>\geq 1.7\%</math> петгодишен риск за карцином на гърда, определен по модифицирания модел на <i>Gail</i>, или са с анамнеза за лобуларен карцином <i>in situ</i>.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се тригодишно приложение на нискодозов <i>tamoxifen</i> (5 mg/дневно) за редуциране на риск от рецидив или нов карцином на гърда при пациенти с интраепителна неоплазия на гърда (дуктален карцином <i>in situ</i>, лобуларен карцином <i>in situ</i> и атипична дуктална хиперплазия).</li> <li>■ Не се препоръчва приложение на <i>raloxifene</i> и ароматазни инхибитори за редуциране на риск от карцином на гърда при пременопаузални жени извън клинични проучвания.</li> </ul>

**В**

■ Препоръчва се приложение на *exemestane* и *anastrozole* за редуциране на риск от карцином на гърда при постменопаузални жени, на възраст  $\geq 35$  години, с петгодишен *Gail* риск-скор  $> 1.66\%$  или с анамнеза за лобуларен карцином *in situ*.



■ На всички жени с висок риск за развитие на карцином на гърда трябва да се предлага провеждане на риск-редуцираща ендокринна терапия.

■ Риск-редуциращият агент трябва да се определи след провеждане на консултация с кандидата въз основа на здравословно състояние, менопаузален статус, минала и настояща анамнеза, възраст и предпочитания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-1662
4. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABPP1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286: 2251-2256
5. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300
6. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101
7. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 283-290
8. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002; 359: 1122-1124
9. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 93-97
10. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 727-737
11. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormondependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 160-165
12. Bevers TB. Breast cancer chemoprevention: current clinical practice and future direction. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 559-564
13. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-824

14. Cuzick J, Forbes JE, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 272-282
15. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 67-75
16. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741
17. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 696-706
18. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645
19. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
20. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-1761
21. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137
22. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 854-861
23. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741
24. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 696-706
25. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381-2391
26. Cuzick J, Sestak I, Forbes JE, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1041-1048
27. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2327-2333
28. Decensi A, Gandini S, Serrano D, et al. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4201-4209
29. Bevers TB. Breast cancer risk reduction therapy: the low-hanging fruit. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 376-378
30. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 627-633
31. Mahoney MC. Breast cancer risk reduction and counseling: lifestyle, chemoprevention, and surgery. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 702-710
32. De Censi A, Puntoni M, Guerrieri Gonzaga A, et al. A randomized placebo controlled phase III trial of low dose tamoxifen for the prevention of recurrence in women with operated hormone sensitive breast ductal or lobular carcinoma in situ. SABCS 2018, Abstr. GS3-01

### 6.1.2. Неоадювантна ендокринна терапия

Галина Куртева, Светлана Ганчева

Цел на неоадювантния подход в комплексното лечение на карцином на гърда (КГ) е да намали туморния обем, да позволи провеждане на радикално оперативно лечение, да увеличи възможностите за осъществяване на органосъхраняваща хирургия, да осъществи ранен контрол върху микрометастази и даде информация за чувствителността на тумора към използваното системно лечение. С ниската си токсичност и доказана ефективност неоадювантната ендокринна терапия (ЕТ) е алтернатива на химиотерапията при добре селектирани болни с високо позитивен рецепторен статус.<sup>1</sup> Отговорът към неоадювантна химиотерапия или ЕТ се оценява с възможността за постигане на патологична пълна ремисия (pCR), т.е. липса на туморни клетки в гърда и аксиларни лимфни възли.<sup>2</sup>

Ароматазните инхибитори (АИ-и) са стандарт в лечението на КГ и показват ефективност и при неоадювантен подход. Проспективно рандомизирано клинично проучване PO24 сравнява неоадювантно приложение на *letrozole* с *tamoxifen* за четири месеца при 337 постменопаузални жени с локално авансирал КГ, позитивен за естроген- (ER) и/или прогестерон-рецептор (PgR). От тях 14% са преценени като неоперабилни, а останалата част – като неподходящи за операция, съхраняваща гърда. Обективният отговор е оценен палпаторно (55% срещу 36%,  $p < 0.001$ ), чрез ехография (35% срещу 25%,  $p = 0.045$ ) и мамография (34% срещу 16%,  $p < 0.001$ ) и е достоверно по-висок при получавали *letrozole*. В тази група е статистически значимо по-висок броят на пациенти, при които е осъществена конзервативна хирургична интервенция (45% срещу 35%,  $p = 0.022$ ). В това проучване се намира връзка между отговор и вид на експреси-

ния на ендокринен рецептор – пациенти, позитивни само за PgR, показват по-ниска ефективност към ЕТ. Допълнителен субгрупов анализ демонстрира голяма разлика в отговора при тумори, които експресират ER и свръхекспресират HER2 – 88% отговарят на *letrozole* и само 22% – на *tamoxifen* ( $p = 0.0004$ ).<sup>3,4</sup> Клинично проучване IMPACT сравнява приложение на *anastrozole* спрямо *tamoxifen*, спрямо комбинацията им при 330 постменопаузални жени за три месеца преди оперативно лечение; за разлика от PO24, в това проучване са включени и жени, подходящи за конзервативна хирургия. Не се намира достоверна разлика в отговора на трите групи, отчетен палпаторно и ехографски. Сигнификантно по-висок е броят на пациенти, получавали *anastrozole*, при които е осъществена органосъхраняваща хирургия (46% срещу 22%,  $p = 0.03$ ).<sup>5</sup> В проучване PROACT са включени 451 постменопаузални пациентки с рецептор-позитивен КГ, рандомизирани да получат *anastrozole* или *tamoxifen* 12 седмици преди хирургична интервенция; отговорът, оценен ехографски като редукция на размера на тумора с над 30%, е сходен между двете групи (39.5% срещу 35.4%,  $p = 0.29$ ). По-добър е ефектът на *anastrozole* при пациентки, при които първоначално е препоръчана мастектомия, което води до по-висок брой на конзервативни хирургични интервенции в групата с *anastrozole* (43% срещу 30%,  $p = 0.04$ ).<sup>6</sup> *Exemestane* е сравнен с *tamoxifen* в едно рандомизирано клинично проучване при 151 постменопаузални пациентки с позитивен рецепторен статус; клиничният отговор е по-висок в групата с *exemestane* (76.3% срещу 40%,  $p = 0.05$ ), но липсва сигнификантна разлика в отговора, оценен ехографски (60.5% срещу 37.3%,  $p = 0.092$ ) или чрез мамография (64% срещу 37.3%,  $p = 0.082$ ). И в това проучване сигнификантно по-висок е броят на пациентки, получавали *exemestane*, при които е възможно провеждане на органосъхраняваща хирургия, в сравнение с получавали *tamoxifen* (36.8% срещу 20.0%,  $p = 0.05$ ).<sup>7</sup>



Резултатите от клиничните проучвания с АИ-и в неoadювантен аспект дефинират основен предиктивен фактор за отговор – степен на експресия на ER.<sup>3</sup> Най-често в клинични проучвания продължителността на неoadювантна ЕТ е 3-4 месеца, базирана на опита от неoadювантната химиотерапия – време, достатъчно за да се прецени отговора към лечение. Удължената неoadювантна ЕТ може да подобри ефекта. В ретроспективен анализ 340 пациенти са получавали *letrozole* над 3 месеца; възможността за провеждане на органосъхраняваща интервенция е правопрпорционална на продължителността на лечението и се увеличава от 39% след тримесечно лечение на 53% след 6 месеца, 67% след 9-12 месеца, за да достигне 78% след двегодишно лечение.<sup>8</sup> В проспективно, мултицентрично лонгитудинално проучване е изследвана оптималната продължителност на приложение на *letrozole* в неoadювантен план при 103 постменопаузални пациентки с позитивен хормон-рецепторен статус, неподходящи за консервативна хирургия; анализ на резултатите показва, че при 25% е проведена органосъхраняваща операция след 5.8 месеца, а при 75% – след 12-месечно лечение.<sup>9</sup> Оптималната продължителност на неoadювантната ЕТ все още е обект на клинични проучвания.

Малко клинични проучвания сравняват ефективността на химиотерапия с ЕТ в неoadювантен аспект. Във фаза II рандомизирано клинично проучване 239 постменопаузални пациентки с хормон-чувствителен КГ са рандомизирани да получат тримесечна неoadювантна химиотерапия с *doxorubicin* и *paclitaxel* или неoadювантна ЕТ с *anastrozole* или *exemestane*; клиничният отговор, оценен палпаторно, е сходен между двете групи, получавали ЕТ (*exemestane* – 67%, *anastrozole* – 63%) и химиотерапия (63%). Мамографският отговор и степен на постигнати патологични пълни ремисии е напълно сравним между получаващите ЕТ и химиотерапия (3% срещу 6%, 60% срещу 63%). По голям, но статистически недостоверен, е броят на получилите органосъх-

раняваща хирургия в групата с ЕТ, в сравнение с химиотерапия (33% срещу 24%,  $p = 0.058$ ). След 36-месечен период липсва достоверна разлика за локални рецидиви между двете групи (3.3% срещу 3.4%).<sup>10</sup> Неoadювантната химиотерапия е по-малко ефективна при постменопаузални жени с позитивен рецепторен статус. Ретроспективен анализ на резултати при 399 пациентки, получавали неoadювантна химиотерапия, показва, че липсата на експресия на ER и PgR се асоциира със сигнификантно по-висок брой на pCR ( $p < 0.0001$ ).<sup>12</sup> В проучване NSABP-B27 пациенти, лекувани с четири цикъла неoadювантна химиотерапия, получават достоверно повече pCR, ако са ER-негативни (16.7% срещу 8.3%,  $p < 0.001$ ). Връзката между хормон-рецепторен статус и възможност за pCR е достоверно по-висок при негативен рецепторен статус (35.6 % срещу 11.2%,  $p < 0.0001$ ).<sup>14</sup> С по-ниска чувствителност към неoadювантна химиотерапия се отличава инвазивният лобуларен карцином, при който неoadювантно приложение на ароматазни инхибитори има по-висока ефективност.<sup>15</sup> Съществува разлика в хистологичните промени след неoadювантна химиотерапия спрямо ЕТ: неoadювантно приложение на *letrozole* води предимно до централна склероза (58.5% срещу 4%,  $p < 0.0001$ ), докато при химиотерапия хистологичните промени са дифузни и пръснати. Този факт обяснява защо при ЕТ броят на консервативни хирургични интервенции е по-голям.

Проучване GEICAM сравнява неoadювантна ЕТ срещу химиотерапия при пациентки с ER/PgR-позитивни, HER2-негативни, цитокератин 8/18-позитивни КГ; 95 пациентки получават по 4 курса химиотерапия по схема EC, последвани от 4 курса *docetaxel*, срещу *letrozole* 24 седмици, плюс *goserelin* при пременопаузалните пациентки. Отчетеният с магнитнорезонансна томография (МРТ) клиничен отговор е 66% за химиотерапия срещу 48% за ЕТ със сходен процент мастектомии.<sup>20</sup> Проучване NEOCENT включва

постменопаузални пациентки с позитивни аксиларни лимфни възли с размер над 2 cm или с тумор над 2 cm, ER-позитивни; проведени са 6 цикъла химиотерапия по схема FEC срещу *letrozole* 2.5 mg дневно за 18-23 седмици. Обективният отговор, отчетен радиологично, е сходен – 55% за химиотерапия срещу 59% за групата с ET.<sup>21</sup>

Ефективността на ET при пременопаузални жени е проследена при 197 пациентки, получаващи *goserelin*; болните са разпределени в две рамена – *anastrozole* срещу *tamoxifen* (проучване STAGE).<sup>17</sup> Обективният отговор, отчетен ехографски или радиологично, е по-добър в групата с AI – 70.4% срещу 50.5% в групата с *tamoxifen*. Приложение на *fulvestrant* в неoadювантен план е изследвано в проучването UNICANCER CARMINA 02: 116 постменопаузални пациентки с локално авансирал КГ, ER-позитивен, HER2-негативен получават за 6 месеца *fulvestrant* срещу *anastrozole*; обективният отговор е 52.6% срещу 36.8%, но със сходна тригодишна преживяемост без рецидив (ПБР). В проучването е потвърдена корелацията между PEPI индекса (Preoperative Endocrine Prognostic Index) и ПБР.<sup>22</sup> Проучването на *Quenel-Tueux N, et al., 2015*, също проследява ефекта на *fulvestrant* като неoadювантна ET: 120 постменопаузални ER-позитивни пациентки получават за 6 месеца *fulvestrant* срещу *anastrozole*. Отчетен е сходен обективен отговор – 58.9% в групата с *anastrozole* срещу 53.8% в групата с *fulvestrant*. В хода на лечението се отчита спад на стойностите на Ki-67, който авторите свързват с добра прогноза, потвърдена и от други проучвания.<sup>19</sup> Японското проучване NEOS проследява 904 постменопаузални пациентки с ER-позитивен, HER2-негативен КГ, стадирани T1-2N0, след проведено неoadювантно лечение с *letrozole* за 24-28 седмици; болни, които прогресират в хода на неoadювантното лечение, се изключват от рандомизация, а останалите получават адювантна химиотерапия и ET с *letrozole* в течение на 4.5-5 години или само ET; на 4-та година от проследяването се отчита еднакво добра прогноза

и в двете групи. При болните с прогресия на болестта по време на неoadювантната ET се установява значимо по-кратък интервал без болест (ИББ), което дава основание на авторите да приемат наличие на прогностична стойност на отговора към ET.<sup>18</sup> Задържането на високи стойности на Ki-67 на втора и 12-а седмица от ET корелира с по-кратък ИББ (проучване IMPACT – *tamoxifen* срещу *anastrozole* или комбинация, последвани от 5 години адювантна ET). Същото проучване валидира прогностичната стойност на PEPI индекса за ПБР; дефинира се като сбор от точки, определени от туморен размер, ангажиране на лимфни възли, стойност на Ki-67 в биопсичен материал и ER-скор. Стойност на PEPI индекса 0 (pT1/2, pN0, ER 8, Ki-67 < 2.7%) се характеризира с много нисък риск от рецидив.


Насочено към търсене на прогностични биомаркери е и проучването ALTERNATE: рандомизирани са пациентки с T2-4 N0-3 M0, ER-позитивни, HER2-негативни тумори за терапия с *anastrozole*, *fulvestrant* или комбинацията им. Неoadювантната фаза включва шест 28-дневни цикъла, последвани от хирургия и адювантна терапия с *anastrozole* (4.5 години), *fulvestrant* (18 месеца), *anastrozole* (3 години) или комбинацията им. Цел на проучването е идентифициране на подгрупа пациентки с нисък риск. Проследява се Ki-67 на 4-та и 12-а седмица от лечението, както и PEPI индекса. Критерии за ендокринна резистентност са стойности на Ki-67 > 10% на 4-та седмица и 12-а седмица, радиологична прогресия, туморен размер на 6-и месец T3-4 или N1-3, Ki-67 > 2.7% в резидуална тъкан.<sup>23</sup>

Независимо от добрите резултати, неoadювантната ET все още се прилага по-рядко в клиничната практика, както поради по-бавно настъпващия отговор към лечението, така и поради все още недостатъчно прецизно дефинираните прогностични харак-

теристики, които да определят следоперативното поведение. Използваните към момента биомаркери включват основно Ki-67 (с предиктивна стойност за ендокринна резистентност и предсказване на риск от рецидиви), RER1 индекс (оценка на риск от

рецидив), 4-генен панел (ER, PR, HER2, Ki-67) (разграничава субтипове луминален А и В), PAM 50 (за риск от рецидив), OpcoType Dx (за оценка на риск от рецидив и метастази и полза от адювантна химиотерапия при ER-позитивна болест).

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Неoadювантна ендокринна терапия с ароматазни инхибитори се препоръчва в продължение на четири-осем месеца при добре селектирани постменопаузални пациенти с високочувствителни хормон-позитивни и HER2-негативни тумори.</li> <li>■ Като избори за неoadювантна ендокринна терапия се предпочитат ароматазни инхибитори пред <i>tamoxifen</i>.</li> </ul>
<b>B</b>	Препоръчително е неoadювантна ендокринна терапия да се обсъжда само при пациенти с ER-позитивна болест въз основа на коморбидност и/или луминален биологичен подтип.
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Неoadювантна ендокринна терапия при пременопаузални жени не се препоръчва рутинно.</li> <li>■ Препоръчва се междинна оценка на терапевтичен отговор по време на неoadювантна ендокринна терапия (2-4 месеца) чрез клинично изследване, както и чрез конвенционални образни техники – ултразвуково изследване, магнитнорезонансна томография и мамография.</li> </ul>

	<i>По-добър отговор към неoadювантна ендокринна терапия се очаква при високопозитивна експресия на ER и PgR и хистологичен вариант за инвазивен лобуларен карцином.</i>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dixon JM, et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66 (3): 191-199
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V 2.2013

3. Eiermann W, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1505-1506
4. Ellis MJ, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB1 and/or ErbB2- positive, estrogen receptor- positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3808-3816

5. Smith I, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 5108-5116
6. Cataliotti L, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. *Cancer*. 2006; 106 (10): 2095-2103
7. Semiglazov VF, et al. Neoadjuvant endocrine therapy: Exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER positive breast cancer patients (T1-4, N1-2, M0). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16s): Abs 530
8. Dixon JM, et al. Unpublished data. 2011. Update to: Dixon JM, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113 (1): 145-151
9. Carpenter R, et al. A multi-center study to determine the optimum duration of neoadjuvant letrozole on tumour regression to permit breast conserving surgery – an interim analysis. *Cancer Res* 2009; 69 (24 Suppl): Abstract 1082
10. Semiglazov VF, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007; 110 (2): 244-254
11. Campos SM, Winer EP. Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology* 2003; 64: 289-299
12. Colleoni M, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6622-6628
13. Bear HD, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-4174
14. Huober J, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the Gepar Trio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124 (1): 133-140
15. Dixon JM, et al. Effectiveness of neoadjuvant letrozole of invasive lobular cancers. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 24): Abstract 1085
16. Thomas JS, et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology* 2007; 51 (2): 219-226
17. Masuda, N. et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. doi:10.1016/S1470-2045(11)70373-4
18. Iwata H, Neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor positive early breast cancer: a new concept. *Breast Cancer* 2011; 18 (2): 92-97
19. Nathalie Quenel-Tueux, Mark Debled et al. Clinical and genomic analysis of a randomized phase II study evaluating anastrozole and fulvestrant in postmenopausal patients treated for large operable or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2015; 113 (4): 585-594
20. E, Calvo L, Albanell J, et al. GEICAM Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012; 23 (12): 3069-3074
21. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148 (3): 581-590
22. Lerebours F, Rivera S et al. Randomized phase 2 neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficacy for postmenopausal, estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients: Results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial (UCBG 0609). *Cancer* 2016; 122 (19): 3032-40
23. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2-invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2015; 4 (3): 34

### 6.1.3. Адювантна ендокринна терапия

Галина Куртева, Ирина Трифонова, Светлана Ганчева

Болни с инвазивен карцином на гърда (КГ) с позитивни естрогенни (ER) или прогестеронови (PgR) рецептори подлежат на ендокринна терапия (ЕТ) в зависимост от възраст, състояние на лимфни възли, провеждане на химиотерапия.<sup>1,2</sup> Клинични проучвания доказват, че болни с позитивен HER2-статус са по-малко чувствителни към ЕТ, докато други проучвания не потвърждават това становище.<sup>3-5</sup> Ретроспективен анализ на туморен материал в клиничното проучване АТАС показва, че HER2-амплификация е маркер за релативна хормонална резистентност, независимо от вид на ЕТ.<sup>6</sup> Възможно е изключение за препоръчване на адювантна ЕТ при болни с негативни лимфни възли, хормон-рецептор-позитивен статус и размер на тумор – 0.5 cm или 0.6-1.0 cm в диаметър, когато прогнозата е добра и ползата от адювантна ЕТ е малка.

*Tamoxifen* се прилага при пре- и постменопаузални болни и при ER-позитивен инвазивен тумор; редуцира годишния риск от рецидив с 39% и риска от смърт – с 31%, независимо от провеждана химиотерапия, възраст, състояние на лимфни възли, менопаузален статус.<sup>2</sup> Проспективно проучване определя максимална продължителност на лечението с *tamoxifen* пет години, последващо химиотерапия.<sup>7</sup> При пациентки след консервативна хирургия заради дуктален карцином *in situ* (DCIS) приложението на *tamoxifen* редуцира риска от инвазивен или неинвазивен рецидив, както и *de novo* възникване на тумор в контралатерална гърда, без влияние върху обща преживяемост (ОП).<sup>33</sup>

Ролята на адювантна овариална аблация или супресия при пременопаузални болни с ER-позитивен статус не е ясно определена.<sup>8,9</sup> Използването на LHRH-агонисти

постига супресия на лутеинизиращ (LH) и фоликулостимулиращ хормон (FSH) и редуцира естрогенната овариална продукция. Използвани LHRH-агонисти са *goserelin* и *leuprolide*, прилагани като месечни апликации. Метаанализ на рандомизирани проучвания сравняват аблация/супресия срещу липса на такава при жени под 50 години; наблюдава се редуция на риск от рецидив с 25% и на риск от смърт – с 29% при жени под 40 години.<sup>10</sup> Анализ на данни в клинично проучване, сравняващо овариална супресия с липса на такава, не показва разлика в поява на рецидиви.<sup>11</sup> Проучването SOFT не показва сигнификантно увеличение на преживяемост без рецидив (ПБР) при овариална супресия.<sup>30</sup> Проучване на пременопаузални болни с овариална супресия или химиотерапия с режим CMF показва еднаква противотуморна активност при хормон-позитивен КГ. Овариална супресия/аблация е по-ефективна при млади пременопаузални жени. Проучвания при пременопаузални жени с овариална аблация/супресия в комбинация с *tamoxifen* срещу самостоятелна химиотерапия не показва разлика в рецидиви и преживяемост.<sup>10,13,14</sup> Междугрупов анализ при пременопаузални жени с позитивни лимфни възли и хормон-позитивен КГ оценява ефективността на химиотерапия с режим CAF срещу CAF плюс овариална супресия с *goserelin* (CAF-Z) срещу CAF-Z плюс *tamoxifen* (CAF-ZT)<sup>15</sup>; резултатите показват, че липсва разлика за време на рецидив и преживяемост на CAF срещу CAF-Z, но се удължава времето до поява на рецидив без повлияване на ОП при сравняване на CAF-Z срещу CAF-ZT. Овариална супресия/аблация е анализирана в метаанализ<sup>10</sup>; установява се липса на достоверна редуция на годишен риск от рецидив или смърт при добавяне на овариална супресия/аблация към химиотерапия при жени под 40 години или 40-49 години. По-късни селектирани проучвания показват полза от добавяне на овариална супресия към адювантната терапия при пременопаузални болни с хормон-позитивен КГ.

Неясна остава ползата от прилагане на комбинирана овариална супресия с ароматазни инхибитори (АИ-и). Резултатите от ABCSG-12 и комбинираните SOFT-TEXT проучвания са недостатъчно убедителни; отчетена е категорична полза от петгодишна ПБР при високорискови пременопаузални пациентки, получаващи *exemestane* в комбинация с овариална супресия.<sup>32</sup> При пациентки с контраиндикации за *tamoxifen*, овариалната супресия в комбинация с АИ следва да бъде приложена. В редки случаи на непоносимост към *tamoxifen* и АИ-и може да се обсъжда самостоятелна овариална супресия.

Редица проучвания оценяват ролята на АИ-и в лечението на постменопаузални жени с ранен КГ. Те определят мястото на АИ-и за начална или последваща (след 2-3-годишно лечение с *tamoxifen*) терапия или като продължителна терапия, последваща 4.5-6-годишно лечение с *tamoxifen*; подчертава се подобрена преживяемостта при ранен КГ.<sup>17, 18</sup> Ароматазни инхибитори не са активни при жени с функциониращи яйчници. В проучване MA-17 се демонстрира удължена преживяемост при болни с позитивни аксиларни лимфни възли, провели лечение с *letrozole*, в сравнение с плацебо, без разлика в преживяемост в сравнение с начално лечение с *tamoxifen*.<sup>19</sup> *Tamoxifen* и АИ-и са с различен токсичен профил. Проучване ATAC сравняват болни с начална ЕТ с *tamoxifen* или с АИ и доказва, че последният демонстрира предимство пред *tamoxifen* или комбинация *tamoxifen* и *anastrozole* като адювантно лечение при постменопаузални хормон-позитивни болни.<sup>20</sup> Рандомизирано проучване BIG1-98 изследва *tamoxifen* и *letrozole* за пет години или *tamoxifen* за две години, последвано от *letrozole* за три или за две години, последван от *tamoxifen* за три години<sup>21</sup>; анализът на данни показва удължено време до прогресия (ВДП) при лекувани с *letrozole* при различен профил на токсичност. Клинично проучване ITA рандомизира 426 постменопаузални жени, които

приемат 2-3 години *tamoxifen* и продължават лечението или преминават на *anastrozole*; доказва се предимство по отношение на рецидиви при превключване на лечението.<sup>22</sup> Проучване IES рандомизира 4742 постменопаузални болни, които приемат 2-3 години *tamoxifen* и продължават или преминават на *exemestane* до пет години; установява се предимство при превключване и значително подобрена преживяемост при болни с ER-позитивен тумор.<sup>23</sup> Проучването TEAM сравнява 2.5-3-годишно лечение с *tamoxifen* с последващо превключване на *exemestane* до 5 години, срещу 5-годишен *exemestane* при 9 779 постменопаузални пациентки; отчита се идентична 10-годишна преживяемост без болест (ПББ), като страничните явления от страна на ендометриум и съдове са повече в секвенциалната група, докато артериална хипертония и хиперлипидемия се срещат по-често в групата с *exemestane*.<sup>34</sup> Резултати от клинично проучване MA-17 при 5187 постменопаузални жени с хормон-позитивни тумори, провели 4.5-6-годишно лечение с *tamoxifen* и след това продължили с *letrozole*, показа по-малко контралатерални рецидиви при превключване, без разлика в преживяемост.<sup>24</sup> В клинично проучване ABCSG постменопаузални болни с хормон-позитивни тумори, провели петгодишно лечение с *tamoxifen*, са рандомизирани да получат три години *anastrozole* или да спрат ЕТ; наблюдава се значителна редукция на риск от рецидив при болни, преминали на лечение с *anastrozole*.<sup>23</sup> Проучването DATA включва 1 912 постменопаузални пациентки, разпределени в две групи: 3-годишен адювантен *anastrozole* срещу 6-годишен следпредхождащ *tamoxifen* за 2-3 години; не се отчита значима разлика в петгодишната ПБР, като артралгии, миалгии и остеопороза са по-чести в групата с 6-годишно лечение.<sup>35</sup> Различният дизайн на клиничните проучвания, изследващи ефективност на ароматазни инхибитори, не позволяват директно сравняване, но показва предимство на ароматазни инхибитори пред адювантно лечение с *tamoxifen* за локални рецидиви, без

сигурно да повлиява преживяемост. Все още няма яснота дали начална, последваща или удължена терапия с АИ-и е оптимална стратегия. Препоръваната продължителност на лечение също е дискутабилна, както и комбинацията с химиотерапия.

Клинични проучвания демонстрират прогностичното значение на Ki-67 и полза като предиктор за отговор на лечение. Изследване на Ki-67 след кратка ЕТ може да селектира болни, резистентни на ЕТ, които биха имали полза от друго лечение.<sup>25</sup> Ръководството на NCCN не препоръчва изследване на Ki-67 до натрупване на достатъчно данни за ползата му. Цитохром Р-450 (СУР) е ензим (СУР2D6), отговорен за конверсия на *tamoxifen* в *endoxifen*. Повече от сто алелни вариации на СУР2D6 са докладвани в литературата<sup>26</sup>: болни с див тип на СУР2D6-алели се класифицират като екстензивни метаболитори на *tamoxifen*; пациенти с варианти на алели се отчитат като междинни или лоши метаболитори. Голямо ретроспективно проучване на 1325 болни установява значително по-кратко време до поява на рецидиви при лоши, в сравнение с ек-


стензивни метаболитори на *tamoxifen*. В клинични проучвания BIG1-98 и АТАС не е установена такава корелация.<sup>27</sup> Ръководството на NCCN не препоръчват изследване на СУР2D6 за определяне на оптимална ЕТ.

През 2012 г. бяха публикувани резултати от рандомизирано клинично проучване АТЛАС, сравняващо ефективност на 10-годишно спрямо 5-годишното приложение на *tamoxifen*; лечението с *tamoxifen* за 10 години достоверно редуцира риск от рецидив ( $p = 0.002$ ), специфична смъртност ( $p = 0.01$ ) и обща смъртност ( $p = 0.01$ ). Кумулативният риск от възникване на карцином на ендометриума между 5-14 година е 3.1% при 10-годишно приложение на *tamoxifen* спрямо 1.6% в контролното рамо.<sup>28</sup> Положителни са резултатите и от клинично проучване аТТом; удълженото адювантно приложение на *tamoxifen* за 10 години намалява риск от рецидив след седма година ( $p = 0.003$ ) и обща смъртност ( $p = 0.05$ ) след десета година.<sup>29</sup>

**А**

- При хормон-позитивен дуктален карцином *in situ* (DCIS) се препоръчва адювантна ендокринна терапия с *tamoxifen* (за пре- и постменопаузални жени) или с ароматазен инхибитор (за постменопаузални жени).
- При пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори се препоръчва адювантна ендокринна терапия с *tamoxifen* (със или без овариална супресия/аблация) за пет години или разширяване до десет години.
- При пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори с висок риск (млада възраст, нисък патологичен грейд, лимфно въвличане) се препоръчва петгодишна адювантна ендокринна терапия с овариална супресия плюс ароматазен инхибитор (*exemestane*).
- При пременопаузални пациентки, завършващи петгодишен прием на *tamoxifen* и с критерии за настъпила менопауза, се препоръчва разширяване на ендокринната терапия с ароматазен инхибитор (доказана полза до 7.5 години) при поне едно от следните условия: (1) нодално-позитивна болест, (2) петгодишна адювантна терапия с превключване от *tamoxifen* към ароматазен инхибитор.

А	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При постменопаузални жени с хормон-позитивни тумори се препоръчва адювантна ендокринна терапия със следните равностойни избори: (1) ароматазен инхибитор за пет години; (2) <i>tamoxifen</i> за две-три години, последван от ароматазен инхибитор до пета година или за още пет години; (3) ароматазен инхибитор за две-три години, последван от <i>tamoxifen</i> до пета година; (4) <i>tamoxifen</i> за четири и половина-шест години, последван от ароматазен инхибитор за пет години.</li> <li>■ При постменопаузални жени с хормон-позитивни тумори и с контраиндикации или непоносимост към ароматазни инхибитори се препоръчва адювантна ендокринна терапия с <i>tamoxifen</i> за пет до десет години.</li> </ul>
В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори и контраиндикации за <i>tamoxifen</i> се препоръчва ароматазен инхибитор, комбиниран с LHRH-агонист, или самостоятелен LHRH-агонист при контраиндикации за ароматазен инхибитор.</li> <li>■ При пациенти със снижена костна минерална плътност (Т-оценка под <math>-2.5</math>), провеждащи ендокринна терапия с ароматазни инхибитори, се препоръчва приложение на <i>denosumab</i> (60 mg подкожно на всеки 6 месеца) или <i>zoledronic acid</i> (4 mg интравенозно на всеки 6 месеца) с цел предотвратяване на костна загуба и намаление на риск от неметастатични фрактури.</li> <li>■ Преди започване на лечение с остеомодулиращи агенти (<i>denosumab</i> или бифосфонати) се препоръчва пълен дентален преглед и саниране на устна кухина.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При избор на адювантна ендокринна терапия е важно прецизно дефиниране на категорията “менопауза” по следните критерии: (1) предшествваща билатерална овариектомия; (2) възраст <math>\geq 60</math> години; (3) възраст под 60 години и аменорея от 12 или повече месеца без провеждана химиотерапия, ендокринна терапия с <i>tamoxifen</i> или овариална супресия, наличие на постменопаузални серумни нива на фоликулостимулиращ хормон и естрадиол; (4) възраст под 60 години и постменопаузални серумни нива на фоликулостимулиращ хормон и естрадиол, ако е налице прием на <i>tamoxifen</i>.</li> <li>■ Ако при пременопаузални жени настъпи менопауза след адювантна химиотерапия, за определяне на ендокринна терапия е необходимо прецизно проследяване на ниво на фоликулостимулиращ хормон (FSH) и естрадиол.</li> <li>■ Като хирургичен метод за ендокринна терапия може да се обсъжда двустранна овариектомия.</li> </ul>
---	---





- Тумори с неизвестен или несигурен хормонален статус, или с експресия на ER и/или PgR  $\geq 1\%$  се приемат за ендокринно чувствителни.
- При ендокринна терапия с ароматазни инхибитори се препоръчва периодично проследяване на костна плътност и редовен прием на calcium и vitamin D.
- Не е препоръчително едновременно приложение на химио- и ендокринна терапия.
- Ендокринна терапия може да се прилага едновременно с лъчелечение и адювантна таргетна терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allred DC, et al. NCCN task force report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 (Suppl 6): 1-1.
2. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467
3. Piccart MJ, et al. HER2 a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer* 2000; 36: 1755-1761
4. Arpino G, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5670-5676
5. Pegram MD, et al. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 65-77
6. Dowsett M, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1059-1065
7. Albain KS, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrineresponsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055-2063
8. Pritchard KI. Ovarian suppression/ablation in premenopausal Erpositive breast cancer patients. Issues and recommendations. *Oncology* (Williston Park) 2009; 23: 27-33
9. Tan SH, Wolff AC. The role of ovarian ablation in the adjuvant therapy of breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 27-37
10. Puhalla S, et al. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009; 18 Suppl 3: S122-130
11. Cuzick J, et al. Use of luteinising hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711-1723
12. Roche H, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671
13. Boccardo F, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. [boccardo@hp380.ist.unige.it](http://boccardo@hp380.ist.unige.it). *J Clin Oncol* 2000 18: 2718-2727
14. Davidson NE, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973-5982

15. Coombes RC, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-570
16. Kaufmann M, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2664-2670
17. Forbes JF, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53
18. Baum M, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139
19. Thurlimann B, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757
20. Boccardo F, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138-5147
21. Jonat W, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 991-996
22. Goss PE, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-1271
23. Jakesz R, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1845-1853
24. Dowsett M, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509-518
25. Dowsett M, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 167-170.
26. Schroth W, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009; 302: 1429-1436
27. Leyland-Jones B, et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrineresponsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial [Abstract]. *Cancer Res* 2010; 70 (Suppl 24): Abstr. S1-8
28. Davies C, 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. *The Lancet* 2013; 381: 805-816
29. Gray R, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. ASCO 2013, Abstr. 5

#### **6.1.4. Ендокринна терапия при локален рецидив или метастатична болест**

*Ася Консулова, Галина Куртева, Светлана Ганчева*

Около 5-10% от пациентите с карцином на гърда (КГ) са в метастатичен стадий още при диагноза (*de novo*) и само една пета от тях преживяват пет години<sup>1</sup>; други 5-10% развиват локорегионален рецидив в рамките на 10 години след начално лечение<sup>2</sup> като 90% от рецидивите са в първите 5 години след лечение<sup>3, 4</sup>. Тъкнна биопсия и изследване на биологични маркери (стероидни хормонални рецептори (ER, PgR) и HER2-статус) трябва да бъдат преоценени поне при първа прогресия/рецидив в метастатична/рецидивна лезия.<sup>5, 6</sup> След начално противотуморно лечение рецидивите на болестта могат да бъдат локални (в ипсилатерална на първичния тумор гърдна стена – около 50-70%)<sup>7, 8</sup>, (локо)регионални (локални ± регионален лимфен басейн – аксила, супра- и по-рядко инфраклавикуларни или лимфни възли (ЛВ-и) по хода на вътрешна мамарна артерия – 30-40%)<sup>7, 8</sup> и системни. Локализацията на рецидива има и прогностично значение: общата петгодишна преживяемост при локален, регионален, локорегионален и системен рецидив е съотв. 52%, 50%, 28% и 8%.<sup>4</sup> Видът и последователността на терапевтичните модалности зависи от локализацията на рецидива, неговата биология, наличие и обем на метастатична болест и предпочитания на пациента. Диагностициране на локален/локорегионален рецидив изисква стадиране на цяло тяло.<sup>9-11</sup> В повечето случаи провежданото лечение е с палиативна цел, но при възможност за постигане на радикално премахване на метастатичната болест (при малка група пациенти с олигометастази или малък обем на метастатична болест) и при отговор към системно лечение (химио-, таргетно или ендокринно лечение) може

да се цели постигане на пълна ремисия. Прогнозата при пациентите с изолиран локален/локорегионален рецидив е по-добра от тази при метастатична болест.<sup>12</sup> По тази причина прилагане на мултимодален подход и комбинация от системно лечение и локорегионални техники (хирургия, радиохирургия) може да се обсъжда и с куративна цел и при локален/локорегионален рецидив<sup>2</sup> или метастатична болест<sup>4</sup>.

**Ендокринна терапия (ЕТ) при изолиран локорегионален рецидив (АРР).** Когато е възможно, изолирани АРР трябва да се лекуват радикално чрез мултимодален подход.<sup>2</sup> Поведението зависи от обем на предхождащо хирургично лечение, биология на туморния рецидив и време между начална хирургия и рецидив. Поради факта, че 60-70% от пациентите с АРР при провеждане само на хирургия на рецидива развиват последващ рецидив<sup>13, 14</sup> или системна метастатична болест<sup>12</sup>, се провежда допълнително лъчелечение (ЛЛ) (при възможност) и периперативно (пред- или постоперативно) системно лечение<sup>15</sup>. При пациенти, предварително лекувани с органосохраняваща хирургия, се препоръчва мастектомия. При начално консервативно поведение към аксила (сентинелна дисекция), при АРР се извършва аксиларна дисекция. При пациенти с АРР, които не са провели ЛЛ, се препоръчва пълна доза облъчване на гърдна стена ± регионален лимфен басейн, а при провели се обсъжда ЛЛ в лимитирана доза. При тези случаи се препоръчва предоперативно системна терапия с оглед намаляване на туморния обем и опит за постигане на операбилност и радикалност чрез локорегионални подходи (хирургия, лъчелечение).<sup>16</sup> Предимствата на вторична или псевдоадювантна системна химиотерапия (ХТ) след радикална резекция на локален/локорегионален рецидив са основно в групата на хормон-рецептор негативна болест.<sup>17</sup> Псевдоадювантна ЕТ след радикална резекция е с добър ефект и ниска токсичност и се прилага според препоръките и продължителността за адювантно лечение.<sup>18, 19</sup> Възможните терапевтични опции

включват *tamoxifen*<sup>19</sup> или ароматазни инхибитори (АИ-и) (с овариална супресия при пременопаузални пациентки). При пациенти с невъзможно локално радикално лечение (неоперабилни, провели предварително ЛЛ или невъзможност за повторно облъчване), системната терапия е основен лечебен метод.

**Ендокринна терапия при метастатична болест.** Тя е метод на избор като първа или последваща линия лечение на хормон-рецептор-позитивен (луминален), HER2-негативен метастатичен КГ, независимо от метастатичната локализация при липса на висцерална криза или животозастрашаваща метастатична болест с нужда от постигане на бърз терапевтичен ефект.<sup>20-23</sup> Ограничени висцерални метастази не са контраиндикации за ЕТ. Химиотерапия и ЕТ не се прилагат едновременно. Изборът на ендокринен агент и последователността на ендокринните линии (монотерапия или в комбинация със CDK4/6-инхибитор или *everolimus*) зависи от предходно прилаганите ЕТ-и и отговора към тях поради потенциална възможност за наличие/развитие на ендокринна резистентност. По тази причина предходното лечение, а не само линията на лечение, насочват избора на последваща линия ЕТ.

**Ендокринна терапия при HER2-позитивна метастатична болест.** При HER2-позитивни пациентки без индикации за или отказ от ХТ провежданата ЕТ се комбинира с единична или комбинирана анти-HER2-блокада (*trastuzumab* ± *pertuzumab*<sup>24, 25</sup>, *lapatinib* ± *trastuzumab*<sup>26, 27</sup>), тъй като това води до достоверно удължаване на преживяемостта без прогресия (ПББ) и общата преживяемост (ОП) спрямо моноендокринна терапия. Анти-HER2-агентите са основен стълб на лечение и в метастатичен стадий и обикновено се прилагат в комбинация със системна ХТ. Добавяне на анти-HER2-блокада с *trastuzumab*<sup>28</sup> или *lapatinib*<sup>29</sup> към АИ-и при постменопаузални жени води до

удължаване на ПББ. Добавянето на *trastuzumab* към първа линия ЕТ с *anastrozole* води до удължаване на ПББ от 3.8 на 5.6 месеца (HR = 0.63; 95% CI 0.47-0.84;  $p = 0.0016$ ).<sup>28</sup> Добавянето на *lapatinib* към първа линия с *letrozole* + *trastuzumab* води до ПББ 8.2 месеца спрямо 3.0 месеца.<sup>29</sup> Като втора линия лечение, добавянето на *lapatinib* към *trastuzumab* + АИ удължава ПББ от 5.7 на 11 месеца (HR, 0.62; 95% CI 0.45-0.88;  $p = 0.0064$ ) спрямо 8.3 месеца за *lapatinib* + АИ (HR, 0.71; 95% CI 0.51-0.98;  $p = 0.0361$ ).<sup>28</sup> Така комбинация от *lapatinib* + *trastuzumab* + АИ е възможна алтернатива, която отлага приложението на ХТ. Допълнителна възможност за първа линия лечение е добавяне на *pertuzumab* към АИ (*anastrozole* или *letrozole*) и *trastuzumab*, която води до средна ПББ 18.9 срещу 15.8 месеца за единична анти-HER2-блокада с *trastuzumab* (HR 0.65; 95% CI 0.48-0.89;  $p = 0.007$ ). Степента на обективен отговор (COO) е значително по-висока за комбинирана анти-HER2-блокада (63.3% срещу 55.7%) и с по-дълга продължителност (27.1 срещу 15.1 месеца).<sup>25</sup> Така двойна анти-HER2-блокада с *pertuzumab* и *trastuzumab* може да отложи приложението на ХТ или да се приложи като поддържащо лечение в комбинация с АИ-и след първа линия с таксан, *pertuzumab* и *trastuzumab*. Продължаващо HER2-блокиране остава терапевтичен гръбнак на лечението при тази група пациенти и предоставя нови терапевтични комбинации в метастатичен стадий не само със системна ХТ, но и с ЕТ.

**Ендокринна терапия при метастатична болест при пре- или перименопаузални.** При пре- или перименопаузални жени с прогресия на луминален КГ първа стъпка е постигане на овариална супресия (LHRH-агонист или хирургична аблация) и последващо лечение според алгоритъм за постменопаузални пациенти, което води до удължаване на ПББ и ОП.<sup>29-31</sup> Сравнение между хирургична (овариектомия) и химична аблация (чрез *goserelin*) при млади жени показва сходни нива на обективен отговор и

ПББ.<sup>32</sup> Лъчетерапевтична овариална супресия е възможна опция, но с намаляващо клинично значение.<sup>33</sup> Монотерапия с *goserelin* във фаза II проучвания води до отговор в 14-70%<sup>34</sup>, като степента на хормонална експресия има предиктивно значение; комбиниран анализ на 29 фаза II проучвания с този подход (1982-1988)<sup>35</sup> при пре- и перименопаузали жени с КГ в стадий III и IV съобщава за средна ОП около 33.1 месеца.<sup>36</sup> Самостоятелна ЕТ с *goserelin* не се препоръчва, но може да бъде терапевтична алтернатива при непоносимост към ЕТ. При отказ на пациентката за овариална супресия единствена ендокринна възможност е лечение с *tamoxifen*. Добавяне на овариална супресия (медикаментозна, хирургична или лъчетерапевтична аблация на яйчници) към *tamoxifen* подобрява ПББ и ОП<sup>37, 38</sup> и се препоръчва от всички международни ръководства като първа терапевтична опция<sup>20-23, 39</sup> с ниво на препоръчителност 1А (ако не е провеждана адювантна терапия с *tamoxifen* или е прекъсната за повече от 12 месеца).<sup>31</sup> Въпреки че данните са оскъдни, разумно е пациенти на терапия с *tamoxifen* да избягват, когато е възможно, лекарства, модулиращи активността на CYP2D6 (например антидепресантите *paroxetine*, *fluoxetine*). В клиничната практика овариална супресия се постига чрез депо форма на *goserelin* (3.6 mg)<sup>40</sup> и се достигат менопаузални серумни нива на FSH, LH и естрадиол 2-3 седмици след започване на подкожно приложение на препарата<sup>41</sup>. Съществува и дългодействаща депо-форма на *goserelin*, която се прилага на 3 месеца (10.8 mg) и е със сходна ефективност.<sup>42</sup> Предвид факта, че АИ-и се прилагат само при наличие на абсолютна овариална супресия се предпочита месечно приложение на *goserelin* 3.6 mg<sup>43</sup>, тъй като в адювантен аспект понякога дори чрез него не се постига адекватна овариална супресия<sup>44</sup>. По тази причина при комбинирано лечение с АИ и *goserelin* се започва първо с овариална супресия с *goserelin* и след 6-8 седмици при потвърдени менопаузални нива на FSH, LH и естрадиол се започва орален прием на АИ, като се

провежда рутинно проследяване на нива на FSH, LH и естрадиол в хода на лечение (на всеки 2-3 месеца). Последващото поведение и прогноза при жени в пери- и пременопауза не се различават от тези при менопауза.

**Първа линия ендокринна терапия при HER2-негативна метастатична болест.** Ароматазните инхибитори (*anastrozole*, *letrozole*, *exemestane*) са по-ефективни от *tamoxifen* (макар и в малка степен) и при постменопаузални пациенти; ако не са използвани в адювантен аспект или е регистрирана прогресия на болестта след повече от 12 месеца, те са предпочитана възможност, тъй като се постигат по-добри честота на отговор, ПББ и ОП.<sup>45-47</sup> *Tamoxifen* също остава възможен избор за първа линия. Нестероидните АИ-и могат да се прилагат след прогресия на стероиден и обратно. При риск от индуцирана от лечението загуба на костна маса трябва да се включат *calcium* и *vitamin D*<sup>48</sup>, както и профилактично приложение на бифосфонати<sup>49</sup>. Като първа линия, *fulvestrant* в доза от 500 mg на всеки 4 седмици е с по-добра ефективност, сравнен с *anastrozole*.<sup>50</sup> Комбинирано приложение на нестероиден АИ и *fulvestrant* като първа линия ЕТ при постменопаузални пациентки е с най-съществена полза при подгрупа пациенти, които не са провеждали предходна адювантна ЕТ с *tamoxifen*.<sup>51</sup> Като терапевтична възможност *fulvestrant* е регистриран за първи път в доза 250 mg при сравнение с *anastrozole* във фаза III проучване като втора линия лечение.<sup>52</sup> Предвид дозозависимото блокиране на ER и PgR *fulvestrant* отново е сравнен с *anastrozole* като първа линия лечение в по-висока доза 500 mg в проучване фаза II (FIRST), където средно време до прогресия е 23.4 месеца за *fulvestrant* спрямо 13.1 месеца за *anastrozole* (HR 0.66; 95 % CI: 0.47-0.92;  $p = 0.01$ ), а ОП е съотв. 54.1 срещу 48.4 месеца (HR 0.70, 0.50-0.98; 95% CI,  $p = 0.04$ ).<sup>53</sup> На базата на тези данни е проведено и фаза III проучване за първа линия лечение *fulvestrant* 500 mg спрямо *anastrozole*, където ПББ е съотв. 16 срещу 13.8 месе-

ца (HR 0.797, 95% CI 0.63-0.99,  $p = 0.0486$ ). При пациенти без висцерална болест ПББ е значително по-добра – 22.3 месеца, докато при тези с висцерализация ПББ е сходна и в двете рамена – 13.8 за *fulvestrant* и 15.9 месеца за *anastrozole* (HR 0.993; 95% CI 0.74-1.33).<sup>54</sup> Пациенти, предварително лекувани с *tamoxifen*, се повлияват по-добре и затова лечение с *fulvestrant* се счита като най-добра опция за пациенти, предварително лекувани с *tamoxifen* и без висцерализация. *Fulvestrant* може да се прилага като монотерапия на първа, втора и последваща линия ЕТ в комбинация със CDK4/6-инхибитори или *everolimus*.<sup>22, 39, 43</sup> Активността на *fulvestrant* зависи от серумните нива на естрадиол, поради което неговото приложение изисква менопаузални нива на естрадиол и при пре- и перименопаузални пациентки се прилага с овариална супресия.<sup>54</sup>

Все по-често в клиничната практика към първа линия ЕТ (най-често АИ-и) се добавя CDK4/6-инхибитор (*palbociclib*<sup>55</sup>, *ribociclib*<sup>56-58</sup>, *abemaciclib*<sup>59</sup>). При пре- и перименопаузални жени лечението със CDK4/6-инхибитори се провежда на фона на овариална супресия и в комбинация с *tamoxifen* или АИ.<sup>56, 60</sup> Комбинациите на АИ с *palbociclib*<sup>55</sup>, *ribociclib*<sup>56-58</sup>, *abemaciclib*<sup>59</sup> са одобрени като първа линия при луминален HER2-негативен метастатичен КГ поради значително удължаване на средната ПББ (средно около и над 10 месеца). Комбинациите *palbociclib*<sup>55</sup>, *ribociclib*<sup>56-58</sup> или *abemaciclib*<sup>59</sup> с АИ-и са одобрени като първа линия при хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен метастатичен карцином поради значително удължаване на средната ПББ. Добавяне на *palbociclib* към нестероиден АИ води до удължаване на средна ПББ от 14.5 на 24.8 месеца (HR 0.58; 95% CI 0.46-0.72;  $p < 0.001$ ).<sup>55</sup> Добавяне на *ribociclib* към АИ води до удължаване на ППБ като средната ПББ не е достигната, а за монотерапия с АИ е 14.7 месеца (HR 0.56; 95% CI 0.43-0.72;  $p = 3.29 \times 10^{-6}$ ).<sup>57</sup> Добавяне на *ribociclib* към *fulvestrant* също удължава ППБ до 20.5 месеца спрямо монотерапия с АИ – 12.8 месеца (HR of 0.593;

95% CI: 0.48–0.732;  $p = 4.1 \times 10^{-7}$ ) като първа линия лечение.<sup>61</sup> И трите регистрирани до момента CDK4/6-инхибитора имат сходен профил на токсичност с основен страничен ефект неутропения (до 70%) с ниски нива на фебрилна неутропения (1.4-2.1%).<sup>55-57, 59</sup> Удължаване на QT-интервала е характерно странично явление за *ribociclib* (6.9% срещу 1.2%).<sup>56</sup> Диария е по-често срещана при *abemaciclib* (9.5% срещу 1.2%).<sup>59</sup> Хематологична токсичност като левкопения (24.8% срещу 0%) и анемия (5.4% срещу 1.85%) са по-често срещани при *palbociclib*.<sup>55</sup> По тази причина изборът между CDK4/6-инхибиторите зависи основно от достъпа и специфичната им токсичност като лечението при пре- и перименопаузални пациентки се провежда по същия начин и е със сходни резултати при добавяне на овариална супресия.<sup>21</sup>

**Втора и последваща линия ендокринна терапия при HER2-негативна метастатична болест.** Терапевтичните възможности след прогресия на първа линия лечение са много. Втора линия ЕТ може да включва *tamoxifen*, АИ-и, *fulvestrant*, *megestrol acetate*, андрогени, комбинирано приложение на *exemestane/tamoxifen* и *everolimus* или CDK4/6-инхибитори в комбинация с АИ/*fulvestrant*. *Fulvestrant* се прилага като монотерапия или в комбинация с CDK4/6-инхибитори или *everolimus*.<sup>22, 39, 43</sup> Добавянето на CDK4/6-инхибитори към *fulvestrant*, както и на m-TOR-инхибитор (*everolimus*) към *exemestane* или *tamoxifen*, подобрява ПББ и прогнозата на болестта. *Palbociclib*<sup>62</sup>, *ribociclib*<sup>61</sup>, *abemaciclib*<sup>63</sup> се прилагат и като втора и последваща линия лечение в комбинация с *fulvestrant*<sup>64</sup>, като при пре- и перименопаузални жени лечението се провежда на фона на овариална супресия. Добавянето на *palbociclib* към *fulvestrant* подобрява средната ПББ от 5.6 на 9.5 месеца (HR 0.5; 95% CI: 0.29-0.87;  $p = 0.89$ )<sup>62</sup> като в регистрационното проучване (PALOMA-3) 21% от пациентките са пре- или перименопаузални. Като първа и последващи линии на лечение, добавянето на *ribociclib* към *fulvestrant*

води до средна ПББ 20.5 срещу 12.8 месеца за монотерапия с *fulvestrant* (HR 0.5; 95% CI: 0.29-0.87;  $p = 0.89$ ).<sup>61</sup> Като втора и последваща линия, добавяне на *abemaciclib* към *fulvestrant* подобрява средната ПББ от 9.3 на 16.4 месеца (HR 0.553; 95% CI: 0.449-0.681;  $p < 0.0001$ ), като са включени и пременопаузални пациентки в комбинация с овариална супресия.<sup>64</sup> Като втора и последваща линия е възможна и монотерапия с *abemaciclib*, което е одобрена индикация от Американската агенция за храни и лещкарства (FDA) със СОО – 19.7% и средна продължителност на отговор – 8.6 месеца. Добавянето на *abemaciclib* подобрява средна ПББ на 6.0 и ОП – на 17.7 месеца.<sup>63</sup>

Сигналният път PI3K/Akt/mTOR участва в развитието на ендокринна резистентност и неговото таргетиране доказано подобрява чувствителността към ЕТ и прогнозата при метастатичен луминален HER2-негативен КГ.<sup>65</sup> Селективният mTOR инхибитор *everolimus*, като втора линия с *exemestane* или *tamoxifen* (след прогресия на нестероиден АИ) и с *fulvestrant* (при резистентност към АИ-и) удължава ПББ и ОП. Добавяне на *everolimus* към *exemestane* в BOLERO-2 подобрява ПББ от 3.2 на 7.8 месеца (HR = 0.45;  $p < 0.0001$ ), а ОП – до 31.0 срещу 26.6 месеца при монотерапия с *exemestane* (HR = 0.89; 95% CI 0.73-1.10;  $p = 0.14$ ).<sup>66</sup> При предходна експозиция на АИ добавяне на *everolimus* към *tamoxifen* е възможна терапевтична опция, тъй като в проучване TAMRAD комбинацията подобрява ПББ от 4.5 на 8.6 месеца (HR = 0.45;  $p < 0.0026$ ).<sup>67</sup> Комбинацията *everolimus* + *exemestane* е с доказана ефективност и като първа линия лечение в BOLERO-4, където средната ПББ е 22.0 месеца, а при прогресия (като втора линия при смяна на ЕТ с *exemestane* и запазване на mTOR-инхибиция) средната ПББ е 3.7 месеца; този подход показва бъдещи насоки за развитие на лечението и възможност за продължаване на mTOR-инхибицията след прогресия и със смяна на ЕТ.<sup>68</sup> Като втора линия добавяне на *everolimus* към *fulvestrant* при резистентност към АИ (PrE0102) удължава средната ПББ от 5.1 на 10.4 месеца (HR: 0.61, 95% C.I. 0.40-0.92;  $p = 0.02$ ).<sup>69</sup> В момента

се провеждат фаза II проучвания за ефективност на тази комбинация след прогресия на първа линия *tamoxifen* при пременопаузални жени с добавяне на овариална супресия (NCT02313051, NCT02344550). Специфичната токсичност на mTOR-инхибиторите (като стоматит, неинфекциозен пневмонит, хипергликемия и хиперлипидемия) налагат стриктно проследяване и насочено търсене на потенциална токсичност предвид регистрирани случаи на токсична смърт в проучване BOLERO-2.<sup>66</sup>

При молекулярно-генетично профилиране на пациентки с луминален В HER2-негативен метастатичен КГ най-често срещана соматична мутация е в *PIK3CA*.<sup>70</sup> Инхибиране на сигналния път PI3K/Akt/mTOR включва таргетиране на PI3K и Akt чрез PI3K-инхибитори. В момента се провеждат изпитвания с *buparlisib* (NCT01610284 и NCT01633060). Вече има публикувани данни за *pictilisib* при постменопаузални пациентки с хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен метастатичен карцином. Фаза II проучването FERGI<sup>71</sup> изпитва добавяне на *pictilisib* към *fulvestrant* спрямо монотерапия с *fulvestrant* след прогресия на АИ. Пре- и перименопаузални жени също са включени, като към *fulvestrant* е добавена овариална супресия с *goserelin*. Проведена е и оценка на ефекта от лечение с PI3K-инхибитори и при липса на мутация в *PI3K*. Добавянето на *pictilisib* към *fulvestrant* увеличава ПББ от 5.1 на 6.6 месеца (HR = 0.74,  $p = 0.096$ ), като наличието на мутация в *PI3K* няма предиктивна стойност.<sup>71</sup> Значителната токсичност на PI3K-инхибиторите (като хипергликемия, обриви, гастроинтестинална токсичност или нарушения в настроението) все още ограничават употребата на тези агенти. В изпитване SOLAR-1 е проучен терапевтичният ефект на PI3K-инхибитора *alpelisib*, добавен към *fulvestrant*, при постменопаузални пациенти с *PIK3CA*-мутация, прогресирали след една или повече линии ЕТ; осъществява се удължаване на ПБП до 11.0 срещу 5.7 месеца (HR = 0.65, 95% CI 0.50 to 1.25,  $p = 0.00065$ ).<sup>75</sup> Проучването индицира превъзходство на течната (циркулираща туморна ДНК) пред тъканната биопсия за идентификация на *PIK3CA*-мутации – редукция на риск от прогресия в 45% срещу 35%.<sup>76</sup>

Други ендокринни възможности и последователност на ЕТ. *Megestrol acetate* и *medroxyprogesterone acetate* осъществяват противотуморен ефект чрез подтискане на ароматазната активност или увеличаване на обмяната на естрогените. Регистрираните СОО са около 25%, като тези агенти имат приемлив профил на безопасност.<sup>72, 73</sup> Във фаза II проучване приложението на *megestrol acetate* при постменопаузални жени с хормон-рецептор позитивен метастатичен КГ след прогресия на трета генерация АИ-и<sup>74</sup> се постига средна ПББ 3.9 месеца (95% CI, 3.0-4.8), което прави тези агенти възможна алтернатива при изчерпване на другите терапевтични възможности за ЕТ.<sup>43</sup> Не могат да се дадат препоръки за брой линии на ЕТ преди да се премине към ХТ, но при постигнат отговор към ЕТ (монотерапия или в комбинация) след прогресия на

болестта се счита за уместно продължаване с последващи линии ЕТ с друг/и агент/и с цел отлагане на ХТ и продължаваща полза от ендокринно лечение, което е с ниска токсичност и добра поносимост. При развитие на резистентност към ЕТ или изчерпване на терапевтичните възможности се преминава към цитостатично лечение. Фактори, които трябва да бъдат взети под внимание за подобно решение, са отговор и продължителност на предишно лечение, наличие на симптоми и/или бързо прогресираща животозастрашаваща болест, предпочитание на пациента, поносимост към ХТ. Поддържаща ЕТ след постигане на ефект от ХТ не е изследвана в контролирани клинични проучвания, но се препоръчва, поради ниска токсичност и възможност за поддържане на постигнатия ефект.<sup>21</sup>

А

- Ендокринна терапия се препоръчва като първа линия лечение на хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен метастатичен карцином на гърда дори при наличие на висцерални метастази, освен в случаи на висцерална криза или съмнение за ендокринна резистентност.
- При прогресия на хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен карцином на гърда след дванайсет месеца от приключване на адювантно ендокринно лечение се препоръчва първа линия ендокринна терапия с ароматазен инхибитор и обсъждане за добавяне на CDK4/6-инхибитор (на фона на овариална супресия при пре- и перименопаузални жени).
- Независимо от менопаузален статус, при жени, неприемали *tamoxifen* или с прогресия на болестта след дванайсет месеца от приключване на адювантно лечение с *tamoxifen*, се препоръчва първа линия ендокринна терапия с *tamoxifen* в комбинация с овариална супресия при пременопаузални жени.
- При постменопаузални жени с прогресия на болестта преди дванайсет месеца от приключване на адювантно лечение с *tamoxifen* се препоръчва първа линия ендокринна терапия с ароматазни инхибитори или *fulvestrant*.
- При постменопаузални жени с прогресия на болестта на фона на ароматазни инхибитори се препоръчва втора и последващи линии на ендокринна терапия с някой от следните избори: (1) *fulvestrant* ± CDK4/6-инхибитор или ± *everolimus*, (2) ароматазни инхибитори (с различен механизъм на действие) ± CDK4/6-инхибитор, (3) антиестрогени, (4) гестагени.



<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Независимо от менопаузален статус, при прогресия на хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен карцином на гърда и неприлаган до момента CDK4/6-инхибитор се препоръчва неговото добавяне към втора или последваща линия ендокринна терапия с <i>fulvestrant</i> (в комбинация с овариална супресия при пре- или перименопаузали жени).</li> </ul>
<p><b>B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пре- и перименопаузали жени с прогресия на хормон-рецептор позитивен, HER2-негативен карцином на гърда се препоръчва овариална супресия (LHRH-агонист или хирургична аблация) и последващо лечение според алгоритъм за постменопаузали пациенти.</li> <li>■ При постменопаузали жени с хормон-рецептор- и HER2-позитивен тумор се обсъжда поддържащо лечение с <i>trastuzumab</i>, <i>pertuzumab</i> и ароматазен инхибитор след ефект от системна химиотерапия с таксан, <i>trastuzumab</i>, <i>pertuzumab</i>.</li> <li>■ При постменопаузали жени с хормон-рецептор- и HER2-позитивен тумор се обсъжда втора линия с комбинация от <i>trastuzumab</i>, <i>lapatinib</i> и ароматазен инхибитор при контраиндикации за системна химиотерапия.</li> <li>■ Препоръчва се обсъждане за прилагане на поддържаща ендокринна терапия след отговор към линия системна химиотерапия.</li> </ul>
<p><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При постменопаузали жени с хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен тумор, прогресирал след първа линия с нестероидни ароматазни инхибитори, се препоръчва втора линия с комбинация от <i>exemestane</i> и <i>everolimus</i>. Препоръчва се обсъждане за добавяне на <i>everolimus</i> към <i>tamoxifen</i> или <i>fulvestrant</i> като втора или последваща линия на ендокринно лечение, ако не е използван преди това.</li> <li>■ При постменопаузали жени с хормон-рецептор- и HER2-позитивен тумор се обсъжда първа линия с комбинация от <i>trastuzumab</i>, <i>pertuzumab</i> и ароматазен инхибитор при контраиндикации за системна химиотерапия.</li> <li>■ При радикално опериран локорегионален рецидив на хормон-рецептор позитивен, HER2 негативен карцином на гърда се препоръчва ендокринна терапия като системно лечение.</li> <li>■ Монотерапия с <i>tamoxifen</i> се препоръчва като единствена терапевтична възможност за ендокринно лечение при пременопаузали жени с прогресия на болестта, които отказват овариална супресия.</li> <li>■ Не се препоръчва продължаване на <i>everolimus</i> и CDK4/6-инхибитори след прогресия на болестта или ако са използвани при предходна линия на лечение.</li> </ul>

**C**

■ Препоръчва се биопсия на метастатична лезия поне при първа прогресия на болестта. Ако туморната биология е различна от тази на първоначалния тумор, се обсъжда прилагане на таргетно лечение (ендокринно или анти-HER2) при наличие на рецептори (ендокринни или HER2) в поне една от биопсиите (независимо дали е първоначална или от метастатична лезия).



■ *Ендокринната терапия е средство на избор при пациенти с хормон-рецептор-позитивни тумори с доказана липса на ендокринна резистентност и без симптоматични бързо прогресиращи висцерални метастази.*

■ *При метастазирала болест се препоръчва повторна биопсия за изследване на хормонален рецепторен и HER2-статус.*

■ *Изборът между различните CDK4/6-инхибитори на първа и втора линия зависи от достъпа до тези медикаменти и специфичната им токсичност.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; doi: 10.1093/annonc/mds232
- Buchanan CL, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: Incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006; doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.015
- van Dongen JA, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; doi: 10.1093/jnci/92.14.1143
- Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; doi: S0360-3016(96)00556-1 [pii]
- Lower EE, Glass E, Blau R, Harman S. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; doi: 10.1007/s10549-008-9931-6
- Zurrida S, Montagna E, Naninato P, et al. Receptor status (ER, PgR and HER2) discordance between primary tumor and locoregional recurrence in breast cancer. *Annals of Oncology* 2011; doi: 10.1093/annonc/mdq688
- Katz A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: Implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; doi: 10.1200/JCO.2000.18.15.2817
- Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jet al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; doi: 10.1200/JCO.2005.02.8738
- Lindfors KK, et al. CT evaluation of local and regional breast cancer recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 1985; doi: 10.2214/ajr.145.4.833
- Rosenman J, Churchill CA, Mauro MA, et al. The role of computed tomography in the evaluation of post-mastectomy locally recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; doi: 0360-3016(88)90051-X [pii]

11. Leitch AM. Management of locoregional and systemic recurrence of breast cancer: To stage or not to stage and how. *Ann Surg Oncol* 2013; doi: 10.1245/s10434-013-3180-6
12. Siponen ET, Joensuu H, Leidenius MHK. Local recurrence of breast cancer after mastectomy and modern multidisciplinary treatment. *Acta Oncol* 2013; doi: 10.3109/0284186X.2012.718793
13. Andry G, et al. Locoregional recurrences after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. *Eur J Surg Oncol* 1989
14. Beck TM, Hart NE, Woodard DA, Smith CE. Local or regionally recurrent carcinoma of the breast: Results of therapy in 121 patients. *J Clin Oncol* 1983; 1: 400-405
15. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jet al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006; doi: 10.1016/j.radonc.2006.04.006
16. van Tienhoven, G, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer* 1999; doi: 10.1016/S0959-8049(98)00301-3
17. Aebi S, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): A randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; doi: 10.1016/S1470-2045(13)70589-8
18. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008
19. Waeber M, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: Definitive results of phase III randomized trial (SAKK 23/83) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; doi: 10.1093/annonc/mdg347
20. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer. Version 1.2018
21. Cardoso ES, A. Costa, E. Papadopoulos, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018
22. Rugo HS, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol* 34, 3069–3103 (2016).
23. Thill, M. & Liedtke, C. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: Update 2016. *Breast Care* 2016; 11: 216-222
24. Rimawi MF, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in patients with hormone receptor-positive, HER2-positive metastatic breast cancer: A randomized phase II study (PERTAIN). *J Clin Oncol* 2012
25. Grazia A, et al. Abstract S3-04: Primary analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-p. *Cancer Res* 2017; 77: S3-04
26. Johnston SRD, et al. Phase III, ALTERNATIVE, Randomized Study of Dual HER2 Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2+, HR+ Metastatic Breast. *J Clin Oncol* 2018; 36: 741–748
27. Johnston SRD, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; doi: 10.1200/JCO.2009.23.3734
28. Kaufman B, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529–5537
29. Boccardo F, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5: 337-342
30. Jonat W, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31: 137-142

31. Klijn JGM, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 903-911
32. Taylor CW, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994-999
33. Al Asiri M, Tunio MA, Abdulmoniem R. Is radiation-induced ovarian ablation in breast cancer an obsolete procedure? Results of a meta-analysis. *Breast Cancer Targets Ther* 2016; 8: 109-116
34. Robertson JF, Blamey RW. The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists in early and advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39: 861-869
35. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, et al. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28: 810-814
36. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, et al. Survival data relating to the use of goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1498
37. Michaud LB, Jones KL, Buzdar AU. Combination endocrine therapy in the management of breast cancer. *Oncologist* 2001; 6: 538-546
38. Klijn JG, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-353
39. Paluch-Shimon S, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017; 35
40. Williams MR, Walker KJ, Turkes A, et al. The use of an LH-RH agonist (ICI 118630, zoladex) in advanced premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 629-636
41. Kaufmann M, et al. Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. German Zoladex Trial Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1113-1119
42. Masuda N, et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 443-451
43. Cardoso F, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28: 16-33
44. Bellet M, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1584-1593
45. Bonnetterre J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748
46. Paridaens RJ, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; doi: 10.1200/JCO.2007.14.4659
47. Gibson L, Lawrence D, Dawson , Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* 2009; doi: 10.1002/14651858.CD003370.pub3
48. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2003; 232-241. doi: 10.6004/jnccn.2003.0022
49. Takahashi S, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. *Breast Cancer Res Treat* 2012; doi: 10.1071/s10549-012-1973-0
50. Ellis MJ, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II first study. *J Clin Oncol* 2015; doi: 10.1200/JCO.2015.61.5831

51. Mehta RS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 435-444. doi: 10.1056/NEJMoa1201622
52. Vergote I, Robertson JFR. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *Br J Cancer* 2004; doi: 10.1038/sj.bjc.6601631
53. Robertson JFR, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized FIRST study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 503-511
54. Robertson JFR, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2997-3005
55. Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1607303
56. Tripathy DSJ, Im S-A, Colleoni M, et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *SABCS 2017*
57. Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738-1748
58. Sawka CA, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: A report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 211-215
59. Goetz MP, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638-3646
60. Neven P, Hope S, Rugo, Sara M. Tolanev, et al. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: Abstr. 1002
61. Slamon D, et al. Abstract 1000: Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Results from MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36: Abstr. 1000
62. Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425-439
63. Dickler MN, et al. MONARCH 1, A Phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5218-5224
64. Sledge GW, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875-2884
65. Dhillon S. Everolimus in combination with exemestane: A review of its use in the treatment of patients with postmenopausal hormone receptor-positive, her2-negative advanced breast cancer. *Drugs* 2013; 73: 475-485
66. Baselga J, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529
67. Bachelot T, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708
68. Royce M, et al. Everolimus plus endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *JAMA Oncol* e180060 2018; doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0060

69. Kornblum N, et al. Abstract S1-02: PrECOG 0102: A randomized, double-blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in post-menopausal women with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor. SABCS 2017, Abstr. nrS1-02
70. Koboldt DC, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490: 61-70
71. Krop IE, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 811-821
72. Buzdar A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2000-2011
73. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, et al. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 337-343
74. Bines J, et al. Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after nonsteroidal aromatase inhibitor failure: a phase II trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 831-836
75. Di Leo A, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. ESMO 2018, Munich, Abstr. LBA3\_PR
76. Jurik D, Ciruelos E, Robovszky G, et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the phase III SOLAR-1 trial. SABCS 2018, Abstr. GS3-08

## 6.2. ЦИТОТОКСИЧНА И ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ

### 6.2.1. Неoadювантна цитотоксична и таргетна терапия

Красимир Койнов

Неoadювантната химиотерапия (НАХТ) е използвана за първи път през 70-е години на ХХ век при пациенти с локално авансирал неоперабилен карцином на гърдата (КГ).<sup>1</sup> Проучването В-18 на групата NSABP установява, че четири цикъла НАХТ по режим *doxorubicin/cyclophosphamide* (АС) е еднакво ефективна спрямо четири цикъла АС като адювантна химиотерапия (АХТ).<sup>2,3</sup> Днес неoadювантна системна терапия се прилага при неоперабилни пациенти с инфламаторен карцином, масивни или срастнали N2 аксиларни лимфни възли, N3 лимфни възли или T4 тумор, както и при операбилни пациенти с голям тумор с цел извършване на органсъхраняваща операция<sup>3</sup>, или с положителни аксиларни лимфни с цел да станат негативни след терапията. Неподходящи за НАХТ са пациенти с екстензивна *in situ* компонента при неопределимо разпространение на инвазивен карцином, с неясно разпространение на тумора или с непалпиращи се, или с клинично неоченими тумори. Следователно НАХТ предлага следните възможности в лечението на пациенти с КГ: постигане на операбилност при първоначално неоперабилен тумор, улесняване на извършване на органсъхраняващи операции, осигуряване на важна прогностична информация въз основа на терапевтичния отговор, особено при пациенти с тройнонегативен и HER2-положителен КГ, позволяване по време на лечението извършване на генетични изследвания. Все повече болни с операбилен КГ получават НАХТ, след като се установи, че ефектът е сравним с този на адювантната химиотерапия (АХТ)<sup>2,3,5</sup>, като са налице и редица допълнителни потенциални ползи: (i) намаление на стадия по отношение на аксиларни лимфни възли и възможност за провеждане на сентинелна лимфна биопсия, вместо аксиларна лимфна дисекция; (ii) оценка на обективен отговор от НАХТ с възможност за коригиране на неефективно лечение; (iii) корелация между постигане на патологична пълна ремисия

(pCR) след НАХТ и дългосрочни лечебни резултати; (iv) анализ на молекулярни промени в тумора по време на НАХТ, като средство за оценка на отговор към специфична химиотерапия и (v) откриване на бъдещи лекарствени таргети<sup>4</sup>. Няколко клинични проучвания с НАХТ установяват връзка между постигане на pCR и подобрени дългосрочни лечебни резултати<sup>5-7</sup>, поради което pCR се счита за важен заместителен показател за прогноза на болестта, както и за оценка на нови терапевтични агенти. Резултати от други клинични проучвания установяват повишен риск от локорегионален рецидив при пациенти, получаващи НАХТ, в сравнение с тези получаващи АХТ<sup>8</sup>, който се предполага че е вследствие на провеждане на последваща субоптимална дефинитивна локална терапия. Голям метаанализ, обхващаш 52 клинични проучвания (27000 пациенти), доказва достоверна корелация между pCR, от една страна, и преживяемост без събития (ПБС) и обща обща преживяемост (ОП), от друга страна, сходна с корелациите между получавали и не получавали адювантна химиотерапия след хирургия.<sup>8</sup> Пациентите с pCR демонстрират снижение на риска от смърт със 78% спрямо случаите без отговор, а допълнителното приложение на адювантна химиотерапия редуцира вероятността за рецидиви с 66% спрямо получаващите следоперативна системна терапия.

Преди започване на НАХТ е задължително извършването на иглена режеща биопсия и пълна патологична оценка (хистологичен вид, степен на диференциация, ER, PgR, HER2-рецепторен статус и Ki-67-индекс) на първичния тумор. В допълнение се препоръчва извършване на пълн обем изследвания за стадиране с цел изключване на метастатична болест. В някои центрове се извършва биопсия на сентинелен лимфен възел за т.нар. аксиларно стадиране. Минималната препоръка изисква извършване на тънкоиглена биопсия от съмнителен аксиларен лимфен възел. Намаление на размерите на голям унифокален първичен тумор с НАХТ може да позволи извършването на органсъхраняваща операция при пациенти, първоначално подходящи само за тотална мастектомия. При наличие

на мултифокална болест и при недостатъчен редуциращ ефект от НАХТ в съображение влиза провеждането на мастектомия. Магнитнорезонансна томография (МРТ) на гърда е най-точен метод за оценка на размери на остатъчния тумор след НАХТ. В случаи на бързо намаляване на размерите на първичния тумор, показващо постигане на пълна или почти пълна клинична ремисия, е необходимо маркиране на мястото на първичното огнище (маркировъчен клип под ехографски контрол или татуиране на кожа) с цел осигуряване на последваща точна резекция. След провеждане на оперативно лечение е необходима подробна хистологична оценка на резекционни линии, а при наличие на несъответствия в рецепторен статус за верен се приема резултатът от първоначалната биопсия.

Режимът за химиотерапия се определя въз основа на предиктивни фактори, подобно на АХТ, като ER-позитивни и HER2-негативни тумори може да не се повлияят така добре както ER-негативни и HER2-позитивни.<sup>4</sup> При пациенти с HER2-позитивни тумори<sup>3,4</sup> към химиотерапията трябва да се добавят *trastuzumab* и *pertuzumab*, като едновременното приложение на антрациклини и *trastuzumab* трябва да се ограничи само в клинични проучвания. Приложението на *trastuzumab* и *pertuzumab* продължава минимум 9 седмици. Неоадювантната системна терапия трябва да се последва от хирургично лечение и/или лъчелечение, според принципите на терапевтично поведение. Ако НАХТ е избрана за метод на лечение, предпочита се да се проведе изцяло предоперативно, въпреки че може да бъде проведена и на два етапа – пред- и следоперативно.<sup>9</sup> Използват се режими на лечение, валидирани главно в клинични проучвания за адювантна химиотерапия (Табл. 1 и 2).

Таблица 1. Режими за химиотерапия без *trastuzumab*.

<p><b>TAC<sup>10</sup></b>  <i>Docetaxel</i> 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  <i>Doxorubicin</i> 50 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  <i>Cyclophosphamide</i> 500 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1                      6 цикъла през интервал от 21 дни                      Всички курсове се прилагат с <i>миелоидни растежни фактори</i></p>	<p><b>AC + <i>paclitaxel</i><sup>11</sup></b>  <i>Doxorubicin</i> 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  <i>Cyclophosphamide</i> 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1                      4 цикъла през 14 дни, последвани от  <i>Paclitaxel</i> 80 mg/m<sup>2</sup> седмично за 12 седмици                      Всички курсове се прилагат с <i>миелоидни растежни фактори</i></p>	<p><b>TC<sup>13</sup></b>  <i>Docetaxel</i> 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  <i>Cyclophosphamide</i> 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1                      4 цикъла през интервал от 21 дни                      Всички курсове се прилагат с <i>миелоидни растежни фактори</i></p>
<p><b>AC + <i>paclitaxel</i><sup>11</sup></b>  <i>Doxorubicin</i> 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  <i>Cyclophosphamide</i> 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1                      4 цикъла през 14 дни, последвани от  <i>Paclitaxel</i> 175 mg/m<sup>2</sup> ден 1                      4 цикъла през 14 дни                      Всички курсове се прилагат с <i>миелоидни растежни фактори</i></p>	<p><b>AC + <i>paclitaxel</i><sup>12</sup></b>  <i>Doxorubicin</i> 60 mg/m<sup>2</sup> ден 1  <i>Cyclophosphamide</i> 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1                      4 цикъла през 21 дни последвани от  <i>Paclitaxel</i> 80 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 седмично за 12 седмици</p>	<p><b>AC<sup>14</sup></b>  <i>Doxorubicin</i> 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  <i>Cyclophosphamide</i> 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1                      4 цикъла през 21 дни</p>



<p><b>FAC</b><sup>15</sup> 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1 &amp; 8 или дни 1 &amp; 4 Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 (или 72-часова продължителна инфузия) Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> PO дни 1-14</p> <p><b>CAF</b><sup>16</sup> Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1, 8 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1, 8 6 цикъла през 28 дни</p> <p><b>CEF</b><sup>17</sup> Cyclophosphamide 75 mg/m<sup>2</sup> PO дни 1-14 Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1 &amp; 8 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1 &amp; 8 6 цикъла през 28 дни С приложение на <i>co-trimoxazole</i></p>	<p><b>CMF</b><sup>18</sup> Cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> PO дни 1-14 Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1, 8 5-Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1, 8 6 цикъла през 28 дни,</p> <p><b>AC + docetaxel</b><sup>19</sup> Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> ден 1 Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 4 цикъла през 21 дни последвани от Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 4 цикъла през 21 дни</p> <p><b>EC</b><sup>20</sup> Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Cyclophosphamide 830 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 8 цикъла през 21 дни</p>	<p><b>FEC + docetaxel</b><sup>21</sup> 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> ден 1 3 цикъла през 21 дни Последвани от Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ден 1 3 цикъла през 21 дни</p> <p><b>FEC + paclitaxel</b><sup>22</sup> 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 4 цикъла през 21 дни Последвани от Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV седмично за 8 седмици</p>
--	---	---

Таблица 2. Режими за химиотерапия с *trastuzumab*.

<p><b>AC + T + trastuzumab</b><sup>23</sup> Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 4 цикъла през 21 дни Последвани от Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> 1 час IV седмично за 12 седмици с Trastuzumab 4 mg/kg IV първа доза Последвана от Trastuzumab 2 mg/kg IV седмично до 1 година. Като алтернатива – Trastuzumab 6 mg/kg IV на всеки 21 дни след приключване на Paclitaxel за 1 година. Оценка на левокамерната ФИ в начало, на месец 3, 6 и 9.</p>	<p><b>AC + T + trastuzumab + pertuzumab</b><sup>23</sup> Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 4 цикъла през 21 дни Последвани от Pertuzumab 840 mg IV ден 1, последван от 420 mg IV Trastuzumab 8 mg/kg IV ден 1, последван от 6 mg/kg IV Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1, 8 и 15 4 цикъла през 21 дни</p>	<p>Последвани от: Trastuzumab 6 mg/kg IV ден 1 Pertuzumab 420 mg IV ден 1 Цикли през 21 дни до 1 година терапия Оценка на левокамерната ФИ преди и по време на лечението.</p> <p><b>AC + paclitaxel + trastuzumab</b><sup>24</sup> Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1</p>
--	---	--

4 цикъла през 14 дни  
 Последвани от  
*Paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup> 3-часова IV инфузия в ден 1  
 4 цикъла през 14 дни  
 Всички курсове се прилагат с *миелоидни растежни фактори*  
*Trastuzumab* 4 mg/kg IV първа доза с *Paclitaxel*, последвана от  
*Trastuzumab* 2 mg/kg IV седмично до 1 година.  
 Като алтернатива – *Trastuzumab* 6 mg/kg IV на всеки 3  
 седмици след приключване на *Paclitaxel* за 1 година.  
 Мониторирание на сърдечен статус в начало, на месец 3, 6 и 9.

**TCH<sup>25</sup>**

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Carboplatin* AUC 6 IV ден 1  
 6 цикъла през 21 дни  
*Trastuzumab* 4 mg/kg първа седмица  
 Последвана от *Trastuzumab* 2 mg/kg за 17 седмици  
 Последвани от *Trastuzumab* 6 mg/kg IV на всеки 3 седмици  
 до 1 година.  
 Оценка на левокамерната ФИ в начало, месец 3, 6 и 9

**TCH + *pertuzumab*<sup>26</sup>**

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Carboplatin* AUC 6 IV ден 1  
 6 цикъла през 21 дни  
*Trastuzumab* 8 mg/kg IV ден 1  
*Pertuzumab* 840 mg IV ден 1

Последвана от *Trastuzumab* 6 mg/kg ден 1  
*Pertuzumab* 420 mg IV ден 1  
 Цикли през 3 седмици до 1 година терапия  
 Оценка на левокамерната ФИ преди и по време на лечението,.

***Docetaxel* + *trastuzumab* + FEC**

*Docetaxel* 100 mg/m<sup>2</sup> by 1 h IV ден 1  
 3 курса през 21 дни  
*Trastuzumab* 4 mg/kg IV с първата доза на *docetaxel* ден 1  
 Последвана от *Trastuzumab* 2 mg/kg IV седмично до 9 седмици  
 Последвани от  
*5-Fluorouracil* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Epirubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> ден 1  
 3 цикъла през 21 дни  
 Мониторирание на сърдечен статус в начало, след последен  
 курс FEC, на месец 12 и 36 след химиотерапия.

**AC + *docetaxel* + *trastuzumab*<sup>25</sup>**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> ден 1  
 4 цикъла през интервали от 21 дни  
 Последвани от *Docetaxel* 100 mg/m<sup>2</sup>  
 4 цикъла през 21 дни  
*Trastuzumab* 4 mg/kg IV седмица 1  
 Последвана от *Trastuzumab* 2 mg/kg IV седмично за 11 седмици

Последвани от *Trastuzumab* 6 mg/kg всеки 21 дни до 1 година  
 Оценка на левокамерната ФИ преди и по време на лечението.

**AC + *docetaxel* + *trastuzumab* + *pertuzumab*<sup>25</sup>**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикъла през интервали от 21 дни  
 Последвани от *Docetaxel* 100 mg/m<sup>2</sup> IV  
 4 цикъла през 21 дни  
*Trastuzumab* 4 mg/kg IV седмица 1  
 Последвана от:  
*Pertuzumab* 840 mg IV ден 1, последвана от 420 mg IV  
*Trastuzumab* 8 mg/kg IV ден 1, последвана от 6 mg/kg IV  
*Docetaxel* 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикъла през 21 дни  
 Последвани от:  
*Trastuzumab* 4 mg/kg IV  
*Pertuzumab* 420 mg IV ден 1  
 Цикли през 3 седмици до 1 година терапия  
 Оценка на левокамерната ФИ преди и по време на лечението.

***Docetaxel/cyclophosphamide* + *trastuzumab*<sup>27</sup>**

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикли през 21 дни  
 с *Trastuzumab* 4 mg/kg IV седмица 1  
 Последвана от *Trastuzumab* 2 mg/kg IV седмично за 11  
 седмици

<p>Последвана от <i>Trastuzumab</i> 6 mg/kg IV през 21 дни до 1 година терапия с <i>Trastuzumab</i> Или <i>Trastuzumab</i> 8 mg/kg IV седмица 1 Последвана от <i>Trastuzumab</i> 6 mg/kg IV всеки 21 дни до 1 година терапия с <i>Trastuzumab</i> Оценка на левокамерната ФИ преди и по време на лечението.</p> <p><b><i>Paclitaxel + trastuzumab</i></b><sup>28</sup> <i>Paclitaxel</i> 80 mg/m<sup>2</sup> за 12 седмици с <i>Trastuzumab</i> 4 mg/kg IV с първата доза на <i>Paclitaxel</i> Последвана от <i>Trastuzumab</i> 2 mg/kg IV седмично до 1 година терапия Като алтернатива <i>Trastuzumab</i> 6 mg/kg IV всеки 21 дни след спиране на <i>Paclitaxel</i> до 1 година терапия Оценка на левокамерната ФИ преди и по време на лечение.</p>	<p><b>Неоадювантно Т + FEC + <i>trastuzumab</i></b> <i>Trastuzumab</i> 4 mg/kg IV първа доза преди първа доза на <i>paclitaxel</i> Последвана от <i>Trastuzumab</i> 2 mg/kg IV седмично за 23 седмици <i>Paclitaxel</i> 225 mg/m<sup>2</sup> 24-часова IV инфузия всеки 21 дни до 4 цикъла (алтернативно <i>Paclitaxel</i> се прилага като 80 mg/m<sup>2</sup> 1-часова IV инфузия седмично за 12 седмици) Последвани от <i>5-Fluorouracil</i> 500 mg/m<sup>2</sup> в дни 1 и 4 <i>Epirubicin</i> 75 mg/m<sup>2</sup> IV в ден 1 <i>Cyclophosphamide</i> 500 mg/m<sup>2</sup> в ден 1 4 цикъла през 21 дни.</p>	<p><b>Неоадювантно Т + <i>pertuzumab + trastuzumab</i></b><sup>29</sup> <i>Pertuzumab</i> 840 mg IV първа доза, последвана от 420 mg IV ден 1 <i>Trastuzumab</i> 8 mg/kg IV първа доза, последвана от 6 mg/kg IV ден 1 <i>Docetaxel</i> 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 4 цикъла през 21 дни.</p> <p><b>Химиотерапия, последвана от <i>trastuzumab</i></b> Одобрен адювантен химиотерапевтичен режим поне 4 цикъла Последвани от <i>Trastuzumab</i> 8 mg/kg IV първа доза Последвана от <i>Trastuzumab</i> 6 mg/kg IV всеки 21 дни за 1 година Оценка на левокамерната ФИ в начало, на месец 3, 6 и 9.</p>
---	---	---

Резултати от проведени клинични проучвания (NSABP B-27) показват полза от последователно приложение на антрациклини и таксани<sup>30</sup> и липса на ефект от добавяне на трети медикамент, като *gemcitabine* или *capecitabine* (NSABP B-40, GeparQuattro)<sup>31, 32</sup>. Все пак, резултатите от проучване ABCSG-24<sup>33</sup>, изследващо добавяне на *capecitabine* към комбинацията *epirubicin* и *docetaxel*, установява значимо увеличение на честотата на pCR в рамото с комбинацията *epirubicin*, *docetaxel* и *capecitabine* спрямо *epirubicin* и *docetaxel* (23.0% срещу 15.4%,  $p = 0.027$ ). Хормоналният статус, големината на тумора, степента на диференциация и *capecitabine* са независими прогностични фактори. Използване на други медикаменти, таргетиращи HER2-рецепторите, като *lapatinib* и *pertuzumab*, също води до добър лечебен ефект, особено в комбинация с *trastuzumab*.<sup>34-36</sup> Добавяне към стандартна химиотерапия на *bevacizumab* показва противоречиви резултати.<sup>32, 34</sup>

Изборът на оптимален химиотерапевтичен режим и оптималната продължителност на лечение са обект на продължителни изследвания, но все още липсва общоприет консенсус. Проучването на *Hutcheon et al.*<sup>37</sup> е едно от първите фаза III рандомизирани клинични изпитвания, което потвърждава предимства на последователна НАХТ с прилагане на четири цикъла антрациклин-съдържащ режим, последван от четири цикъла *docetaxel*-съдържащ режим спрямо осем цикъла само антрациклин-съдържащ режим. Проучването на Абърдийнската група за изследване на гърда включва НАХТ, сравняваща осем цикъла *cyclophosphamide*, *vincristine*, *doxorubicin* и *prednisone* (CVAP) спрямо четири цикъла с CVAP, последвана от четири цикъла *docetaxel*; отчетени са сигнификантно по-високи честота на обективен отговор (85% срещу 64%), честота на pCR (31% срещу 15%), петгодишна обща преживяемост (ОП) (93% срещу 78%) и честота

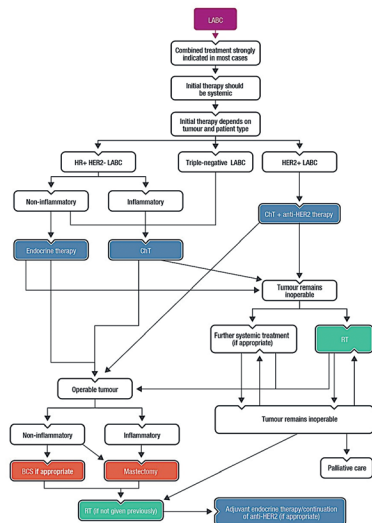
на органосъхраняващи операции (67% срещу 48%) в групата с *docetaxel*. Тези резултати показват, че последователното приложение на различни химиотерапевтични агенти, не притежаващи кръстосана резистентност, като антрациклини и таксани, може да подобри ОП. От друга страна, в проучването е установено, че pCR е само 2% в подгрупата със стационариране или прогресия след CVAP и последващ *docetaxel*, което предполага, че пациенти, които не отговарят на първоначална химиотерапия, нямат полза от превключване към друг режим. Все пак, данните показват, че както отговорилите, така и неотговорилите на четири цикъла начален антрациклин-базиран режим имат полза от превключване към терапия с агенти, непритежаващи кръстосана резистентност – обикновено таксани. Следователно се оформя тенденция: пациенти, третирани с НАХТ, да получават максимална системна химиотерапия преди локално лечение.

Данните от проучването CTNeoBC<sup>38</sup>, представляващо метаанализ на 12 рандомизирани клинични проучвания с общо 12 993 пациенти с НАХТ, показват, че постигане на pCR е свързано с по-добри резултати за преживяемост без събития (ПБС) и ОП; пациентите с отчетена pCR демонстрират 52% редукция на риска от рецидив на болестта ( $p < 0.001$ ) и 64% редукция на риск от смърт ( $p < 0.001$ ). Честотата на pCR варира значително според туморния подтип, като е по-висока при агресивни подтипове. Патологичната пълна ремисия е рядка при нискостепенни (7%) и е по-честа при високостепенни хормон-рецептор-позитивни тумори (16%), тройнонегативни (34%), хормон-рецептор-позитивни/HER2-позитивни (30%) и хормон-рецептор-негативни/HER2-позитивни тумори (50%). При HER2-позитивни пациенти зависимостта между pCR и редукцията на риска е увеличена с приложение на *trastuzumab*. Не е установена конкретна стойност на честота на pCR, която определя по-добри далечни резултати.

*N. Houssami, et al.*<sup>39</sup> публикуват през 2012 г. резултати от метаанализ, включващ 30 рандомизирани клинични проучвания с общо 11 695 пациенти, за оценка на честотата на pCR според туморен подтип; допълнителна цел включва и отговор на въпроса дали съществува независима връзка между туморен подтип и постигната pCR след проведена НАХТ. Резултатите потвърждават, че туморният подтип достоверно е свързан с честотата на pCR ( $p < 0.0001$ ) както следва: хормон-рецептор-позитивни/HER2-негативни – 8.3%, хормон-рецептор-позитивни/HER2-позитивни – 18.7%, тройнонегативни – 31.1% и хормон-рецептор-негативни/HER2-позитивни – 38.9%.

През 2012 г. *L. Esserman, et al.* публикуват резултати от неoadювантно мултицентрично клинично проучване I-SPY1<sup>40</sup> с цел да се установи дали терапевтичният отговор, измерен с образни методи (магнитнорезонансна томография, МРТ) и pCR, е предиктор на преживяемостта без болест (ПББ); резултатите установяват зависимост между pCR и по-добри крайни лечебни резултати. Най-слабо чувствителни на НАХТ са хормон-рецептор-позитивни/HER2-негативни тумори, които са и с най-добра прогноза без приложение на химиотерапия. Въпреки че в тази подгрупа се отчита най-ниската честота на pCR (9% срещу 36% и 41%), пациентите показват по-добра ПББ в сравнение с тези с тройнонегативни или HER2-позитивни тумори. Наблюдава се по-ниска честота на pCR в подгрупата с хормон-рецептор-позитивни/HER2-позитивни спрямо подгрупата с хормон-рецептор-негативни/HER2-позитивни тумори, което отговаря на данни от други неoadювантни клинични проучвания.

Фигура 3. Лечение на локално авансирал карцином на гърда.



BCS, breast conserving surgery; CT, chemotherapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; LABC, locally advanced breast cancer; RT, radiotherapy

**A**

- Неoadювантна химиотерапия се препоръчва при пациенти с инфламаторен карцином, масивни или срастнали N2-лимфни възли, N3-болест и T4-тумори.
- Неoadювантна химиотерапия се препоръчва при пациенти с голям първичен тумор с цел извършване на органосъхраняваща операция, както и при пациенти с N-позитивна болест с цел постигане на N-негативна болест.
- Неoadювантната химиотерапия не трябва да се препоръчва на пациенти с преобладаваща *in situ* дуктална компонента и неопределим обем на инвазивната компонента, пациенти с неясно разпространение на тумора в гърдата, както и при пациенти с непалпиращ се или клинично неоченим тумор.
- При пациенти с тройно негативни, локално авансирани тумори се препоръчва неoadювантната химиотерапия да включва антрациклин- и таксан-базирани режими.
- При пациенти с HER2-позитивни тумори се препоръчва двойна HER2-блокада с *trastuzumab* (вкл. и с фиксирана доза 600 mg подкожно) и *pertuzumab* (преференциално при тумори  $\geq$  cT2 или  $\geq$  cN1).
- При пациенти с HER2-позитивни, локално авансирани тумори се препоръчва едновременно приложение на таксани и анти-HER2 терапия, която повишава честотата на патологичните пълни ремисии.
- При пациенти с HER2-позитивни, локално авансирани тумори се препоръчва антрациклин-базирана химиотерапия, която се прилага последователно с анти-HER2 терапия.

**C**

- При пациенти с HER2-позитивни, локално авансирани тумори, може да се препоръча комбиниране на анти-HER2 с ендокринна терапия, вместо химиотерапия, въз основа на характеристики на тумора (грейд, експресия на биомаркери) и на пациента (менопаузален статус, общо състояние, коморбидност, предпочитания).
- При липса на терапевтичен отговор към системна неoadювантна терапия се препоръчва обсъждане на предоперативно лъчелечение на гърда с оглед постигане на операбилност/резектабилност.
- Препоръчва се междинна оценка на терапевтичен отговор по време на неoadювантна системна терапия (след 2-4 месеца) чрез клинично изследване, както и чрез конвенционални образни техники – ултразвуково изследване, магнитнорезонансна томография и мамография.



- **Преди започване на неoadювантна химиотерапия задължително се извършва режеща иглена биопсия и пълна патологична оценка (хистологичен вид, степен на диференциация, ER, PgR и HER2-рецепторен статус и Ki-67-индекс) на първичния тумор; след приключване на неoadювантното лечение е необходимо провеждане на прецизна хистопатологична оценка, целяща преценка на ефекта от лечение и урTN-стадиране на първичния тумор.**
- **Категориите T и N, определени след неoadювантна химиотерапия, се обозначават с префикс „ур“ или „ус“.**
- **Преди започване на неoadювантна химиотерапия задължително се извършват изследвания за стадиране с цел изключване на метастатична болест.**
- **Режимът за неoadювантна химиотерапия се определя въз основа на предиктивни фактори, като се използват утвърдените в клиничната практика режими за адювантна химиотерапия.**
- **При наличие на лечебен ефект и липса на токсичност от неoadювантна химиотерапия е уместно провеждане на 4 до 8 цикъла; междинна оценка от онкологична комисия по съответните критерии на терапевтичен отговор е уместна на 4-ти цикъл с образни методики (мамография, ехография, магнитнорезонансна томография); при липса на терапевтичен отговор се обсъжда смяна на терапевтичния режим или оперативно лечение**
- **При пациенти с HER2-позитивни тумори към неoadювантната химиотерапия трябва да се прибавят HER2-таргетиращи агенти, които не трябва да се комбинират с антрациклини и приложението им трябва да бъде минимум девет седмици.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer – a review. *Cancer* 2007; 110: 2394-2407
2. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on loco-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-93
3. Rastogi P, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785
4. von Minckwitz G, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 145-156
5. van der Hage JH, et al. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009
6. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685
7. von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. Results from the German neoadjuvant trials analysis. *J Clin Oncol*; doi: org/10.1200/JCO.2011.38.8595

8. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (3): 188-194
9. Saphner T, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738-2746
10. Martin M, et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 22
11. Citron ML, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-1439
12. Sparano JA, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 258: 1663-1671
13. Jones S, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant Trial 9735: Docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. SABCS 2007. Abstr. 12
14. Fisher B, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-1496
15. Assikis V, et al. A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003; 97: 2716-2723
16. Bull JM, et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978; 41: 1649-57
17. Levine MN, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651-2658
18. Goldhirsch A, et al. Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998; 9: 489-493
19. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (12): 2676-2685
20. Piccart MJ, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3103-3110
21. Roche H, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671
22. Martin M, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 805-814
23. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684
24. Dang C, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1216-1222
25. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283
26. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278-2284
27. Jones SE, Collea R, Pau, D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single group, open-label, phase II study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1121-1128



28. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 372: 134-141
29. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre open-label, phase II trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32
30. Bear HD, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027
31. Bear HD, et al. The effect on pCR of bevacizumab and/or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.): Abstract LBA 1005
32. von Minckwitz G, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and Taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2015-2023
33. Steger GG, Greil R, Lang A, et al. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24). *Annals Oncol* 2014; 25: 366-371
34. Untch M, et al. Lapatinib vs trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy: primary efficacy endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44). *Cancer Res* 2010; 70 (Suppl.): Abstract S3-1
35. Baselga J, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633-640
36. Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32
37. Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: s19-24
38. Cortazar P, et al. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer. 2012 SABCS. Abstract S1-11
39. Houssami N, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* (2012) 48, 3342-3354
40. Laura J, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: Results from the I-SPY 1 TRIAL – CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3242-3249
41. von Minckwitz G, 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: 1796-1804
42. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375 (9712): 377-384
43. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15 (6): 640-647
44. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al; NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379 (9816): 633-640
45. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014; 15 (10): 1137-1146

46. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: 5-year outcomes of NSABP protocol B-41. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 501)
47. Lisa A, et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. ASCO 2013, Abstract
48. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (1): 25-32
49. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P) [ASCO abstract 505]. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15) (Suppl)
50. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, et al. WSG ADAPT – adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials* 2013; 14: 261
51. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2 /HR phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer. SABCs, Abstr. S5-03
52. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WE, et al. Pathologic complete response (pCR) rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1 [K]) + pertuzumab (P) vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + P (TCHP) treatment in patients with HER2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr. 500)
53. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl; Abstr. 506)
54. Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Neratinib plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL [AACR abstract CT227]. *Cancer Res* 2014; 74 (19 Suppl)
55. Rugo HS, OI Olopade, A DeMichele, et al. Adaptive randomization of veliparib–carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (1): 23-34
56. Jacobs SA, Robidoux A, Garcia JMP, et al. NSABP FB-7: A phase II randomized trial evaluating neoadjuvant therapy with weekly paclitaxel (P) plus neratinib (N) or trastuzumab (T) or neratinib and trastuzumab (N T) followed by doxorubicin and cyclophosphamide (AC) with postoperative T in women with locally advanced HER2-positive breast cancer. SABCs 2015, Abstr. PD5-04
57. Hanusch C, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Dual blockade with afatinib and trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane–anthracycline containing chemotherapy-DAFNE (GBG-70). *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2924-1931
58. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. SABCs 2018, Abstr. Gs2-03

## 6.2.2. Адювантна цитотоксична и таргетна терапия

Красимир Койнов

Публикуваният преди 20 години Оксфордски обзор показва, че адювантна химиотерапия (АХТ) намалява риска от рецидив на карцином на гърда (КГ) с около 24% и риска от смърт – с 15%.<sup>1</sup> Ползите са еднакви както при жени под 50 години, така и за жени между 50-69 години, като са относително по-малки при пациенти с хормон-позитивни тумори.<sup>2</sup> Адювантната химиотерапия е показана при пациенти с хормон-рецептор-негативни, HER2-позитивни и високорискови хормон-рецептор-позитивни тумори. Лечение се препоръчва, ако се очаква намаление на изчисления риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на свързаните с лечението странични ефекти и съгласие на пациента. Основни фактори, определящи риска от прогресия на болестта, са възраст, нодален статус, големина и диференциация на тумора, хормонален и HER2-рецепторен статус, пролиферативен индекс (Ki-67), генетичен профил и др. Клиничните параметри могат да се включат в сборни системи, позволяващи относително точна оценка на вероятност от рецидив или смърт, каквито са прогностичен индекс *Nottingham* (NPI) или *Adjuvant!Online*. Мултигенни сигнатури, като MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict и др., могат да се използват за получаване на допълнителна прогностична и/или предиктивна информация, допълнителна патологична оценка, както и за определяне на отговор към АХТ, особено при пациенти с хормон-чувствителен ранен КГ.

**СМЕ** За първи път *Bonadonna et al.* публикуват данни, че АХТ с *cyclophosphamide*, *methotrexate* и *5-fluorouracil* (СМЕ) подобрява преживяемостта без болест (ПББ) и общата преживяемост (ОП) спрямо самостоятелна тотална мастектомия.<sup>3</sup> В продължение на 20 години СМЕ и СМЕ-подобни режими са стандарт, а за някои пациенти (възрастни, сърдечни противопоказания и др.) продължават да бъдат стандартно поведение.

**Антрациклини.** През 90-е години на ХХ век в АХТ се въвеждат антрациклините. Проучване В-15 на група NSABP установява, че четири цикъла *doxorubicin/cyclophosphamide* (АС) са еднакво ефективни спрямо шест цикъла СМЕ по отношение на ПББ и ОП<sup>4</sup>, а проучване на група GEICAM доказва, че шест цикъла FAC превъзхождат шест цикъла СМЕ.<sup>5</sup> Голям брой клинични проучвания потвърждават предимства на антрациклини пред СМЕ, като абсолютната полза се представя с 4% разлика в смъртността за 10 години.<sup>6</sup> Увеличаване на дозата на *doxorubicin* над 60 mg/m<sup>2</sup> не води до повишаване на лечебния ефект<sup>7</sup>, докато с дози на *epirubicin* над 60 mg/m<sup>2</sup> се демонстрира дозозависима ефективност; затова френският режим FEC (*5-fluorouracil* 500 mg/m<sup>2</sup>, *epirubicin* 100 mg/m<sup>2</sup>, *cyclophosphamide* 500 mg/m<sup>2</sup>) се счита за оптимален антрациклин-базиран режим.<sup>8</sup> Съвместната група EBCTCG публикува през 2012 г. метаанализи върху дългосрочни лечебни резултати при 100 000 жени в 123 рандомизирани клинични проучвания, сравняващи различни химиотерапевтични режими с цел откриване на различия в ефективността им, които биха могли да повлияят лечебните решения.<sup>18</sup> Стандартният антрациклин-базиран режим (4АС) показва еднаква ефективност със СМЕ, но антрациклин-базиран режим с по-висока кумулативна доза превъзхождат стандартната химиотерапия с СМЕ, независимо от възраст, стадий и ER-статус. Понастоящем приложението на антрациклини може да се препоръча при повечето пациенти, особено при HER2-положителни тумори.

**Таксани.** През 90-е години на ХХ век в АХТ навлизат таксаните, доказали преди това висока ефективност в лечението на метастатичен КГ. В проучване CALGB 9344 се сравнява ефективността на режима АС (*doxorubicin/cyclophosphamide*) при 3 170 жени, които впоследствие се рандомизират за още 4 цикъла с *paclitaxel* (175 mg/m<sup>2</sup> през 3 седмици) или остават без друго лечение<sup>7</sup>; добавянето на *paclitaxel* води до подобрене на ПББ и ОП. Друго проучване с подобен дизайн (В-28) на група NSABP включва 3 059

жени със стадий pN+, рандомизирани да получат 4 цикъла АС или 4 цикъла АС, последвани от 4 цикъла *paclitaxel* (225 mg/m<sup>2</sup> през 3 седмици); ПББ е удължена в рамото с *paclitaxel*, но липсва достоверна разлика за ОП.<sup>9</sup> Проучване BCIRG 001 рандомизира 1 491 пациенти за 6 цикъла с режим FAC (5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, *doxorubicin* 50 mg/m<sup>2</sup>, *cyclophosphamide* 500 mg/m<sup>2</sup>) или 6 цикъла с режим ТАС (*docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup>, *doxorubicin* 50 mg/m<sup>2</sup>, *cyclophosphamide* 500 mg/m<sup>2</sup>)<sup>10</sup>; след наблюдение от 124 месеца се отчита ПББ за двете групи съотв. 55% и 62% и честота на 10-годишна ОП – съотв. 69% и 76%. Режимът ТАС подобрява ПББ спрямо FAC, независимо от хормонален, нодален и HER2-статус. Проучване PACS01 сравнява 6 цикъла химиотерапия с френския режим FEC (5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, *epirubicin* 100 mg/m<sup>2</sup>, *cyclophosphamide* 500 mg/m<sup>2</sup>) с 3 цикъла FEC, последвани от 3 цикъла *docetaxel* (100 mg/m<sup>2</sup> през 3 седмици)<sup>8</sup>; резултатите показват сигнификантна полза за ПББ и ОП, заедно с по-ниска токсичност в рамото с *docetaxel*. Въз основа на тези данни приложението на таксани се утвърди като стандартно поведение в АХТ на пациенти в стадий pN+. Впоследствие се установи, че триседмично приложение на *paclitaxel* е субоптимално и препаратът трябва да се прилага седмично или да се замени с триседмично приложение на *docetaxel*.

**Последователно и едновременно приложение на антрациклини и таксани.** Последователно приложение на антрациклини и таксани е по-ефективно от едновременно, въпреки че данните не са категорични. Резултати от проучване BIG 2-98, включващо 2 887 пациенти, рандомизирани в четири различни режима на лечение, показват достоверно предимство за последователно спрямо едновременно приложение на *docetaxel* по отношение на ПББ.<sup>11</sup> От друга страна, проучване BCIRG 005, включващо 3 289 пациенти, рандомизирани да получат 6 цикъла ТАС или 4 цикъла АС с последващи 4 цикъла *docetaxel*, при среден период на проследяване 65 месеца, не отчита значими разлики между двете

рамена.<sup>12</sup> *Swain et al.*<sup>13</sup> рандомизират 5 351 пациенти в три рамена: 4 цикъла АС, последвани от 4 цикъла *docetaxel*, едновременно приложение на АС-*docetaxel* и едновременно приложение на А-*docetaxel*; при среден период на проследяване от 73 месеца авторите отчитат по-добра ОП за последователното рамо спрямо едновременните рамена, съотв. 83%, 79% и 79%. Тези резултати предполагат, че последователното приложение на антрациклини и таксани трябва да се предпочита при провеждане на АХТ.

**Таксан-съдържащи режими без антрациклини.** За пациенти, неподходящи за провеждане на 6-8 цикъла стандартни адювантни режими, комбинацията *docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> и *cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> може да бъде добра алтернатива.<sup>14</sup> Резултати от проучване 9735 на US Oncology показват, че 4 цикъла ТС са по-ефективни спрямо 4 цикъла АС за ПББ, а по-продължително проследяване отчита и достоверна полза за ОП.<sup>15</sup> Режимът е добре поносим от по-възрастни пациенти.

**Таксани при негативен нодален статус.** Докато при положителен нодален статус съществуват значими доказателства за превъзходство на таксан-съдържащи режими, при негативен нодален статус ролята им все още не е напълно определена. Анализ на данни от проучвания TACT и NABCIT E2197, включващи високорискови пациенти с негативен нодален статус, не показва полза от приложение на *docetaxel*. Единствено голямо проучване в тази насока е GEICAM 8701, в което са рандомизирани 1 060 пациенти с негативен нодален статус и поне един рисков фактор, за да получат 6 цикъла FAC или 6 цикъла ТАС<sup>16</sup>; при среден период на проследяване от 77 месеца 473 пациенти в рамо ТАС (87.8%) и 426 в рамо FAC (81.8%) са без прояви на болест, което означава 32% снижение на риска от рецидив в полза на ТАС. Данните от това проучване предполагат, че добавянето на *docetaxel* е от полза за адювантно лечение на високорискови пациенти с негативни аксиларни лимфни възли.

**Метаанализ на проучвания с таксани.** Обзор на група EBCTCG показва, че таксаните допринасят достоверно за повишаване на ефективността на адювантни режими: на пета година разликата в честота на рецидиви на таксан-съдържащи спрямо таксан-несъдържащи режими при 33 084 жени, включени в рандомизирани проучвания, е 2.9% ( $p < 0.00001$ ), а за честота на смъртността е съотв. 1.4% ( $p < 0.001$ ).<sup>17</sup> Във всички метаанализи с таксан-базирани или антрациклин-базирани режими редуциите на риска са слабо повлияни от възраст, нодален статус, големината и диференциацията на тумор, хормон-рецепторен статус или приложение на *tamoxifen*. Таксан-плюс-антрациклин-базирани режими или антрациклин-базирани режими с по-висока кумулативна доза (не изискващи стволови клетки) снижават десетгодишната смъртност от КГ средно с една трета; това зависи от абсолютния риск без химиотерапия (за пациенти с хормон-рецептор-позитивен статус това са рисковете да не получат адекватно хормонално лечение). Ниският абсолютен риск определя ниска абсолютна полза, но в метаанализа липсва информация за генна експресия на туморни гени или количествена имунохистохимия, която може да помогне при определяне на риск, химиочувствителност или на двете.

**Високодозова химиотерапия.** Наличието на дозозависима активност за *epirubicin* предполага, че при дози  $> 90-100 \text{ mg/m}^2$  ефективността на антрациклин-съдържащи режими може допълнително да се повиши. През 90-е години на XX век са проведени редица проучвания с високодозова химиотерапия, включваща използване на автоложни стволови клетки<sup>18</sup>; резултатите не успяват да докажат категорично полза за високодозова спрямо конвенционална химиотерапия. *Berry et al.*<sup>19</sup> публикуват анализ на 15 проспективни рандомизирани клинични проучвания, които сравняват високодозова химиотерапия с конвенционален контрол без използване на автоложни стволови клет-

ки; въз основа на включените 6 210 пациенти авторите отчитат достоверно снижение на риска от рецидив след високодозова химиотерапия. Въпреки това, понастоящем се приема, че високодозовата химиотерапия няма място в АХТ.

**Дозовопълтна химиотерапия.** Това е начин за подобрене на ефективността на АХТ чрез скъсяване на интервалите между отделни цикли. Когато дозовопълтната химиотерапия се прилага едновременно с по-високи курсови дози, тя се означава като интензивна дозовопълтна химиотерапия. Докато проведените метаанализи<sup>20, 21</sup> потвърждават недвусмислено превъзходството на дозовопълтна АХТ спрямо конвенционална, то резултати от големи фаза III клинични проучвания са доста противоречиви. Причини за това са големите разлики в отделните проучвания по отношение на брой курсове, схеми на лечение, общи дози, рисков профил на пациентски популации и др. Четири големи рандомизирани клинични проучвания сравняват дозовопълтна спрямо конвенционална АХТ.<sup>22-25</sup> Резултатите от първите две клинични проучвания, CALGB 9741<sup>22</sup> и GIM-II<sup>23</sup>, показват статистически значимо подобрене на ПББ и ОП с дозовопълтно последователно приложение на антрациклин- и таксан-базирана АХТ спрямо конвенционална АХТ. Петгодишната ОП в проучването GIM-II е 94% за дозовопълтна химиотерапия и 89% за конвенционална. Другите две клинични проучвания<sup>24, 25</sup> не установяват предимство за дозовопълтна АХТ спрямо конвенционална.

Интерес представлява проучването AGO-iddETC<sup>26</sup>, което сравнява интензивна дозовопълтна АХТ с последователно приложение на *epirubicin*  $150 \text{ mg/m}^2$  (3 курса през 2 седмици), *paclitaxel*  $225 \text{ mg/m}^2$  (3 курса през 2 седмици) и *cyclophosphamide*  $2500 \text{ mg/m}^2$  (3 курса през 2 седмици) спрямо конвенционална АХТ, включваща 4 курса ЕС, последвани от 4 курса *paclitaxel*. В проучването са включени само пациенти с висок риск,

с  $\geq 4$  позитивни аксиларни лимфни възли; след 10-годишно проследяване се отчита сигнификантно по-дълга преживяемост без събития (ПБС) за рамото с интензивна дозовопълтна АХТ спрямо конвенционална АХТ, съотв. 56% срещу 47% (HR 0.74,  $p = 0.0007$ ).<sup>27</sup> Постигната е честота на 10-годишна преживяемост от 69% в рамото с интензивна дозовопълтна АХТ. Имайки предвид, че 42% от пациентите са с  $\geq 10$  позитивни аксиларни лимфни възли (среден брой – 8), тези резултати са вероятно най-добрите, постигнати досега при такава високорискова популация с ранен КГ. Резултати от три клинични проучвания установяват, че добавянето на четвърти цитостатик към комбинациите от дозовопълтна химиотерапия не водят до повишаване на ефикасността на лечението спрямо тройните схеми.<sup>23, 24, 28</sup>

**Продължителност на АХТ.** Броят на курсовете са определени емпирично на 6 или 8 според рисковите фактори, свързани със болестта и планираната схема на лечение. При пациенти с нисък риск оптималният брой курсове не е уточнен. Клиничното проучване B40101 на CALGB сравнява 6 спрямо 4 курса АХТ с *doxorubicin/cyclophosphamide* или монотерапия с *paclitaxel* при 3 171 пациенти с ранен КГ с 0 до 3 положителни аксиларни лимфни възли; резултатите показват, че при среден период на наблюдение от 5.3 години липсва разлика между двете групи болни по отношение на ПББ и ОП (90.9% срещу 91.8% и 95.3% срещу 96.3%, съотв. за 6 и 4 курса).<sup>29</sup>

**HER2-таргетна терапия (*trastuzumab*, *pertuzumab*, *neratinib*, *T-DM1*).** След доказване на висока ефективност при метастатично болест *trastuzumab* е проучен за адювантно лечение на ранен КГ. Проведени са 6 фаза III проспективни рандомизирани клинични проучвания (NSABP B-31<sup>30</sup>, NCCTG N9831<sup>30</sup>, HERA<sup>31</sup>, BCIRG 006<sup>32</sup>, FinHER<sup>33</sup> и PACS 04<sup>34</sup>), включващи общо над 13 000 жени; в пет от тях (без PACS 04) в рамото с *trastuzumab* се

отчита достоверно подобрене на ПББ, с понижение на риска от рецидив с 50%. Анализ на проучванията (без FinHER и PACS 04) показва достоверно увеличителие и на ОП; единствено проучване с негативни резултати е PACS 04. Резултатите от тези проучвания доведоха до регистрация на *trastuzumab* за адювантно лечение на пациенти с HER2-позитивен ранен КГ. За правилно интерпретиране на получените резултати е необходимо да се вземат под внимание редица променливи фактори, като дизайн, нодален статус, прилаган химиотерапевтичен режим, време на включване на *trastuzumab* и др. Ранно и едновременно приложение на *trastuzumab* с таксани превъзхожда последователно приложение след приключване на химиотерапия; оптимален период за приложение на *trastuzumab* е една година. *Trastuzumab* не трябва да се прилага едновременно с антрациклини, извън рамките на клинични проучвания. Кардиотоксичността е основен проблем, свързан с приложението му: около 5% от всички пациенти се очаква да развият различна форма на сърдечна дисфункция, като само в 1% се наблюдава симптоматична застойна сърдечна недостатъчност; в повечето случаи сърдечните дисфункции са обратими. Пациентите трябва да бъдат периодично мониторирани чрез провеждане на ехокардиография или MUGA scan. *Trastuzumab* не трябва да се прилага при пациенти с ниска фракция на изтластване на лява камера (ФИЛК < 50%) и при пациенти с влошаваща се сърдечна функция по време на лечение. При случаи с повишен сърдечен риск може да се обсъжда последователно приложение на *trastuzumab* или използване на режим TCH (*carboplatin/docetaxel/trastuzumab*), прилаган в проучване BCIRG 006.

Седем рандомизирани клинични проучвания изследват възможностите за постигане на лечебните резултати на едногодишен адювантен *trastuzumab*, но с по-кратко приложение на препарата и по-ниска честота на странични явления.<sup>35-42</sup> Това са т.нар. дескалиращи рандомизирани клинични проучвания. В четири от тях всички приложения

на *trastuzumab* се прилагат едновременно с химиотерапия в експерименталното рамо с цел постигане на лекарствен синергизъм (FinHer, E2198, SOLD и Short-HER), докато в останалите три проучвания са сравнява 6-месечно с 12-месечно приложение на *trastuzumab* (Hellenic, PHARE и PERSEPHONE). В проучването FinHer, пациентите, третирани с 9-седмичен *trastuzumab* плюс *docetaxel* или *vinorelbine*, са със сравними резултати по отношение честота на рецидиви (HR 0.42, 95% CI 0.21-0.83), постигнати при едногодишното приложение на *trastuzumab* в проучванията B-31, N9831 и HERA.<sup>35</sup> В проучване E2198 показателите ПББ и ОП не се различават значимо в двете групи пациенти след среден преиод на наблюдение от 6.4 години.<sup>37</sup> Съобщени са данни от проучване SOLD, включващо 2 176 пациенти с ранен HER-2-положителен КГ, рандомизирани да получат 9-седмичен или 12-месечен *trastuzumab*. Честотата на ПББ в 12-месечното е 90.5% срещу 88% в 9-седмичното рамо; липсват значими разлики по отношение на преживяемост без далечни метастази (ПБДМ) и ОП в двете рамена: 5-годишната ПБДМ е 93.2% за 9-седмичното и 94.2% за 12-месечното рамо; 5-годишната ОП е 94.7% за 9-седмичното и 95.9% за 12-месечното рамо. Отчита се по-слаба кардиотоксичност за 9-седмичното (2% сърдечна недостатъчност) срещу 12-месечното рамо (3% сърдечна недостатъчност).

Две големи рандомизирани клинични проучвания изследват повече от 12-месечно приложение на HER-2 таргетна терапия в адювантен аспект – HERA<sup>43</sup> и ExteNET<sup>44</sup> – и се означават като ескалиращи проучвания. Проучване HERA е единствено, което сравнява едногодишно с 2-годишно приложение на *trastuzumab* при 3 105 пациенти с ранен КГ; резултатите от 2-годишно приложение на *trastuzumab* не показват по-добра ефективност (HR 0.99, 95% CI, 0.85-1.14) и са свързани с по-висока честота на странични ефекти  $\geq$  степен 3 (20.4% срещу 16.3%) и намаляване на ФИЛК (7.2% срещу 4.1%)

в сравнение с едногодишно приложение.<sup>43</sup> Проучване ExteNET включва 2 840 жени, които след приключване на едногодишно приложение на *trastuzumab* се рандомизират за *neratinib* или плацебо в продължение на още една година; честотата на 5-годишната ПББ е 90.2% за рамото с *neratinib* срещу 87.7% за рамото с плацебо (HR 0.73,  $p = 0.0083$ ).<sup>45</sup> Подгруповият анализ показва, че *neratinib* е по-ефективен при ER-позитивни тумори (91.2% срещу 86.8%, HR 0.73), като липсва разлика в ефективността при пациенти с ER-негативни тумори (88.9% срещу 88.8%, HR 0.95). Все още няма публикувани данни за ОП в това проучване. Отчетена е висока честота на диария степен 3 (40%) при пациенти, получаващи *neratinib*.

Друга насока за подобряване на крайните лечебни резултати е ескалиране на лечението посредством двойна HER-2 инхибиция. Тя може да се постигне чрез комбиниране на *trastuzumab* с малки молекули на тирозин-киназни инхибитори (*lapatinib*, *neratinib*, *afatinib*) или с комбинация *trastuzumab* плюс *pertuzumab*. Проучването ALTO рандомизира 8 381 пациенти в 4 рамена: *trastuzumab* самостоятелно, *trastuzumab* едновременно с *lapatinib*, последователно *trastuzumab* и *lapatinib* или *lapatinib* самостоятелно<sup>46</sup>; продължителността на всяка HER-2-таргетна терапия и 12 месеца. Пациентите, получаващи последователно *trastuzumab* и *lapatinib*, са с ПББ, сравнима с тази на пациенти, третирани с *trastuzumab* самостоятелно. Липсва значима разлика за ОП между отделните рамена, с изключение на пациентите на самостоятелен *lapatinib*, където е ниска. Двойната HER-2-инхибиция с *trastuzumab* и *lapatinib* изглежда малко по-ефективна от самостоятелен *trastuzumab*, но засега комбинацията не демонстрира сигнификантни предимство за ПББ и ОП и е свързана с по-висока токсичност и себестойност. Проучване APHINITY рандомизира 4 405 пациенти с N-позитивен или високо рисков N-негативен, HER-2-позитивен, операбилен КГ да получават *pertuzumab* или плацебо към стандартна адювантна химиотерапия плюс едногодишно лечение с

*trastuzumab*.<sup>47</sup> Рецидиви на болестта се установени при 171 пациенти (7.1%) в групата с *pertuzumab* и при 210 пациенти (8.7%) в групата с *placebo* (HR 0.81,  $p = 0.045$ ). Честотата на 3-годишната инвазивна ПББ е 94.1 % за групата с *pertuzumab* и 93.1% за групата с плацебо. В групата пациенти с N-позитивна болест честотата на 3-годишната инвазивна ПББ е 92.0% за групата с *pertuzumab* и 90.1% за групата с плацебо (HR 0.77,  $p = 0.02$ ). В групата с N-негативна болест честотата на 3-годишната инвазивна ПББ е 97.5% за групата с *pertuzumab* и 98.4% за групата с плацебо (HR 1.13,  $p = 0.64$ ). Въз основа на тези резултати двойната HER-2-комбинация *trastuzumab* плюс *pertuzumab*, добавена към стандартна химиотерапия за адювантна терапия при ранен HER-2-положителен КГ с по-висок риск, е регистрирана за клинична употреба.

Във фаза III отворено проспективно проучване CATHERINE е анализирана адювантната ефективност на *trastuzumab emtansine (T-DM1)* спрямо конвенционален *trastuzumab* (14 цикъла) при HER2-позитивни пациенти с резидуална инвазивна болест в гърда или в аксила след неадювантна системна терапия, вкл. и анти-HER2-терапия.<sup>53</sup> Приложението на моноклоналнолекарствения конюгат (3.6 mg/kg през 21 дни) достоверно подобрява тригодишната преживяемост без инвазивна болест ( $p = 0.001$ ) и снижава риска от рецидив или смърт с 50%.

При пациенти в стадий I, N-негативен, HER2-позитивен КГ, въпреки нисък риск, се препоръчва провеждане на АХТ, но тя може да бъде по-слабо токсична. Като вариант при повечето пациенти се препоръчва режима АРТ, включващ седмичен *paclitaxel* 80 mg/m<sup>2</sup> плюс седмичен *trastuzumab* 2 mg/kg за 12 седмици, с последващ *trastuzumab* 6 mg/kg през 3 седмици за 9 месеца.<sup>48</sup>

Преди повече от 15 години резултати от няколко клинични проучвания установяват сравнимост на лечебните резултати между нео- и адювантна терапия при КГ. Понастоящем

се оформя схващане, че резултатите от неoadювантна химиотерапия могат да послужат за по-точно и адекватно определяне на следоперативно адювантно терапевтично поведение. През 2012 г. *von Minckwitz et al.* публикуват метаанализ върху 7 рандомизирани клинични проучвания, включващи 6 377 пациенти с КГ, получаващи неoadювантна антрациклин-таксан-базирана химиотерапия<sup>49</sup>; анализът показва, че патологичната пълна ремисия (pCR) е предиктор на по-добри лечебни резултати, независимо от възраст, големина на тумор, нодален и HER2-статус. Авторите установяват, че pCR няма предиктивна стойност по отношение на ПББ и ОП в подгрупи с ниска пролиферативна активност на тумора, като лобуларен тип, степен на диференциация G1 и позитивни хормонални рецептори; обратно, pCR е предиктор за ПББ и ОП при инвазивен дуктален и друг хистологичен вид тумори, степен на диференциация G2-3 и негативни хормонални рецептори. При нископролиферативен подтип *луминален А* не се установява прогностично значение на pCR, докато при високоагресивен HER2-позитивен (нелуминален) и тройнонегативен се установява достоверно прогностично значение. За подтип *луминален В* се установяват различни форми на зависимост: докато pCR има прогностична стойност за подтип *луминален В/HER2-негативен*, то при *луминален В/HER2-позитивен* не корелира с прогнозата. Зависимостта на прогнозата от вътрешния подтип е анализирана при пациенти със и без pCR: при пациенти без pCR тя е сравнима с тези, получаващи АХТ (*луминален тип* показва по-добра прогноза в сравнение с HER2-позитивни или тройнонегативни тумори). Все пак при пациенти, постигнали pCR, прогнозата не е сигнификантно различна според вътрешния подтип ( $p = 0.70$ ). Преживяемостта без болест за пациенти с HER2-позитивни или тройнонегативни тумори е по-добра от тази при подтип *луминален В/HER2-позитивен* ( $p < 0.02$ ). Резултатите от метаанализа потвърждават, че обемът на резидуалния тумор и наличието на туморна регресия предоставят полезна допълнителна прогностична информация. Патологичната пълна ремисия е удобен заместителен маркер за пациенти с HER2-позитивен (нелуминален тип), тройнонегативни и



подтип луминален B/HER2-негативен, но не и за подтип луминален B/HER2-позитивен и луминален A. Несъмнено тази прогностична информация е необходима, а в отделни случаи е и изключително полезна при определяне на вид и обем на последваща АХТ.

Проучване ACOSOG Z1031<sup>50</sup> включва 377 пациентки с неoadювантна ендокринна терапия с ароматазни инхибитори; при тумори T1 или T2 и негативен нодален статус, където се установява пълно подтискане на нивото на Ki-67 и персистиране на естроген-рецепторната експресия след проведена НАХ, е налице твърде нисък риск от рецидив на болестта, т.е. АХТ не е необходима след неoadювантна ендокринна терапия.<sup>51</sup> Следователно интегрирането на пред- и следлечебни биомаркери може да подобри прогностичния алгоритъм и да помогне за откриване на пациенти, за които неoadювантната ендокринна терапия е необходима, докато АХТ се явява ненужно лечение.

През 2011 г. *Colleoni et al.*<sup>52</sup> публикуват резултати от клинично проучване, включващо 7 372 пациенти с луминален тип КГ; разглеждат се различни хистологични подтипове, прогноза и необходимост от провеждане на адювантна терапия. Пациенти с

крибриформен и тубуларен подтип КГ са с нисък риск от рецидив на болестта и при 90% това определя провеждане само на адювантна ендокринна терапия или непровеждане на адювантно лечение. Муцинозният подтип е сравним по прогноза с инвазивен дуктален карцином и трябва за бъде третиран по същия начин. С най-лоша прогноза се явява инвазивният лобуларен карцином, чието лечение трябва да включва индивидуализирана системна АХТ или да бъде включван в клинични проучвания. Резултатите от това проучване показват, че точната и адекватна хистопатологична оценка е решаваща при по-редки подтипове по отношение на необходимост от провеждане на адювантна терапия.

**Време за започване на адювантна химиотерапия.** Ретроспективно изследване върху 687 пациенти с тройно негативен карцином в стадий I-III показва достоверно снижение на ОП при болни, стартирали адювантна терапия след първите 30 дни след хирургия: дял на 10-годишна преживяемост – 67.4% срещу 82% при начало преди 30-и ден ( $p = 0.003$ ).<sup>54</sup>

**A**


- Препоръчва се решението за адювантна химиотерапия да се основава на вътрешен фенотип на тумора, определен чрез оценка на ER/PgR, HER2 и Ki-67-индекс или на геномно-базиран вътрешен подтип.
- Адювантна химиотерапия се препоръчва при пациенти с тройнонегативен, HER2-положителен и високорисков луминален HER2-негативен тип тумори.
- Препоръчва се добавяне на таксани за подобряване на ефективността на адювантната химиотерапия, независимо от възраст, нодален статус, големина и диференциация на тумора и рецепторна експресия, но за сметка на увеличена токсичност.
- Таксан-базирани режими, несъдържащи антрациклини (четири курса *docetaxel + cyclophosphamide*), се препоръчват като алтернатива на четири курса антрациклин-съдържаща химиотерапия при селектирани пациенти (с повишен риск за кардиотоксичност).

**А**

- При HER2-позитивни тумори, по-големи от 1 cm, се препоръчва 12-месечна адювантна терапия с *trastuzumab* (вкл. и с фиксирана доза 600 mg подкожно), комбиниран в началото с химиотерапия с таксан.
- Не се препоръчва адювантна химиотерапия при повечето луминален А тип тумори, с изключение на тези с най-висок риск (екстензивно нодално ангажиране).
- Препоръчва се решение за адювантна химиотерапия при пациенти с луминален HER2-негативен тип тумори да се основава на индивидуален риск, оценка на чувствителност към ендокринна терапия и предпочитания на пациента.
- При пациенти с луминален В HER2-положителен тип тумори се препоръчва адювантни химиотерапия, ендокринна терапия и *trastuzumab*.
- При пациенти с тройнонегативни тумори се препоръчва химиотерапия, с възможно изключване на тези със “специални хистологични подтипове” с нисък риск, като секреторен ювенилен, апокринен или аденоиднокистичен карциноми.
- Препоръчват се четири до осем курса с антрациклин- и/или таксан-базирани режими, с последователно приложение.
- Приложение на дозовоплътна химиотерапия (с подкрепа от G-CSF) се препоръчва най-вече при пациенти с високо пролиферативни тумори.
- Не се препоръчва приложение на високодозова химиотерапия с подкрепа от G-CSF.
- Не се препоръчва едновременно приложение на *trastuzumab* с антрациклини поради повишен риск от кардиотоксичност.
- Препоръчва се едновременно приложение на *trastuzumab* с таксани, вместо последователно, поради доказана по-добра ефективност.

**В**

- При пациенти с HER2-положителни (нелуминален тип) тумори с позитивни аксиларни лимфни възли и с хормон-рецептор негативна болест се препоръчва обсъждане за двойна хоризонтална HER2-блокада (добавяне на *pertuzumab* към *trastuzumab*), в обем до 18 цикъла.
- *Trastuzumab* може да се препоръчва и при HER2-позитивни T1b N0-тумори поради относително висок риск при тези пациенти.
- При пациенти с HER2-положителни тумори, които след неоадювантна системна терапия имат резидуална инвазивна болест в гърда или в аксила, се препоръчва обсъждане за адювантно приложение на *trastuzumab emtansine*, в обем от 14 цикъла.
- При пациенти с операбилен HER2-позитивен карцином на гърда в стадий I-III, завършили неоадювантна и адювантна химиотерапия плюс *trastuzumab* без данни за рецидив или метастази, се препоръчва обсъждане за едногодишна адювантна терапия с *neratinib* (240 mg дневно).

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Не се препоръчва адювантна системна терапия при HER2-позитивни T1a-тумори, с изключение на тези с наличие на метастази в аксиларни лимфни възли <math>\leq 2</math> mm (pN1mi).</li> <li>❑ Режимите FEC/CEF (FAC/CAF) не се препоръчват за адювантна химиотерапия поради по-лошо качество на живот и висока степен на постхимиотерапевтична аменорея.</li> <li>❑ Не се препоръчва едновременно приложение на химиотерапия и ендокринна терапия.</li> <li>❑ При трудности в решението за адювантна химиотерапия се препоръчва провеждане на тестове за генна експресия, като MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna и EndoPredict.</li> <li>❑ Профилактично приложение на бифосфонати може да се препоръча при жени с нисък естрогенен статус (с овариална супресия или постменопаузални).</li> <li>❑ При пациенти, подходящи за стандартна химиотерапия, се препоръчва провеждане на стандартен комбиниран режим.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ При пациенти с луминален <i>B</i> HER2-положителен тип тумори и наличие на противопоказания за химиотерапия или отказ на пациента се препоръчва приложение на ендокринна терапия плюс <i>trastuzumab</i>.</li> <li>❑ При пациенти с тройно негативен карцином се препоръчва започване на адювантна химиотерапия в рамките на първите 30 дни след хирургия.</li> <li>❑ При възрастни пациенти се препоръчва прилагане на оптимални дози химиотерапия, ако това е възможно.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Решението за провеждане на адювантна химиотерапия трябва да се основава задължително на очаквана полза, тежест на лечение и предпочитания на пациента.</li> <li>❑ Адювантно лечение трябва да се провежда, ако се очаква снижение на изчисления риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на свързани с лечението странични ефекти.</li> <li>❑ <i>Trastuzumab</i> в комбинация с химиотерапия при HER2-положителни тумори намалява наполовина риска от рецидив на болестта и подобрява общата преживяемост в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия.</li> <li>❑ <i>Trastuzumab</i> не трябва да се прилага едновременно с антрациклини, извън рамките на клинични проучвания.</li> <li>❑ <i>Trastuzumab</i> не трябва да се прилага при пациенти с ниска фракция на изтласкване на лява камера (ФИЛК &lt; 55%) и влошаваща се сърдечна функция по време на лечение.</li> </ul>



- Пациенти на лечение с *trastuzumab* трябва да бъдат периодично мониторирани чрез провеждане на ехокардиография или MUGA scan.
- Приложение на лъчелечение е безопасно по време на лечение с *trastuzumab*, ендокринна терапия и химиотерапия, несъдържаща антрациклини и таксани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: polychemotherapy for early breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-942
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29-40
3. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304: 10-15
4. Fisher B, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1485-1496
5. Martin M, et al. GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (iv FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (iv CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14: 833-842
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717
7. Henderson IC, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-983
8. Roché H, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671
9. Mamounas EP, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-3696
10. Mackey JR, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*, January 2013; 14 (1): 72-80
11. Francis P, et al. BIG 02-98 Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 121-133
12. Eiermann W, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3877-3884
13. Swain SM, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2053-2065
14. Jones SE, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-5387
15. Jones S, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial

9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177-1183
16. Martin M, et al. GEICAM 9805 Investigators. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 2200-2210
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379 (9814): 390-392
18. Rodenhuis S, et al. Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 7-16
19. Berry DA, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3214-3223
20. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al.: Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1845-1854
21. Petrelli F, Cabiddu M, Coiu A, et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151: 251-259
22. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-1439
23. Del Mastro L, de Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863-1872
24. Swain S, Tang G, Geyer C, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3197-3204
25. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1724-1733
26. Moebus VJ, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2874-2880
27. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Ten-year follow-up analysis of intense dose-dense adjuvant ETC (epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) confirms superior DFS and OS benefit in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients with 4 positive lymph nodes. SABCS 2012, Abstr. S3-04
28. Moebus VJ, von Minckwitz G, Jackisch C, et al. German Adjuvant Intergroup Node Positive (GAIN) study: a phase III trial to compare IDD-ETC versus EC-TX in patients with node-positive primary breast cancer – final efficacy analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl. 5s): Abstr. 1009
29. Shulman LN, et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4071-4076
30. Perez EA, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3366-3373
31. Smith I, et al. HERA study team. Two year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36
32. Slamon D, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283
33. Joensuu H, et al. FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820
34. Spielmann M, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6129-6134

35. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820
36. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685-5692
37. Schneider BP, O'Neill A, Shen F, et al. Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2198). *Br J Cancer* 2015; 113: 1651-1657
38. Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P, et al. Multicentric, randomized phase III trial of two different adjuvant chemotherapy regimens plus three versus twelve months of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (Short-HER Trial; NCT00629278). *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 453-456
39. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015; 26: 1333-1340
40. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741-748
41. Pivot X, Suter T, Nabholz JM, et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1660-1666
42. Earl HM, Cameron DA, Miles D, et al. The PERSEPHONE trial: Duration of Trastuzumab with Chemotherapy in women with HER-2 positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl; Abstr. TPS660)
43. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021-1028
44. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 367-377
45. Martin M, FA Holmes, B Ejlertsen, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9)
46. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1034-1042
47. von Minckwitz G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122-131
48. Tolaney SM, WT Barry, H Guo, et al. Seven-year follow-up of adjuvant paclitaxel and trastuzumab (APT trial) for node-negative, HER-2 positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: Suppl 511-511
49. von Minckwitz G, 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: 1796-1804
50. Matthew J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: Clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype – ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2342-2349
51. Ellis MJ, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (19): 1380-1388
52. Colleoni M, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1428-1436
53. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1814017
54. Morante Z, Ruiz R, De la Cruz KG, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer. SABCS 2018, Abstr. GS2-05

### 6.2.3. Цитотоксична и таргетна терапия при локален рецидив или метастатична болест

*Красимир Койнов*

**Локален рецидив.** Пациенти с рецидив на гърдна стена или в регионален лимфен басейн подлежат на рестадиране поради висок риск от съпътстващи далечни метастази. Изолирани локални рецидиви на карцином на гърда (КГ) трябва да се лекуват радикално. Препоръчва се пълна ексцизия на рецидивиралия тумор, когато е възможно и при минимален риск от усложнения. Пациенти с предшестваща органосъхраняваща операция подлежат на мастектомия. При липса на предхождащо лъчелечение се препоръчва провеждане на пълнен обем облъчване на гърдната стена и регионален лимфен басейн. При пациенти с предхождащо лъчелечение може да се обсъди повторно облъчване на определени места на гърдна стена, съобразено с времето от предходно облъчване, степен на късни лъчеви реакции и риск от развитие на нов локален рецидив. Неоперабилни болни могат да проведат радикално лъчелечение на гърдна стена и регионален лимфен басейн. При тях обаче се предпочита системна лекарствена терапия с цел намаляване размера на локалния рецидив и извършване на последваща оперативна интервенция.

В допълнение към локалното лечение (хирургично и/или лъчелечение), при липса на далечни метастази трябва да се обсъжда приложение на системна терапия (химио-

ендокринна и/или анти-HER2 терапия). Химиотерапията след първичен локален или регионален рецидив подобрява далечните резултати при пациенти с ER-негативна болест<sup>1</sup>, а ендокринната терапията – при пациенти с ER-позитивна болест. При пациенти, неподходящи за локално лечение с цел излекуване, системната лекарствена терапия остава основен лечебен подход. Изборът на лекарствено лечение се определя от туморна биология, предхождащи терапии, продължителност на интервал без болест, коморбидност и предпочитания на пациента.

**Метастатична болест.** Лечението на метастатичния КГ (мКГ) е комплексно и участието на мултидисциплинарен лекарски екип (включващ хирург, лъчетерапевт, медицински онколог, патолог, образен специалист и др.) при определяне на терапевтичното поведение е решаващо. След поставяне на диагноза на пациентите трябва да се предлага персонална психосоциална подкрепа и адекватно поддържащо лечение, като рутинна част от лечебния процес. Метастатичният КГ е нелечима болест и основна цел на лечението е палиация с поддържане на добро качество на живот и възможно удължаване на преживяемостта. Затова реалните цели на лечението трябва да се обсъждат с пациента и неговите близки, а самият пациент от самото начало трябва да участва активно в процеса на вземане на всички решения. Системното лечение за мКГ включва ендокринна терапия, химиотерапия, модифициращи костната система медикаменти (бифосфонати и *denosumab*) и биологични агенти, като *trastuzumab*, *pertuzumab* и *lapatinib*. Изборът на лечение трябва да се определи въз основа на фактори, показани на Табл. 1:

Таблица 1. Фактори, свързани с болестта и пациента, при метастатичен карцином на гърда.<sup>2</sup>

Фактори, свързани с болестта	Фактори, свързани с пациента
Интервал без болест	Предпочитания на пациента
Предходни лечения и токсичности	Биологична възраст
Биологични фактори (хормонални рецептори, HER2)	Менопаузален статус
Туморен обем (брой и локализация на метастази)	Коморбидност и пърформанс статус
Нужда от бърз контрол на болестта или симптомите	Социалноикономически и психологически фактори
	Достъпни терапии в страната

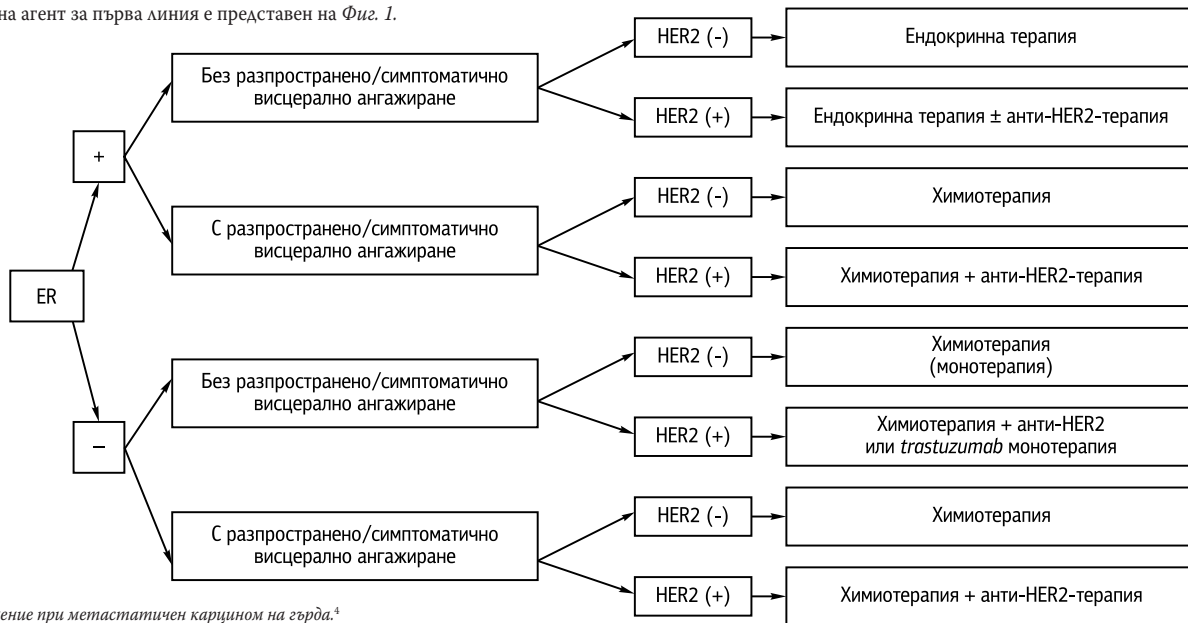
При повечето пациенти с последователно приложение на цитостатици, като монотерапия, се постига обща преживяемост (ОП), сравнима с тази на комбинирана химиотерапия.<sup>2,3</sup> Въз основа на тези данни последователно прилагана монотерапия се препоръчва като предпочитан метод на лечение на мКГ.<sup>2</sup> Комбинирана химиотерапия трябва да се прилага при пациенти с бърза клинична прогресия, животозастрашаващи висцерални метастази или при необходимост от бърз симптоматичен и/или болестен контрол. Продължителността на курсовете и техният брой се определят отделно за всеки пациент. Химио- и ендокринна терапия не трябва да се прилагат едновременно. Стандартните агенти/режими са представени на Табл. 2.

Таблица 2. Стандартни химиотерапевтични режими за първа линия химиотерапия.<sup>4</sup>

<p><b>Антрациклин-съдържащи</b>  <i>Epirubicin</i> монотерапия (седмично или през 3 седмици)  <i>Epirubicin/cyclophosphamide</i>  <i>Liposomal doxorubicin ± cyclophosphamide</i>  <i>Fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide</i></p>
<p><b>Таксан-съдържащи</b>  <i>Paclitaxel</i> монотерапия седмично  <i>Docetaxel</i> монотерапия седмично или през 3 седмици  <i>Abraxane (nab-paclitaxel)</i>  <i>Anthracycline (doxorubicin или epirubicin)/taxane (paclitaxel или docetaxel)</i>  <i>Docetaxel/capecitabine</i>  <i>Paclitaxel/gemcitabine</i>  <i>Paclitaxel/vinorelbine</i>  <i>Paclitaxel/carboplatin</i></p>
<p><b>Нови цитостатици</b>  <i>Eribulin</i>  <i>Ixabepilone</i> (неодобрен от ЕМА)</p>
<p><b>Антрациклин-несъдържащи</b>  <i>Cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil</i> (CMF)</p>
<p><b>Платина-съдържащи комбинации</b> (напр. <i>cisplatinum + 5-fluorouracil; carboplatin + gemcitabine</i>)  <i>Capecitabine</i>  <i>Vinorelbine</i>  <i>Capecitabine/vinorelbine</i>  <i>Vinorelbine ± gemcitabine</i>                      Перорален <i>cyclophosphamide</i> със или без <i>methotrexate</i> (метрономна химиотерапия)</p>



Алгоритъмът за избор на агент за първа линия е представен на Фиг. 1.



Фигура 1. Първа линия лечение при метастатичен карцином на гърда.<sup>4</sup>

При липса на противопоказания и със съгласие на пациента за първа линия лечение на пациенти с HER2-негативен мКГ се прилагат антрациклин- или таксан-базирани режими, за предпочитане – като монотерапия. Те са показани при пациенти, които не са получавали тези режими като (нео)адювантна терапия и са подходящи за това лечение. Съществуват и други ефективни възможности, като *capecitabine* и *vinorelbine*, особено когато избягването на алоpecia е приоритет за пациента.<sup>2</sup> При пациенти, не получаващи таксани, с антрациклин-резистентен мКГ или с максимална кумулативна доза или токсичност (кардиологична) и подходящи за по-нататъшна химиотерапия, средство за избор на лечение е таксан-базиранията терапия, за предпочитане – като монотерапия. Другите възможности включват *capecitabine* и *vinorelbine*. При пациенти, претретиран с антрациклини и таксани (адювантно или за мКГ) и неподлежащи на комбинирана химиотерапия, средство за избор на лечение са *capecitabine*, *vinorelbine* или *eribulin*, приложени самостоятелно. Допълнителен избор включва *gemcitabine*, платинови препарати, таксани и липозомален *doxorubicin* (LD).<sup>2</sup> Терапевтичният избор трябва да се определя индивидуално за всеки пациент според различните профили на токсичност, предходни терапии, предпочитания на пациента и наличности в страната. Ако таксани са били включвани в адювантната химиотерапия, те могат отново да се приложат за първа линия на лечение, особено ако е налице поне една година преживяемост без болест (ПББ). Продължителността на всеки режим и брой курсове се определя индивидуално за всеки пациент.<sup>2, 5</sup> Обикновено всеки режим (с изключение на антрациклини) се прилага до прогресия на болестта или неприемлива токсичност. Продължаване на химиотерапия след трета линия е оправдана при пациенти в добър пърформанс статус (PS) и добър отговор към предходно лечение.

С *bevacizumab* в комбинация с химиотерапия, като 1-ва и 2-ра линия на лечение за мКГ, се постига само умерен ефект по отношение на ПБП и липса на ефект за ОП. Липсата на предиктивни фактори за ефективност на *bevacizumab* затруднява препоръката за приложението му, затова трябва да се прилага само при селектирани пациенти с мКГ и не се препоръчва след 1-ва/2-ра линия на лечение.<sup>2</sup> TURANDOT е фаза III рандомизирано клинично проучване, сравняващо две одобрени *bevacizumab*-съдържащи комбинации (*bevacizumab* + *capecitabine* срещу *bevacizumab* + *paclitaxel*) за 1-ва линия лечение при пациенти с HER2-негативен мКГ<sup>6</sup>; получените резултати демонстрират предимство за комбинацията *bevacizumab* + *paclitaxel* по отношение на ПБП и ОП.

**HER2-позитивен мКГ.** Най-голям напредък в лечението на мКГ е постигнат при HER2-позитивен подтип чрез въвеждане на нови анти-HER2 терапии, като *pertuzumab* и *T-DM1* (*trastuzumab emtansine*).<sup>6-1</sup> Резултати от фаза III рандомизирано клинично проучване CLEOPATRA<sup>7</sup> показват, че добавянето на *pertuzumab* към комбинацията *docetaxel* + *trastuzumab* подобрява обективния отговор, преживяемост без прогресия (ПБП) и удължава сигнификантно ОП. Пълни и частични ремисии се установяват при 275 пациенти в рамото с *pertuzumab* със средна продължителност на отговора 20.2 месеца и при 233 пациента в контролното рамо със средна продължителност 12.5 месеца; ПБП е съответно 18.7 за рамото с *pertuzumab* срещу 12.4 месеца за контролното рамо. При среден период на наблюдение от 49.5 месеца се установява значимо удължаване на средната ОП с 15.7 месеца за рамото с *pertuzumab* до 56.5 месеца срещу 40.8 месеца за контролното рамо. Добавянето на *pertuzumab* не увеличава кардиотоксичността и не влошава качеството на живот. EMILIA<sup>8</sup> е фаза III рандомизирано отворено клинично проучване, изследващо ефективност и поносимост на *trastuzumab emtansine* (*T-DM1*)

срещу *lapatinib* плюс *capecitabine* при пациенти с HER2-позитивен мКГ, предварително третиран с *trastuzumab* и таксани. *Trastuzumab emtansine (T-DM1)* е конюгат антитяло, включващ анти-HER2 противотуморните качества на *trastuzumab* и цитотоксичната активност на микротубуления инхибитор *emtansine (DM1)*. В проучването са включени 991 пациентки; средната ПБП е 9.6 месеца за *T-DM1* срещу 6.4 месеца за *lapatinib* плюс *capecitabine* (HR 0.65;  $p < 0.001$ ), а средната ОП е съотв. 30.9 срещу 25.1 месеца (HR 0.68;  $p < 0.001$ ). Честотата на обективен отговор е по-висока при пациенти, лекувани с *T-DM1* – 43.6%, срещу 30.8% ( $p < 0.001$ ). Честотата на странични явления *степен 3 и 4* е по-висока при лечение с *lapatinib* плюс *capecitabine* (57% срещу 41%); по-висока честота на тромбоцитопения и повишени стойности на серумна аминотрансфераза е установена с *T-DM1*, докато с *lapatinib* плюс *capecitabine* е регистрирана по-висока честота на диария, гадене, повръщане и палмарно-плантарна еритродизестезия. Изводите от това проучвания са, че *T-DM1* сигнификантно удължава ПБП и ОП на фона на по-ниска токсичност спрямо *lapatinib* плюс *capecitabine* при пациенти с HER2-позитивен мКГ, предварително третиран с *trastuzumab* и таксани.

Анти-HER2 терапията трябва да се прилага рано (като 1-ва линия лечение) при всички пациенти с HER2-позитивен тумор, които нямат противопоказания за това лечение. Комбинирането на ендокринна терапия с анти-HER2 агенти (*trastuzumab* или *lapatinib*) при пациенти с ER-позитивна/HER2-позитивна болест осигурява полза за ПБП (т.е. време без химиотерапия), но не показва подобряване на ОП, въпреки че все още липсват дълготрайни данни от проведени проучвания.<sup>12</sup> За това тази комбинация засега се препоръчва при високо селектирани пациенти: с противопоказания за химиотерапия или отказващи химиотерапия, с дълъг интервал без болест (ИББ), с минимален туморен товар по отношение на висцерално ангажиране и/или със силна

ER/PgR-експресия. Провеждат се клинични проучвания, директно сравняващи химиотерапия плюс анти-HER2-терапия спрямо ендокринна терапия плюс анти-HER2-терапия (Detect V/CHEVENDO, SYSUCC-002 и PERNETTA), чиито резултати ще дадат по-добра представа за възможностите на тези два лекарствени метода. Комбинацията от ендокринна терапия плюс анти-HER2-терапия е особено полезна като поддържаща стратегия при пациенти с ER-позитивен/HER2-позитивен мКГ след начална химиотерапия плюс анти-HER2-терапия. Въпреки че липсват рандомизирани проучвания, все пак клиничният опит и ниската токсичност (особено при приложение на *trastuzumab*) правят това лечение разумна опция за отлагане на прогресията на болестта и последващата нужда от химиотерапия.

На пациенти, прогресиращи след анти-HER2 терапия, комбинирана с цитостатичен или ендокринен агент, трябва да се предлага допълнителна анти-HER2-терапия с последващо лечение, тъй като е от полза подтискането на HER2-сигналиния път. Въпросът за продължителността на анти-HER2-терапията при метастатична болест е от особено значение както по отношение на потенциални ползи, така и във връзка със значителните разходи, свързани с тези агенти. Съществуват достатъчно данни<sup>13,14</sup>, които препоръчват продължаване на лечение с *trastuzumab* след прогресия, но не е известна оптималната му продължителност и колко линии след прогресия трябва да се прилага. Данните за приложение на другите анти-HER2-агенти след прогресия са твърде оскъдни. Липсват данни за приложение на двойна блокада след прогресия.

Двойна хоризонтална блокада с *trastuzumab* и *pertuzumab* в комбинация с химиотерапия като първа линия осигурява значими ползи по отношение на ОП и ПБП.<sup>7</sup> Счита се, че тази комбинация е стандарт за пациенти без предходно лечение с *trastuzumab* в

(нео)адювантен аспект и е важна лечебна опция за пациенти, третирани с *trastuzumab*. Разликата в нивото на препоръчителност се дължи на факта, че малък брой пациенти (само 88), третирани предварително с *trastuzumab*, са били включени в проучване CLEOPATRA. В допълнение, в проучването MARIANNE<sup>10</sup> двойната блокада не превъзхожда химиотерапия и *trastuzumab*, въпреки че се прилага различна комбинация от агенти – *T-DM1* и *pertuzumab*; причините за липса на ефект не са известни и може да се дължат на различните пациентски популации, включени в двете проучвания (30% от пациентите в MARIANNE са предварително третирани с *trastuzumab*), избор на агенти с наличие или липса на синергични ефекти, липса на стандартни химиотерапевтични агенти (*DM1* е и цитотоксичен агент, който не се използва самостоятелно) или други фактори.<sup>2</sup> Проучване PHEREXA<sup>11</sup> има за цел да оцени ролята на двойната блокада с *trastuzumab* + *pertuzumab*, добавена към *capecitabine*, при пациенти, предварително третирани с таксани и *trastuzumab* за метастатична болест; резултатите показват статистически незначими ползи от 2 месеца за ПБП и 8 месеца за ОП.

Съществуват много въпроси без отговор при лечение на HER2-позитивен мКГ. Липсват данни за роля на двойна блокада при пациенти, прогресирали по време или в рамките на 12 месеца от адювантен *trastuzumab*, поради изключване на тези болни от клинични проучвания. Не са известни най-добрите терапевтични възможности при пациенти, прогресирали след лечение с химиотерапия + *trastuzumab* + *pertuzumab* като неоадювантна химиотерапия. Липсват сравнителни данни за *trastuzumab* + *pertuzumab* + химиотерапия спрямо *T-DM1*, като първа или последващи линии на лечение. Не се знае най-добрата терапевтична опция след прогресия на двойната блокада с *trastuzumab* + *pertuzumab*, особено за ефективността на *T-DM1* в тези случаи.

Двойна вертикална блокада с *trastuzumab* и *lapatinib* (без химиотерапия) е добра лечебна възможност при някои пациенти, прогресирали на химиотерапия + *trastuzumab*, но липсват данни за използването ѝ след прогресия на *pertuzumab* или *T-DM1*.

Решението за терапевтично поведение трябва да се взема не само въз основа на ефективност, но и въз основа на токсичен профил и предпочитания на пациента. За първава линия лечение, когато *trastuzumab* се прилага като самостоятелна анти-HER2-терапия, предпочитани цитостатици са *vinorelbine* или таксани. В проучвания TRAVIOTA и HERNATA самостоятелно приложение на *vinorelbine* в комбинация с *trastuzumab* показва по-добра или равна ефикасност срещу *paclitaxel* или *docetaxel*, но с по-добра поносимост.<sup>15,16</sup> За следващи линии на лечение *trastuzumab* може да се прилага с почти всички цитостатични агенти, включващи *vinorelbine* (ако не е прилаган за първа линия), таксани (ако не са прилагани за първа линия), *capecitabine*, *eribulin*, липозомален антрациклин (LD), платинови деривати, *gemcitabine* или метрономна химиотерапия (ниска доза, орално, *cyclophosphamide* и *methotrexate*). Когато се прилага двойна хоризонтална блокада с *trastuzumab* + *pertuzumab*, може да се комбинира с *docetaxel*<sup>7</sup>, седмичен *paclitaxel*<sup>17</sup>, *vinorelbine*<sup>18</sup> и *nab-paclitaxel*<sup>19</sup>. Клиничното проучване VELVET изследва ефикасност и безопасност на комбинацията *trastuzumab* + *pertuzumab* + *vinorelbine*, приложена като първа линия при пациенти с HER2-позитивен мКГ<sup>20</sup>; получена е честота на обективен отговор от 74.2% (13.5% пълни ремисии и 60.7% частични ремисии), средна продължителност на отговора – 13.3 месеца (от 2.1 до 29.5) и средна ПБП – 14.3 месеца (11.2-17.5). Тези резултати показват, че комбинацията е ефективна за 1-ва линия и добавянето на *pertuzumab* не води до значими промени в

профила на токсичност на *trastuzumab* + *vinorelbine*. Следователно комбинацията *trastuzumab* + *pertuzumab* + *vinorelbine* е ефективна и добре поносима алтернатива на *trastuzumab* и *docetaxel* за първа линия терапия на пациенти с HER-2 положителен мКГ. PERUSE е друго фаза IIIB клинично проучване, включващо 1 436 пациенти с локално авансирал или метастазирал HER2-позитивен КГ, получаващи първа линия терапия с *trastuzumab* + *pertuzumab* в комбинация с *paclitaxel* или *nab-paclitaxel*<sup>21</sup>; съобщени са предварителни резултати по отношение на профил на безопасност, които показват, че таксаните са подходящи и добре поносими партньори на двойната таргетна блокада.

За претретирани пациенти с мКГ е необходимо наличието на терапии, които да доведат до подобряване на преживяемостта. *Eribulin mesilate* е нетаксанов микротубулен инхибитор с нов механизъм на действие. Във фаза III рандомизирано, отворено клинично проучване EMBRACE са изследвани ефективност и поносимост на *eribulin mesilate* спрямо лечение по избор на изследователя при 762 жени с локално авансирал или метастазирал КГ, провели няколко линии на лечение, включващи задължително антрациклини и таксани; ОП е сигнификантно по-добра при пациенти, лекувани с *eribulin mesilate*, спрямо тези, третирани с друга терапия.<sup>22</sup> Най-чести странични явления в двете групи са астения или умора (54% за *eribulin mesilate* срещу 40% за другата група) и неутропения (съотв. 52% срещу 30%). Периферна невропатия е най-честа причина за преустановяване на лечение с *eribulin mesilate* (5%). Резултатите доказват ефективност на *eribulin mesilate* при тежко претритирани пациенти с мКГ по отношение на ОП.

При пациенти с мКГ, претретирани с антрациклини и таксани, е изследвана

ефективността на комбинацията *vinorelbine* + *gemcitabine* спрямо *capecitabine*<sup>23</sup>; резултатите не показват превъзходство на комбинацията спрямо монотерапия, съотв. с честота на обективен отговор 28.4% срещу 24.3%, средна ПБП – 5.4 срещу 5.2 месеца и средна ОП – 20.4 срещу 22.4 месеца. При пациенти с комбинация *vinorelbine* + *gemcitabine* е регистрирана по-висока честота на неутропения и умора, а за *capecitabine* – синдром *ръка-крак*.

Публикувани са резултати от няколко клинични проучвания, които утвърждават перорална таргетна терапия като част от лекарствено лечение на мКГ. Клиничното проучване ALTERNATIVE изследва ефикасност и безопасност на двойна HER2-блокада плюс ароматазен инхибитор (АИ) при 355 постменопаузални жени с HER2-позитивен/хормончувствителен мКГ, които са получили предходна ендокринна терапия и предходна нео(адювантна)/1-ва линия *trastuzumab* плюс химиотерапия<sup>24</sup>; анализът на резултатите показва значима полза за ПБП при комбинацията *lapatinib* + *trastuzumab* + АИ срещу *trastuzumab* + АИ (11 срещу 5.7 месеца; HR, 0.62; 95% CI, 0.45 -0.88;  $p = 0.0064$ ). Следователно комбинацията *lapatinib* + *trastuzumab* + АИ представлява ефективно, безопасно, спестяващо химиотерапия, алтернативно лечение за тази популация пациенти с мКГ.

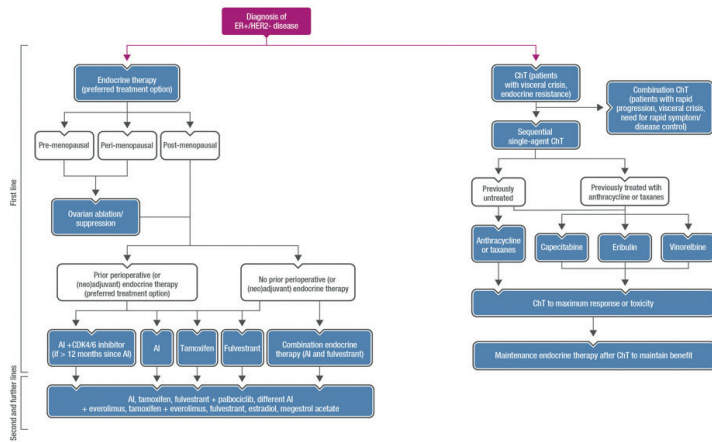
Комбинация на mTOR-инхибитора *everolimus* с ароматазния инхибитор *exemestane* е изследвана във фаза III рандомизирано клинично проучване BOLERO-2 (патологичното активиране на mTOR-сигналния път е свързано с резистентност към ендокринна терапия); оценява се ПБП след добавяне на *everolimus* към *exemestane* при постменопаузални жени с метастатичен хормоночувствителен КГ<sup>25</sup>; междинният

анализ показва, че средната ПБП е 6.9 месеца за пациенти, провели лечение с комбинация *everolimus* и *exemestane*, спрямо 2.8 месеца за пациенти на плацебо и *exemestane* (HR 0.43;  $p < 0.001$ ); според централна оценка тези показатели са съотв. 10.6 срещу 4.1 месеца (HR 0.36;  $p < 0.001$ ). В групата с комбинация от *everolimus* и *exemestane* са регистрирани по-голям брой странични явления от *степен 3* и *4*.

Най-голям напредък в лечението на луминален мКГ през последните години е въвеждането на нов клас агенти – CD4/6-инхибитори в комбинация с ендокринна терапия. Първоначална оценка на CD4/6-инхибитора *palbociclib* в комбинация с АИ като първа линия терапия е извършена във фаза II рандомизирано клинично проучване PALOMA 1<sup>26</sup>; резултатите показват значима 10-месечна полза за ПБП, съчетана с благоприятен профил на токсичност (главно неутропения); тези резултати са потвърдени с данни от фаза III клинично проучване PALOMA 2. Препаратът е проучен след първа линия ендокринна терапия в комбинация с *fulvestrant* и във фаза III клинично проучване PALOMA 3<sup>27</sup>; постигнато е сигнификантно удължаване на ПБП с 5 месеца и по-добро качество на живот в рамото с *palbociclib*<sup>28</sup>.

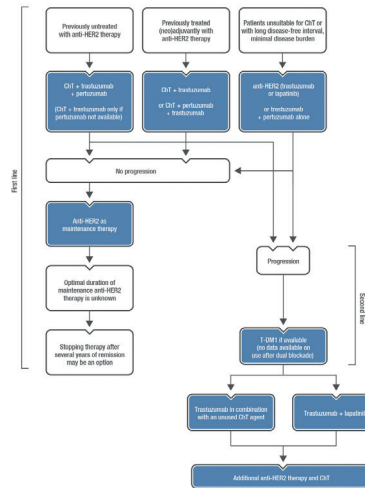
OlympriAD е фаза III рандомизирано контролирано проучване за PARP-инхибитора *olaparib* при пациенти с HER2-негативен мКГ, носители на герминативна *BRCA*-

мутация<sup>29</sup>; болните, получили до две линии предходно лечение, са рандомизирани на *olaparib* или монотерапия по избор на изследователя (*capecitabine*, *eribulin* или *vinorelbine*). Основна цел на проучването е ПБП и тя е постигната със значимото ѝ удължаване с 2.8 месеца (7.0 срещу 4.2 месеца, HR 0.58). По отношение на средна ОП резултатите са напълно сравними: 19.3 срещу 19.6 месеца. Друго подобно проучване е EMBRACA – отворено фаза III рандомизирано клинично проучване, сравняващо ефикасност и безопасност на *talazoparib* със стандартна монокимиотерапия по избор на изследователя (*capecitabine*, *eribulin*, *gemcitabine* или *vinorelbine*) при пациенти с мКГ и герминативна *BRCA1/2*-мутация<sup>30</sup>; средната ПБП е 8.6 месеца за рамото с *talazoparib* срещу 5.6 месеца за стандартната монокимиотерапия, като разликата е статистически значима. Честотата на обективен отговор е съотв. 62.6% срещу 27.1% в полза на рамото с *talazoparib*, като са установени 12 пълни ремисии, всички в рамото с *talazoparib*. Съществена разлика е установена и по отношение на време до клинично влошаване – 24.3 месеца за пациентите на *talazoparib* срещу 6.3 месеца за тези на монокимиотерапия. Клинични ползи за *talazoparib* се демонстрират във всички подгрупи пациенти, независимо от рецепторен подвид, брой предходни линии химиотерапия, *BRCA*-мутационен тип и метастази в централна нервна система.



ABC, advanced breast cancer; AI, aromatase inhibitor; CT, chemotherapy; ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2

Фигура 3. Лечение на пациенти с напреднал ER-позитивен, HER2-негативен карцином на гърда.



Note: Include in clinical trials when available

ABC, advanced breast cancer; CT, chemotherapy; ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; T-DM1, Trastuzumab-deruximab

Фигура 4. Лечение на пациенти с напреднал ER-негативен, HER2-позитивен карцином на гърда.

**A**


- При липса на противопоказания и със съгласие на пациента за първа линия лечение на метастатичен HER2-негативен карцином на гърда се препоръчват антрациклин- или таксан-базирани режими (за предпочитане като монотерапия), ако тези режими не са използвани като (нео)адювантна терапия и са подходящи за това лечение.
- При пациенти, не получаващи таксани, с антрациклин-резистентен тумор или с максимална кумулативна доза или токсичност (кардиологична), подходящи за по-нататъшна химиотерапия, се препоръчва таксан-базирана терапия (за предпочитане като монотерапия).
- Химиотерапия с *capecitabine* и *vinorelbine* се препоръчват като алтернативни възможности, особено при пациенти, нежелаещи алоpecia.
- Първа линия химиотерапия с таксани се препоръчват и при пациенти, получили това лечение в адювантен аспект, при условие, че е налице поне една година преживяемост без болест.
- *Bevacizumab* се препоръчва за първа линия лечение при селектирани пациенти и не се препоръчва след първа/втора линия.
- Препоръчва се всеки режим на химиотерапия (с изключение на антрациклини) да продължи до прогресия на болестта или до прояви на неприемлива токсичност.
- При пациенти с HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда, които нямат противопоказания, се препоръчва ранно приложение на анти-HER2-терапия (като първа линия), комбинирана с химио- или с ендокринна терапия.
- За стандартна първа линия лечение при пациенти с HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда, третирани [(нео)адювантна] или нетретирани с *trastuzumab*, се препоръчва комбинация от таксан (*docetaxel* или *paclitaxel*) + *trastuzumab* + *pertuzumab*.
- Не се препоръчва прилагане на комбинация от химиотерапия + *trastuzumab* + *pertuzumab* след прогресия на болестта.
- За първа линия лечение при пациенти с HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда, третирани (адювантно с интервал без болест > 1 година) или нетретирани с *trastuzumab*, се препоръчва комбинация от химиотерапия с *trastuzumab* пред комбинация от химиотерапия с *lapatinib*.
- При пациенти с HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда се препоръчва обсъждане на първа линия с *trastuzumab/emtansine* (T-DM1).
- След първа линия *trastuzumab*-базирана терапия се препоръчва прилагане на *trastuzumab/emtansine* (T-DM1).



**В**

- При неоперабилен локален рецидив на карцином на гърда се препоръчва системна лекарствена терапия с цел намаляване на размера и възможност за последваща хирургия.
- Последователно приложение на монокимиотерапия се препоръчва при пациенти с метастатичен карцином на гърда, при които не се отчита бърза клинична прогресия на болестта, липсват животозастрашаващи висцерални метастази или необходимост от бърз контрол на симптоми и/или болест.
- Комбинирана химиотерапия се препоръчва при пациенти с бърза клинична прогресия, животозастрашаващи висцерални метастази или необходимост от бърз симптоматичен и/или болестен контрол.
- Таксан-съдържащи режими се препоръчват като стандарт за първа линия при рецидивирал или метастатичен карцином на гърда, прогресирал след адювантна антрациклин-базирана химиотерапия, несъдържаща таксан.
- При HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда, когато не се прилага *pertuzumab*, се препоръчва първа линия системна терапия с комбинация от *trastuzumab* и таксан или *vinorelbine*.
- При HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда, прогресирал след лечение с *trastuzumab*, се препоръчват следните избори: (i) втора линия с *trastuzumab emtansine (T-DM1)*; (ii) продължаване на *trastuzumab* в комбинация с различни химиотерапевтични режими; (iii) комбиниране на *trastuzumab* с *lapatinib*; (iv) втора линия с *lapatinib*, комбиниран с *capecitabine*; (v) втора линия с *lapatinib*, комбиниран с *letrozole* (при хормон-рецептор-позитивни тумори).
- При постменопаузални жени с метастазирал хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен карцином на гърда като първа линия терапия се препоръчва CDK4/6-инхибитор (*palbociclib*, *ribociclib*, *abemaciclib*) в комбинация с ароматазен инхибитор (*letrozole*).
- При постменопаузални или пременопаузални (приемащи овариална супресия с LHRH-агонист) жени с хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен тумор, прогресирал след ендокринна терапия, се препоръчва CDK4/6-инхибитор в комбинация с *fulvestrant*.
- При постменопаузални жени с хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен тумор, прогресирал след първа линия с нестероидни ароматазни инхибитори, се препоръчва втора линия с *exemestane*, комбиниран с *everolimus*.

<p><b>В</b></p>	<p>При метастатичен карцином на гърда, прогресирал след две или повече линии системна терапия (включително с антрациклини и таксани), се препоръчва монохимиотерапия с <i>eribulin</i>, <i>vinorelbine</i>, <i>gemcitabine</i>, <i>capecitabine</i>.</p> <p>Не се препоръчва едновременно приложение на химиотерапия и хормонотерапия поради липса на ползи по отношение на обща преживяемост.</p> <p>При пациенти с метастатичен HER2-негативен карцином на гърда, позитивни за герминативни <i>BRCA1/2</i>-мутации, се препоръчва обсъждане за лечение с PARP-инхибитор (<i>olaparib</i>).</p>
<p><b>С</b></p>	<p>При пациенти с метастатичен хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен тумор, след проведена химиотерапия се препоръчва поддържаща ендокринна терапия.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Лечение на метастатичен карцином на гърда задължително се провежда от мултидисциплинарен лекарски екип, включващ медицински онколог, хирург, лъчетерапевт, патолог, образен специалист и др.</li> <li>■ След провеждане на всички необходими изследвания и потвърждаване на метастатична болест е необходимо да се определят реални цели на предстоящото лечение, които да се обсъдят задължително с болния и неговите близки (ако болният е съгласен).</li> <li>■ Изборът на лечение трябва да се определя въз основа на туморна биология и туморен обем, предхождащи терапии и отчетен лечебен ефект, предпочитания на пациента, общо състояние и коморбидност, социалноикономически и психологически фактори, достъпност до видовете лечения в страната.</li> <li>■ Всеки пациент с метастатичен карцином на гърда трябва да има достъп до оптимална противотуморна терапия и адекватни поддържащи грижи.</li> <li>■ На пациенти с метастатичен карцином на гърда трябва се предложи персонална психосоциална подкрепа и адекватно поддържащо лечение като рутинна част от лечебния процес.</li> </ul>
---	--



- С оглед покачващите се разходи за лечение на пациенти с метастатичен карцином на гърдата изборът на лечение трябва да бъде добре балансиран, като водещи фактори трябва винаги да са благополучие на пациента, продължителност и качество на живот.
- Последователно приложение на монокимioterapia се препоръчва при пациенти с метастатичен карцином на гърда, при които не се отчита бърза клинична прогресия на болестта, липсват животозастрашаващи висцерални метастази или необходимост от бърз контрол на симптоми и/или болест.
- На отделни болни с олигометастатична болест може да се приложи агресивен мултидисциплинарен подход, включващ локорегионално лечение.
- Поради ограничен брой стандартни избори за лечение на метастатичен карцином на гърда трябва приоритетно да се обсъжда включване на пациентите в добре структурирани, независими, проспективни, рандомизирани проучвания.
- При метастазирала болест се препоръчва повторна биопсия за изследване на хормонален и HER2-рецепторен статус.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aebi S, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). SABCs 2012, Abstr. S3-2
2. Cardoso F, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28: 16-33
3. Cardoso F, et al. On behalf of the ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1174-1181
4. Cardoso F, N.Harbeck, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): 11-19
5. Gennari A, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2144-2142
6. Zielinski C, Láng I, Inbar M. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (9): 1230-1239
7. Swain S, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and Docetaxel in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA study). *N Engl J Med* 2015; 372: 724-734
8. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-1791
9. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 1: 689-699

10. Ellis P, Barrios C, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) 6 pertuzumab (P) vs trastuzumab, taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): Abstr. 507
11. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, et al. PHEREXA: a phase III study of trastuzumab (H), capecitabine (X) 6 pertuzumab (P) for patients (pts) who progressed during/after one line of H-based therapy in the HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) setting. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15\_Suppl): Abstr. 504
12. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEMstudy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-5537
13. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/ breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999-2006
14. Rayson D, Lutes S, Walsh G, et al. Trastuzumab beyond progression for HER2 positive metastatic breast cancer: progression-free survival on firstline therapy predicts overall survival impact. *Breast J* 2014; 20: 408-413
15. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 264-271
16. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965-972
17. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158: 91-97
18. Andersson M, Lopez-Vega JM, Petit T, et al. The co-administration of pertuzumab (P) and trastuzumab (T) as a single infusion, followed by vinorelbine (V), in first-line (1L) treatment of HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): VELVET study interim analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15\_Suppl): 586
19. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 345-356
20. Perez EA, JM López-Vega, T Petit, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 126
21. Miles D, Puglisi F, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety results from PERUSE, a study of 1436 patients treated with first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. ECC 2015; Poster #1816
22. Cortes J, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet* 2011; 377 (9769): 914-923
23. Pallis AG, I Boukovinas, A Ardanavis, et al. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1164-1169
24. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) Blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2017; doi: 10.1200/JCO.2017.74.7824
25. Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2012; 8 (6): 651-657

26. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25-35
27. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 209-219
28. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1047-1054
29. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377 (6): 523-533
30. Turner NC, et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). ASCO 2017
31. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. *Cancer Res* 2015; 75 (9 Suppl): S3-01

### 6.3. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ПРИ ТРОЙНО НЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ

*Ася Консулова, Красимир Койнов, Галина Куртева*

Тройно негативният карцином на гърда (ТНКГ) съставлява около 11-20% от случаите с КГ<sup>1-3</sup> и се характеризира с липса на имунохистохимична (ИХХ) експресия на ER-, PgR- и HER2-рецептор. Развива се по-често при млади жени и е с агресивно развитие, по-кратка преживяемост без болест (ПББ) след начално лечение, висока честота на висцерални и централномозъчни метастази и преживяемост около три години от развитие на метастатичен стадий.<sup>4,5</sup> По правило ТНКГ не е еднозначен термин с базалоиден КГ, при който е налице експресия на миоепителни цитокератини (СК) – СК5/6 и СК17, значително по-лоша прогноза и кратка ПББ и ОП.<sup>6</sup> Счита се, че лошата прогноза при ТНКГ се дължи на тази подгрупа базалоиден КГ.<sup>2</sup> Съществува връзка между ИХХ-дефинирания тумор и молекулярно-биологичния базалоиден подтип – приблизително 80% от ТНКГ при ИХХ-изследване имат базалоиден молекулярен профил<sup>7,8</sup>, а около 80% от базалоидните карциноми са ТНКГ<sup>9</sup>. Около 5-10% от новодиагностицираните КГ са свързани с носителство на патологични *BRCA1/2*-мутации, като над три четвърти от туморите с мутации в *BRCA1* имат базалоиден молекулярногенетичен профил и много по-малък брой при мутации в *BRCA2*.<sup>10</sup> До 30% от КГ, диагностициран по време на бременност, е базалоиден ТНКГ.<sup>11</sup> Хистологичната характеристика в 90% от пациентите е предимно инвазивен дуктален карцином с висок пролиферативен индекс (Ki-67) и висока степен на дедиференциация (грейд, G).<sup>12</sup> В настоящия обзор се разглежда поведението при ТНКГ с дуктална хистология и не се обсъждат други редки хистологични варианти като сарком, аденоидокситичен, невроендокринен, апокринен, муцинозен, метапластичен или сквамозен КГ, които по своята ИХХ-характеристика също могат да

са тройнонегативни, но морфологичната им характеристика определя различно клинично поведение.

**Химиотерапия.** При пациенти с ТНКГ, несвързан с мутации в *BRCA1/2*, химиотерапията (ХТ) е с най-голяма полза от всички подтипове КГ.<sup>13</sup> Индикациите за системна периперативна ХТ при ТНКГ зависят от началното стадиране.<sup>14</sup> Стадиране с биопсия се провежда както за първичния тумор, така и за аксила. При негативна аксила (pN0) не се провежда повторна биопсия след неoadювантно лечение и липса на прогресия. При позитивна аксила (pN1) с 1-2 засегнати лимфни възли (ЛВ) оценка след неoadювантно лечение и липса на прогресия се провежда в хода на оперативното лечение и степента на аксиларна хирургия зависи от индикациите за следоперативно лъчение и хирургията на първичния тумор. Най-често аксиларна лимфна дисекция (АЛД) се препоръчва при индикации за мастектомия, докато след неoadювантна химиотерапия (НАХТ) и при планиране на органосъхраняваща операция се препоръчва сентинелна лимфна биопсия (СЛБ), последвана от локорегионално лъчение.<sup>15</sup> Всеки ТНКГ с размер на първичния тумор > 0.5 cm или с наличие на засегнати аксиларни лимфни възли (АЛВ) е с индикация за периперативна системна терапия. При тумор < 0.5 cm дори само наличието на микрометастаза ( $\leq 2$  mm) – pN1(mi) променя терапевтичното поведение и налага обсъждане за системна ХТ.<sup>13, 16-18</sup> Системното лечение не зависи от възраст или менопаузален статус, като видът ХТ е идентичен както при другите подвидове КГ, с изключение на възможността за добавяне на платинови съединения. При млади пременопаузални пациентки трябва да се обсъдят желание и възможности за последваща бременност и при намерение за такава да се проведе насочена консултация с обсъждане на различните възможни техники за запазване на фертилитет или криопрезервация преди започване на лечение.<sup>19</sup> Временно приложение на овариална

супресия чрез *goserelin* преди започване и по време на системна ХТ намаляват риска от овариална недостатъчност и ранна менопауза при пациентки с ТНKG<sup>20</sup> и покачва двукратно шанса за забременяване след системно лечение.<sup>21</sup> Независимо от високата чувствителност към ХТ, ТНKG има бързо развитие с ранни рецидиви и метастази, определящи лоша прогноза<sup>4</sup>, и единствено постигане на пълна патологична ремисия (pCR) след неoadювантна ХТ разделя дихотомно пациентите по отношение на преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП).<sup>22</sup> Периоперативната ХТ в най-голяма степен намалява прогресията на болестта и рецидивите в първите 3-4 години от диагнозата, но има ефект и върху десетгодишната преживяемост.<sup>17, 23</sup>

**Избор на химиотерапевтичен режим.** Исторически системната ХТ започва като режим CMF (6 цикъла), който все още може да се обсъждат периоперативно при някои пациенти с ТНKG.<sup>24</sup> С въвеждането на антрациклините (*doxorubicin* (A)/*epirubicin* (E)) и добавянето на *cyclophosphamide* (C) в системното лечение на КГ се доказва подобряване на преживяемостта. Едновременното приложение на АС е еднакво ефективно на последователното А->С, но е с по-ниска токсичност.<sup>25</sup> Също така 6 цикъла CMF имат сходна ефективност с 4 цикъла АС/ЕС.<sup>26</sup> С покачване на дозата на антрациклините обаче се повишава и тяхната ефективност, което ги утвърждава като начално периоперативно (нео- или адювантно) системно лечение при ТНKG в доза 90 mg/m<sup>2</sup> за *epirubicin* и 60 mg/m<sup>2</sup> за *doxorubicin* на цикъл.<sup>17</sup> Основна дозолимитираща токсичност на антрациклините е кардиотоксичността, поради което не се препоръчва превишаване на максималната препоръчителна доза. Всяка антрациклин-съдържаща терапия е по-добра от CMF за превенция на рецидив на болестта и намаляване на смъртността. Във фаза III рандомизирано проучване NSABP В-36 се сравняват 6 цикъла FEC-100 спрямо 4 цикъла АС: ПББ, ОП и честота на рецидив са сходни при осемгодишно проследяване,

като има по-значима токсичност от FEC срещу АС, с по-честа аменорея и влошаване на качеството на живот (КнЖ) следствие проведеното лечение до 6 месеца след приключването му.<sup>27</sup> По тази причина 4 x АС/ЕС стават нов стандарт вместо 6 x FEC-100 и този режим вече не се препоръчва за периоперативна ХТ при КГ. Добавяне на 4 цикъла с таксани към АС/ЕС намалява допълнително смъртността с до 20% на фона на допълнителна некардиологична токсичност, основно периферна невропатия и неутропения. По този начин ХТ с антрациклин и таксани е стандартно терапевтично поведение поради намаляване на риска от прогресия на болестта с 36% и на смъртността – с 25%<sup>17</sup>, като се предпочита последователното им приложение<sup>28</sup> поради възможност за прилагане на максимална доза с покачване на ефекта.<sup>17</sup> Последователността таксани-антрациклин е с малко по-добри резултати от обратното приложение – антрациклин-таксани, което все още е по-често използвана последователност в клиничната практика. Антрациклин- и таксан-съдържащи режими (като *docetaxel* и *cyclophosphamide* (TC)) са възможна алтернатива на 4 цикъла АС/ЕС при пациенти с риск от сърдечна токсичност.<sup>29</sup> Първоначално таксаните (*paclitaxel*, *docetaxel*) се прилагаха през три седмици, но след публикации, сравняващи триседмично със седмично приложение и постигане на по-добри ПББ и ОП в клиничната практика се предпочита седмичен *paclitaxel* за 12 седмици като стандарт на приложение<sup>30</sup> или на всеки две седмици като дозопълтна ХТ в комбинация с G-CSF.<sup>31</sup> Триседмично приложение на таксани се отхвърля като стандартна периоперативна химиотерапия.

Добавяне на платинови съединения (*cisplatin* или *carboplatin*) към таксан-съдържащата част от ХТ в неoadювантен аспект води до значително повишаване на честотата на pCR до 55-67% срещу 20-22%.<sup>32, 33</sup> Всъщност предиктивен фактор за отговор към платинови съединения е хистология за ТНKG, като отговорът в неoadювантен аспект е

трикратно по-висок спрямо не-ТНKG<sup>34, 35</sup> и се регистрира удължаване на ППБ<sup>36</sup>. При носителство на патологична мутация в *BRCA1/2* монтерация с платинови съединения постига ППР в 83-100% от пациентки с ТНKG.<sup>37, 38</sup> Допълнително обобщен анализ на 6 рандомизирани фаза II проучвания при пациентки с ТНKG, лекувани с платинови съединения, описва подгрупа, при която независимо от мутационния статус на *BRCA*, има високи нива на ППР (53%).<sup>39</sup> Голям метаанализ на 28 проучвания отново потвърждава, че добавяне на платинови съединения подобрява степента на обективен отговор (ОО) до 86.7% и нивата на ППР – до 48.4%.<sup>35</sup> Две големи рандомизирани фаза II проучвания – CALGB 40603 и GeparSixto, показват значително покачване на честотата на ППР след добавяне на *carboplatin* към антрациклин- и таксан-базирана неoadювантна ХТ при стадий II-III на ТНKG с увеличаване на хематологичната токсичност – неутропения и тромбоцитопения.<sup>40, 41</sup> Въпреки това, към момента добавянето на платинови съединения не е стандарт за неoadювантно лечение при ТНKG, докато не се потвърди удължаване на ОП от проучвания фаза III. От друга страна, тази стратегия е много често използвана в световната клинична практика поради убедителните данни от множество фаза II проучвания, като добавяне се обсъжда по-често при пациенти с локално авансирала болест (T > 3 cm, метастази в аксиларни лимфни възли (N+) или в стадий II-III).

**Периоперативна (неoadювантна спрямо адювантна) химиотерапия.** Началното системно лечение на всеки КГ, вкл. ТНKG, може да се проведе като неoadювантно или адювантно. Исторически се счита, че дългосрочните ефекти и от двата подхода са сходни.<sup>42</sup> Постигане на рCR след неoadювантно лечение доказва прогностично значение чрез подобряване на ОП при ранен КГ<sup>23, 36, 43</sup> и е с най-голямо значение при ТНKG<sup>29</sup>. Честотата на постигане на рCR се покачва с нарастване стойностите на пролиферативния

индекс Ki-67, като високите стойности са предиктивни за постигането му. С нарастване на клиничния стадий нараства и рискът от рецидив след лечение.<sup>22</sup> При непостигане на рCR след неoadювантно лечение е възможно допълнително лечение в адювантен аспект, което подобрява ПББ и ОП.<sup>44</sup> Така възможността за добавяне на адювантна ХТ при непостигане на рCR намалява риска от прогресия на болестта, който е изключително висок при подгрупата пациенти с ТНKG – 50% за първите 5 години.<sup>45</sup> В момента са в ход няколко клинични проучвания при HER2-негативен КГ (не само ТНKG), при които се изпитва добавяне на адювантно лечение при непостигане на рCR на доказано ефективни в метастатичен стадий агенти (*olaparib* – NCT02032823, при наличие на патологични мутации в *BRCA1/2*; *palbociclib* – NCT02513394, при хормон-чувствителен КГ в комбинация с адювантна ендокринна терапия). При наличие на патологични мутации в *BRCA1/2* от значение е възможността за използване на PARP-инхибитори. Всички описани по-горе доводи обясняват защо при наличие на химиочувствителност и индикации за системна ХТ неoadювантният подход е все по-предпочитан и силно препоръчван вариант и цялото планувано химиолечение (антрациклини, таксани, ± платинови съединения и др.) трябва да се проведе предоперативно. Оценката на терапевтичен отговор е от критично значение и освен клиничен физикален преглед, може да се осъществява чрез ехография ± магнитнорезонансна томография (МРТ). За най-адекватна оценка на резидуален туморен обем след неoadювантно лечение се използва МРТ на гърда.<sup>46</sup> Продължителността на системното лечение е 12-24 седмици при стандартни режими и дозата не трябва да се намалява, освен в случаи на непреодолима токсичност, тъй като всяка редукция води до влошаване на преживяемостта.<sup>47</sup> Броят на проведени неoadювантни цикли ХТ корелира с покачване на ПББ.<sup>23</sup> Допълнително интензифициране на системната ХТ на всеки две (вместо три) седмици (с подкрепа от



G-CSF) намалява риска от прогресия на ТНKG с 18% и KG-свързаната смъртност – с 14%.<sup>48</sup> Интензивизиране на дозата на две седмици е с най-висока полза при ТНKG с висок пролиферативен индекс<sup>31</sup> и при добавяне на G-CSF не се наблюдава промяна в профила на поносимост и токсичност.<sup>48</sup> Това е и причината ХТ през две седмици да бъде най-често използван режим за системно лечение при ТНKG в САЩ и Европа и да се препоръчва от всички международни ръководства.<sup>49-53</sup> Допълнително, приложението на системно лечение се осъществява със същата доза химиотерапевтици, но не за 6, а за 4 месеца, което има и положителни фармакоикономически последици. Високодозна химиотерапия с използване на стволови клетки не трябва да се прилага.

**Системна химиотерапия при метастатичен ТНKG.** При всяка прогресия на болестта се извършва стадиране на разпространението и в цяло тяло.<sup>54</sup> В хода на провеждано лечение за метастатична болест трябва да се извършва редовна оценка, за предпочитане с един и същи образен метод на всеки 2-6 месеца и чрез система RECIST 1.1.<sup>55</sup> Лечението за метастатична болест може да се провежда като монотерапия или комбинирани режими. Секвенциалната монотерапия се предпочита, освен в случаи на нужда от бърз терапевтичен отговор при животозастрашаваща метастатична болест или висцерална криза. Продължителността на режими и брой цикли се определят индивидуално. Продължаване на химиотерапия след трета линия е оправдано при добър пърформанс статус (PS) и постигане на отговор към предходно/и лечение/я. В метастатичен стадий ХТ се провежда до неприемлива токсичност или прогресия на болестта. При непостигане на отговор от три линии на системно лечение и/или влошаване на общото състояние на пациента може да се обсъди преустановяване на системното лечение.

При метастатичен ТНKG монотерапия с таксани е стандарт за първа линия при пациенти, непровеждали таксани в периперативен аспект. При прогресия след 12 месеца от предходно таксан-съдържащо периперативно лечение може отново да се обсъди приложение на таксани. Монотерапия с антрациклини (*epirubicin* (пегелиран), липозомален *doxorubicin*) също е възможен избор при липса на резистентност (прогресия след 12 месеца от предходно антрациклин-съдържащо лечение), недостигната максимална кумулативна доза и липса на риск от кардиотоксичност. Добавяне на антиангионезния агент *bevacizumab* към лечение за метастатичен/авансирал ТНKG като първа линия, *bevacizumab* към таксани (проучвания ECOG 2100 и AVADO) подобряват ПБП, но не и ОП. Като втора линия в комбинация с *capecitabine* (AVF2119g) ПБП и ОП остават непроменени.<sup>56-59</sup> Допълнително, няколко метаанализа на фаза III рандомизирани клинични проучвания при метастатичен KG, включващи пациенти с метастатичен ТНKG, лекувани като първа или втора линия, демонстрират удължаване на ПББ чрез добавяне на *bevacizumab* и само в едно се отчита удължаване на ОП на първа година с 6% (71% срещу 65%), а ПБП се удължава от 5.4 на 8.1 месеца.<sup>60-62</sup> По тази причина в Европа *bevacizumab* е одобрен само за първа линия в комбинация с *paclitaxel*<sup>63</sup> или *capecitabine*<sup>64</sup>; липсва стандартен подход за втора или последващи линии химиотерапия. При претретиранни или резистентни на антрациклини и таксани пациенти възможни избори за първа и последваща линия са *capecitabine*, *vinorelbine*, особено ако избягването на алоpecia е от важно значение. След първа линия лечение възможни терапевтични избори са *capecitabine*<sup>65</sup>, *vinorelbine*, *eribulin*<sup>66</sup>, CM(F), платинови съединения и др.

**Метромомна химиотерапия.** Честото приложение на химиотерапевтични агенти, като монотерапия или в комбинация в биологично оптимизирана доза, по-ниска от

максимално поносимата, води до поддържане на ниски плазмени концентрации на лекарството без значими странични ефекти.<sup>67</sup> Така, вместо директен антитуморен ефект, метрономната ХТ упражнява индиректен ефект върху туморната клетка, обкръжение-то ѝ и туморната микросъдова система, засилвайки противотуморния имунен отговор.<sup>68</sup> Най-добре проучени медикаменти са *cyclophosphamide* и *methotrexate* като комбинация (СМ), *capecitabine* или *vinorelbine* като монотерапия; прилагат се в различни дози и режими. Като метрономна ХТ обикновено се предпочитат орални агенти предвид факата, че често се прилагат за по-продължителен период от време. Данните основно са от фаза II проучвания със СОО около 19-50% и ПБП – 7 месеца.<sup>69,70</sup> В момента се провеждат и фаза III проучвания с метрономна ХТ, като нейното място се изследва и в ранни етапи на лечение във фаза III изпитвания.<sup>71</sup> Този подход се препоръчва за приложение от световните ръководства при метастатична болест до прогресия или неприемлива токсичност.<sup>49</sup>

**Обобщение на клинични проучвания при метастатичен ТНKG.** *Eribulin mesylate* е микротубулен инхибитор, водещ до необратимо задържане на клетъчния цикъл в митотична фаза G2. Одобрен е за лечение на метастатичен КГ като трета и последваща линия след антрациклини и таксани и води до удължаване на ОП спрямо ХТ по избор на лекуващ лекар.<sup>66</sup> Допълнително, анализ на две големи фаза III рандомизирани проучвания потвърждава, че *eribulin* значимо подобрява ОП при пациенти с метастатичен ТНKG спрямо ХТ по избор на лекуващ лекар или *capecitabine* (15.2 срещу 12.8 месеца;  $p = 0.003$ ).<sup>72</sup> Обаче като първа и последваща линия след прогресия на таксани и антрациклини *eribulin mesylate* постига сходна ПББ при сравнение с *capecitabine* (около 4 месеца) и ОП – 15.9 срещу 14.5 месеца за *capecitabine* на фона на значима миелотоксичност и периферна невропатия<sup>65</sup>, поради което не се прилага като терапевтичен избор на първа линия.

Епотилоните са клас агенти с механизъм на действие, сходен с таксаните – микротубулни инхибитори, но с по-добра ефективност и профил на безопасност.<sup>73,74</sup> Представители на този клас с активност при метастатичен ТНKG са *utidelone (UTDI)* и *ixabepilone*. Предимства на този клас агенти е добрата поносимост с ниски нива на неутропения и активност при претретирани пациенти, резистентни на основните видове ХТ (антрациклини, таксани); основен проблем е периферната невропатия, която, макар и обратима, се среща сравнително често (около 25%). *Ixabepilone* е аналог на *epothilone B*, чиято активност е изследвана като монотерапия в няколко фаза II клинични проучвания. Ефективността му е доказана при HER2-негативен метастатичен КГ след приложение на антрациклини със СОО от 41.5% и продължителност на отговора – 8.2 месеца<sup>75</sup>; при резистентен на таксани метастатичен ТНKG стойността на СОО е 12% и продължителността на отговор е 10.4 месеца<sup>76</sup>; след антрациклини, таксани и *capecitabine* СОО е 11.5%, а продължителността на отговора е 8.6 месеца.<sup>77</sup> Най-чести странични ефекти, свързани с приложението на *ixabepilone*, са повръщане, периферна невропатия и диария. При проведен метанализ триседмично приложение е по-ефективно спрямо седмично по отношение на СОО ( $p = 0.04$ ) при сходни ПББ и ОП.<sup>73</sup> Така монотерапия с *ixabepilone* като триседмичен режим на приложение се препоръчва с ниво на доказателственост 2A от Американската агенция за храна и лекарства (FDA) като терапевтична опция при HER2-негативен метастатичен КГ.<sup>53</sup> Комбинираната употреба с *capecitabine* е проучена във фаза III клинични изпитвания при претретирани с антрациклини и таксани пациентки с HER2-негативен метастатичен КГ<sup>78-80</sup>; около 20-42% от пациентите са с метастатичен ТНKG. Последващ метаанализ потвърждава клиничната полза от комбинациите, като подобряване на СОО, ПББ и ОП спрямо монотерапия с *capecitabine*; лечението е с приемлив профил на токсичност и безопасност.<sup>73</sup>

Това води до одобрение на *ixabepilone* като монотерапия след антрациклини, таксани и *capecitabine* при HER2-негативен метастатичен КГ и като комбинация с *capecitabine* при пациенти, резистентни на антрациклини и таксани, но ЕМА отказва одобрение.

Другият епотилонов аналог *utidelone* (*UTD1*) е изпитан във фаза III проучване при пациенти с HER2-негативен метастатичен КГ, резистентен на антрациклини и таксани; в комбинация с *capecitabine* той подобрява средната ОП до 14.75 срещу 12.22 месеца за монотерапия с *capecitabine* (HR 0.63, 95% CI 0.45-0.88;  $p = 0.0047$ ). Средната ПББ в рамките на комбинацията е 8.57 срещу 4.11 месеца при монотерапия с *capecitabine* (HR 0.46, 95% CI 0.36-0.58;  $p < 0.001$ ), със СОО – 45.6% за комбинацията срещу 23.7% за *capecitabine*. В това проучване пациентите с метастатичен ТНKG са 18.1%. Основна странична реакция е периферна невропатия, която независимо че е обратима, е в сравнително висок процент – степен 3 в 25%. Приложението на *utidelone* не предизвиква значима миелосупресия и е с по-добър профил на безопасност спрямо *ixabepilone*.<sup>74</sup>

*Sacituzumab govitecan* (IMMU-132) е нова молекула, която представлява конюгат на анти тяло и лекарство: SN-38 – активен водонерастворим метаболит на топоизомераза I инхибитора *irinotecan*, конюгиран с хуманизирано моноклонално анти тяло срещу Тgp-2.<sup>81</sup> Високата експресия на Тgp-2 има негативно прогностично значение<sup>82</sup> и определя агресивно клинично поведение на болестта и значително по-кратка ОП<sup>83</sup>. Във фаза II проучване пациентки с метастатичен ТНKG, които са значително претретираны (средно 5 предходни линии на системна ХТ), са лекувани с монотерапия със *sacituzumab govitecan*, като са постигнати СОО – 30% и клинична полза (пълен, частичен отговор и стабилна блест  $\geq 6$  месеца) в 46%. *Sacituzumab govitecan* е добре поносим с приемлив профил на токсичност, състоящ се основно от гадене, неутропения и диа-

рия. Лечението води до бърз отговор (средно след 1.9 месеца от началото на лечение), който е с голяма продължителност (средно 8.9 месеца), като се постига средна ПББ – 6.0 месеца и ОП – 16.6 месеца.<sup>84</sup> Анализите на ефикасността потвърждават значима клинична активност като монотерапия след  $\geq$  трета линия лечение при метастатичен ТНKG с приемлива токсичност.<sup>85</sup> По тази причина през 2016 г. *sacituzumab govitecan* получава одобрение по бърза процедура от FDA. Започнато е фаза III рандомизирано проучване (NCT02574455).<sup>86</sup>

**Поведение при наследствен ТНKG.** При всички жени с диагностициран ТНKG  $\leq$  50-годишна възраст трябва да се проведе генетична консултация.<sup>10</sup> Изследваните гени зависят от наличие на семейна анамнеза и друга малигна патология. Към момента единствено герминативните мутации в *BRCA1/2* имат терапевтично значение поради възможност за използване на PARP-инхибитори. При липса на мутации в *BRCA1/2* и съмнение за наследствен карциномен синдром може да се обсъди изследване на мултигенен панел.<sup>87</sup>

Две фаза III проучвания, OlympiAD и EMBRACA, изследват два PARP-инхибитора – *olaparib* и *talazoparib* и до момента е известно, че тяхното приложение води до увеличаване на ПББ при платина-чувствителни HER2-негативни КГ. Все още няма данни за ОП и за ефект от лечение при платина-резистентен мТНKG.

Проучването OlympiAD<sup>88</sup> изследва *olaparib* като първа до трета линия лечение в сравнение с химиотерапия по избор на лекуващия лекар (*capecitabine*, *eribulin* или *vinorelbine*) при 302 пациентки с HER2-негативен метастатичен КГ и герминативна патологична мутация в *BRCA*. Сравнена с ХТ, монотерапията с *olaparib* удължава

средната ПББ с 2.8 месеца (7.0 срещу 4.2 месеца; HR: 0.58; 95% CI 0.43-0.80;  $p < 0.001$ ). Профилът на токсичност, както и качество на живот (КнЖ), са по-добри в групата на лечение с *olaparib*.

Друго фаза III проучване EMBRACA<sup>89</sup> сравнява *talazoparib* спрямо системна ХТ по избор на лекуващ лекар (*capecitabine*, *eribulin*, *vinorelbine* или *gemcitabine*) при 431 пациентки с метастатичен КГ и герминативна мутация в *BRCA*. Началните данни са при проследяване само 11.2 месеца, но *talazoparib* удължава ПББ с 3 месеца (8.6 срещу 5.6 месеца; HR: 0.54; 95% CI: 0.41- 0.71;  $p < 0.0001$ ). Профилът на токсичност, както и КнЖ са по-добри в групата на лечение с PARP-инхибитора в сравнение с рамото с ХТ.

Множество агенти, като PI3K/АКТ/mTOR-инхибитори или антияло-лекарствени ко-нюгати, са в различна фаза на клинично изпитване.

**Имунотерапия.** Известно е, че експресия на PD-L1 е сурогатен маркер за отговор към имунотерапевтични агенти и единствената подгрупа КГ с експресия на PD-L1 е ТНКГ.<sup>90</sup> Към момента имунотерапията е с много скромнен успех с постигане на СОО до 18.5% при метастатичен ТНКГ с  *pembrolizumab*.<sup>91</sup> IMpassion 130 е фаза III рандомизирано, проспективно изпитване, проучващо добавяне на PD-L1-инхибитора *atezolizumab* към химиотерапия с *nab-paclitaxel* на първа линия.<sup>92</sup> Отчита се достоверно удължаване на ПБП до 7.2 месеца в комбинираното рамо срещу 5.5 месеца в рамото с химиотерапия (HR 0.80;  $p = 0.0025$ ); в подгрупата с PD-L1-позитивни тумори резултатите са 7.5 срещу 5.0 месеца (HR 0.62;  $p = 0.0001$ ). Показателят на ОП в цялата изследвана популация е 21.3 срещу 17.6 месеца, а в в подгрупата с PD-L1-позитивни тумори – 25.0 срещу 15.5 месеца (HR 0.62). Най-често странично действие, свързано с имунотерапия, е хипоти-реоидизъм (17.3%). Заключениеето на авторите е, че комбинацията е ново средство на избор при пациенти с метастатичен ТНКГ.

<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При всички пациенти с тройно негативен карцином на гърда &gt; 0.5 cm (независимо от N-категория) се препоръчва провеждане на периперативна (нео- или адювантна) химиотерапия.</li> <li>■ При първичен тумор ≤ 0.5 cm и без метастатични аксиларни лимфни възли (N0) не се препоръчва провеждане на периперативна (нео- или адювантна) химиотерапия.</li> <li>■ Като стандарт за периперативна (нео- и адювантна) химиотерапия при тройно негативен карцином на гърда се препоръчват режими с антрациклини и седмичен <i>paclitaxel</i> или антрациклини и таксани с висока плътност на дозата (на 2 седмици) с подкрепа от G-CSF.</li> </ul>
<p><b>B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При всички пациенти с тройно негативен карцином на гърда (независимо от T-категория) при наличие на микрометастаза или метастатично засегнати аксиларни лимфни възли (pN1mi или N+) се препоръчва провеждане на периперативна (нео- или адювантна) химиотерапия.</li> </ul>

**В**

- При пациенти с тройно негативен карцином на гърда и индикации за периперативна химиотерапия се препоръчва цялото планирано химиотерапевтично лечение да се проведе неoadювантно с цел постигане на пълна патологична ремисия.
- Като стандарт за антрациклин-съдържаща част от периперативна (нео- или адювантна) химиотерапия при тройно негативен карцином на гърда се препоръчват 4 цикъла *epirubicin/cyclophosphamide* вместо 6 цикъла *5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide* (FEC).
- При липса на пълна патологична отговор (в гърда или аксила) от неoadювантна антрациклин- и таксан-съдържаща химиотерапия се препоръчва обсъждане за добавяне на *capecitabine* 4-6 месеца като адювантна химиотерапия.
- При пациенти с метастатичен тройно негативен карцином на гърда и липса на резистентност (прогресия след повече от 12 месеца от предходно таксан-съдържащо лечение) се препоръчва химиотерапия с таксани.
- При пациенти с метастатичен тройно негативен карцином на гърда се препоръчва комбинирана системна терапия с *nab-paclitaxel + atezolizumab*, предпочитано при PD-L1-позитивни тумори.
- При пациенти с метастатичен тройно негативен карцином на гърда, претретиран с антрациклини и таксани, като втора и последваща линия се препоръчва химиотерапия с платинови съединения.
- При пациенти с метастатичен тройно негативен карцином на гърда и предходно лечение с антрациклини и таксани се препоръчва първа или последваща химиотерапия с платинови съединения.
- Препоръчва се лечение с PARP-инхибитор (*olaparib* или *talazoparib*) като първа или последваща линия при пациенти с метастатичен тройно негативен карцином на гърда с доказана патологична герминативна *BRCA1/2*-мутация и проведено предходно лечение с антрациклини и таксани.

**С**

- Намаляване на дозата на периперативна химиотерапия не се препоръчва, освен при строги индикации (непреодолима токсичност).
- Към таксан-съдържащата част на периперативна химиотерапия (нео- или адювантна) при тройно негативен карцином на гърда в стадий II-III се препоръчва обсъждане за добавяне на *carboplatine*.
- При рецидивирал или метастатичен тройно негативен карцином на гърда, прогресирал след адювантна антрациклин-базирана химиотерапия, несъдържаща таксан, се препоръчва първа линия монотерапия с таксани ± *bevacizumab*.

C

- При пациенти с рецидивирал или метастатичен тройно негативен карцином на гърда, претретиран с антрациклин и таксан-съдържаща химиотерапия, се препоръчва втора и последваща линия монотерапия с някои от следните възможности: *capecitabine, vinorelbine, eribuline, gemcitabine, carboplatine* или метрономна химиотерапия.
- При пациенти с рецидивирал или метастатичен тройно негативен карцином на гърда и нужда от постигане на бърз терапевтичен отговор и/или висцерална криза се препоръчва обсъждане за комбинирана химиотерапия.
- При редки хистологични подтипове на тройно негативен фенотип карцином на гърда не се препоръчва провеждане на адювантна химиотерапия.



- При пациенти с тройно негативен карцином на гърда периперативната химиотерапия е основен метод на системно лечение и трябва да се провежда при възможност предоперативно.
- Терапевтичното поведение при тройно негативен тумор трябва да се определя въз основа на същите принципи, както при останалите пациенти с карцином на гърда.
- Добавяне на платинови съединения към стандартно неоадювантно лечение при тройно негативен карцином на гърда е налагаща се практика, въпреки че все още не е утвърден стандарт.
- При всички пациенти с тройно негативен карцином на гърда при поставяне на диагноза се препоръчва провеждане на генетична консултация предвид възможността за промяна в терапевтичното поведение при откриване на патологична мутация в *BRCA1/2*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rakha EA, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32
2. Cheang MCU, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1368-1376
3. Barcenas CH. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Breast Diseases* 2016. doi: 10.1016/j.breastdis.2016.01.002
4. Kim H, et al. Prognostic factors for survivals from first relapse in breast cancer patients: Analysis of deceased patients. *Radiat Oncol J* 2013; 31: 222-227
5. Lin N, et al. Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstr. 543

6. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10874
7. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: A retrospective of the last decade. *Journal of Pathology* 2010; doi: 10.1002/path.2648
8. Rakha EA, et al. Triple-negative breast cancer: Distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2302-2310
9. Bertucci F, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008; 123: 236-240
10. Peshkin B. N., Alabek, M. L. & Isaacs, C. BRCA1/2 mutations and triple negative breast cancers. *Breast Dis* (2010). doi:10.3233/BD-2010-0306
11. Azim, HA, et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 545-554
12. Gluz O, et al. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Ann Oncol* 2009; 20: 1913-1927
13. Clarke M, Coates AS, Darby SC, on behalf of Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29-40
14. Amin MB. AJCC Cancer Staging System, 8th Edition. *Am Jt Commitee Cancer* 2017
15. Lyman GH, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365-1383
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717
17. Albain K, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 2012; 379: 432-444
18. Sharma P. Update on the treatment of early-stage triple-negative breast cancer. *Curr Treat Options in Oncol* 2018; 19-22. doi: 10.1007/s11864-018-0539-8
19. Peate M, et al. It's now or never: Fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer -- An Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1670-1677
20. Del Mastro L, Lambertini M. Gonadotropin-releasing hormone analogs for ovarian function protection during chemotherapy in young early breast cancer patients: The last piece of the puzzle? *Ann Oncol* 2017; 28: 1683-1685
21. Moore HCF, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2015; doi: 10.1097/01.ogx.0000467230.21869.a4
22. Esserman LJ, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in Neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 1049-1062
23. Liedtke C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-1281
24. Colleoni M, et al. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: Results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2966-2973
25. Linden HM, et al. Sequenced compared with simultaneous anthracycline and cyclophosphamide in high-risk stage I and II breast cancer: Final analysis from INT-0137 (S9313). *J Clin Oncol* 2007; doi: 10.1200/JCO.2006.07.0847
26. Jacobs A, Wilson J, Bandos H, Al NW. Abstract S3-02: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. *Cancer Res* 2015; 75: S3-02

27. Ganz PA, John W Wilson, Hanna Bandos, et al. Abstract P3-12-01: Impact of treatment on quality of life (QOL) and menstrual history (MH) in the NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin. *Cancer Res* 2015; 75: Abstr. P3-12-01
28. Shao N, et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389-393
29. Jones S, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of us oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177-1183
30. Sparano JA, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663-1671
31. Citron ML, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-1439
32. Chang HR, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010; 116: 4227-4237
33. Sikov WM, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: A brown university oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4693-4670
34. Guan X, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Anticancer Drugs* 2015; 26: 894-901
35. Petrelli F, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 223-232
36. von Minckwitz G, 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: 1796-1804
37. Byrski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 375-379
38. Silver DP, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1145-1153
39. Melinda LT, et al. Homologous recombination deficiency (hrd) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: P3-07-12
40. Sikov WM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (A). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13
41. von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747
42. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in. *J Natl cancer Inst* 2005; 97: 188-194
43. Cortazar P, Geyer CE. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 384: 164-172
44. Masuda N, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147-2159
45. Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-172
46. Sardanelli F, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296-1316
47. Wood WC, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; doi: 10.1056/NEJM199405053301801



48. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Abstract GS1-01: For the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and. SABCC 2017; Abstr. GS1-01
49. Cardoso F, A Costa, E Papadopoulos, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018 (in press)
50. Paluch-Shimon S, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017; 35
51. Rugo HS, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3069-3103
52. Thill M, Liedtke C. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: Update 2016. *Breast Care* 2016; 11: 216-222
53. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer. Version 1.2018
54. Leitch AM. Management of locoregional and systemic recurrence of breast cancer: To stage or not to stage and how. *Ann Surg Oncol* 2013; doi: 10.1245/s10434-013-3180-6
55. Schwartz LH, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016; 62: 132-137
56. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4966-4972
57. Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676
58. Miles DW, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3239-3247
59. Miller KD, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 792-799
60. Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; doi: 10.1002/14651858.CD008941.pub2
61. Rossari JR, et al. Bevacizumab and breast cancer: A meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence. *J Oncol* 2012; 417673
62. Miles DW, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: Pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013; 24: 2773
63. Smith IE, et al. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: Safety and efficacy in an open-label study in 2251 patients. *Ann Oncol* 2011; 22: 595-602
64. Robert NJ, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1252-1260
65. Kaufman PA, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33: 594-601
66. Cortes J, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-923
67. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423-436

68. André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: Towards personalized chemotherapy? *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014; 11: 413-431
69. Cazzaniga ME, Dionisio MR, Riva F. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients. *Cancer Letters* 2017; 400: 252-258
70. Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L, et al. Low-dose metronomic chemotherapy: A systematic literature analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3387-3395
71. Colleoni M, et al. Low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate maintenance for hormone receptor-negative early breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 22-00. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3400-3408
72. Twelves C, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 553-561
73. Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 24: 171-179
74. Xu B, et al. Abstract 1003: Phase III multicenter, randomized study of utidelone plus capecitabine versus capecitabine alone for heavily pretreated, anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: Abstr. 1003
75. Roché H, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3415-3420
76. Thomas E, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3399-3406
77. Perez EA, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3407-3414
78. Vahdat LT, et al. Efficacy and safety of ixabepilone plus capecitabine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 346-352
79. Thomas ES, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5210-5217
80. Sparano JA, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3256-3263
81. Garcia-Carbonero R, Supko JG. Current perspectives on the clinical experience, pharmacology, and continued development of the camptothecins. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 641-661
82. Ambrogi F, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One* 2014; 9
83. Lin H, et al. Significantly upregulated TACSTD2 and Cyclin D1 correlate with poor prognosis of invasive ductal breast cancer. *Exp Mol Pathol* 2013; 94: 73-78
84. Bardia A, et al. Efficacy & safety of anti-Trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2141-2148
85. Bardia A, Vahdat LT, Diamond J, et al. Abstract GS1-07: Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, as ≥ 3rd-line therapeutic option for patients with relapsed/refractory metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): efficacy results. In: Proceedings of the *Cancer Res* 2017; 78: GS1-07
86. Bardia A, Rugo HS, Horne H, et al. Abstract OT2-07-05: A phase III, randomized trial of sacituzumab govitecan (IMMU-132) vs treatment of physician choice (TPC) for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Cancer Res* 2018; 78: GS 1-07
87. Paluch-Shimon S, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017; 35: 203-217

88. Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-533
89. Litton J, Rugo HS, Ettl J, et al. A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation [abstract]. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. GS6-07
90. Cimino-Mathews A, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol* 2016; 47: 52-63
91. Nanda R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2460-2467
92. Schmid P, et al. IMpassion130: Results from a global, randomised, double-blind, phase 3 study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-P) vs placebo + nab-P in treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2018; 29 (Supl. 8): Abstr. LBA1\_PR

**6.4. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ ПО  
ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ***Красимир Койнов, Галина Куртева*

Откриването на карцином на гърда (КГ) по време на бременност е твърде рядко – веднъж на 3000 бременни жени. Същевременно до 3% от случаите с КГ се диагностицират по време на бременност, така че това е най-честият карцином при бременни. За съжаление, КГ по време на бременност много често е с голям размер на първичен тумор, с ангажирани аксиларни лимфни възли, хистологично слабо диференциран, по-често е хормонално-негативен и приблизително в 30% е HER2-позитивен.<sup>1, 2</sup> Много често диагнозата се забавя поради липса на съмнения за злокачествен процес от страна на пациентка и лекар. При съмнение обаче е необходимо провеждане на физикален преглед с насочено внимание към гърда и регионален лимфен басейн. Може да се проведе мамография със защита, която е безопасна, а точността ѝ е над 80%.<sup>3</sup> Ултразвук на гърда и регионален лимфен басейн може да се извърши за оценка разпространение на болестта и провеждане на насочена биопсия. За цитологична преценка може да се извърши тънкоиглена аспирационна биопсия на suspectна туморна маса и suspectни лимфни възли, но предпочитана техника е режеща иглена биопсия, който осигурява тъкан за хистологично потвърждаване и определяне на хормонални и HER2-рецептори.

Стадиране трябва да се извършва въз основа на определяне на клиничен стадий. Изследванията трябва да се преценяват индивидуално, за да се сведе до минимум излагането на плода на радиация. За тумори cT1-2 N0 е достатъчно пълна кръвна картина с диференциално броене, оценка на чернодробна и бъбречна функции и

рентгенография на гръден кош (със защита). При пациенти с клинично ангажиране на аксиларни лимфни възли или ТЗ-лезии изследванията трябва да се допълнят с ехография на черен дроб и магнитнорезонансна томография (МРТ) на гръдни и лумбални прешлени без контраст. Документирането на налични метастази може да промени лечебния план и да повлияе решението за задържане на бременността. Необходимо е оценка на бременността, включваща състояние на майка и плод, преценка за рискове, свързани с предхождаща хипертония, диабет или усложнения при предишни бременности. Необходимо е документиране на растежа и развитието на плода и на неговата възраст чрез ултразвуково изследване. Определяне на термина на раждане има отношение към евентуално планиране на системна химиотерапия. Оценката трябва да включва и консултация за продължаване или прекъсване на бременността.

Терапевтичните възможности за бременните пациентки включват мастектомия или операция, съхраняваща гърда, както и прилагане на системна химиотерапия. Най-често прилагана хирургична интервенция е модифицирана тотална (радикална) мастектомия. Все пак, органосъхраняваща операция е възможна, ако следоперативното лъчелечение може да се отложи след раждане.<sup>4</sup> Не е установено органосъхраняващата операция по време на бременност да има негативен ефект върху преживяемост.<sup>4, 5</sup> Когато оперативното лечение се провежда след 25-а гестационна седмица, е необходим и екип от гинеколози и пренатални специалисти с готовност за евентуално родово разрешение.

За биопсирание на сентинелен лимфен възел при бременни все още липсват достатъчни доказателства за чувствителност и специфичност и не трябва да се препоръчва при жени под 30-а гестационна седмица.<sup>6,7</sup>

Показанията за приложение на химиотерапия при бременни с КГ са същите, както при небременни пациентки, с изключение на пълна забрана през първи триместър. Най-голям опит е натрупан с приложение на химиотерапия с антрациклини и алкилиращи агенти.<sup>8, 9</sup> Данни за приложение на химиотерапия по време на бременност показват, че най-голям риск от развитие на малформации в плода има по време на първи триместър<sup>10</sup>, докато във втори и трети триместър рискът е 1.3%, който е еднакъв с риска при бременни, неполучаващи химиотерапия. При провеждане на химиотерапия е необходимо мониториране на плода по време на всеки цикъл на лечение. Химиотерапия не трябва да се прилага след 35-а гестационна седмица или в рамките на три седмици от планирано родово разрешение, за да се избегнат хематологични усложнения по време на раждане. Данни от единично проспективно проучване показват, че химиотерапия с режим FAC (5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> IV в дни 1 и 4, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> в 72-часова IV инфузия и cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV в ден 1) може да се прилага относително безопасно през втори и трети триместър на бременността<sup>9</sup>; ondansetron, lorazepam и dexamethasone могат да се прилагат като част от антиеметична премедикация; среден гестационен период на раждане е 38 седмици, като над 50% раждат нормално, без случаи на смърт на плода.<sup>11</sup> В допълнение към този опит е провеждане на адювантна или неoadювантна химиотерапия по схема FAC при 57 жени; всички са родили, като последващото наблюдение върху 40 от децата открива едно дете със синдром на Down и две деца – с конгенитални увреждания.<sup>9, 12</sup>

Ограничени са данните за използване на таксани по време на бременност<sup>13, 14</sup>; препоръчва се седмично приложение на paclitaxel след първи триместър и при наличие на съответни показания. Описани са отделни случаи на прилагане на trastuzumab по време на бременност<sup>15-22</sup>; в повечето от тях се описват състояния на олиго- или анхидрамнион и един случаи – на фатална бъбречна недостатъчност. Ако приложението на trastuzumab е показано, то трябва да се провежда след раждане и не се препоръчва по време на бременност. Описан е един случай на приложение на lapatinib през първи триместър с последващо раждане на здраво дете.<sup>23</sup> Ендокринна терапия и лъчелечение са противопоказани по време на бременност; при показания за тяхното приложение трябва да стартират след раждане.

*Алгоритъм за поведение при КГ при бременни. I триместър* – обсъждане на прекъсване на бременност; без провеждане на терапия; продължаване на бременност – мастектомия с аксиларна дисекция – започване на адювантна терапия през втори триместър плюс постпартални адювантни лъчелечение и ендокринна терапия.

*II триместър и ранен III триместър* – мастектомия или органосъхраняваща хирургия плюс аксиларно стадиране – адювантна химиотерапия плюс постпартални адювантни лъчелечение и ендокринна терапия или неoadювантна химиотерапия, мастектомия или органосъхраняваща операция плюс аксиларно стадиране, постпартални адювантни лъчелечение и ендокринна терапия.

*Късен III триместър* – мастектомия или органосъхраняваща операция и аксиларно стадиране – адювантна химиотерапия плюс постпартални адювантни лъчелечение и ендокринна терапия.

**С**

- За приложение на химиотерапия при бременни жени с карцином на гърда се препоръчват същите показания, както при небременни пациентки.
- Препоръчителен период за провеждане на химиотерапия при бременни с карцином на гърда е втори и трети триместър на бременността.
- Препоръчителни химиотерапевтични режими при бременни с карцином на гърда са с антрациклини и алкилиращи агенти.
- По време на бременност не се препоръчва системно лечение с анти-HER2-агенти и ендокринна терапия.
- При провеждане на химиотерапия при бременни с карцином на гърда се препоръчва мониториране на плода по време на всеки цикъл на лечение.



- Решението за терапевтично поведение при бременни жени с карцином на гърда трябва да се определя индивидуално от мултидисциплинарен екип с участие на пациента.
- При бременни с карцином на гърда е необходимо извършване на оценка на бременността, включваща състояние на майка и плод, и преценка за евентуални рискове.
- Химиотерапия при бременни не трябва да се провежда в първи триместър на бременност.
- Лъчелечение не трябва да се провежда по време на бременност.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncol* (Williston Park) 2001; 15: 39-46
2. Middleton LP, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055-1060
3. Yang WT, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiol* 2006; 239: 52-60
4. Kuerer HM, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108-110
5. Annane K, et al. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 442-444
6. Mondini MM, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 218-221
7. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 5: 10
8. Germann N, et al. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15:146-150

9. Johnson PH, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl16): Abstr. 540
10. Ebert U, et al. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207-220
11. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology* (Williston Park) 2001; 15:39-46
12. Hahn КМЕ, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219-1226
13. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2006; 18: 159.
14. Gonzalez-Angulo AM, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5 :317-319
15. Bader AA, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 79-81
16. Fanale MA, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 354-356
17. Pant S, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1567-1569
18. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 507-510
19. Shrim A, et al. Favorable pregnancy outcome following trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy – Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 611-613
20. Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 321-322
21. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642-643
22. Witzel ID, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008; 19: 191-192
23. Kelly H, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 339-341

## 6.5. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА У МЪЖЕ

Ася Консулова

Повечето карциноми са по-чести при мъжкия пол<sup>1-3</sup>, с редки изключения като карциномът на гърда у мъже (КГМ), който съставлява < 1% от всички случаи на солидни тумори при този пол<sup>3, 4</sup> и около 1% от всички диагностицирани случаи на карцином на гърда (КГ) при двата пола<sup>5, 4</sup>. Рискът от КГМ се увеличава прогресивно с нарастване на възрастта и около 30% се откриват при мъже на възраст над 70 години.<sup>6</sup> Поради слабата информираност за тази болест при мъже поставянето на диагноза се забавя и се осъществява в по-напреднали стадии на болестта, с по-често метастатично засягане на аксиларни лимфни възли (АЛВ) (38% при мъже срещу 29% при жени).<sup>5</sup> Независимо от възрастта, КГМ е по-чест при индивиди от черната раса спрямо бялата (1.1 срещу 1.8 на 100.000)<sup>8</sup> и се открива в по-млада възраст и в по-напреднал стадий.<sup>9</sup> Евреите са единствена етническа група с по-висока от средната честота (1.24 до 2.3/100.000 годишно).<sup>10-13</sup> Наличие на фамилна анамнеза за случай с КГМ е *сериозен рисков фактор на индивидуално ниво и покачва риска от развитие на КГМ 2-5 пъти*.<sup>14</sup> Мутации в *BRCA1* и особено в *BRCA2* покачват риска за КГМ.<sup>15-17</sup> Полиморфизми в *CYP17*<sup>18</sup>, мутации в *MMR19*, *PALB2*<sup>20, 21</sup>, *CHEK2*<sup>22</sup>, *PTEN*<sup>19, 22</sup> или *p53*<sup>23-27</sup> също увеличават риска. Най-силен рисков фактор е синдромът на *Klinefelter* – синдром ХХУ<sup>28</sup> с около 19- и съответно 58-кратно покачване съотв. на честота и смъртност. Множеството генетични промени, описани при КГМ, са причина да се препоръчва генетична консултация и генетично изследване при всички мъже с диагностициран КГ.<sup>29, 30</sup> Други рискови фактори за КГМ са нарушение на баланса между нива на естрогени и тестостерон<sup>31</sup>; при хронична чернодробна недостатъчност/цироза<sup>32</sup>, тестикуларна патология или затлъстяване,<sup>33, 34</sup> прием на женски полови хормони се

повишава рискът от развитие на КГ<sup>15, 35-37</sup>. По правило КГМ се среща по-често сред пациенти с хиперпролактинемия, независимо от нейния произход (травматична<sup>38</sup> или поради аденоми)<sup>38, 39</sup>. Продължителна радиационна експозиция<sup>38</sup>, както и хронична експозиция на високи температури, водят до увреждане на тестикуларната функция с последващ хормонален дисбаланс и покачване на риска за КГМ.<sup>40</sup>

**Клинично представяне, диагностичен алгоритъм и стадиране.** Специфичен скрининг за КГМ не се провежда на популационно ниво предвид изключително ниска честота на тази болест.<sup>41</sup> При анамнеза в семейството и/или открити генетични промени, и/или мъж-носител на герминативна мутация в рискови гени се препоръчва клиничен преглед на всеки 6 месеца след 35-годишна възраст<sup>41-43</sup> и мамография годишно след навършване на 40-години. Мамографско проследяване е уместно и при вече поставена диагноза в хода на проследяване след активно лечение (хирургично, лъчелечебно или системно), като се цели ранно откриване на потенциален контралатерален КГМ или рецидив.<sup>44</sup> Обикновено КГМ се открива за първи път от самите пациенти поради локални симптоми (опипваща се формация, болка от инфилтрация на кожа или подлежащи тъкани на гръдна стена и др.). Опипва се обикновено като плътна неболезнена формация, най-често субареоларно (50-97% от случаите)<sup>45</sup>, следвано от локализация в горен външен квадрант<sup>46</sup>. Инфилтрация на мамиларния комплекс се описва в до 50% от случаите<sup>47</sup>; други симптоми са улцерация (4-17%), изтичане на секрет от мамила (1-12%) или кървене (2-9%)<sup>48</sup>, локална болезненост (4-20%), локално фиксиране или инфилтрация на подлежаща пекторална мускулатура<sup>49</sup>. Уголемени регионални аксиларни лимфни възли се описват в около 50% от пациентите.<sup>50</sup> Двустранен КГМ е изключително рядко явление.<sup>51</sup>



Диагностичните процедури при съмнение за КГМ са сходни с тези при жени: физикален преглед, мамография, ехография и хистологично изследване на тъкан от тумора. При мъже  $\geq 25$  години със съмнение от физикален преглед за лезия в гърда като начално изследване се препоръчва мамография; при възраст  $< 25$  години се започва с ехографско изследване и само при съмнение за малигненост се продължава към мамография  $\pm$  биопсия предвид изключителната рядкост на тази болест под 30 години ( $< 1\%$  от всички КГМ).<sup>52</sup> За изключване/потвърждаване на малигненост се провежда биопсия, като тя е индицирана при всички случаи на клинично открита лезия с неясен произход (особено при едностранна локализация).<sup>53-55</sup> Диагностичната ефективност на магнитнорезонансна томография (МРТ) и сонография на гърда изглежда сходна, като комбинацията от двата метода намалява фалшиво негативните диагнози. Добавяне на МРТ на гърда като диагностичен метод не доказва допълнителни ползи<sup>56</sup> и по тази причина не се препоръчва рутинно.<sup>57</sup> Както и при жени, първоначалното стадиране се провежда според системата TNM и трябва да включва поне рентгенография на бял дроб, биохимична оценка на бъбречна и чернодробна функция, коремна ехография  $\pm$  костна скintiграфия.<sup>58-60</sup> Данните от образните изследвания трябва да се класифицират и докладват според системата BIRADS или друга подобна.<sup>52, 57</sup>

Всички хистологични варианти на КГ се откриват и при мъжки пол. Най-чест подтип е инвазивният дуктален карцином (80-95%)<sup>15, 61</sup>, а лобуларният карцином е изключителна рядкост (2-3%)<sup>6</sup>. Дуктален карцином *in situ* се описва в 5-7% от случаите.<sup>62</sup> Саркоми в гърда са изключителна рядкост. За разлика от жените, хистологичните особености на КГМ не зависят и не варират според мутационния статус на рисковите гени или при сравнение на спорадични КГМ с фамилно-наследствени форми. Експресия на хормонални рецептори (HR) е типична характеристика на КГМ, като степента на позитивна

експресия е по-голяма (99.3%) спрямо жени (74%). Експресия на андрогенен рецептор (AR) се описва в до 99.9%.<sup>6</sup> Най-често експресията на Ki-67 е  $< 20\%$  (75.3%). Степента на диференциация (грейд) е сходна според различните публикации с нискостепенен G1 в около 22-29% от случаите, 51-54% за G2 и 17-20% за G3.<sup>63, 64</sup> Повечето карциноми са с луминални характеристики ( $> 90\%$ ) и рядко се среща HER2-свърхекспресия ( $< 10\%$ ) или липса на експресия на всички рецептори – тройнонегативни карциноми (ТНКГ) (0.3%).<sup>65</sup> По тази причина при хистология за HER2-позитивен или ТНКГ се препоръчва ревизия на хистологичния материал и потвърждаване на имунохистохимичния (ИХХ) профил.<sup>6</sup>

**Хирургия.** Хирургичното лечение е първи подход при КГМ, последвано от адювантна системна терапия. Най-често се провежда радикална хирургия – мастектомия (РМ). Модифицираната РМ е метод на избор при около 70% от пациентите; провежда се при 8-30%. Органосъхраняваща хирургия (ОСХ) е рядкост – в 1-13% от случаите<sup>6, 7</sup>, което вероятно се дължи на анатомични особености на гърдата при мъжки пол, честа централна локализация на туморите, както и влиянието на „старите“ хирургични радикални практики. Анализи, сравняващи ОСХ с РМ, регистрират увеличаване на случаите на органосъхраняващи операции – при анализ на данни от регистъра SEER провеждането на ОСХ се регистрира при 10-15.1% от случаите с КГМ<sup>66, 67</sup>, като деескалирането на хирургично лечение (консервативна хирургия) не влошава карцином-свързаната преживяемост при провеждане на последващо следоперативно локално/локорегионално лечение.<sup>68</sup> Подобна тенденция се установява и от Международната програма за КГМ.<sup>6</sup> Това определя органосъхраняващата хирургия като еднакво ефективна с РМ и все по-предпочитана при мъже с КГ.<sup>66, 69</sup>

Хирургичното поведение на аксила при КГМ е идентично с това при жени с КГ, като се наблюдава подобна тенденция за провеждане на предоперативна селективна биопсия на сентинелни лимфни възли с последваща сентинелна лимфна дисекция (СЛД)<sup>6, 15</sup> и намаляване на честотата на аксиларна лимфна дисекция (АЛД)<sup>70, 71</sup>. В днешно време в световен мащаб СЛД се счита за стандарт на поведение при клинично негативна аксила.<sup>71-73</sup> При доказани метастази в аксиларни лимфни възли в изходното стадиране се обсъжда провеждане на неoadювантна химиотерапия, за която се счита, че води до намаляване на броя на последващи АЛД.

**Лъчелечение.** Адювантното лъчелечение (ЛЛ) на областта на първичния тумор, аксила или супраклавикуларна област е важна част от терапевтичното поведение при КГМ. Орган-съхраняващата хирургия, естествено, е индикация за локално адювантно ЛЛ. По правило общата преживяемост (ОП) е сходна при провеждане на РМ или органосъхраняваща хирургия, последвана от ЛЛ, като се докладва значително по-ниска болестност при консервативно хирургично поведение и следоперативно ЛЛ с намаляване честотата на оперативни усложнения, като лимфен оток или ограничение на движенията в раменна става.<sup>74</sup> При КГМ индикациите за ЛЛ след мастектомия (локално – на първичния тумор или локорегионално – на първичния тумор и аксила и/или супраклавикуларна област) се определят както при жени с КГ.<sup>7, 45, 75</sup> Провеждане на ЛЛ след РМ води до 12% подобряване на 20-годишната ОП в стадий III.<sup>76</sup> Най-общо, анатомичните особености на мъжката гърда водят до по-честа препоръка за провеждане на ЛЛ при мъже в сравнение с жени. Независимо от ретроспективния си характер, анализите сочат, че индикациите за ЛЛ след РМ са еднакви и при двата пола<sup>77</sup>, тъй като ранните стадии на КГМ (I и II) нямат полза от добавяне на ЛЛ.<sup>76, 78</sup>

**Адювантно ендокринно лечение.** Основна тежест в системното лечение има ендокринната терапия (ЕТ) предвид честата експресия на хормонални рецептори при КГМ.<sup>6</sup> Малки ретроспективни проучвания докладват полза от добавяне на адювантна системна ХТ или ЕТ с *tamoxifen* в сравнение с контроли, при които не е провеждано следоперативно лечение.<sup>47, 79, 80</sup> Стандартната адювантна ЕТ е с *tamoxifen* поради доказана полза по отношение на честота на рецидиви и карцином-свързана ОП.<sup>47, 79, 80</sup> Оптималната ѝ продължителност е все още неясна и препоръките варират за между 2 до 5 или 10 години.<sup>15, 47, 80, 81</sup>

Хормоналният профил при мъже е различен спрямо жени, като 80% от циркулиращите естрогени са резултат от периферна ароматизация на андрогени, а останалите 20% се секретират директно от тестисите.<sup>82</sup> При липса на химична (чрез LHRH-агонисти) или хирургична (орхиектомия) кастрация монотерапия с ароматазни инхибитори (АИ-и) води до покачване на плазмените нива на тестостерон и до намаляване на нивата на плазмен естрадиол; това включва негативната обратна връзка чрез хипоталамо-хипофизарната ос и се секретират гонадотропин-освобождаващи хормони, които засилват стероидогенезата.<sup>82</sup> Анализ сред мъже с КГ от Германския раков регистър потвърждава, че адювантно приложение на *tamoxifen* подобрява ОП при ранен КГМ, за разлика от адювантното приложение на АИ-и. След корекция за възраст, размер на първичен тумор, нодален статус и степен на диференциация адювантната монотерапия с АИ-и води до покачване 1.5 пъти на риска от смърт в сравнение с *tamoxifen* (HR 1.55; 95 % CI: 1.13-2.13;  $p = 0.007$ ).<sup>80</sup> Поради тази и публикации от други база данни АИ-и трябва да се прилагат в адювантен аспект само в комбинация с химична или хирургична кастрация; въпреки това тяхната употреба не се препоръчва, тъй като са доказано по-малко ефективни спрямо *tamoxifen*.<sup>30, 80</sup> Адювантна ЕТ за 5-10 години е все по-често препо-

ръчвана<sup>75</sup>, независимо от факта, че мъжете имат по-лош толеранс, отколкото жените, и съобщават по-често за странични ефекти, водещи до прекъсване в около 20%.<sup>45, 47, 58, 83-86</sup> В много публикации се набляга, че адювантна ЕТ не се прилага достатъчно при мъже с КГ: при регистрирана позитивност за ER при 93.4% адювантна ЕТ се прилага само при 76.8%. Допълнително е провеждано адювантно лечение с АИ-и без химична/хирургична кастрация при 3.9% от мъжете. Така основното лечение на хормоночувствителна болест не се използва достатъчно при мъже и е необходимо подобряване на лечението на тази популация. Информирането и обучението на пациентите относно потенциална токсичност от ЕТ и хормонална кастрация води до подобряване на придържането към лечението и намаляване на психоемоционалните последици. Предвид разбирането, че КГ е болест на женския пол, провеждане на обучение и психологична консултация помагат за намаляване на социалната изолация и „стигматизирането“ сред мъже.<sup>87</sup>

**Адювантно системно лечение.** Данните за адювантно системно лечение са малко и ползите от него се считат за най-големи при по-млади високорискови пациенти с КГМ.<sup>55</sup> Спрямо жени повечето КГМ са в по-напреднал стадий при постявяне на диагноза, възрастта на пациентите-мъже е по-голяма (> 30% са на възраст над 70 години)<sup>7</sup> и са с по-значима коморбидност<sup>88</sup>, затова ползата от агресивно лечение и адювантна химиотерапия (АХТ) трябва да бъде доказана поради риск от допълнителна токсичност. Към момента индикациите за АХТ са сходни с тези при менопаузални жени с луминален КГ.<sup>6, 30, 89</sup> По правило HER2-свърхекспресия е рядко срещана и ролята на анти-HER2-блокада при КГМ е неясна. Въпреки това, поради значителна полза от анти-HER2-блокада при жени и при HER-2 свърхекспресия при КГМ трябва да бъде прилаган адювантен *trastuzumab*.<sup>7</sup>

Системното лечение на КГМ също не се прилага достатъчно в световен мащаб. Данни от Международна програма за КГМ показват, че 38.3% от пациентите са с pN1-3 болест, 48.6% са с луминален В/HER2-негативни тумори, HER2-свърхекспресия или тройнонегативни КГ са описани при 0.5% и висок > 20% Ki-67-индекс е описан при 24.9%. Въпреки тези характеристики, адювантна ХТ е прилагана само при 29.8%, като само в 9.6% тя е антрациклин- и таксан-базирана.<sup>6</sup>

**Неoadювантно системно лечение.** По принцип НАХТ се обсъжда при улцерирала лезия, фиксация към под- или надлежащи структури, множество метастатично засегнати АЛВ от клиничен преглед или с цел за деескалиране на планирано хирургично лечение.<sup>82, 90</sup> По правило ХТ-режими са същите както при КГ при жени и зависят от биологичните характеристики на тумора. Като цяло, както при жени, при наличие на индикации за АХТ се обсъжда провеждане предвид всички известни позли от неoadювантния подход (оценка на обективен отговор *in vivo*, подобряване на козметични резултати и позволяване на възможна деескалация на хирургия на ниво на гърда и/или аксила и др.). Неoadювантна ЕТ също може да се обсъжда при някои строго подбрани случаи на КГМ.<sup>90</sup>

**Лечение на напреднала/метастатична болест.** Според повечето публикации поставянето на диагноза КГМ е най-често в напреднал или метастатичен стадий – III/IV. Като болест с експресия на HR и чувствителност към ЕТ, *tamoxifen* е най-широко използван препарат за палиативно лечение на метастатичен КГМ, който е доказано по-ефективен от АИ-и + LHRH-аналози.<sup>30, 80</sup> Както и при жени, АИ-и се прилагат винаги в комбинация с LHRH-аналози с цел премахване на хипоталамо-хипофизарната стимулация на АИ-и върху тестисите. При прилагане на *tamoxifen* се постига СОО в

около 50-80%.<sup>48</sup> Възможни терапевтични избори при метастатична болест са АИ-и ± LHRH-анализи<sup>91,92</sup>, *fulvestrant*<sup>93</sup>, тъй като тези агенти доказано подобряват ПБП и ОП.<sup>94</sup> В метастатичен стадий АИ-и могат да се прилагат като монотерапия на фона на чест контрол на отговора от провежданото лечение; при прогресия на болестта може да се обсъди добавяне на LHRH-агонист към следваща линия с АИ-г<sup>91,92</sup>, тъй като е доказана полза за подобряване на СОО спрямо предходно използвана монотерапия с АИ.<sup>94</sup> Добавяне на LHRH-аналог към ЕТ има същата логика както при жени с КГ и цели периферна андрогенна супресия.<sup>95,96</sup> Има публикации, описващи допълнителна полза за контрол над метастатична болест при лечение с *fulvestrant* + LHRH-агонист.<sup>92,97</sup> Тези данни предполагат добавяне на LHRH-анализи в терапевтичния континуум на метастатичен КГМ, независимо от изборния ендокринен „гръбнак“ на лечение.<sup>92</sup> Трябва обаче да се има предвид високата честота на непридържане към лечението (до 20%), тъй като мъжете имат доказано по-лош толеранс към ЕТ, отколкото жените, и по-честите странични ефекти и трудната поносимост водят до прекъсването ѝ.<sup>45,47,58,83-86</sup> Антиандрогените са все още в процес на клинично проучване като обещаваща терапевтична опция, особено при ИХХ-позитивна експресия на AR<sup>98,99</sup> Рутинното им приложение към момента не се препоръчва поради липса на стандартизиране на методите за ИХХ-оценка на позитивност за AR. Геннопрофилиращи проучвания, проведени до момента, също потвърждават, че КГМ е силно хормонално чувствителен и отговаря на ЕТ в по-голяма част от случаите.<sup>99</sup>

От друга страна, CDK4/6- или mTOR-инхибиторите, добавени към ЕТ, са терапевтична възможност за мъже с метастатичен хормон-чувствителен КГ, въпреки че тези пре-

поръки се базират на малко клинични случаи.<sup>100-104</sup> По правило CDK4/6 инхибиторите влияят върху сперматогенезата, може да имат тератогенен ефект<sup>105</sup> и този факт трябва да бъде обсъждан с пациенти, които обмислят потенциално бащинство.<sup>105</sup>

Системна ХТ е метод на избор при неуспех от ЕТ, изчерпване на ендокринните възможности или наличие/развитие на ендокринна резистентност, липса на експресия на хормонални рецептори или бързо прогресираща и/или животозастрашаваща метастатична болест или висцерална криза. Прилагат се доказано ефективните режими за жени с КГ.<sup>44,48,106,107</sup> При генетично профилиране са описани различия в експресията на гени, участващи в цитоскелетната организация<sup>99</sup>: няколко гена от семейството на тубулините са свръхекспресирани, а два микротубулно-свързани белтъка (MAP1B, MAP2) са с ограничена функция, което предполага възможна полза от лечение с вина алкалоиди, таксани, епитолони<sup>108</sup> или *eribuline*<sup>109</sup> при КГМ<sup>99</sup>.

Подобно на метастатичен КГ при жени, при КГМ със свръхекспресия на HER2 към системната химиотерапия или ЕТ трябва да се добави HER2-блокада с *trastuzumab* ± *pertuzumab*. *Trastuzumab emtansine* (T-DM1) или *lapatinib* могат да се прилагат като втора или последваща линии на лечение. Продължителна HER2- моно- или двойна блокада (*trastuzumab* + *pertuzumab/lapatinib*) се провежда според препоръките за лечение на HER2-позитивен метастатичен КГ при жени. След постигане на ефект от линия системна химиотерапия се приема за възможно продължаване на поддържащо системно лечение със замяна на химиотерапия с ЕТ и/или продължаване на единична или двойна HER2-блокада, въпреки че този подход не е доказан в клинични изпитвания.

<b>A</b>	При карцином на гърда у мъже се препоръчва стадиране по Осма ревизия на TNM-класификацията от 2017 г.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При мъже <math>\geq 25</math> години със съмнение за карцином на гърда от клиничен преглед се препоръчва провеждане на мамография.</li> <li>■ Препоръчва се провеждане на генетична консултация при всеки мъж с диагностициран карцином на гърда.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За диагностично и лечебно поведение при мъже с карцином на гърда се препоръчват принципите за локорегионално лечение на жени с карцином на гърда.</li> <li>■ При хистология за HER2-позитивен или тройно негативен карцином на гърда при мъже се препоръчва ревизия на хистологичния материал и потвърждаване на имунохистохимичния профил.</li> <li>■ При мъже с карцином на гърда се препоръчва провеждане на периперативно системно лечение според препоръките за жени с карцином на гърда.</li> <li>■ При всички мъже с хормон-чувствителен карцином на гърда се препоръчва адювантно ендокринно лечение с <i>tamoxifen</i>.</li> <li>■ При мъже с карцином на гърда не се препоръчва адювантна монотерапия с ароматазни инхибитори.</li> <li>■ При прогресия на хормон-чувствителен карцином на гърда при мъже и липса на животозастрашаваща метастатична болест и/или висцерална криза се препоръчва първа линия ендокринна терапия с <i>tamoxifen</i> <math>\pm</math> LHRH-аналози.</li> <li>■ При хормон-чувствителен метастатичен карцином на гърда при мъже се препоръчва приложение на ароматазни инхибитори <math>\pm</math> LHRH-аналози като втора и последваща линия ендокринно лечение или като поддържащо лечение след постигане на отговор от системна химиотерапия.</li> <li>■ Препоръчва се добавяне на LHRH-аналози към всяка линия на ендокринно лечение при мъже с метастатичен хормон-чувствителен карцином на гърда.</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ В метастатичен стадий се препоръчва приложение на <i>fulvestrant</i> + LHRH-аналози като втора и последваща линия на ендокринно лечение след прогресия от лечение с <i>tamoxifen</i>.</li> <li>■ В метастатичен стадий се препоръчва обсъждане за добавяне на CDK4/6-инхибитори към първа линия ароматазен инхибитор или към <i>fulvestrant</i> + LHRH-аналози като втора и последваща линия на ендокринно лечение след прогресия от лечение с <i>tamoxifen</i>.</li> </ul>



Диагностичното и лечебното поведение при мъже с карцином на гърда трябва да се ръководи от препоръките за лечение на жени с карцином на гърда, като се отчита по-висока токсичност и трудна поносимост на ендокринното лечение при мъже.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cook MB, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1174-1182
2. Edgren G, Liang L, Adami HO, Chang ET. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 187-196
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30
4. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 232-239
5. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* 2004; 101: 51-57
6. Cardoso F, et al. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/ NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29: 405-417
7. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 193-202
8. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 77-86
9. O'Malley C, Shema S, White E, et al. Incidence of male breast cancer in California, 1988-2000: Racial/ethnic variation in 1759 men. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 145-150
10. Ly D, Forman D, Ferlay J, et al. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer* 2013; 132: 1918-1926
11. Mabuchi K, Bross DS, et al. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 371-375
12. Thomas DB, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 734-748
13. Rubinstein WS. Hereditary breast cancer in Jews. *Fam Cancer* 2004; 3: 249-257
14. Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2004; 9: 221-236
15. Fentiman I. Male breast cancer. Springer International Publishing, 2017
16. Rizzolo P, et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Ann Oncol* 2013; 24: viii75-viii82
17. Liede A, Karlan BY, et al. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: A review of the literature. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 735-742
18. Young IE, et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 141-143
19. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 20-26
20. Rahman N, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007; 39: 165-167
21. García MJ, et al. Analysis of FANCB and FANCN/PALB2 Fanconi Anemia genes in BRCA1/2-negative Spanish breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 545-551

22. Meijers-Heijboer H, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2\*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002; 31: 55-59
23. Rayson D, et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1947-1955
24. Wang-Rodriguez J, et al. Male breast carcinoma: Correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol* 2002; 15: 853-861
25. Pich A, Margaria E, Chiusa L. Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2948-2956
26. Anelli A, Anelli TF, Youngson B, et al. Mutations of the p53 gene in male breast cancer. *Cancer* 1995; 75: 2233-2238
27. Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers: A population-based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 36-41
28. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, et al. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 185-192
29. NCCN. NCCN Clinical Guidelines Version 1.2018: Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. 2018
30. Korde LA, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2114-2122
31. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 2008; 336: 709-713
32. Sørensen HT, Friis S, Olsen J H, T et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 231-233
33. Sasco AJ, Lowenfels AB, Jong PP. Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993; 53: 538-549
34. Fentiman I. Male breast cancer: a review. *Ecancermedalscience* 2009; 3: 140
35. Grabellus F, et al. ETV6-NTRK3 gene fusion in a secretory carcinoma of the breast of a male-to-female transsexual. *Breast* 2005; 14: 71-74
36. Gooren LJ, van Trotsenburg MAA, Giltay EJ, et al. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med* 2013; 10: 3129-3134
37. Gooren L, Bowers M, Lips P, et al. Five new cases of breast cancer in transsexual persons. *Andrologia* 47, 1202-1205 (2015).
38. Olsson, H. & Ranstam, J. Head trauma and exposure to prolactin-elevating drugs as risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 679-683
39. Volm MD, Talamonti MS, Thangavelu M, et al. Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer: An unusual association. *J Surg Oncol* 1997; 64: 74-78
40. Cocco P, et al. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998; 55: 599-604
41. Johansen Taber KA, Morisy LR, et al. Male breast cancer: Risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; 1115-1120
42. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Screening and Diagnosis NCCN guidelines, version 1.2017. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#breast\\_screening](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast_screening).
43. Block W, Muradali D. Breast cancer in men. *CMAJ* 2013; 185: 1247
44. Brenner RJ, Weitzel JN, Hansen N, et al. Screening-detected breast cancer in a man with BRCA2 mutation: case report. *Radiology* 2004; 230: 553-555
45. Ribeiro GG, Swindell R, Harris M, et al. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *The Breast* 1996; 5: 141-146
46. Günhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustün EE, et al. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radiol* 2002; 43: 246-255

47. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: A review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999; 85: 629-639
48. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137: 678-687
49. van Geel AN, van Slooten EA, Mavrunac M, et al. A retrospective study of male breast cancer in Holland. *Br J Surg* 1985; 72: 724-727
50. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1341-1347
51. Sosnovskikh I, Naninato P, Gatti G, et al. Synchronous bilateral breast cancer in men: A case report and review of the literature. *Tumori* 2007; 93: 225-227
52. Mainiero MB, et al. ACR appropriateness criteria evaluation of the symptomatic male breast. *J Am Coll Radiol* 2015; 12: 678-682
53. Chen L, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics* 2006; 26: 993-1006
54. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; 10: 471-479
55. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595-604
56. Hines SL, et al. A practical approach to guide clinicians in the evaluation of male patients with breast masses. *Geriatrics* 2008; 63: 19-24
57. Sardanelli F, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296-1316
58. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, et al. Carcinoma of the breast in males: A multiinstitutional survey. *Cancer* 1998; 83: 498-509
59. Evans GFF, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001; 181: 96-100
60. Westenend PJ. Core needle biopsy in male breast lesions. *J Clin Pathol* 2003; 56: 863-865
61. Burga AM, Fadare O, Lininger RA, et al. Invasive carcinomas of the male breast: A morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006; 449: 507-512
62. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, et al. Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1631-1639
63. Visfeldt J, Scheike O. Male breast cancer. I. Histologic typing and grading of 187 Danish cases. *Cancer* 1973; 32: 985-990
64. Cutuli B, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 246-254
65. Deb S, Lakhani SR, Ottini L, et al. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology* 2016; 68: 110-118
66. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: Analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1545-1550
67. Fields EC, Dewitt P, Fisher CM, et al. Management of male breast cancer in the United States: A surveillance, epidemiology and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 747-752
68. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, et al. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? *Clin Breast Cancer* 2016; 16: 101-104
69. Madden NA, et al. Radiotherapy and male breast cancer: A population-based registry analysis. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 458-462
70. Morrow M. Management of the node-positive axilla in breast cancer in 2017. *JAMA Oncol* 2017; 4: 250-251
71. Gennari R, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *International Journal of Oncology* 2004; 24: 663-670



72. Albo D, et al. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: A role for sentinel lymph node biopsy. in *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 77: 9-14
73. Hill ADK, Borgen PI, Cody HS. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 442-443
74. Fogh S, et al. Localized therapy for male breast cancer: Functional advantages with comparable outcomes using breast conservation. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 344-349
75. Perkins GH, Middleton LP. Breast cancer in men. *BMJ* 2003; 327: 239-240
76. Eggemann H, et al. Male breast cancer: 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy. *Breast Care (Basel)* 2013; 8: 270-275
77. Vilarino-Varela M, Chin YS, Makris A. Current indications for post-mastectomy radiation. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 6: 5
78. Chakravarthy A, Kim CR. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; 65: 99-103
79. Giordano SH, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2359-2364
80. Eggemann H, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 465-470
81. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer* 1992; 65: 252-254
82. Czene K, et al. How to treat male breast cancer. *Breast* 2007; 16 (Suppl. 2): S147-154
83. Patel HZ, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1583-1585
84. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, et al. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 1987; 10: 55-60
85. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, et al. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74: 74-77
86. Cutuli B, et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: The French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 868-879
87. Cardoso F, A. Costa, E. Papadopoulos, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; (in press)
88. Adami HO, Holmberg L, Malker B, et al. Long-term survival in 406 males with breast cancer. *Br J Cancer* 1985; 52: 99-103
89. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *European Journal of Pharmacology* 2013; 717: 71-83
90. Ottini L, et al. Male breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010; 73: 141-155
91. Zagouri F, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: A case series. *Br J Cancer* 2013; 108: 2259-2263
92. Di Lauro L, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 53
93. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 149: 269-275
94. Zagouri F, et al. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151: 141-147
95. Maugeri-Sacca M, et al. Aromatase inhibitors for metastatic male breast cancer: molecular, endocrine, and clinical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 227-235
96. Labrie F, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 361-379
97. Martinez Vila C, LA Fernández-Morales, H Oliveres, et al. Fulvestrant plus LHRH analogues in male with synchronous breast and prostate cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (8): 2027-2028

98. Di Lauro L, et al. Antiandrogen therapy in metastatic male breast cancer: results from an updated analysis in an expanded case series. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148: 73-80
99. Callari M, et al. Gene expression analysis reveals a different transcriptomic landscape in female and male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 601-610
100. Sorscher S. A first case of male breast cancer responding to combined aromatase inhibitor/palbociclib therapy. *Int J Cancer Clin Res* 2016; 3: 069
101. Malik F, Naveed Ali, Syed Imran, et al. Real world experience of palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: e18094-e18094
102. Castrellon AB, Nguyen SM, Naraine AMM, et al. Initial response to therapy with fulvestrant and cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in a male with stage IV breast cancer. *Mathews J Cancer Sci* 2017; 2: 2-6
103. Katayama K, Yamagishi J, Kashiwagi B. A case of male breast cancer for which mTOR inhibitor was effective with advanced renal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 365-369
104. Rose Brannon A, Melissa Frizziero, David Chen, et al. Biomarker analysis of a male breast cancer patient with prolonged stable disease under mTOR/PI3K inhibitors BEZ235/everolimus. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2016; a000620. doi: 10.1101/mcs.a000620
105. Zindy F, et al. Control of spermatogenesis in mice by the cyclin D-dependent kinase inhibitors p18(Ink4c) and p19(Ink4d). *Mol Cell Biol* 2001; 21: 3244-3255
106. Hayes T. Pharmacotherapy for male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 701-708
107. Volm MD. Male breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4: 159-164
108. Hunt JT. Discovery of Ixabepilone. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 275-281
109. Cigler T, Vahdat LT. Eribulin mesylate for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1587-1593



## 7 Най-добри поддържащи грижи



### 7.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

*Димитър Калев, Асен Дудов, Светлана Ганчева*

Контрол на симптоми и поддържане на оптимално качество на живот (КнЖ) е основна цел при пациенти с метастазирала болест от карцином на гърда (КГ), при които специфичното лечение има палиативен характер.

Болката е най-чест и стресиращ симптом и може да бъде определена като ноцицептивна (в резултат на тъканна увреда) или невропатична (в резултат на неврологично засягане).<sup>1</sup> В около 70-90 % от пациентите болката е хронична, най-често свързана с ангажиране на скелет.<sup>2</sup> Може да бъде симптом на онкологична спешност в резултат на патологична костна фрактура, мозъчни или епидурални метастази, лептоменингеални метастази, инфекция, обструкция или перфорация на вътрешни органи.

Гръбначномозъчна компресия се среща в около 5-20% от аутопсирани пациенти; необходимо е своевременно разпознаване на симптомите като болка, слабост, сетивни и сфинктерни нарушения. Неврологичният статус и продължителността на неврологичния дефицит преди лечение е основен предиктор за степен на възстановяване на неврологичната дисфункция.<sup>3</sup> Обезболяващата терапия се провежда в съответствие на тристъпалния подход на Световна здравна организация (WHO) и титриране на до-

зата по най-подходящ начин с основна цел – постигане на максимален обезболяващ ефект при минимална токсичност.<sup>4</sup> При невропатична болка (резултат на метастази или свързана с лечение) добавянето на адюванти – антидепресанти (*amitriptyline*, *imipramine*, *duloxetine*) и антиконвулсанти (*gabapentin*) в комбинация с опиоиди са средство на избор.<sup>5</sup> При дифузна костна болка се препоръчва приложение на бифосфонати, кортикостероиди и метаболитна радионуклидна терапия. При локализирана болка палиативната перкутанно лъчелечение повлиява болковия синдром при 80-90% от пациентите и сигнификантно редуцира риска от фрактури.<sup>6,7</sup>

Хиперкалциемия се наблюдава в 30-40% от пациентите с КГ, най-често свързана с костни метастази – т.нар. остеолитична хиперкалциемия, резултат на директна костна деструкция.<sup>8</sup> Хуморалната хиперкалциемия се медира от циркулиращи фактори, секретирани от злокачествени клетки, като паратириод-хормон-свързан пептид, интерлевкин 1, 6, трансформиращ растежен фактор и тумор-некротизиращ фактор-алфа и бета.<sup>9</sup> Основна причина за тумор-свързана хиперкалциемия е повишена костна резорбция с мобилизация на калций в извънклетъчната течност и намалена негова бъбречна екскреция. Предразполагащи фактори са: продължителна имобилизация, която повишава костната резорбция на калций, дехидратация, анорексия, гадене и повръщане, които намаляват бъбречната екскреция. Появата на клинични симптоми е свързана с бързината на покачване на стойностите на серумен калций и пациенти с коригиран серумен калций (> 3.49 mmol/L) обикновено са симптоматични. Най-често се срещат мускулна слабост, хипорефлексия, дезориентация, когнитивна дисфункция, гадене, повръщане, анорексия, загуба на концентрационна функция на бъбреци и полиурия с полидипсия.<sup>10</sup> Лечението на хиперкалциемия изисква на първо място коригиране на дехидратацията и повишаване на бъбречната екскреция на калций с последващо

приложение на бифосфонати, които инхибират костната резорбция.<sup>11</sup> В анализ на две рандомизирани контролирани клинични проучвания *zoledronic acid* води до по-висок отговор в сравнение с *pamidronate*.<sup>12</sup>

Лимфедем е хронично, потенциално инвалидиращо състояние, което се характеризира с прогресивна интерстициална кумулация на богата на протеин течност, водеща до едем, хипертрофия и последваща фиброза на тъкани. Среща се в 6-85%, като предиспозицията е по-висока при пациенти със затлъстяване.<sup>13</sup> Лимфедем на горни крайници или тяло може да развие всеки пациент с КГ, като основни рискови фактори са: аксиларна лимфна дисекция, лъчетерапия на аксила, инфекция или рецидив. В рандомизирани клинични проучвания сентинелна лимфна биопсия сигнификантно намалява риска от лимфедем в сравнение с аксиларна дисекция.<sup>14</sup> Комбинацията на аксиларна дисекция с лъчелечение води до 3.5-10 пъти по-висок риск от лимфедем в сравнение със самостоятелно хирургично лечение.<sup>15</sup> С цел снижение на риска пациентите трябва да бъдат съветвани да предпазват засегнатия крайник от нараняване, венепункции и продължително излагане на ниски или високи температури. Необходимо е да се избягва измерване на кръвно налягане на засегнат крайник, да се стимулира средна по интензитет физическа активност с продължителни почивки и най-вече – редуция на телесно тегло при пациенти със затлъстяване.<sup>16,17</sup> Комплексната деконгестивна терапия включва грижи за кожата – ежедневна почистване и овлажняване, мануален лимфен дренаж, компресивен бандаж, физически упражнения. Липсва ефективно медикаментозно лечение на лимфедем.<sup>18</sup>

Общата умора е най-често срещан симптом при пациенти със злокачествени болести, с очаквана честота 25-99% по време на лечение и 25-30% – извън периоди на лечение.

Основни предразполагащи фактори са туморен растеж, болков синдром, проблеми със съня, анемия, лошо хранене, обездвижване, провеждано лечение (химиотерапия, лъчелечение и биологична терапия), снижени нива на полови хормони, лечение с опиоиди. Контролът на общата отпадалост е в пряка зависимост от подлежащата причина. Препоръчват се още приложение на психостимуланти и редовна физическа активност, която доказано повлиява общата отпадалост, свързана с карцином, или с прилагано лечение.<sup>19</sup> В рандомизирано плацебо-контролирано проучване прилагане на два пъти по 4 mg *dexamethasone* перорално дневно достоверно редуцира умора, свързана с карцином, спрямо плацебо.<sup>23</sup>

Анорексия и загуба на тегло е независим предиктор за отговор към терапия, КнЖ и намалена преживяемост.<sup>20</sup> Около 50% от новодиагностицирани пациенти са с анорексия и при над 50% има сигнификантни нарушения в хранене и кахексия. Кахексията се дефинира като комплексен метаболитен синдром, свързан с подлежаща болест, и се характеризира със загуба на мускулна маса със или без загуба на мастна тъкан.<sup>21</sup> От първостепенно значение е адекватен калориен прием – препоръчва се висококалорийна (30-35 kcal/kg), високопротеинова диета (1 до 1.5 g/kg), богата на незаменими аминокиселини. Редица проучвания показват, че *megestrol acetate* е подходящ за симптоматично лечение на пациенти с анорексия, води до повишаване на апетита и телесното тегло и намалява общата отпадалост. Дозата в този случай може да надвишава до три-пет пъти антинеопластичната и може да достигне до 480-800 mg/дневно, като ефект настъпва обикновено след една-две седмици. Кортикостероидите имат антиеметичен и аналгетичен ефект, но слаба и краткотрайна ефективност по отношение на повишаване на апетита и телесното тегло.<sup>22</sup>

Въпреки че са инкурабилни, пациентите с метастазирала болест могат да имат и по-дълга преживяемост, поради което основна цел трябва да бъде поддържане на добро КнЖ и оптимизиране на контрола над болестта.

Контролът на мускулоскелетни симптоми, свързани с прием на ароматазни инхибитори (АИ-и), е проучен във фаза III рандомизирано, двойно сляпо проучване (SWOG S1202) с *duloxetine* (антидепресант) срещу плацебо.<sup>24</sup> За 12-седмично лечение средният скор на ставни болки е по-нисък с 0.82 точки при пациенти, получавали *duloxetine*, в сравнение с тези с плацебо ( $p = 0.0002$ ). Регистрирана е по-висока честота на нискостепенна токсичност.

При жени с КГ и с риск за алопеция, индуцирана от адювантна химиотерапия, е тествана превенция с устройство за охлаждане на скалпа в многоцентрово рандомизирано клинично проучване (SCALP).<sup>25</sup> Анализирани са резултати при 182 пациентки чрез скала за оценка СТСАЕ, версия 4. Охлаждането на скалпа чрез устройство за охлаждане на глава се извършва 30 минути преди, по време и 90 минути след всяка химиотерапевтична инфузия. При жени в стадий I-II, получаващи химиотерапия с таксан, антрациклин или или с двете, които са подложени на охлаждане на глава, е налице сигнификантно снижение на вероятност за косопад с 50% след четвърти химиотерапевтичен цикъл, при добър толеранс към охлаждащите устройства.

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За лекарствено обезболяване и контрол на болка се препоръчва общоприетият тристъпален подход на Световна здравна организация (WHO).</li> <li>■ При компресия на гръбначен мозък се препоръчва спешно провеждане на декомпресивна хирургична интервенция и/или перкутанна лъчетерапия, в зависимост от пърформанс статус и прогноза.</li> <li>■ При обща отпадналост, свързана с карцином, се препоръчват мероприятия за повишаване на физическа активност.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При метастатична костна болка се препоръчва перкутанна лъчелечение и метаболитна радионуклидна терапия със <i>strontium-89</i> или <i>samarium-153</i>.</li> <li>■ При анорексия и загуба на тегло се препоръчва приложение на <i>megestrol acetate</i>.</li> <li>■ При умора, свързана с карцином, се препоръчва петнадесетдневен курс с <i>dexamethasone</i> (при липса на контраиндикации).</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За контрол на мускулоскелетни симптоми, свързани с прием на ароматазни инхибитори, се препоръчва <i>duloxetine</i>.</li> <li>■ За намаляване на алопеция, свързана с адювантна химиотерапия при карцином на гърда, се препоръчва обсъждане за процедури, охлаждащи скалпа.</li> </ul>



Качеството на живот и контролът на симптоми са важен елемент от цялостната терапевтична стратегия, която следва да се обсъжда от мултидисциплинарен екип.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Treede RD, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurol* 2008; 70: 1630-1635
2. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695-1700
3. Dy SM, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3879-3885
4. World Health Organisation (1996) Cancer Pain Relief, 2nd edn. Geneva: WHO
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Adult Cancer Pain, 2013
6. Ural AU, et al. Bisphosphonate treatment and radiotherapy in metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2008; 25: 350-355
7. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 321-327
8. Mundy GR: Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; 17 (Suppl 5): 10-15
9. Broadus AE, et al. Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988; 319 (9): 556-563
10. Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; 17 (Suppl 5): 16-25
11. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326 (18): 1196-1203
12. Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-567
13. Rourke LL, et al. Breast cancer and lymphedema: A current overview for the healthcare provider. *Womens Health (London)* 2010; 6: 399-406
14. Mansel RE, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599-609
15. Vevers JM, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 991-999
16. Clark B, et al. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 2005; 98: 343-348
17. Shaw C, et al. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007; 110: 1868-1874
18. Sarah A. McLaughlin, Sara Cohen, Kimberly J. Van Zee. *Disease of the Breast*, 4 edition
19. Mitchell SA, et al. Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11: 99 -113
20. Persson C, Gilmelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer Res* 2002; 22: 3661-3668
21. Evans WJ, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793



22. Fainsinger R. Pharmacological approach to cancer anorexia and cachexia. In: Bruera E, Higginson L, editors. Cachexia-anorexia in cancer patients. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 128-140
23. Yennurajalingam S, et al. Dexamethasone (DM) for cancer-related fatigue: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl; Abstr 9002)
24. Henry NL, Unger JM, Schott AF, et al. Randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of duloxetine versus placebo for aromatase inhibitor-associated arthralgias in early-stage breast cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol* 2018; 36 (4): 326-332
25. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer. The SCALP randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317 (6): 596-605

## 7.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ

Красимир Койнов, Димитър Калев

Костната система е най-честа локализация на метастатичен процес при карцином на гърда (КГ).<sup>1, 2</sup> Въпреки съвременното противотуморно лечение, две трети от пациентите с костни метастази развиват скелет-свързани събития (ССС) – костни фрактури, костна болка, налагаща провеждане на лъчелечение или оперативна намеса, компресия на гръбначен мозък и хиперкалциемия. Тези събития обуславят не само значима болестност, но оказват негативен ефект върху общата преживяемост, водят до загуба на мобилност и социално функциониране, влошавайки качеството на живот.<sup>2</sup> Лечението на костни метастази изисква наличие на мултидисциплинарен екип, включващ медицински онколог, лъчетерапевт, специалист по палиативни грижи и ортопед. Системната терапия, която цели забавяне на прогресията на болестта, може да включва ендокринна терапия, химиотерапия, бифосфонати и биологични агенти.

**Лъчелечение.** За повечето пациенти перкутанното лъчелечение осигурява отлична палиация при локализирана метастатична костна болка. В повечето случаи ефект се постига с кратка лечебна програма, включваща една до пет фракции. Няколко рандомизирани клинични проучвания показват, че единична фракция от 8 Gy е адекватна доза за облекчаване на болка.<sup>3</sup> Приложение на радиоизотопи може да доведе до пълно или частично обезболяване: *strontium-89* и *samarium-153* намират рутинно приложение в клиничната практика за палиация на болкови синдром от костни метастази, когато конвенционалната аналгезия е незадоволителна и на костна сцинтиграфия е установена активност на болезнени огнища.<sup>4, 5</sup>

**Хирургично лечение.** Често костните метастази протичат с усложнения, изразяващи се в костна болка, деформация на прешлени, патологични фрактури и компресия на гръбначен мозък. В клинично проучване на *Wedin et al.* се установява, че 17% от пациентите със симптоматични костни метастази се нуждаят от хирургическо лечение.<sup>6</sup> Поради подобрени лечебни възможности пациентите с метастатичен КГ живеят по-дълго, което променя вероятността от провал на хирургичната реконструкция. При тези пациенти влиза в съображение широка резекция както при първични костни тумори. Прилагат се повече ендопротезни, отколкото остеосинтезни техники.

Компресията на гръбначния мозък е най-тежкото усложнение вследствие на метастази в прешлените. В повечето случаи започва с прогресивна радикулерна болка, последвана от неврологична симптоматика (двигателна слабост, загуба на сетивност и автономна дисфункция на пикочен мехур).<sup>7</sup> Изисква се незабавно диагностициране на състоянието чрез спинална магнитнорезонансна томография (МРТ). Гръбначномозъчната компресия се счита за спешно медицинско състояние, изискващо незабавно лечение; терапията е изцяло палиативна и цели подобрене на качеството на живот (КнЖ) чрез запазване на неврологичните функции, облекчаване на болката и стабилизиране на костните структури. Кандидатите за хирургично лечение трябва да имат очаквана преживяемост поне три месеца. Хирургично лечение не се провежда при състояние на параплегия повече от 24 часа.<sup>8</sup> Модерните хирургични техники включват провеждане на декомпресия на гръбначен стълб с едновременно стабилизиране, ако е необходимо. Хирургична интервенция, последвана от адювантно перкутанно лъчелечение, е най-ефективната методика при гръбначномозъчна компресия.<sup>9</sup> При невъзможност за оперативно лечение алтернатива е провеждане на самостоятелно лъчелечение. Перкутанна вертебропластика и кифопластика, чрез които се инжектира цимент в тялото

на прешлен, водят до усилване и стабилизиране на гръбначния стълб, облекчаване на болката и предотвратяване на последващи фрактури. Системното лечение включва приложение на кортикостероиди, които имат противовъзпалителен ефект, намаляват отока, подобряват краткотрайно неврологичната функция и усилват кръвотока.

**Бифосфонати и *denosumab*.** Пациенти с КГ и костни метастази се нуждаят от провеждане на лечение, таргетиращо остеокластната активност с цел предотвратяване на CCC.<sup>10-12</sup> Използват се бифосфонати (*zoledronic acid* или *pamidronate*), като ефективността им е доказана в многобройни клинични проучвания. Проведено е голямо рандомизирано клинично проучване при пациенти с метастатичен КГ, сравняващо *zoledronic acid* с *denosumab* (напълно хуманизирано моноклонално антитяло срещу RANK-лиганд, медиатор на остеокластна функция)<sup>12,13</sup>; резултатите показват достоверно по-добър ефект на *denosumab* за време до поява на CCC. Нито едно проучване обаче не демонстрира подобрене на обща преживяемост. Приложението на *denosumab* и *zoledronic acid* е свързано с развитие на остеонекроза на челюстта; изразява се с болка, остеомиелит, остейт, костна ерозия, зъбна или периодонтална инфекция, зъбна болка, язва или ерозия на гингивата. Рискови фактори са лош зъбен статус, дентални процедури по време на лечение, лоша дентална хигиена с периодонтоза и абсцес, приложение на химиотерапия и кортикостероиди. Необходим е начален стоматологичен преглед; по време на лечение не трябва да се провеждат, ако е възможно, инвазивни дентални процедури.<sup>14</sup> Преди започване на лечение с *denosumab* или *zoledronic acid* е необходимо потвърждаване на метастатичната болест с рентгенови изследвания, диагностична компютър-томография или МРТ, начално изследване на серумен калций, креатинин, нива на фосфор и магнезий. В хода на лечението е необходимо периодични изследвания на калций, фосфор и магнезий поради често развитие на хипофосфатемия и хипокалциемия.

Интравенозно приложение на бифосфонати (*zoledronic acid* или *pamidronate*), в комбинация с перорален калциев цитрат и витамин D, трябва да се прилага на пациенти с костни метастази, особено ако са литични и/или са в „носещи“ кости, ако очакваната преживяемост е три месеца или повече.<sup>11, 15, 16</sup> Бифосфонатите се прилагат в допълнение към химиотерапия или ендокринна терапия. Със *zoledronic acid* може да се постигне по-добър лечебен ефект от *pamidronate* при литични костни метастази.<sup>17</sup>

Приложението на бифосфонати при пациенти с КГ е изцяло палиативно и не подобрява общата преживяемост. Клинично проучване AZUR изследва ефекта на *zoledronic acid* върху преживяемост без болест (ПББ) при високорискови пациенти с ранен КГ<sup>18</sup>; включени са 3 360 пациенти, рандомизирани да получават или не *zoledronic acid* към стандартна адювантна химиотерапия; проследяването продължава средно 84 месеца. Получените резултати показват липса на ефект от добавяне на *zoledronic acid* към адювантна терапия по отношение на ПБЗ. От друга страна обаче, проучването установява, че приложение на *zoledronic acid* води до намаляване на развитие на костни метастази при постменопаузални пациентки.

*Zoledronic acid* и *pamidronate* се прилагат през 3-5 седмици едновременно с противотуморна терапия (химиотерапия, ендокринна или таргетна терапия). Лечението трябва да се съпства с допълнително приложение на калций (1200-1500 mg) и витамин D (400-800 МЕ). *Pamidronate* се прилага в доза 90 mg в двучасова инфузия, а *zoledronic acid* в доза 4 mg интравенозно за 15 минути. Рискът от бъбречна токсичност налага мониториране на серумен креатинин преди всяка апликация на бифосфонат, както и редукция на дозата или спиране на лечението при нарушена бъбречна функция. Наблюдаваният абсолютен риск за развитие на остеонекроза на челюст е 5.48 събития на 100 лекувани пациента; рискът нараства с увеличаване на кумулативната доза на бифосфоната.<sup>19</sup>

Данни от клинични проучвания показват полза от лечението до две години; по-продължително приложение на бифосфонати може да има допълнителна полза, но засега липсват доказателства. В проучване OPTIMIZE-2 изследователите си поставят за цел да изследват дали 12-седмично приложение на *zoledronic acid* е не по-слабо ефективно спрямо 4-седмично при 416 жени с мКГ с костни метастази, които са получили стандартно лечение с *zoledronic acid* и/или *pamidronate* (9 или повече дози *zoledronic acid* и/или *pamidronate*, през първите 10-15 месеца лечение)<sup>20</sup>; получените резултати в отделните групи пациенти са сравними, което показва, че 12-седмичното приложение на *zoledronic acid* е не по-слабо ефективно спрямо 4-седмичното; отчита се и напълно сравними профили на безопасност.

Пациенти с костни метастази от КГ, които подлежат на лечение с бифосфонати, трябва да се приемат като кандидати и за лечение с *denosumab*; препоръката е въз основа на резултати от единично рандомизирано клинично проучване, сравняващо *denosumab* със *zoledronic acid*.<sup>12</sup> Пациентите в експерименталното рамо получават 120 mg *denosumab* подкожно през 4 седмици и инфузия с плацебо, а пациентите в контролното рамо – интравенозна инфузия с 4 mg *zoledronic acid* през 4 седмици с плацебо; резултатите показват, че *denosumab* сигнификантно отлага появата на първо ССС с 18% в сравнение с *zoledronic acid*, както и времето до появата на първо и последващи ССС. Липсват достоверни разлики за време до прогресия и обща преживяемост; профилът на безопасност е сравним за двете рамена. Дългосрочни рискове от *denosumab* не са известни, както и оптимално време на приложение на препарата.

**A**

- При пациенти с костни метастази от карцином на гърда се препоръчва приложение на *denosumab* или бифосфонати (*zoledronic acid*, *ibandronate* или *pamidronate*) с добавка на перорален калциев цитрат и витамин D.
- При гръбначномозъчна компресия с неврологична симптоматика от костни метастази се препоръчва незабавно провеждане на декомпресивна спинална хирургия с последващо лъчелечение.
- При болезнени костни метастази от карцином на гърда се препоръчва палиативно лечение, включващо перкутанно лъчелечение, екстракраниална радиохирургия, радионуклидно лечение и медикаментозна аналгезия.



- Лечението на пациенти с костни метастази от карцином на гърда е комплексно и изисква наличие на мултидисциплинарен екип, включващ медицински онколог, неврохирург, лъчетерапевт, ортопед, специалист по физикална медицина и рехабилитация и специалист по палиативни грижи.
- Болни със симптоматични костни метастази от карцином на гърда задължително трябва да бъдат лекувани със съвременни методи за постигане на пълен контрол на болката и за добро качество на живот.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6243s-629s
2. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61-66
3. Janjan NA. Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. *Cancer* 1997; 80 (Suppl 8): 1628-1645
4. Bauman G, et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis – a systemic review. *Radiother Oncol* 2005; 75 (3): 258-270
5. Finlay IG, et al. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: A systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6 (6): 392-400
6. Wedin R, et al. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients. *Cancer* 2001; 92 (2): 257-262
7. Helweg-Larsen S, Sorensen PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 396-398
8. North RB, et al. Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during 10-year experience. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 564-573
9. Klimo P, Jr., et al. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005; 7: 64-76
10. Gralow JR, et al. NCCN task force report: Bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 (Suppl 3): 1-32
11. Hillner BE, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-4057
12. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-5139
13. Lacey DL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-176
14. Woo S-B, et al. Narrative (corrected) review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761
15. Ali SM, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2011; 19: 3434-3437
16. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1: 232-241
17. Rosen LS, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100: 36-43
18. Cameron D, D Dodwell, R Bell, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014; 15: 997-1066

### 7.3. ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТ, СВЪРЗАНА С БИФОСФОНАТИ И DENOSUMAB – ПРОФИЛАКТИКА И ПОВЕДЕНИЕ

Павел Станимиров

Остеонекроза на челюстни кости, свързана с антирезорбтивни и антиангиогенни средства. Остеонекрозата на челюстни кости се дефинира като наличие на открита кост на мандибула или максила с давност повече от осем седмици при отсъствие на предходно лъчелечение.<sup>1</sup> За да се разграничи медикаментозно свързана остеонекроза на челюстите (MRONJ, МСОНЧ) от други състояния, протичащи със забавено оздравяване на челюстни рани, трябва да са налице следните критерии: (1) настоящо или предходно лечение с бифосфонати (БФ-и), *denosumab* или антиангиогенни средства; (2) оголването на костта трябва да е за повече от осем седмици или да са налични интраорални или екстраорални фистули, свързани с челюстни кости, както и да не е провеждано лъчелечение в зоната.<sup>2</sup>

Медикаментозно свързаната остеонекроза на челюстни кости може да се наблюдава във връзка с приложение на антирезорбтивни средства като: интравенозни БФ-и, орални БФ-и, инхибитори на RANKL (*denosumab*), антиангиогенни средства.<sup>2</sup>

Патофизиологията на МСОНЧ не е напълно изяснена. Хипотезите, опитващи се да я обяснят, включват нарушаване в костното ремоделиране, свръхсупресия на костна резорбция, подтискане на ангиогенеза, повтаряща се микротравма, подтискане на имунитета, дефицит на витамин D, токсичност в меките тъкани от БФ-и, възпаление, инфекция.<sup>2</sup> Бифосфонати и други антирезорбтивни средства, като *denosumab*, инхибират диференциацията и функцията на остеокластите, което довежда до намаляване

на костната резорбция и ремоделирането.<sup>3,4</sup> Инхибирането на ангиогенезата е водеща хипотеза в пантофизиологията на МСОНЧ.<sup>5</sup>

*Рискови фактори, свързани с медикация.* В тази категория се отнасят вид на лекарствено средство и индикации за приложение. Терапевтичните показания са групирани в две категории: злокачествени болести и остеопороза/остеопения. Лекарствените средства се групират в две категории: БФ-и и не-БФ-и (други антирезорбтивни или антиангиогенни средства). Рискът за МСОНЧ при онкологични пациенти, приемащи *zolendronate* (проучвания с доказателства от ниво I), е 1% (100 случая на 10 000 пациенти). Рискът за МСОНЧ при карциномно болни, лекувани със *zolendronate*, е 50-100 пъти по-висок от пациенти с карцином, лекувани с плацебо.<sup>6-9</sup> Замяната на БФ-и (*zolendronate*) с *denosumab* е рисков фактор за развитие на МСОНЧ. По правило БФ-и и RANKL-инхибитори адитивно повишават риска за некроза.<sup>10</sup> При пациенти, лекувани с *denosumab*, рискът за МСОНЧ варира от 0.7% до 1.9% (70-90 случая на 10 000<sup>6,9</sup> и е сравним с риска при пациенти, лекувани с *zolendronate*<sup>11-13</sup>. При *denosumab* се наблюдава по-ранна проява на МСОНЧ в сравнение с *zolendronate* и *pamidronate*.<sup>14</sup> Изследване установява, че некрози, свързани с *denosumab*, са наблюдавани средно след 14 дози от лекарството в места с травми от протези.<sup>15</sup> Рискът при пациенти, приемащи антиангиогенен агент, като *bevacizumab*, е 0.2% (20 случая на 10 000), като се повишава на 0.9% (90 случая на 10 000) в случаи, при които, освен *bevacizumab*, се прилага и *zolendronate*.<sup>16</sup>

*Рискови фактори, свързани с продължителност на лечението.* При онкологични пациенти, приемащи *zolendronate* или *denosumab*, рискът за некроза на първа година е съответно 0.6% и 0.5%, нараства на 0.9% и 1.1% на втора година и е 1.3% и 1.1% на трета година, като за *denosumab* се отчита плато между втора и трета година.<sup>11,17</sup>

*Хирургични процедури като рисков фактор.* Дентоалвеоларната хирургия се счита за главен рисков фактор за развитие на МСОНЧ. Зъбната екстракция е посочвана като отключващ фактор в 52-61%.<sup>18, 19</sup> При онкологични пациенти, провеждащи лечение с венозни БФ, екстракцията на зъб повишава риска за некроза с 33 пъти.<sup>18</sup> Рискът след поставяне на зъбни импланти или други процедури с оголване и манипулация в челюстни кости е съпоставим както при зъбна екстракция. Онкологични пациенти, приемащи интравенозен *zolendronate*, *ibandronate* или *pamidronate*, носещи зъбни протези, имат два пъти по-висок риск за развитие на некроза.<sup>18</sup>

*Анатомични фактори.* По-вероятно е МСОНЧ да се развие в долна челюст (73%), отколкото в максила (22.5%). В 4.5% се ангажират и двете челюсти.<sup>18</sup>

*Придружаващи орални болести.* Пародонтални заболявания и периапикални възпалителни лезии са рискови фактори за некроза.<sup>20</sup>

*Демографски, системни фактори, комедикация.* Възрастта и полът се отчитат за рискови фактори.<sup>18-20</sup> По-високата честота при жени вероятно е отражение на основната болест (карцином на гърда, остеопороза), за което се назначават антирезорбтивни средства.

*Кортикостероиди.* Приемът на кортикостероиди се свързва с повишен риск за МСОНЧ при пациенти на антирезорбтивна терапия.<sup>19, 20</sup> Допълнителното приложение на антиангиогенни агенти към антирезорбтивни средства се свързва с повишаване на риска за челюстна некроза.<sup>16, 19</sup> Придружаващи болести, като анемия (Hb < 100 g/l) и диабет, се свързват с повишен риск.<sup>6, 18</sup>

**Превенция на МСОНЧ.** Всеки пациент, при който се очаква/предвижда провеждане на антирезорбтивна терапия, трябва да се консултира с подходящ специалист по дентална медицина. Ранно скриниране и навременното дентално саниране намаляват риска за МСОНЧ.<sup>16, 21-23</sup> Няколко проспективни проучвания намират снижение на риска при провеждане на дентален скрининг и осъществяване на подходящо дентално лечение преди започване на антирезорбтивна медикация.<sup>19, 24-27</sup> Превантивните процедури снижават риска за МСОНЧ трикратно<sup>27, 28</sup>, като също се отчита намаляване на честотата на некрози с 50%.<sup>26</sup> При пациент, при който се предвижда антирезорбтивна или антиангиогенна терапия, денталният лечебен план трябва да включва изследване на устна кухина и рентгеново изследване на зъби и челюсти; трябва да се търсят всички възможни източници за инфекция, които да налагат провеждане на дентоалвеоларни хирургични процедури в бъдеще. Пациентите трябва да бъдат запознати с рисковете на лечението, да бъдат мотивирани за дентално лечение и да бъдат обучени за провеждане на най-добри орални грижи. Трябва да бъдат уведомени, че рискът от антирезорбтивна терапия е нисък, но при несанирано съзъбие и след зъбна екстракция рискът за некроза е висок.<sup>2</sup> Важно е медицинските онколози да работят в тясно сътрудничество със специалисти, занимаващи се с орално здраве.<sup>14</sup>

Значение на прекъсване на антирезорбтивна терапия. Препоръчва се прекъсването на прием на орални БФ-и да бъде 3 месеца преди и 3 месеца след инвазивни стоматологични хирургични процедури.<sup>2</sup> На този етап няма доказателства, че прекъсването на терапията с БФ-и променя риска от некроза при пациенти след екстракция на зъб. През 2011 г. Американската агенция за храни и лекарства (ADA) съобщава, че пациенти, които са получили по-ниска кумулативна доза на БФ или *denoposumab* (< 2 години), могат да не прекъсват лечението при стоматологични инвазивни процедури.<sup>30</sup> Меж-

дународна работна група по остеонекроза на челюстите препоръчва прекъсване на приема на БФ до оздравяване на мястото при пациенти с повишен риск при продължителност на лечението > 4 години, коморбидни фактори, като ревматоиден артрит, предшестваща или съпътстваща терапия с кортикостероиди, диабет и тютюнопушене.<sup>31</sup> Базирайки се на физиологията на костите и фармакокинетиката на антирезорбтивните средства, автори препоръчват прекъсването да бъде за 2 месеца след последна доза орални БФ-и.<sup>32</sup> Не е установено подобряване на лечението след прекъсване на прием на denosumab.<sup>15</sup> По принцип FDA заема позицията, че няма достатъчно данни относно значението на прекъсването на приема на антирезорбтивни средства.<sup>31</sup>

**Поведение при пациенти на антирезорбтивна терапия.** При предстояща антирезорбтивна или антиангиогенна терапия по повод на онкологична болест целта е намаляване на риска за некроза, като се отбелязва, че рискът за спонтанна некроза е нисък и повечето пациенти я получават след дентоалвеоларна хирургия.<sup>19, 34, 35</sup> Препоръчва се лечението с антирезорбтивни средства да се забави до оптимизиране на денталното здраве.<sup>36-38</sup> Това решение трябва да се вземе съвместно между онколог, лекуващ дентален лекар и други специалисти. Всички зъби с лоша прогноза трябва да бъдат екстрахирани. Приемът на антирезорбтивни или антиангиогенни средства трябва да се забави до пълно епителизиране на екстракционната рана (14-21 дни). При пациенти, носещи зъбни протези, трябва да се оцени рискът от лигавични наранявания.<sup>40</sup> Медицинските онколози трябва да контролират процеса преди започване на антирезорбтивна или антиангиогенна терапия.<sup>40</sup>

*Поведение при безсимптомни пациенти.* Такива пациенти, получаващи интравенозни БФ-и или антиангиогенни средства, трябва да поддържат добра орална хигиена. Пре-

поръчва се при невъзстановими зъби да се отстрани короната и да се лекува коренът.<sup>39</sup> Трябва да се избягва поставянето на зъбни импаланти. Няма данни за риска при поставяне на зъбни импланти при пациенти на антиангиогенни средства.<sup>40</sup>

*Поведение при пациенти с установена МСОНЧ.* Тук цел на лечението е да се намали болката, да се контролира инфекцията и да се ограничи прогресията на некрозата. Трябва да се избягват хирургични дентоалвеоларни процедури. Оперативно лечение на остеонекроза се препоръчва в случаи с напреднала некроза в стадий 3 и случаи с добре оформени секвестри. Оперативно лечение може да се обмисля и в случаи с неуспешно (многократно) консервативно лечение.<sup>41, 42</sup> Независимо от стадия на болестта, участващи с оголена кост, които дразнят постоянно меките тъкани, трябва да бъдат отстранени.<sup>43</sup> При симптоматични зъби в участващи на костна некроза същите трябва да бъдат екстрахирани, защото не се очаква екстракцията да окаже влияние върху вече съществуваща некроза.<sup>40</sup> Рандомизирано контролирано проучване намира, че хипербарна кислородна терапия, като допълнение към хирургични и нехирургични методи, довежда до подобрене, намаляване на болката и подобряване качеството на живот<sup>44, 45</sup>; не довежда обаче до покриване на некротичните тъкани с гингива и не може да се препоръча като самостоятелен метод.<sup>40</sup>

**Стадиране и лечебни стратегии.** *Пациенти с риск.* Те са асимптоматични случаи, без да е налице некроза и при тях не се налага лечение. Трябва да бъдат информирани за рисковете за развитие на некроза, както и за симптомите на болестта.<sup>40</sup>

*Стадий 0.* Това са пациенти без клинични данни за некротична кост, но с неспецифични симптоми или клинични и рентгенологични промени, които могат да



се свържат с антирезорбтивна терапия. Изследвания намират, че до 50% от пациентите в *стадий 0* в процеса на проследяване прогресират в *стадий 1, 2* или *3*.<sup>46, 47</sup> Важни симптоми са одонталгия, която не се свързва с одонтогенна причина, тъпа болка в тялото на долна челюст, която може да ирадира към ухото, болка в максиларен синус, променена невросензорна функция, повишена подвижност на зъбите, която не се свързва с пародонтално заболяване, периапикална/пародонтална фистула, която не се свързва с пулпна некроза, дължаща се на кариес. Рентгенологични находки са промени в трабекуларна кост, зони на остеосклероза, удебеляване на lamina dura и намаляване на размера на периодонталното пространство на *Fleisher*.<sup>48</sup> При пациенти в *стадий 0* лечението включва контрол на болка, антибиотици при необходимост и проследяване.<sup>40</sup>


*Стадий 1.* В тези случаи се установява оголена и некротична кост или фистули, свързани с челюстни кости, без доказателства за инфекция при асимптоматични пациенти. Рентгенологично костните промени могат да бъдат както при *стадий 0* и да са локализирани до алвеоларна кост. При *стадий 1* се препоръчва използване на антибактериална вода за уста (chlorhexidine 0.12%), клинично проследяване през 3 месеца и преценка на индикациите за продължаване на бифосфонатна терапия.<sup>40</sup>

*Стадий 2.* Установява се оголена и некротична кост или фистули, свързани с челюстни кости, заедно с инфекция. Пациентите обикновено са симптоматични. Рентгенологично костните промени могат да бъдат както при *стадий 0* и да са локализирани до алвеоларна кост.<sup>40</sup> При *стадий 2* се препоръчва симптоматично

лечение с орални антибиотици, използване на антибактериална вода за уста, клинично проследяване през 3 месеца, контрол на болка, дебридмънт за контрол на инфекция и намаляване на дразненето на меки тъкани. Препоръчват се антибиотици от пеницилиновата група, хинолони, *metronidazole*, *clindamycine*, *doxycyclin*, макролиди. Препоръчва се извършване на микробиологично изследване и насочено антибиотично лечение. Образуването на бактериален биофилм върху оголената кост е посочвано като причина за неуспех на системното антибиотично лечение.<sup>49</sup> Извършването на хирургичен дебридмънт довежда до намаляване на обема на колонизираните върху некротичната кост микроорганизми (биофилм).<sup>40</sup>

*Стадий 3.* Установява се оголена и некротична кост или фистули, свързани с челюстни кости, заедно с инфекция. Могат да се наблюдават една или повече от следващите находки: оголена некротична кост, разпространяваща се извън алвеоларната кост, патологични фрактури, ороантрални и/или ороназални комуникации, остеолиза, достигаща до basis mandibulae, или до пода на максиларния синус.<sup>40</sup> При *стадий 3* се препоръчва използване на антибактериална вода за уста, лечение с антибиотици, контрол на болка, хирургичен дебридмънт, резекция за дългосрочно намаляване на инфекцията и болката при показания. Пациентите трябва да бъдат запознати, че при реконструкция на резекционния дефект с пластини може да има неуспех поради системен ефект на антирезорбтивните агенти. Описани са успешни реконструкции на резекционни дефекти чрез микросъдови присадки, но с малко на брой клинични случаи.<sup>50</sup>

## ЛИТЕРАТУРА

<b>В</b>	<p>За снижение на риск за медикаментозно свързана остеонекроза на челюсти се препоръчва дентален скрининг и провеждане на подходящо дентално лечение преди започване на антирезорбтивна терапия.</p>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се пациентите да бъдат запознати с рисковете на лечението, да бъдат мотивирани за провеждане на дентално лечение и да бъдат обучени за провеждане на най-добри орални грижи.</li> <li>■ Препоръчва се пациентите да бъдат запознати, че рискът от провеждане на антирезорбтивна терапия е нисък, но при несанирано съзъбие и след зъбна екстракция рискът за некроза е висок.</li> <li>■ Препоръчва се преди започване на антирезорбтивна терапия да се търсят всички възможни източници за инфекция, които да налагат провеждане на дентоалвеоларни хирургични процедури в бъдеще.</li> <li>■ Препоръчва се началото на лечението с антирезорбтивни средства да се забави до оптимизиране на денталното здраве, както и до пълно епителизиране на екстракционните рани (14-21 дни).</li> <li>■ При замяна на бифосфонатна терапия с <i>denosumab</i> се препоръчва да се отчете повишен риск за развитие на медикаментозно свързана остеонекроза на челюсти.</li> <li>■ Препоръчва се прекъсване на прием на бифосфонати до оздравяване на мястото при пациенти с повишен риск, продължителност на лечението над 4 години, ревматоиден артрит, предшестваща или съпътстваща терапия с кортикостероиди, диабет и тютюнопушене.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При пациент, при който се предвижда антирезорбтивна терапия, денталният лечебен план трябва да включва задълбочено изследване на устна кухина и рентгеново изследване на зъби и челюсти. Изготвянето на лечебен план трябва да се осъществи от запознат с проблема дентален специалист, орален хирург или специалист по орална и лицевочелюстна хирургия.</i></li> <li>■ <i>Медицинските онколози трябва да контролират процеса преди започване на антирезорбтивна или антиангиогенна терапия. Препоръчително е преди започване на лечение пациентите да подписват декларация, че са запознати с необходимостта за провеждане на дентална санация.</i></li> </ul>

1. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63 (11): 1567-1575
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2
3. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677
4. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401
5. Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 1218; 62: 2011
6. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014; 19 (2): 403-410
7. Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 429
8. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, et al. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 433
9. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1823
10. Higuchi T, Yoshihiko Soga, Misato Muro, et al. Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.010>
11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125
12. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813
13. Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Eur J Cancer Supplements* [EJC supplements] 2009; 7: 2
14. Owosho AA, See Toh Yoong Liang, Adi Z. Sax, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): an update on the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience and the role of pre-medication dental evaluation in the prevention of MRONJ. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.003>
15. Hoefert S, Yuan A, Munz A, et al. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2017; doi: 10.1016/j.jcms.2017.01.013
16. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 181
17. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341
18. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356
19. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the

- jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341
20. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 1360
21. Schubert M, Klatte I, Linek W, et al. The Saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 2012; 48: 349
22. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw—a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 251
23. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 1674
24. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20: 137
25. Bonacina R, Mariani U, Villa F, et al. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011; 77: b147
26. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012; 23: 193
27. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117
28. Mucke T, Deppe H, Hein J, et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44 (10): 1689-1693
29. Thalgott M. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44 (10): 1689-1693
30. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 1243
31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. International Consensus on Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw. 2013; 22
32. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61: 33
33. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. United States. Food and Drug Administration. September 9, 2011; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm270958.pdf>
34. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1397
35. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 8528
36. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117
37. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of

- the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 826
38. Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL. Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update. *J Clin Oncol* 2008; 26: 20526
39. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Chicago, IL: American Association of Endodontists. 2010; 4
40. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on medication – related osteonecrosis of the jaw – 2014 update
41. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, et al. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50: 425
42. Scoletta M, Arduino PG, Dalmasso P, et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 46
43. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, et al. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100
44. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70: 1573
45. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 96
46. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010; 123: 1060
47. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1363
48. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, et al. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 509
49. Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, et al. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 40
50. Seth R, Futran ND, Alam DS, et al. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope* 2010; 120: 2165

#### **7.4. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕНИЕ И МЕТАБОЛИТНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ**

*Татяна Хаджиева, Ирена Костадинова*

Откриването на локорегионални рецидиви често е съпроводено от далечни метастази, което налага рестадиране преди локално лечение.

Метастазиращият карцином на гърда (КГ) е хетерогенна болест с различни сценарии – от солитарни метастази до множество органично разпространение. През годините общата преживяемост (ОП) бавно, но категорично се подобрява, а рискът за смърт се снижава ежегодно с 1-2%.<sup>1</sup> Съществува кохорта от 10-15% болни в стадий IV, които са потенциално лечими. Важен подход е селектиране на болни според предиктивни и прогностични критерии. Най-чести индикации за палиативно лъчелечение (ЛЛ) са костни метастази (виж Раздел 5.6).

*Лечение с радионуклиди.* При множествени метастази с болков синдром, неповлияващ се от аналгетици, бифосфонати и ЛЛ, се препоръчват радиофармацевтици – бета-лъчители, които не облъчват костния мозък с големи дози. Като стандарт се приемат *strontium-89* и *samarium-153 lexidronam*.<sup>3, 4</sup> В България има добра практика за прилагане на метаболитна брахитерапия при костни метастази от КГ.<sup>19, 20</sup> Най-новият радиофармацевтик *radium-223* показва много добри резултати при метастазиращ простатен карцином<sup>5, 6</sup>; действието му е с по-висока ефективност поради емисия на алфа-лъчи с висока йонизационна способност.<sup>5</sup> Има данни, че радиофармацевтикът блокира прогресията на остеолитични метастази и повишава преживяемостта при модел на КГ върху мишки.<sup>6</sup> В ход е проучване за ролята му при метастатична болест от друг произход, вкл. и от КГ (виж Раздел 5.6).

*Лъчелечение при компресия на гръбначен мозък.* Компресията от метастатични маси или костни метастази е единственото спешно състояние в лъчелечението (виж Раздел 5.6).

*Лъчелечение при мозъчни метастази.* Съгласно ръководство на ASTRO, решението за лечение се взема въз основа на стратифициране на пациенти в група с добра или лоша прогноза<sup>9, 10</sup>, наличие и разпространение на екстракраниална болест, възраст, големина, брой на метастази и цел на ЛЛ (преживяемост, неврологичен контрол, запазване на неврокогнитивни функции) (виж Раздел 5.6).<sup>9</sup>

*Лъчелечение при белодробни метастази.* Палиативно ЛЛ не е стандарт, но при олигометастази се практикува хирургично лечение или стереотактична телесна радиохирургия (SBRT) при отделни пациенти с добра прогноза (виж Раздел 5.7).<sup>1</sup>

*Лъчелечение при чернодробни метастази.* Водещо лечение при нерезектабилни чернодробни метастази е системна химиотерапия. Лъчелечение се използва значително по-рядко поради висока лъчечувствителност на черен дроб и последваща лъчева токсичност.<sup>14-16</sup>

*Лъчелечение при болезнени или бързо нарастващи мекотъканни метастази.* В зависимост от локализацията се прилага облъчване, отговарящо на принципите на палиативно ЛЛ и селектиране на пациенти във група с по-добра или по-лоша прогноза. Могат да се използват и двата метода – перкутанно или радиохирургично ЛЛ. Кратки схеми за фракциониране на палиативно ЛЛ следва да се обмислят според общото състояние и удобството за пациента (виж Раздел 5.7).

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пациенти с костни метастази от карцином на гърда се препоръчва перкутанно лъчелечение в една фракция от 8 Gy.</li> <li>■ За контрол на болков синдром от множествени костни метастази се препоръчва палиативно радионуклидно лечение със <i>strontium-89</i> или със <i>samarium-153</i>.</li> <li>■ При селектирани пациенти с добра прогноза (очаквана преживяемост над три месеца) със солитарна мозъчна метастаза (под 3-4 cm) алтернативно се препоръчват: (1) операция, последвана от цялостно мозъчно лъчелечение, (2) самостоятелна стереотактична радиохирургия или (3) цялостно мозъчно лъчелечение плюс радиохирургия.</li> <li>■ При селектирани пациенти с добра прогноза (очаквана преживяемост над три месеца) и с нерадикално оперирана солитарна метастаза под 3-4 cm се препоръчва цялостно мозъчно лъчелечение със стереотактична радиохирургия или самостоятелна стереотактична радиохирургия.</li> <li>■ При радикално отстранена солитарна мозъчна метастаза с размер 3-4 cm се препоръчва цялостно мозъчно лъчелечение.</li> <li>■ При множествени метастази (всички под 3-4 cm) и добра прогноза (очаквана преживяемост над три месеца) се препоръчва само лъчелечение под формата на: (1) самостоятелна стереотактична радиохирургия, (2) цялостно мозъчно лъчелечение плюс стереотактична радиохирургия или (3) самостоятелно цялостно мозъчно лъчелечение.</li> </ul>
<b>B</b>	<p>При компресия на гръбначен мозък се препоръчва лъчелечение в дози 1 по 8 Gy, 1 по 10 Gy или 4 по 5 Gy.</p>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пациенти с добра прогноза (очаквана преживяемост над три месеца) и солитарна мозъчна метастаза с размер 3-4 cm като алтернатива се препоръчва хирургия и радиохирургия в резекционна кухина.</li> <li>■ При пациенти с добра прогноза и неоперабилна солитарна метастаза с размер 3-4 cm се препоръчва цялостно мозъчно лъчелечение.</li> <li>■ При пациенти с лоша прогноза (очаквана преживяемост под три месеца), независимо от брой на мозъчни метастази, се препоръчват само най-добри поддържащи грижи.</li> <li>■ При налична или заплашваща компресия на гръбначен мозък от метастази се препоръчва стереотактична телесна радиохирургия или перкутанно лъчелечение.</li> </ul>

**С**

При пациенти с добра обща прогноза и солитарна чернодробна и/или белодробна метастаза се препоръчва обсъждане за стереотактична телесна радиохирургия.



■ *Прилагане на най-добри поддържащи грижи изисква мултидисциплинарен подход и съвместно участие на медицински онколози, лъчетерапевти, нуклеарни медици, хирурзи, образни диагностичи, психолози, специалист по физикална терапия и рехабилитация, медицински сестри и социални работници.*

■ *При пациенти с мозъчни метастази решението за вид на лечение зависи от прогнозата на пациента (очаквана преживяемост над или под три месеца); оценката на прогнозата е трудна и се извършва чрез оценъчни скали и прогностични индекси (виж Раздел 5.7.).*

■ *Кратки схеми за фракциониране на палиативно лъчелечение следва да се прилагат в зависимост от общо състояние и за удобство на пациента.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Pagani O, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 456-446
- Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii11-vii19
- Chow E, et al. Global reluctance to practice evidence-based medicine continues in the treatment of uncomplicated painful bone metastases despite Level 1 Evidence and Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (1): 1-2
- Lutz S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79 (4): 965-976
- Coleman R, et al. An open-label, phase IIa, non-randomized study of radium-223 in breast cancer patients with bone dominant disease no longer considered suitable for endocrine therapy [abstract no. P4-16-04]. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 24): 497s
- Maranzano E, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009; 93 (2): 174-179
- Gerszten PC, et al. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine* 2009; 34 (22 Suppl): S78-92
- Dahele M, et al. Stereotactic radiotherapy: an emerging treatment for spinal metastases. *Can J Neurol Sci* 2011; 38 (2): 247-250
- Sperduto PW, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77 (3): 655-661
- Gaspar LE, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1001-1006



11. May N. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Rad Oncol* 2012; 2: 210-225
12. Kostadinova I, et al. Our experience in the application of  $^{89}\text{Sr}$  and  $^{32}\text{P}$  in patients with bone metastases. *Eur J NM* 2005; 31 (2): 480
13. Костадинова И. Терапевтични нуклеарномедицински методи. В „Основи на нуклеарната медицина“, под ред. И. Костадинова. Мед. физк., София, 2006. стр. 222-232

## 7.5. КОНТРОЛ НА КАРЦИНОМЕН ДИСТРЕС

*Вероника Иванова, Силвия Шопова*

Всеки пациент преживява определено ниво на дистрес, свързан с диагноза *карцином на гърда* (КГ) и със странични ефекти от болестта и провежданото лечение, независимо от стадия. Дистресът може да се променя през целия период на болестта, да се проявява като панически атаки, ирационални страхове и проблеми в съня, чувство на страх, опасения и тревога, състояние на отричане от диагнозата и нарушена концентрация, да персистира дълго след приключване на соматичното лечение. Разпространението на психологичния дистрес, депресията и психиатричните разстройства могат да варират в зависимост от локализация, стадий и възраст.<sup>1-3</sup> Всички изследвания установяват, че 20-47% от новодиагностицирани болни и тези с данни за рецидив показват значими нива на дистрес. Последни метаанализи показват, че 30-40% от пациенти с различен тип карцином проявяват някакви разстройства на настроението.<sup>4</sup> Дистресът е рисков фактор, който оказва негативно влияние върху основното лечение, качеството на живот (КнЖ) и може да повлияе негативно върху преживяемостта.<sup>5-7</sup>

Терминът *дистрес* е приемлив, по-малко стигматизиращ, дефиниран е и може да се измерва. Дефинира се като многофакторно, негативно, емоционално преживяване от психологически (когнитивен, поведенчески, емоционален), социален и/или духовен характер, което може да попречи на способността за ефективно справяне със злокачествената болест, произлизащи от нея физически симптоми и лечение. Протича като непрекъснат процес, който се разпростира по посока на един континуум – от изпитване на обичайни чувства на уязвимост, тъга и страхове до развитие на депресия, тревожност, паника, социална изолация и екзистенциална и духовна криза.<sup>8</sup> Пациенти с

висок риск за развитие на дистрес са с анамнеза за психично разстройство, депресия или употреба на психоактивни вещества, с когнитивни нарушения, тежка коморбидност, неконтролирани симптоми, комуникативни ограничения, проблеми в социалната сфера. Рисковите фактори включват млада възраст, женски пол, живееща сама, с малки деца, обект на насилие (физическо/сексуално), пациент, намиращ се в период на повишена уязвимост.<sup>8</sup>

Дистресът се измерва чрез стандартизирани самооценъчни инструменти (Distress Thermometer, PDI, ESAS, HADS, BSI-18, PSSCAN – Psychosocial Screen for Cancer). Началната му оценка се инициира при всеки нов пациент (скрининг при първоначално посещение), през подходящ период от време (мониторирание на дистрес), при клинични индикации (особено при промяна в статуса на болестта – ремисия, рецидив или прогресия). Чрез скрининг се определят ниво и причини за дистрес. Ранната оценка и скрининг води до своевременно овладяване на психологичния дистрес, което, от своя страна, води до подобряване и повишаване на ефекта от основното лечение.<sup>9,10</sup> При клинично значими нива на дистрес се идентифицират причини за пренасочване на пациента към съответни специалисти. Рутинно използване на скрининг с последващо пренасочване за психосоциална помощ снижава нивото на дистрес.<sup>11</sup> Специалисти в сферата на психичното здраве (психолог/психиатър) осъществяват последваща оценка, която включва: оценка на дистрес, поведение и психологични симптоми, психиатрични/психологични проблеми, използвани медикаменти, болка, изтощение, нарушения на съня, други физически симптоми, когнитивни увреждания, представа за собственото тяло и сексуалност, способност за вземане на решения, физическа сигурност.<sup>8</sup>

Изборът и последователността на съответни специфични интервенции (психосоциални, фармакологични, социални) за лечение са в зависимост от тип и степен на проява на симптоми/синдроми, осигурявайки адекватна диагностика и терапия на дистрес. Доказателства сочат, че психологически ефективни интервенции водят до предимство по отношение на преживяемост<sup>12</sup>, редуцират дистреса и като цяло подобряват КнЖ.<sup>13</sup> Психосоциални интервенции с доказана ефективност са когнитивно-поведенческа терапия, екзистенциална, семейна или брачна психотерапия.<sup>14</sup> Когнитивно-поведенческа терапия е ефективна за намаляване на симптоми (психични, соматични, пси-

хосоматични)<sup>15, 16</sup>, за овладяване на когнитивни дисфункции, свързани с адювантна химиотерапия при жени с КГ.<sup>17</sup> Екзистенциална психотерапия е ефективна в процеса на приспособяване към промени, настъпили вследствие болест, подобрява КнЖ, психологичните симптоми, настроението и контрола на болката при пациенти с метастазирал КГ.<sup>18, 19</sup> Семейно-фокусирана терапия намалява негативните ефекти и дистрес в семейството. Психосоциални интервенции в двойки, засегнати от карцином, са толкова ефективни, колкото и индивидуална терапия.<sup>20, 21</sup> Изборите на терапевтично поведение при различни видове психосоциални проблеми са представени на *Табл. 1.*

**В**

- При всички пациенти с карцином на гърда се препоръчва скрининг за карциномен дистрес, мониториране и пренасочване за психосоциална помощ при необходимост.
- Препоръчва се използване на скрининг, определящ ниво и причини за дистреса (дистрес термометър).
- Препоръчва се скриниране на пациенти с карцином на гърда да се инициира и осъществява от онкологичен екип (специалисти по здравни грижи) при всякакви условия и във всеки стадий на болестта.
- При пациенти без данни за клинично значимо ниво на карциномен дистрес се препоръчва осигуряване на обичайни поддържащи грижи, рутинно овладяване на симптоми, неспецифични интервенции и проследяване през редовни интервали или в преходни точки на болестта.
- При пациенти с клинично значимо ниво на карциномен дистрес се препоръчва оценка и идентифициране на психични и поведенчески разстройства по критерии на Световна здравна организация (WHO).
- При онкологично болни с признаци и симптоми на деменция се препоръчва оценка на неврологичен и ментален статус, невропсихологично тестване, образно изследване, стандартизирана оценка за способност за вземане на решения и самоконтрол; в диференциалнодиагностичен план да се разглежда функционален тип заболяване, например депресия; първи избор на терапия е когнитивна.

**В**

- При онкологично болни с признаци и симптоми за делириум се препоръчва оценка, диагностични изследвания, модифициране на фактори, свързани с основната болест, медикаментозна терапия, фамилна подкрепа и обучение.
- При онкологично болни с признаци и симптоми за разстройства на настроението се препоръчва оценка, диагностични изследвания, модифициране на фактори, свързани с основната болест и лечението ѝ, и обсъждане за третиране с психотерапия, медикаменти и електроконвулсивна терапия при резистентност.
- При онкологично болни с признаци и симптоми за дисоциативно разстройство се препоръчва консултация с психиатър при наличие на опасност за себе си или другите, психиатричен режим, психотерапия и медикаменти.
- При онкологично болни с признаци и симптоми за тревожни разстройства се препоръчва оценка, диагностични изследвания, модифициране на фактори, свързани с основната болест и лечението ѝ и обсъждане за лечение с психотерапия и медикаменти.
- При онкологично болни с признаци и симптоми за личностови разстройства и промени, свързани с медицински или лечебни фактори, се препоръчва оценка, диагностични изследвания, модифициране на фактори, свързани с основната болест и лечението ѝ и обсъждане за лечение с контрол на поведението и медикаменти.
- При онкологично болни с признаци, анамнеза и симптоми за зависимост, злоупотреба или пристрастеност към психоактивни вещества се препоръчва токсикологичен скрининг, лабораторни изследвания, оценка на въздействието им върху пациента и обсъждане за лечение с детоксикационни режими (в специализирани заведения), психологическо обучение, когнитивно-поведенческа терапия и медикаменти.
- При онкологично болни с признаци за психотичен епизод се препоръчва анамнеза за психоза и използване на кортикостероиди, оценка на безопасност и лечение в психиатричен режим.
- Пациентите с карцином на гърда, семействата и лечебните им екипи трябва да бъдат информирани, че управлението на карциномен дистрес е неразделна част от общата медицинска помощ и ще им бъде предоставена подходяща информация за достъпните психосоциални услуги.



- **Ефективният контрол на карциномен дистрес при пациенти с карцином на гърда се базира на ранен скрининг, последваща оценка и иницираща психодиагностика (методи и техники) за установяване на психичното състояние в синдромална категория и степен на изразеност.**
- **При онкологично болни с карциномен дистрес адекватна е комплексната терапия – интердисциплинарен подход и овладяване на биопсихосоциалните проблеми.**

Таблица 1. Препоръчителни интервенции с доказана ефективност при специфични психосоциални проблеми.

Проблем	Специалист	Специфични интервенции с доказана ефективност
Деменция	Невропсихолог/невролог	Когнитивна рехабилитация със или без медикаментозна лечение, контрол на поведение
Делириум	Кл. психолог/психиатър	Медикаментозна терапия, фамилна подкрепа/обучение
Депресия/афективни разстройства	Кл. психолог/психиатър	КПТ, екзистенциална терапия, антидепресанти, със или без анксиолитици, при тежки случаи ЕКТ
Суицидни идеи	Психиатър	Оценка, идентификация и лечение на специфични стресори, вкл. болка, делириум, др. физически симптоми, лечение на установена депресия и тревожност
Тревожност/тревожни разстройства	Кл. психолог/психиатър	КПТ, екзистенциална терапия, кризисни интервенции, със или без медикаменти, подкрепа и обучение
Разстройства в адаптацията	Кл. психолог/психиатър	КПТ, екзистенциална терапия, в комбинация с антидепресивна фармакологична терапия
Личностни разстройства	Кл. психолог/психиатър	Координиран лечебен план със или без медикаменти, съгласуващ медицински и психологически интервенции, контрол на поведение, обучение
Шизофрения/психотични разстройства	Психиатър	Медикаментозна терапия – антипсихотична, терапия за афект/психиатричен режим, ЕКТ при психотична мания/депресия, кататония
ППР, дължащи се на злоупотреба с ПАВ	Кл. психолог/психиатър	Медикаментозна терапия, КПТ, психологическо обучение
Сексуални проблеми	Кл. психолог/психиатър, ендокринолог	Индивидуална или брачна терапия, ендокринологична оценка и/или терапия
Представа за собственото тяло	Кл. психолог/психиатър	КПТ, кризисни интервенции, ЕКТ, комплексно лечение на тревожност и депресия от дистреса

Съкращения: КПТ – когнитивно-поведенческа терапия, ЕКТ – електроконвулсивна терапия, ПАВ – психоактивни вещества, ППР – психични и поведенчески разстройства, ЕТ – екзистенциална терапия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Derogatis LR, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751-757
2. Hegel MT, et al. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer* 2006; 107: 2924-2931
3. Linden W, et al. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord* 2012; 141: 343-351
4. Mitchell AJ, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings : a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 160-174
5. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 57-71
6. Brown KW, et al. Psychological distress and cancer survival ; a follow-up 10 years after diagnosis. *Psychosom Med* 2003; 65: 636-643
7. Kissane D. Beyond the psychotherapy and survival debate: the challenge of social disparity, depression and treatment adherence in psychosocial cancer care. *Psycho-oncology* 2009; 18: 1-5
8. NCCN Guidelines. Distress Management, Version 2.2013
9. Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening. Needs, models, and methods. *J Psychosom Res* 2003; 55: 403-409
10. Zabora JR. Screening procedures for psychosocial distress. In: Holland JC, Breitbart W, Jacobsen PB, a.e., eds. *Psycho-oncology* NY: Oxford University Press; 1998: 653-661
11. Carlson LE, et al. Screening for distress in lung and breast cancer outpatients: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4884-4891
12. Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *Psycho-oncology* 2012; 21: 588-593
13. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 214-230
14. Adler NE, Page NEK. Institute of Medicine (IOM). 2008. *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. 2008
15. Greer JA, et al. A pilot randomized controlled trial of brief cognitive – behavioral therapy for anxiety in patients with terminal cancer. *Oncologist* 2012; 17 (10): 1337-1345
16. Moorey S, et al. A comparison of adjuvant psychological therapy and supportive counseling in patients with cancer. *Psycho-oncology* 1998; 7: 218-228
17. Ferguson RJ, et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy – related cognitive change. *Psycho-oncology* 2007; 16: 772-777
18. Goodwin PJ, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1719-1726
19. Kissane DW, et al. Supportive – expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psycho-oncology* 2007; 16: 277-286
20. Breitbart W, et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning – centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (12): 1304-1309
21. Manne SL, et al. Cancer-related relationship communication in couples coping with early stage breast cancer. *Psycho-oncology* 2006; 15: 234-247

## 7.6. КОМПЛЕКСНА МЕДИЦИНСКА РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Кристина Павлова*

Предвид развитието на онкологичната медицина и повишената честота на заболяемост ежегодно се увеличава броят на пациенти, които са преживели и които се нуждаят от рехабилитация за постигане на състояние на здраве (според определението на Световната здравна организация, WHO) и добро качество на живот (КнЖ). Здраве (според WHO, 1978) се дефинира като състояние на комплексно физическо, психическо, емоционално, интелектуално и социално благополучие, а не само отсъствие на болест или недъг.

Дефиницията за рехабилитация (WHO, 1978) е възвръщане към състояние на здраве; тя е медицинска, социална и психологическа.<sup>1, 3, 8</sup> Навременната и компетентна медицинска рехабилитация е предпоставка за правилано провеждане на по-нататъшно лечение, профилактира усложненията и инвалидизацията на пациентите, подобрява качеството на живот.<sup>7</sup> От 2003 г. насам усилията на специалистите, работещи в областта на рехабилитацията, са в посока комплексен подход, мултидисциплинарен екип, индивидуални програми за рехабилитация, без риск от метастатична болест и с цел преодоляване на медицинските и социалните аспекти на влошеното здраве на преживели пациенти, в търсене добро КнЖ. От направения обзор на статии, базиращи се на доказателствената медицина с проведени рандомизирани проучвания<sup>10-16, 22, 23</sup> и двойнослепи опити, както и клинично проследяване<sup>8-11</sup> се налага изводът, че медицинска рехабилитация е необходима на всеки етап от клиничното лечение на оперирани от КГ.<sup>10-16, 22, 23</sup> Тя се ръководи от няколко цели (общи и конкретни) според вид на лечение

и период, изминал след операция. Общите цели на рехабилитация са: възвръщане състояние на здраве и психологическо равновесие, подпомагане на активно лечение (лъчелечение, химиотерапия), профилактика на негативни последици от хирургично, химио- и лъчелечение и усложненията от тях (контрактура на раменна става, болки в ръка, рамо и гръбнак, тензионно главоболие, лимфостаза, еризипел, анемия, пневмофиброза, кардиофиброза, хипертония, исхемична болест на сърцето<sup>2-4, 14, 21</sup>, профилактика и лечение на ятрогенни състояния, болести и усложнения от тях (полиневропатия<sup>18</sup>, остеопороза, диабет, затлъстяване, менопауза, депресия, стерилитет).<sup>22</sup> Конкретните цели на рехабилитацията се определят за всеки пациент според наслагване на придружаващи болести, съществуващи отпреди и взаимодействащи в посока нарушение на равновесието в организма и влошено качество на живот и здраве.

Инструментите и конкретните техники, които се използват при структуриране на рехабилитационни програми, са индивидуално преценени. Като задължителни процедури са активна и пасивна кинезитерапия, мобилизационни техники, постизометрична релаксация, стречинг на мускули и сухожилия<sup>22-26</sup>, работа върху оперативен цикатрикс, дихателна гимнастика, тренировка на кардиоуреди в аеробен режим<sup>2, 13</sup>, климатолечение, плуване, спортове и развлекателни дейности, целящи рехабилитация на синдром ръка-рамо, възстановяване на фини движения в ръка и пръсти, подобряване на микроциркулацията в засегнат крайник след хихрургия на гърда и лимфна дисекция<sup>4, 8, 11-13</sup>, както и показатели на сърдечносъдовата система (насищане с кислород, хемоглобин, артериално налягане и др.)<sup>2, 13</sup>. Лимфодренажните техники се преценяват индивидуално, като биват задължителни – мануален лимфодрениращ масаж и компресивни превръзки и (след оценка от метастатичен риск или болести на сърдечносъдова система – артериална хипертония, ритъмни нарушения) апаратна пресотерапия или


апаратен лимфодрениращ масаж.<sup>6, 15</sup> Физиотерапевтични процедури (високочестотни полета, лазер, ниско- и средночестотни токове, парафин, сауна, джакузи, парна баня) с доказан канцерогенен ефект или вредности са забранени, както и процедури, увеличаващи рязко движението на телесни течности и кръвоток (нискочестотно импулсно магнитно поле, вибромасажи с масажори, колани, горещи вани, тангентор, джакузи, перлени вани, масажи с горещи продукти и обвивания с цел отслабване или антицелулитен ефект).<sup>3, 11, 12, 14</sup> По същността си рехабилитационната програма трябва да обхваща медицински, социални и психологически аспекти на влошеното здраве.<sup>7, 14</sup> Информираността на пациентите е част от социалните аспекти на рехабилитацията. Личното участие на пациента като активно страна подпомага по бързото възстановяване.<sup>7, 10-12, 14</sup> Инвалидизацията и ятрогенните болести също са медицински и социален проблем. Конкретните медицински подходи за рехабилитация се определят от лекари, специалисти по физикална медицина и рехабилитация, под контрол и съдействие на специалисти онколози и хирурзи (за изключване на риск от метастатична болест) с изпълнителен рехабилитационен екип, включващ кинезитерапевти, ерготерапевти, рехабилитатори, психолози, социални работници, специалисти по арттерапия.<sup>4, 3</sup> Конкретните подходи за психологическа рехабилитация се определят от клиничните психолози, част от рехабилитационния екип.

*Програма Виктория.* Това е първата систематизирана комплексна методика в България, създадена за поэтапна рехабилитация на медицински, социални и психологически проблеми на пациенти, оперирани от КГ, преминаващи или преминали курс на лечение

с химиотерапия или лъчелечение.<sup>3</sup> Екипът специалисти е мултидисциплинарен. През 2013 г. програма *Виктория* е припозната от Министерството на здравеопазването като национална програма с приоритетно финансиране. Провежда се в обстановка, изведена от болничната, в болници за рехабилитация, в места, базирани на подходящи климатични и балнеологични фактори, което също има лечебен ефект. Медицинската рехабилитация в нея е базирана върху аеробни кинезитерапевтични техники, дозирани упражнения, натоварване в субмаксимален режим, тренировка с дихателна гимнастика и ходене с умерено натоварване при средно висока планина. Отчитат се положителни резултати за КнЖ, двигателна активност, лимфостаза, обем на движение и изпълнение на дейности на ежедневието, ресоциализация, физическо и психично здраве. При проследяване от наблюдаващи онколози не е отчетен нито един случай на влошаване на показатели за риск от рецидив или метастатична болест. Чисто медицинските техники за рехабилитация са представени под форма на игри, дейности на ежедневието, арттерапия, рисуване, свирене на инструменти. Наред с медицинската рехабилитация, със съдействието на клинични психолози (част от рехабилитационния екип) се прилага групова и индивидуална психотерапия, чиято крайна цел е стимулиране на реадaptационния процес, понижаване на тревожността, овладяване на депресивната симптоматика, овладяване на кризисни ситуации, подобряване на психичното функциониране, емоционално стабилизиране. Цели се по-бързо възвръщане към дейностите на ежедневието, подобряване на КнЖ. Подпомага се подобряване на подходящи професии, заетост, ресоциализация.<sup>3</sup>



<b>A</b>	При пациенти с карцином на гърда на всички етапи от лечението се препоръчва своевременно насочване за рехабилитация с цел възстановяване, подобряване на качеството на живот и превенция на ранни и късни странични ефекти, предизвикани от болестта или по време на лечение.
<b>B</b>	За провеждане на медицинска рехабилитация при пациенти с карцином на гърда се препоръчва активна и пасивна кинезитерапия, мекотъканны мобилизационни техники, ръчен лимфодренаж, компресивни превръзки, климатолечение, дихателна гимнастика, плуване, аеробни упражнения на кардиоуреди и трениране на дейности от ежедневиия живот.
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За медицинска рехабилитация при пациенти с карцином на гърда не се препоръчва физиотерапия с преформирани фактори (електротерапия, топлинни процедури, радиоактивни и хипертермални минерални води, терапия с високочестотни електромагнитни полета – радар, лазер, магнитно поле).</li> <li>■ При изключена метастатична болест (от онколог) при пациенти с полиневропатия може да бъде обсъждана електростимулация; при пациенти с лимфен застои – апаратна пресотерапия/лимфодренаж, дълбока осцилация, медицинска рехабилитация на вертеброгенни болки чрез мануална терапия.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Всички пациенти, лекувани за карцином на гърда, подлежат на рехабилитация.</i></li> <li>■ <i>Медицинската рехабилитация трябва да бъде безвредна по отношение на основната болест.</i></li> <li>■ <i>Медицинската рехабилитация трябва да бъде навременна, достатъчно продължителна и периодична.</i></li> <li>■ <i>Рехабилитацията на пациенти с карцином на гърда трябва да бъде изпълнена (след консулт с онколог) от мултидисциплинарен екип – лекар по физикална медицина и рехабилитация, физиотерапевт (кинезитерапевт, рехабилитатор и ерготерапевт), хирург, психолог, диетолог, социален работник, трудотерапевт, арттерапевт, специално обучени за това) под контрол на лекар физиотерапевт.</i></li> <li>■ <i>При организиране на рехабилитация пациентът трябва да бъде информиран за основната си болест, ятрогенни болести и за очаквани усложнения.</i></li> <li>■ <i>Принципите, стратегията и инструментите за рехабилитация се преценяват индивидуално, след съвместен преглед от мултидисциплинарен екип.</i></li> </ul>
---	--



- **Проследяване на здравето на пациента се извършва от лекуващия (наблюдаващ) онколог, а на рехабилитационните проблеми – от лекуващия лекар по физикална медицина, съвместно с онколога на всеки 6 месеца или, ако е необходимо, по-често.**
- **При пациенти с лимфостаза и артериална хипертония е препоръчително да се избягва лечение с вазодилататори или калциеви антагонисти.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Димитрова Н., и съавт. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Том XXI, София, 2012
2. Илиева Е., Владимирова-Китова Л. Възможности на физикалната и рехабилитационна медицина за модулация на кардиотоксичността, причинена от цитостатично лечение. *Физикална медицина, рехабилитация, здраве* 2012; 10 (2): 6-15
3. Павлова К., и съавт. Програма *Виктория* – модел за комплексна рехабилитация при оперирани от рак на гърда. Университетско издателство Пловдив, 2013. стр 10-40
4. Andrew R, et al. The effect prior physical activity has on physiological and psychological outcomes in cancer survivors. Rocky Mountain Cancer Rehabilitation Institute, University of Northern Colorado, Greeley, CO. North Colorado Family Medicine, Greeley, CO
5. Belgrado JP, et al. Pressure's variation during 24h at the interface skin-multilayered bandages in lymphedema. European Society of Lymphology. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
6. Belgrado JP, et al. Treatment of lymphedema with shockwave therapy: preliminary study, European Society of Lymphology. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
7. Benda K, Bendova M. Patients self-treatment – Why and how? *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
8. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii11-19
9. Cheville AL, et al. Cost considerations regarding the prospective surveillance model for breast cancer survivors. *Cancer* 2012; 118 (Suppl 8): 2325-2330
10. Forner-Cordero I, et al. Physical therapies in the treatment of lymphedema: Preliminary results of a phase iii, multicenter, randomized, double-blind, controlled study. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
11. Galli T, Sudati R. Adequate post-surgery physiotherapy for women with breast cancer in evidence based medicine. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
12. Hayes SC, et al. Upper-body morbidity following breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of rehabilitation. *Cancer* 2012; 118 (Suppl 8): 2237-2249
13. Hydock DS, et al. Exercise preconditioning provides long-term protection against early chronic doxorubicin cardiotoxicity. *Integrative Cancer* 2011; 7: doi: 10.1177/1534735410392577
14. Jessica M, et al. Physiological and psychological responses to a longitudinal rehabilitation program. Rocky Mountain Cancer Rehabilitation Institute, University of Northern Colorado, Greeley, CO. North Colorado Family Medicine, Greeley, CO
15. Leduc A, et al. Physical treatment of edema: proposal for an European Consensus, European Society of Lymphology. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
16. McNeely ML, et al. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: postoperative and postreconstructive issues. *Cancer* 2012; 118 (Suppl 8): 2226-2236

17. Michelini S, et al. Pneumatic compression in the treatment of lymphedema: Peer review. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
18. Michelini S, et al. Treatment of plexitis after radiotherapy. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
19. Michelini S, et al. Muscular and articular involvement in primary and secondary lymphedema. *The European Journal of Lymphology and Related Problems* 2008; 19 (54): 6-11
20. Schmitz BM, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2010; 42 (7): 1409-1426
21. Schneider CM, Hayward R. Cancer. In *Exercise Physiology: From a Cellular to an Integrative Approach*. Eds. Philippe Connes, Olivier Hue, Stéphane Perrey. IOC Press, 2010
22. Sprod LK, et al. Three vs. six months of exercise training in cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 121: 412-419
23. Stout NL, et al. Prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012; 118 (Suppl 8): 2191-2200
24. Димитрова Е. Мускулна релаксация и стречинг в мануалната терапия. НСА ПРЕС, София, 2008. стр. 25-58
25. Димитрова Е. Раменен комплекс – функционална диагностика и кинезитерапия. НСА ПРЕС, София, 2006. стр. 177-240
26. Попов Н., Димитрова Е. Кинезитерапия при травми и заболявания на горния крайник. НСА ПРЕС, София, 2007. стр. 42-58, 60-101

## 7.7. КОНТРОЛ НА ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ<sup>39</sup>

Кристина Павлова

Карциномът на гърда (КГ) и неговото лечение често е асоцииран с физически и психосоциални проблеми, които рефлектират негативно върху качеството на живот (КнЖ) на пациентите.<sup>1</sup> Това води до влошаване на физическата кондиция, двигателната активност, приспособяемостта към новото тяло на пациентите, преживели онкологична болест, т.нар. оцелели (сървайвъри). С термина *сървайвър* се определя всеки пациент, диагностициран с тумор, от момента на заболяването през останалата част от живота му.<sup>1,2</sup> Пациентите-сървайвъри често страдат от лимфостазата и последици от нея (еризипел). Химиотерапията и лъчелечението водят до имunosупресия, имат токсичен ефект върху много здрави органи и системи. Ендокринната терапия, от своя страна, води до преждевременна кастрация с ранна менопауза и последваща остеопороза, затлъстяване, сексуални нарушения, намалени мускулни маса и сила, психоемоционални проблеми в себеусещането и в двойката, понижено самочувствие, депресия, нарушения в съня, тревожност, затруднена ресоциализация, понижена психическа и физическа активност и кардиореспираторна кондиция.<sup>1,2,17</sup>

**Кардиореспираторен капацитет.** Това е съвкупност от фактори, влияещи върху транспорта на кислород от околната среда през белодробната тъкан, сърце, кръв, кръвоносни съдове до скелетните мускули и способността на последните да усвояват кислород и да извършват двигателна активност. Физическата кондиция и двигателната активност са функции на сложна система от количествени и качествени фактори: белодробни обеми и капацитети и хемоглобинова сатурация. Увредата и прекъсването на този сложен механизъм на поддържане на различни нива на функциониране или

регулация предопределя мултифакторно намаление на физическата кондиция при онкологичния сървайвър, причинени непосредствено от болестта или като последици от активно лечение (предсърдни и камерни аритмии, перикардит, миокардит, намалена левокамерна фракция на изтласкване, кардиомиопатия след антрациклини, миокардна исхемия, артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, аритмии след платинови деривати). Химиотерапевтични агенти също намаляват способността на мускулите да усвояват кислород. Лъчелечение в областта на гръден кош може да предизвика пневмофиброза, медиастинална фиброза, сърдечна или белодробна недостатъчност.<sup>4-7</sup> Ендокринна терапия може да доведе до значителни промени в качеството и количеството на скелетната мускулатура. Порочният кръг се затваря от занижена двигателна активност на онкологичните пациентите, която води до ниската степен на кислородна оксигенация и снижава още повече работоспособността.

Най-добър метод за директно измерване на кардиореспираторния капацитет е максималния пик на насищане на кислород ( $\text{peakVO}_2$ ); дефинира се като максимална консумация на кислород, измерена по време на упражнение с дозирано натоварване.<sup>1,2</sup> Максималната консумация на кислород отразява аеробната физическа годност на индивидите и е важен фактор, определящ техния капацитет за издръжливост при субмаксимално натоварване в състояние на стеди-стейт. Проучване на *Steins Bisschop et al.*<sup>3</sup> показва, че повечето хора, преживели тумор, демонстрират снижени нива на  $\text{peakVO}_2$  (16-25 ml/min/kg). Това демонстрира намаляване на кардиореспираторния капацитет и е показател за физическа подготовка за тренировка. Препоръчва се скрининг за сърдечни, белодробни или мускулноскелетни причини за ограничения в натоварването преди начало на тренировъчна програма. Ниският  $\text{peakVO}_2$  корелира с повишен риск от преждевременна смърт.<sup>3</sup> Показателят може да се измерва по време на

кардиопулмонални тест-упражнения (СПЕТ) с непрекъснат анализ на газовата обмяна, както и при дозирани натоварвания с велоергометър или бягаща пътека.<sup>1,8</sup> Тези тестове се считат за безопасни и препоръчителни. Могат да се използват за наблюдение на индивидуалното повлияване на кардиореспираторната кондиция и позволяват изработване на програми с упражнения според индивидуални нива на годност. Използва се процент от  $\text{reakVO}_2$ , процент от връх на сърдечна честота или връх на артериално налягане. При провеждане на упражнения по време на или след химиотерапия се установява сигнификантно подобрения в  $\text{reakVO}_2$  в сравнение с контрола от нетрениращи пациенти. По-големи подобрения са открити при индивиди, които продължават програма за тренировка в кардиорежим след приключване на антитуморно лечение. Преди започване на тренировъчна програма е препоръчително да се направи скрининг на сърдечни, белодробни и скелетномускулни ограничения, вкл. измерване на  $\text{VO}_2$  max по време на постепенно нарастващо физическо усилие (велоергометър или бягаща пътека). Индивидуалният кардиопулмонален капацитет може да бъде оценен и чрез 6-минутен и сивалков тест.<sup>1,8</sup> Физическите упражненията по време адювантна терапия са от първостепенно значение за поддържане на сърдечна и респираторна кондиция.

**Мускулни сила и маса.** Загубата на мускулна маса присъства при 50% от онкологичните пациенти и е зависима от тежест на болестта, степен на развитие и стадий; до голяма степен определя прогнозата, тъй като косвено влияе върху повишена заболяемост, функционална способност и независимост, физично и психично здраве и КнЖ. Някои антитуморни лекарства предизвикват, от своя страна, също ускорено разграждане на мускулния протеин (проинфламаторни цитокини и протеолиза-индуциращи фактори).<sup>2,4</sup>

**Съдържание на масти.** *Абнормна мастна тъкан.* Онкологичната болест и лечението ѝ са свързани с промяна в композицията на тялото. Специфичните нарушения на общото тегло, чистата телесна маса и количеството на мастната тъкан се различават според вида на тумора и лечението му. Увеличаването на количеството мастна тъкан често се наблюдава по време на адювантна терапия.<sup>2</sup> При пациенти, преживели онкологична болест, много често след лечение се появяват промени във въглехидратната обмяна (метаболически синдром) и нарушения в мастната обмяна (затлъстяване, атеросклероза, хиперхолестеролемии). Причините са мултифакторни и зависят от степента на унищожаване на клетките на панкреаса в Лангерхансовите острови, развитие на захарен диабет тип 2, затлъстяване, артериална хипертония, сърдечносъдови болести, хиперхолестеролемия, понижена двигателна активност. Най-често причини за затлъстяване се крият в адювантната ендокринна терапия. Наличието на абнормна мастна тъкан с последици върху функционирането на всички органи и системи определя по-лоша прогноза, по-слаби защитни механизми и степен на приспособяемост на организма, по-ниска прогноза за преживяване.

**Костна плътност.** Хипогонадизмът и произтичащият от него естрогенен дефицит, резултат от антитуморно лечение (химио- и ендокринна терапия), могат да доведат до нарушаване на баланса във функциите на остеоласти и остеоцити, което е свързано със загуба на костна плътност и повишен риск от фрактури. Установена е висока честота на остеопения и остеопороза при пациенти с КГ.<sup>2</sup> Нарушаването на баланса между съграждане и деструкция на костна тъкан в резултат на онкологична болест и в процеса на лечението ѝ чрез химио- и хормонотерапия води до загуба на костна плътност, повишен риск от фрактури и хронична болка. Напредналата остеопороза и скелет-свързани събития водят до рязко намаление на двигателната активност, дължа-

що се на хронични ставни и гръбначни болки, обездвижване и деформации на опорно-двигателния апарат, стойка, походка, патологични фрактури.

**Контрол на физическата активност.** Няколко ситематични обзора и метаанализи демонстрират благоприятен ефект от физическата активност и кинезитерапия върху физическото и психосоциалното състояние на онкологични пациенти<sup>7,9</sup> по отношение на аеробен капацитет<sup>10</sup>, намалена умора<sup>11,12</sup> и депресия<sup>13</sup>, подобро КнЖ<sup>14,15</sup> по време и след приключване на антитуморно лечение. При пациенти, поддържащи определен двигателен режим и системни физически упражнения, след лечение се наблюдава подобрена кардиопулмонална функция, намаляване на болката, понижаване на артериалното налягане, намаляване на умората, подобрен имунен статус.<sup>16</sup> Наблюдателни проучвания установяват, че високи нива на умерена и интензивна физическа активност са асоциирани с 50% по-нисък риск от смъртност<sup>17</sup> при пациенти с КГ<sup>18-24</sup>.

Методиката *Физическа активност през целия период на онкологична болест* определя четири периода след поставяне на диагноза, през които физическата активност е от голямо значение: преди, по време, след лечение и в края на живота.<sup>2</sup> Систематичен преглед на рандомизирани контролирани проучвания и нерандомизирани студии<sup>25</sup>, сочат, че упражненията (аеробни, срещу съпротивление или тренировка за тазовото дъно, поединично или комбинирано) имат положителен ефект върху контрола на тазовите резервоари, способността за ходене и кардиореспираторния капацитет. Някои проучвания показват подобрене на КнЖ и намалена продължителност на болничен престой, но са недостатъчни, за да се направят категорични изводи. В метаанализа на *Speck et al.* резултати от упражнения по време и след лечение на онкологична болест са представени отделно<sup>7</sup>: по време на лечение се наблюдава слаб до умерено значим ефект

върху кардиореспираторен капацитет, мускулна сила, телесна маса, КнЖ, тревожност и самочувствие; след лечението значими ефекти се наблюдават върху мускулна сила, показатели за КГ и слаб до умерено значим ефект върху нивата на физическа активност, кардиореспираторен капацитет, КнЖ, умора, инсулиноподобен растежен фактор (IGF-1) и др. Подобни ефекти се съобщават и от други метаанализи.<sup>12-15, 26, 27</sup> *Corneya et al.* установяват, че броят на завършили химиотерапия е по-висок при пациенти, които са преминали през програма, включваща упражнения срещу съпротивление по време на адювантно лечение при КГ (89.8%), сравнено с контролна група, провеждаща стандартно лечение (84.4%), или група, провеждаща аеробни упражнения (87.4%); преживяемостта е по-висока в групите, провеждащи физически упражнения.<sup>28</sup>

За вида на физическите упражнения има публикувани единични рандомизирани клинични проучвания. Основно се препоръчват аеробен тип упражнения, особено за повлияване на кардиотоксичност от антитуморна терапия. *Corneya et al.* установяват, че приложение на аеробни упражнения подобрява в по-голяма степен максималната кислородна консумация в сравнение с обичайни грижи или упражнения срещу съпротивление, докато силата на горна и долна част на тялото се повлияват от упражнения срещу съпротивление при жени с КГ по време на химиотерапия.<sup>28</sup> В метаанализ на рандомизирани контролирани проучвания, оценяващ ефекта от упражненията срещу съпротивление по време и след лечение, *Strasser et al.* установяват значително увеличаване на мускулната сила на горна и долна част на тялото и на чистата телесна маса.<sup>29</sup> Упражненията срещу съпротивление са ефикасен стимул за синтез на мускулна тъкан. Обемът на упражненията най-вероятно е по-важен фактор, отколкото интензивността им.<sup>7</sup> За да се стимулира остеогенеза и костно ремоделиране, се препоръчват упражнения с гравитационно обременяване с тежестта на тялото, като скачане и скачане на

въже; аеробни упражнения, ангажиращи горна и долна част на тялото, и/или ротации на торса с достатъчна интензивност, като аеробни танци, също могат да доведат до подобрене на остеогенезата.<sup>30</sup> Някои проучвания доказват, че започването на физическа активност по време на лечение довежда до намаляване на умората и увеличаване на мускулната сила в горната част на тялото в по-голяма степен, отколкото при започване на физическа активност след приключване на лечението; подобренията в мускулната сила на долната част на тялото са по-значителни при онкологични пациенти, провели тренировъчна програма след лечение, сравнено с тези, които са тренирали по време на лечение<sup>7</sup>; в момента се провежда рандомизирано клинично изпитване, сравняващо двата режима. Систематичен обзор на рандомизирани контролирани проучвания показва, че упражненията могат да доведат до благоприятни промени в биомаркерите, свързани с прогнозата на онкологичната болест: промени в циркулиращи нива на инсулин, IGF-1 и IGF-1-свързващ протеин при КГ. Наблюдават се благоприятни промени в нивата на С-реактивен протеин и цитотоксична активност на НК-клетки.<sup>31</sup>

**Ръководства за физическа активност.** Публикувани са ръководства, основани на доказателства, но разработването им е лимитирано от научните изследвания в тази област. През 2010 г. Американският колеж по спортна медицина публикува първите базирани на доказателствата препоръки за физическа активност при пациенти с КГ, простата, дебело черво, хематологични и гинекологични онкологични болести.<sup>32</sup> Експертите заключават, че има последователни доказателства за безопасност и липса на вреда от прилагане на физически упражнения по време на анти туморна терапия (вкл. трансплантация на костен мозък) и се очаква подобрене на аеробен капацитет, мускулната сила, КнЖ и умора. Препоръките за аеробни упражнения, упражнения срещу съпротивление и за гъвкавост са същите, както препоръките за физическа активност

на населението. Възрастните онкологични пациенти се съветват да включват аеробни упражнения (150 минути седмично с умерена интензивност или 75 минути с висока интензивност, или равни количества от двата вида). Упражнения, водещи до увеличаване на мускулната сила, ангажиращи всички големи мускули групи, са препоръчителни поне два пъти седмично. Уточнени са и някои относителни портвиопоказания като проблеми в ръка и рамо след лечение на КГ.<sup>32, 33</sup> Сходни са препоръките на Австралийската спортна асоциация (2009)<sup>34</sup>, които, освен аеробните упражнения, включват за първи път упражнения срещу съпротивление, особено при пациенти с редуцирана телесна маса по време и след лечение. Подобни са препоръките в Ръководството за пациенти с онкологични болести в Холандия (2011)<sup>35</sup>, Американското онкологично дружество (2012)<sup>36</sup>, Британската асоциация по спорт и физическа култура<sup>37</sup>. Тренирането се постига в аеробен режим след диагностика на функционални кардиореспираторни показатели, с режим на аеробно, субмаксимално натоварване, в състояние стеди-стейт. Упражненията срещу съпротивление са мощен стимул за синтез на миофибри, увеличаване на мускулна маса, издръжливост и сила, подобряване на физическата кондиция, преживяемост и КнЖ. Аналитичната гимнастика, възстановяваща увредения обем на движение в стави, намалената еластичност и разтегливост на крайници, засегнати от хирургия за КГ, подобрява обема на движение, намалява хроничната болка в гърба, лекува и профилактира лимфостазата след лимфна дисекция.<sup>11-14, 38</sup> За подобряване на кардиореспираторната кондиция физическите упражнения трябва да бъдат в аеробен режим. Съчетаването на тренировка в кардиорежим с природни фактори намира приложение в климатолечението – изкачване на ниска до средно висока планина, дихателна гимнастика, игрови упражнения и кардиотренировка на открито, използване на природни места с отрицателна аеро йонизация и горски местности с повишено съ-

държание на озон.<sup>29-38</sup> Плуването е метод на тренировка с упражнения срещу съпротивление, където се използва и пресотерапия на воден стълб; въздейства благоприятно върху синдром ръка-рамо и лимфостазата. При пациенти, провеждащи системно тези занимания, е отчетен по добър ефект от еднократно проведена рехабилитация върху лимфостазата и КнЖ.<sup>38</sup>

От 2010 г. в България съществува систематизирана програма за комплексна рехабилитация на пациенти, оперирани от КГ. Медицинската рехабилитация в нея е базирана върху аеробни кинезитерапевтични техники, дозирани упражнения, натоварване в субмаксимален режим, тренировка с дихателна гимнастика и ходене с умерено натоварване при средно висока планина.<sup>38</sup>

**A**

- При пациенти с карцином на гърда се препоръчва насочване за медицинска рехабилитация, включваща редовна физическа активност и изпълнение на физически упражнения максимално рано след поставяне на диагнозата.
- При пациенти с карцином на гърда по време на и след антитуморно лечение се препоръчва да бъдат максимално физически активни, независимо от тежест и вид на провежданото лечение и неговите последици.
- При пациенти с карцином на гърда по време и след антитуморна терапия се препоръчват физически упражнения като специфична форма на физическа активност с цел подобряване на физическа кондиция, мускулна маса и сила, кардиореспираторен капацитет, качество на живот, поносимост към химиотерапия, преживяемост, контрол на туморна умора, тревожност и депресия.

**B**

При предписване на физически упражнения се препоръчва индивидуализиран подход според аеробния капацитет преди лечение, коморбидност, отговор към лечение и непосредствени и персистиращи негативни ефекти от него.



- *Индивидуалната тренировъчна програма при пациенти с карцином на гърда трябва да бъде изготвена от рехабилитационен екип под ръководството на лекар специалист по физикална и рехабилитационна медицина след консултация и в сътрудничество с лекуващ онколог, кардиолог и пулмолог с оглед оценка на физическа кондиция и индивидуални възможности и потребности на пациента.*
- *Индивидуалните потребности от рехабилитация на карцином на гърда се определят от вид на преживяно лечение, коморбидност или ятрогенни увреждания, като последици от хирургия, химиотерапия, лъчелечение или ендокринна терапия.*





- **Препоръчва се физическата активност при пациенти с карцином на гърда да бъде планирана, структурирана, дозирана, повтаряща се, в аеробен режим, след диагностика на функционални кардиореспираторни показатели, в режим на субмаксимално натоварване, в състояние стеди-стейт, с дозирано и постепенно нарастващо натоварване и съпротивление.**
- **При пациенти с карциноми на гърда се препоръчват аеробни упражнения 150 минути седмично с умерена интензивност или 75 минути с висока интензивност, или равни количества от двата вида.**
- **При пациенти с карцином на гърда се препоръчват упражнения срещу съпротивление, ангажиращи всички големи мускулни групи, поне два пъти седмично.**
- **При пациенти с карцином на гърда кинезитерапия се започва с ниско съпротивление, което постепенно се увеличава.**
- **По-интензивни физически упражнения трябва да се избягват в периоди на повишен риск от инфекции, атаксия, виене на свят, периферна сензорна невропатия, ниски нива на тромбоцити, болки в кости или при пациенти с първични или метастатични костни тумори.**
- **Съчетанието на активна и пасивна кинезитерапия с климатолечение, спорт, игри, арт терапия, музикотерапия или танцова аеробика на открито увеличават ефекта на движението върху състоянието на физическо и психично здраве и представляват комплексна (медицинска, психологическа и социална) рехабилитация.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Buffart LM, Galvão DA, Brug J, et al. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 327-340
2. Buffart LM, May AM. Safeguarding Exercise Capacity Throughout and After Cancer Treatment ESMO handbook of rehabilitation issues during cancer treatment and follow-up. Ed Henk Halteren. ESMO press 2014; 1-9
3. Steins Bisschop CN, Velthuis MJ, Wittink H, et al. Cardiopulmonary exercise testing in cancer rehabilitation: a systematic review. *Sports Med* 2012; 42: 367-379
4. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(5): 332-344.
5. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008; 112 (11): 2500-2508
6. Lee AP, Ice R, Blessey R, Sanmarco ME. Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function. *Circulation* 1979; 60 (7): 1519-1526
7. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, et al. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a metaanalysis. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (8): 841-850

8. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, et al. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010; 4: 87-100
9. De Backer I, Schep G, Hoogeveen A, et al. Exercise testing and training in a cancer rehabilitation program: the advantage of the steep ramp test. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 610-616
10. Fong JYT, Ho JWC, Hui BPH, et al. Physical activity for cancer survivors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: e70
11. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist* 2011; 16: 112-120
12. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochr Database Syst Rev* 2012; 11: CD006145
13. Velthuis MJ, Gasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 208-221
14. Craft LL, Vaniterson EH, Helenowski IB, et al. Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 3-19
15. Mishra SI, Schrerer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochr Database Syst Rev* 2012: CD008465
16. Mishra SI, Schrerer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochr Database Syst Rev* 2012: CD007566
17. Илиева, Е, Владимирова-Китова, Л. Възможности на физикалната и рехабилитационна медицина за модулация на кардио-токсичността, причинена от цитостатично лечение. *Физикална медицина, рехабилитация, здраве* 2012; 10 (2): 6-15
18. Ballard-Barbash R, Friedenreich C, Courneya KS, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 815-840
19. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479-2486
20. Irwin ML, McTiernan A, Manson JE, et al. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the Women's Health Initiative. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 522-529
21. Schmitz KH. Exercise for secondary prevention of breast cancer: moving from evidence to changing clinical practice. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 476-480
22. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3527-3534
23. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2102-2108
24. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 726-732
25. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Res* 2011; 71: 3889-3895
26. Singh F, Newton RU, Galvão DA, et al. A systematic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients. *Surg Oncol* 2013; 22: 92-104
27. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, et al. Physical activity for cancer survivors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: e70
28. Courneya KS, Friedenreich CM (Eds). *Physical Activity and Cancer*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2011
29. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4396-4404

30. Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM. Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 2080-2090
31. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3665-3674
32. Ballard-Barbash R, Friedenreich C, Courneya KS, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 815-840
33. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1409-1426
34. Physical Activities Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee report. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2008
35. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian association for exercise and sport science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009;12: 428-434
36. Comprehensive Cancer Center the Netherlands, 2011. Guideline cancer rehabilitation. Available at: [www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie](http://www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie)
37. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 242-274
37. Campbell A, Stevinson C, Crank H. The BASES expert statement on exercise and cancer survivorship. *J Sports Sci* 2012; 30: 949-952
38. Павлова, К., Колева, М., Георгиев, А. Програма *Виктория* – модел за комплексна рехабилитация при оперирани от рак на гърда. Университетско издателство Пловдив, 2013, стр. 10-40
39. Илиева Е, Павлова К. Психосоциално подкрепа и рехабилитация в онкологията, *MOPE 2015*; стр. 132-131

## 7.8. РЕХАБИЛИТАЦИОНЕН КОНТРОЛ НА ЛИМФЕДЕМ, СВЪРЗАН С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА<sup>35</sup>

*Кристина Павлова*

Лимфедемът (ЛЕ) е проява на функционална недостатъчност на лимфната система с нарушен лимфен транспорт. Вторичният ЛЕ, причинен от онкологична болест, метастазиране, хирургично, химиотерапевтично и лъчелечение, се получава в резултат на блокиране, разкъсване, стесняване, фиброзиране или облитериране на лимфни пътища, което води до затруднено протичане на лимфа. Разпространението на ЛЕ, асоцииран с карцином на гърда (ЛАКГ), по литературни данни варира в интервал между 2% и 83%; установена е честота около 20% при жени с резекция на тумора и дисекция на лимфни възли.<sup>1</sup> Други проучвания показват ниво на разпространение от 33-48% след дисекция на аксиларни лимфни възли и лъчелечение и 5-14% след биопсия на сентинелни лимфни възли. Като цяло, разпространението на ЛЕ е установено в границите от 0.6% до 54%.

Рисковите фактори за развитие на ЛЕ при жени с КГ, установени при различни проучвания, са: инфекция на ръка, възпаление или травма, затлъстяване или напълняване, възраст, операция на доминантна ръка, по-голям брой отстранени лимфни възли, мастектомия, дисекция на лимфни възли, лъчелечение, химиотерапия, менопауза.<sup>2</sup> Няколко по-актуални проспективни кохортни проучвания поставят под въпрос връзката между наднормено тегло и риск от лимфедем.<sup>3</sup> Лимфедем, асоцииран с КГ, може да се появи веднага или години след лечението, като в повечето случаи се диагностицира в първите три години.<sup>2</sup>

Използват се различни методи за оценка на ЛЕ – обем на изместена течност при потапяне на крайник, измерване на обиколка на крайник на различни фиксирани нива (метакарпофалангеални стави, китка, 10 cm дистално и 12 cm проксимално от латерален епикондил; разлика над 2 cm се счита значима)<sup>4</sup>, перометрия, съдържание на течност чрез биоелектрична импедансна спектроскопия. От образните изследвания се използват лимфосцинтиграфия, магнитнорезонансна томография (МРТ) с контраст, ехография.<sup>5</sup> Лимфедемът причинява чувство на дискомфорт и тежест, функционални ограничения, променен външен вид, психологически дистрес, повишен риск от рецидивиращи инфекции. Има негативен ефект върху качеството на живот (КнЖ) и е едно от най-неприятните усложнение на лечението на КГ.

**Клинично стадиране и тежест.** Според консенсуса на Международното дружество по лимфология<sup>6</sup> ЛЕ се класифицира в четири стадия.

Стадий 0 (латентен) се развива след резекция на група от регионални лимфни възли; транспортният капацитет на лимфа е намален, но продължава да е по-голям от нормално пълнене на лимфните съдове; отокът не е очевиден; стадията може да съществува месеци или години преди да настъпи забележим оток. При обратим първи стадий (реверзибилен) отокът е от акумулация на високопротеинови течности в интерстициум с развитие на фибросклеротични промени; елевацията на крайник намалява или напълно премахва отока, който е мек и е питинг тип (при натиск се образува вдлъбнатина). След известен период болестта продължава към спонтанен необратим втори стадий (ирреверзибилен), който се характеризира с тъканини промени; елевацията на засегнат крайник рядко или въобще няма ефект, тъканта става твърда от фибросклеротични промени; налице е увеличен обем на засегнатата област, увеличена обиколка на край-

ника, има дефицит на фини движения; изисква специфично лечение с периодична повтаряемост и последователност, третира се като хронична болест. Втори стадий може да бъде последван от трети стадий с лимфостатична елефантиаза; настъпват трофични изменения на кожата като акантозис, хиперкератоза и папиломатоза, допълнително отлагане на мазнини и фиброза, брадавици<sup>3</sup>; установява се значително увеличение на обема и обиколката на крайника, заличени кожни гънки, портокалова кожа, липса на окосмяване, чувство на тежест и пълнота, тръпнене, намалена мускулна сила; характеризира се с трайни фиброзни промени в кожа и подкожие. Този начин на оценяване дава представа за тежестта на отока чрез съпоставка на обиколките на крайниците, измерена симетрично през 4 cm и изчислена по формула за обем на пресечен конус: първа степен съответства на минимално < 20% увеличение, втора степен – умерена форма на оток с 20-40% увеличение и трета степен – тежка форма на оток с > 40% увеличение.

Не е възможна абсолютна превенция на ЛАКГ, но напредъкът в диагностицирането на КГ и въвеждането на нови хирургични техники за лечение дава възможност за редуциране на риска и ранно прилагане на стратегии за подобряване на резултата от лечение и намаляване на прогресията и последиците. Цели на лечението при вторичен ЛЕ са намаляване на отока, предотвратяване на прогресирането му, облекчаване на симптомите, предотвратяване на инфекции и подобряване на функцията и КнЖ. Поведението при ЛАКГ включва редуция на рискови фактори, обучение на пациента, грижа за кожата, комплексна деконгестивна терапия, упражнения, интермитентна пневматична компресия. Рехабилитацията трябва да се провежда по назначение и контрол на лекар специалист по физикална медицина и рехабилитация след консултация с онколог, хирург и радиолог от рехабилитационен екип.<sup>7</sup> Доколко ранната рехабилитация може да предотврати появата на ЛЕ все още е дискутабилно. Две рандомизирани проспек-

тивни проучвания заключават, че пациенти, които провеждат ранна постоперативна рехабилитация и обучение, са с по-нисък риск от развитие на ЛЕ (5-7%) в сравнение с останалите (20-25%).<sup>8,9</sup> Актуално ретроспективно кохортно проучване потвърждава, че обучението и започването на физиотерапия, включваща масаж на белега и упражнения за раменната става (без лимфен дренаж) в първа седмица след операция, намалява риска от лимфедем.<sup>2</sup> Последните, актуализирани през 2014 г., препоръки на Британския център за здраве и добра клинична практика (NICE clinical guidelines, 2014) гласят, че няма доказателства, че упражненията предотвратяват, предизвикват или влошават ЛЕ.

**Комплексна деконгестивна терапия (КДТ).** Има четири компонента: мануален лимфен дренаж (МЛД), компресивна терапия с нискоеластични многопластови превръзки и компресивни ръкави, лечебни физически упражнения за ръка и рамо и упражнения с дълбоко дишане за осигуряване на венозен и лимфен отток. Преди да се пристъпи към нея е необходима оценка на риска. Относителни контраиндикации са изразена застойна сърдечна недостатъчност, остра дълбока венозна тромбоза, остро възпаление или инфекция на засегнатия крайник, активна малигнена болест. Методът се препоръчва при пациенти с тежък и средно изразен ЛЕ и в модифициран вариант – при по-леки форми.<sup>10</sup> Провежда се в две фази: интензивната първа фаза включва всичките четири компонента и се осъществява по назначение и контрол на специалист по физикална и рехабилитационна медицина; във втората поддържаща фаза пациентът осъществява сам грижа за себе си, като периодично се провежда мануален лимфен дренаж от терапевт. Първата фаза обикновено продължава четири седмици; препоръчва се да продължи до плато в подобрието на симптоматиката. Обемът на крайника се редуцира през първите 7-10 дни с около 60%.<sup>11</sup> Други проучвания установяват, че най-съществено редуциране на ЛЕ се получава в рамките на първите три дни на интензивен МЛД.

По време на КДТ се препоръчва поставяне на нискоеластична многопластова компресивна превръзка, а след стабилизиране на резултата се прилага компресивен ръкав.<sup>12</sup> Компресията по време на компресионна терапия варира от 60 до 20 mm Hg.<sup>7</sup> Препоръчва се компресивните ръкави да се носят през целия ден и да се свалят през нощта. През втората фаза са необходими редовни контролни прегледи от специалист по физикална медицина и ако е необходимо, се предписват различни компоненти от КДТ. В тази фаза пациентът трябва да бъде инструктиран сам да полага грижи със самостоятелен МЛД, компресивни ръкави, нощни компресивни превръзки, упражнения, грижи за кожата и адекватно хранене. В проспективно проучване, обхващащо голям брой пациенти на едногодишно проследяване, се заключава, че използването на нискоеластични превръзки по време на поддържаща фаза до края на първа година води до допълнително намаляване на отока с 90 ml; използването на еластичен ръкав допълнително намалява със 118 ml обема в сравнение с група, която не го прилага. При пациенти, които не могат да понесат високи нива на компресия, могат да се прилагат модификации на компресивни превръзки като алтернативни нееластични компресивни устройства.<sup>15</sup> Въпреки че нивото на доказателственост за приложение на компресивни ръкави е умерено<sup>13</sup>, то се препоръчва от експертите<sup>14</sup>. При наличие на периферна артериална болест се налага адекватно модифициране на компресионната терапия; контраиндицирана е при систоличен индекс на налягане под 0.5 и трябва да е под 25 mm Hg, ако индексът е между 0.5 и 0.8. Скорошни научни доказателства подкрепят прилагане на КДТ за подобряване на КнЖ, намаляване на степента на лимфен оток и увеличаване на мотивацията за физически упражнения. Много проучвания само описват ефектите на КДТ, без да сравняват лечебните подходи. Проспективни проучвания установяват, че КДТ в продължение на 2 до 4 седмици достоверно редуцира ЛЕ при

проследяване до края на първа година.<sup>7,11</sup> Доказателствата за ефекта на МЛД не са еднопосочни; систематичен преглед на литературата заключава, че приложението на КДТ, МЛД и компресионна терапия са ефективно средство за повлияване на лимфедем.<sup>13</sup> Друг метаанализ също намира, че прибавянето на МЛД към компресивна терапия значимо повлиява ЛЕ.<sup>18</sup> По-актуален систематичен преглед на РКП заключава, че няма достатъчно научни доказателства за ефекта на МЛД и методологичното качество на проучванията е слабо с клинични и статистически несъответствия.<sup>19</sup> Няма научни доказателства за увеличаване на риска от метастазирание, а лечението не влияе негативно върху върху ефектите на КДТ.<sup>39</sup>

**Обучение на пациента.** Насочено е към методи за предотвратяване на ЛЕ, като прилагане на специфични упражнения, модифициране на ежедневната активност, масаж на белега, поддържане на нормално тегло и предотвратяване на напълняване. Акцентираще се върху избягване на травма, инфекция, венепункция и измерване на кръвно налягане върху крайника, турникет<sup>14,21</sup>, стегнати дрехи и бижута, затопяне на крайника, предпазване от слънчева радиация, избягване на груб масаж. Извършва се обучение в позиционно лечение, усвояване на техники за лимфен дренаж и прилагане на стягащи превръзки за поддържаща фаза.<sup>22</sup> Къмплаянсът на пациента е от съществено значение за успешно лечение.

**Физически упражнения.** Контролираната програма от физически упражнения има за цел възстановяване на двигателните обеми, увеличаване на мускулната сила, възстановяване или подобряване на функцията на горни крайници и контрол на оттичането. Нарушеният мускулен дренаж корелира с тежестта на отока, което предполага ключова роля на мускулната лимфатична функция. Лимфният дренаж се стимулира чрез

променливо налягане между мускули и външни компресивни превръзки. Дихателните упражнения активират лимфния ток чрез промяна на интраторакалното налягане. В литературата се откриват доказателства за ефект на физически упражнения върху контрол на болката и чувствителността на крайника, върху КнЖ, без това да увеличава или намалява обема на крайника. Ранната интервенция под форма на физически упражнения не увеличава постоперативните усложнения като инфекции, белези или ЛЕ. Чрез рандомизирано контролирано проучване се установява, че пациенти, започнали физически упражнения 6 или 26 седмица след операция, подобряват обемите си на движение без увеличаване на ЛЕ; не са сравнявани ефекти от ранно и забавено започване на физически упражнения. *Kilgour et al.* доказват, че физическите упражнения в домашни условия имат добри резултати през първите две седмици след операция, но не сравняват резултатите с контролирани физически упражнения. Други проучвания откриват, че контролираната ранна терапия дава много по-добри резултати в сравнение с упражнения в домашни условия в периода непосредствено след операция, като и двата типа нямат отражение върху ЛЕ.<sup>23</sup> Рандомизирани контролирани проучвания установяват, че упражнения срещу съпротивление не увеличават значимо риска от ЛЕ<sup>25</sup>, не засилват отока, а водят до снижена честотата на обостряне на ЛЕ, повлиява симптомите и увеличава силата на крайника<sup>26</sup>. Обзор, публикуван в Cochrane база-данни, установява, че кинезитерапия в постоперативния период значимо подобрява обема на движение в рамото, без да увеличава риска от ЛЕ.<sup>24</sup> Систематичен обзор, включващ шест рандомизирани клинични проучвания, заключава, че упражненията срещу съпротивление не увеличават риска от ЛЕ.<sup>27</sup> Трябва да се съчетават с бавно дишане с дълбоко вдишване. Необходими са допълнителни проучвания, за да се установи необходимостта от прилагане на компресивен ръкав по време на упражнения.<sup>27</sup>

**Интермитентна пневматична компресия (ИПК).** Приложението ѝ е спорно поради факта, че под нейно действие лимфата се дренира към същата група лимфни възли. Наблюдавано е засилване на лечебния ефект, когато този метод е добавен към останалите методи на ДЛТ. Някои авори го препоръчват, когато е показан мануален лимфен дренаж, но няма възможност да бъде осъществен. Систематичен обзор заключава, че прилагането на ИПК не повлиява значимо отока в сравнение с обичайната практика и различните ѝ режими нямат никакви преимущества.<sup>28</sup> По-малобройно проучване установява подобрене на лимфния отток при пациенти, при които е приложено по-съвременно програмирано устройство с различни сегменти и калибриран градиентен просесор в сравнение с по-стари устройства.<sup>29</sup> Систематичен обзор установява, че няма ясни препоръки, конкретизиращи силата на компресия и честота на приложение; заключава се, че методът би могъл да бъде част от мултимодален подход за домашна рехабилитация на ЛЕ, но трябва да бъде наблюдаван и контролиран от специалист.<sup>30</sup> Дозировката на пневматичната компресия е право пропорционална на степенна на тежест на лимфния оток.

Въпреки че има единични публикации за ролята на нискоинтензивна лазер-терапия, липсват достатъчни доказателства за нейната ефективност.<sup>31</sup> В този смисъл лазер-терапия, електростимулации, микровълни или криотерапия не се препоръчват поради ограничени доказателства за ефекта им и някои противопоказания. Терапевтичният ултразвук е контраиндициран за приложение в области с вероятни метастази.<sup>32,33</sup>

Няма достатъчно доказателства за ефект на медикаментозната терапия, включваща диуретици, бензопирени<sup>34</sup>; необходими са допълнителни изследвания за доказване на тяхната ефективност. При наличие на лимфангит или еризипел се назначават антибиотици.

<b>A</b>	Препоръчва се ранна постоперативна рехабилитация и обучение на пациента за намаляване на риска от развитие на лимфедем.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се лечението на лимфедем, свързан с карцином на гърда, да започне максимално рано и да се осъществява от квалифициран рехабилитационен екип под ръководство на лекар-специалист по физикална и рехабилитационна медицина.</li> <li>■ При лимфедем и лимфостаза, свързани с карцином на гърда, се препоръчва комплексна деконгестивна терапия (лимфодрениращ ръчен масаж, деконгестивни стягащи трислойни или еднослойни еластични превръзки с дозирана степен на компресия, компресивни ортези-еластични чорапи или ръкави, активна и пасивна кинезитерапия, дихателна гимнастика).</li> <li>■ При карцином на гърда и риск за лимфедем или при пациенти с лимфедем се препоръчват физически упражнения за поддържане на обема на движение и с особено внимание – упражнения с постепенно нарастващо съпротивление.</li> <li>■ Дозираната интермитентна пневматична компресия (апаратен лимфодренаж) се препоръчва като съпътстваща комплексната деконгестивна терапия.</li> <li>■ При по-тежки клинични стадии на лимфостаза, свързана с карцином на гърда, не се препоръчва апаратна пресотерапия без консултация с онколог и кардиолог.</li> <li>■ При съмнение за инфекция не се препоръчват методи на комплексна деконгестивна терапия.</li> <li>■ При съмнение за лимфедем с инфекция се препоръчва обсъждане с хирург или дерматолог за медикаментозно лечение.</li> <li>■ Препоръчва се предоставяне на пациента на информация за редукия на риска от поява и развитие на лимфедем, за самостоятелна грижа за кожата, предпазване от инфекции, самомасаж и използване на компресивни превръзки и ръкави.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За превенция на лимфедем се препоръчва контрол на телесно тегло и избягване на затлъстяване.</li> <li>■ Не се препоръчва рехабилитация с преформирани фактори – електролечение, лазер-терапия, микровълнова терапия, топлинни процедури.</li> <li>■ Не се препоръчва рехабилитация с криотерапия при лимфедем.</li> <li>■ Не се препоръчва рехабилитация при лимфедем, предизвикан от метастази, карциноматоза или инфламаторен карцином.</li> </ul>





- Пациентите с карцином на гърда трябва да бъдат обучени в контрол на рискови фактори и разпознаване на признаци на поява на лимфедем.
- При поява на лимфедем максимално рано трябва да се започне комплексна деконгестивна терапия, която се провежда от мултипрофесионален рехабилитационен екип (кинезитерапевт, рехабилитатор и др.) под ръководство и контрол на лекар специалист по физикална и рехабилитационна медицина.
- Консултанти при лечението на лимфедем са медицински онколог (за избягване на риск от метастатична болест), хирург, съдов хирург или дерматолог (при съмнение за инфекция) и кардиолог (при сърдечносъдова патология).
- Конкретната рехабилитационна програма се определя за всеки пациент според тежестта на лимфостаза и коморбидност.
- Дозировката на пневматичната компресия е право пропорционална на степенна на тежест на лимфния оток.
- В поддържащата фаза, през която пациентите сами осъществяват компресивни превръзки и ръкави, е необходим периодичен контрол на лимфедем от страна на специалист онколог и специалист по физикална и рехабилитационна медицина.
- Продължително, комплексно, навременно и системно повтаряне на лечебни физикални въздействия води до положителен терапевтичен ефект и е стандарт на поведение при лимфедем, свързан с карцином на гърда.
- Лечението и профилактиката на лимфедем и усложненията му водят до подобряване на качеството на живот на онкологични пациенти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): 500-515
2. Lu SR, Hong RB, Chou W. Role of physiotherapy and patient education in lymphedema control following breast cancer surgery. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 319-327
3. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, et al. Upper-body morbidity after breast cancer incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer* 2012; 118 (8): 2237-2249
4. Harris SR, Schmitz KH, Campbell KL, et al. Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer Rehabilitation Syntheses of Guideline Recommendations and Qualitative Appraisals. *Cancer* 2012; 118 (8): 2312-2324
5. Armer JM, Hulett JM, Bernas M, et al. Best-Practice Guidelines in assessment, risk reduction, management, and surveillance for post-breast cancer lymphedema. Published online: 23 March 2013# Springer Science+Business Media New York 2013
6. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2009 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2009; 42: 51-60

- Fialka-Moser V, Korpan M, Varela E, et al. The role of physical and rehabilitation medicine specialist in lymphoedema. *Ann Phys Rehabil Med* 2013; 56 (5): 396-410
- Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340: b5396
- Scaffidi M, Vulpiani MC, Vetrano M, et al. Early rehabilitation reduces the onset of complications in the upper limb following breast cancer surgery. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; 48 (4): 601-611
- Moseley AM, Sherrington C, Elkins MR, et al. Indexing of randomised controlled trials of physiotherapy interventions: a comparison of AMED, CENTRAL, CINAHL, EMBASE, hooked on evidence, PEDro, PsycINFO and PubMed. *Physiotherapy* 2009; 95 (3): 151-156
- Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. Modern treatment of lymphoedema I. Complex physical therapy: the first 200 Australian limbs. *Australas J Dermatol* 1992; 33: 61-68
- Kligman L, Wong RKS, Johnston M, et al. Members of the Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The treatment of lymphedema related to breast cancer: a systematic review and evidence summary. *Supp Care Cancer* 2004; 12: 421-431
- Lasinski BB, Mckillip Thrift K, Squire D, et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PM&R* 2012; 4 (8): 580-601
- Position statement of the National Lymphedema Network: Topic: The diagnosis and treatment of lymphedema. Accessed March 21, 2012. Available at: [www.lymphnet.org/pdfDocs/nlnTreatment.pdf](http://www.lymphnet.org/pdfDocs/nlnTreatment.pdf).
- Armer JM, Stewart BR, Wanchai A, et al. Rehabilitation concepts among aging survivors living with and at risk for lymphedema: a framework for assessment, enhancing strengths, and minimizing vulnerability. *Top Geriatr Rehabil* 2012; 28 (4): 260-268
- National Breast and Ovarian Cancer Centre. Review of research evidence on secondary lymphoedema: Incidence, prevention, risk factors and treatment. NBOCC: Surry Hills, Australia; 2008
- Poage E, Singer M, Armer J, et al. Demystifying lymphedema: development of the lymphedema putting evidence into practice card. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12: 951-964
- McNeely ML, Peddle CJ, Urlick JL, et al. Conservative and dietary interventions for cancer related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2011; 117: 1136-1148
- Huang TW, Tseng SH, Lin CC, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 15
- Pinell XA, Kirkpatrick SH, Hawkins K, et al. Manipulative therapy of secondary lymphedema in the presence of locoregional tumors. *Cancer* 2008; 112 (4): 950-954
- American Cancer Society (ACS): Lymphedema: What every woman with breast cancer should know 2013. Accessed January 8, 2013. Available at: [www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002876-pdf.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002876-pdf.pdf).
- Vignes S, Porcher R, Arrault M. Long-term management of breast cancer related lymphoedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 285-290
- De Rezende LF, Franco RL, de Rezende MF, et al. Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. *Tumori* 2006; 92 (1): 55-61
- Mc Neely ML, Campbell K, Ospina M, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *The Cochrane Library* 2010 [Issue 6]
- Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomised controlled trial of weight training and lymphoedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2765-2772
- Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphoedema. *N Engl J Med* 2009; 361: 664-673
- Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, et al. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv* 2011; 5 (4): 320-336

28. Rinehart-Ayres M, Fish K, Lapp K, Brown CN. Use of compression pumps for treatment of upper extremity lymphedema following treatment for breast cancer: a systematic review. *Rehab Oncol* 2010; 28:10-18
29. Adams KE, Rasmussen JC, Darne C, et al. Direct evidence of lymphatic function improvement after advanced pneumatic compression device treatment of lymphedema. *Biomed Opt Express* 2010; 1: 114-125
30. Feldman JL, Stout NL, Wanchai A, et al. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology* 2012; 45 (1): 13-25
31. Dirican A, Andacoglu O, Johnson R, et al. The short-term effects of low-level laser therapy in the management of breastcancer- related lymphedema. *Sup Care Cancer* 2011; 19: 685-690
32. Павлова К. Подходи за рехабилитация след хирургия на гърда – медицински и социален аспект. В: Учебна книга *МОРЕ 2013*. Клинично поведение при карцином на гърда, *АртТрейсър*, Варна, 2013, стр. 199-205
33. Павлова К, Колева М, Георгиев А. Програма *Виктория* – модел за комплексна рехабилитация при оперирани от рак на гърда. Университетско издателство Пловдив, 2013, стр. 10-40
34. Янчев А, Цеков Х. Лимфедем на горния крайник след мастектомия. Патолофизиологични и терапевтични аспекти. *Онкологос* 2000; 43-46
35. Илиева Е, Павлова К. Клинично ръководство Психосоциално подкрепа и рехабилитация в онкологията, *МОРЕ 2015; АртТрейсър*, Варна, 2013; стр. 165-172

## 7.9. ХИРУРГИЧЕН КОНТРОЛ НА ЛИМФЕДЕМ, СВЪРЗАН С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Ташко Делийски, Добромир Димитров*

Лимфедемът (ЛЕ) е хронично болестно състояние, причинено от смущение на лимфоотичането в определен регион на тялото. При карцином на гърда (КГ) горният крайник е индиректно засегнат, тъй като неговите лимфоотичащи съдове преминават и през аксиларна област, където биват увредени от лечебни процедури (операция, лъчетерапия) или от регионална прогресия на болестта. В клиничната практика се използва терминът *лимфедем* като израз на най-характерна проява на смутеното лимфоотичане, но трябва да се има предвид, че се касае за комплекс от патофизиологични и патоморфологични процеси, водещи до богата клинична изява – от лека уморямост и тежест в ръката до тежка елефантиаза и кожни увреди.

**Диагностика и мониториране на лимфедем.** С появата на оток и неговото обективизиране вече е сигурна диагнозата. По-трудно се откриват ранни симптоми, тъй като някои от тях са сходни с други следоперативни последици от намесата в аксиларния регион (ограничаване на движения в раменна става, чувство за слабост, тръпнене и т.н.)<sup>1-8</sup> В клиничната практика се е наложило измерването на обиколка на ръката през десетсантиметрови интервали. Поява на разлика в обиколката спрямо другата ръка, по-голямо от 10%, се приема като предклиничен стадий на ЛЕ. Поява на 2-3 cm разлика има при лек оток; наличие на разлика от 3-5 cm – при среден оток, а наличие на разлика, по-голяма от 5 cm, насочва към тежък оток. Други методи са измерване на обема на принципа на изместване на течност (вода), дуплекс-ехографията за оценка на състояние на тъканите и задържане на течност, и магнитнорезонансна томография

(МРТ).<sup>5,7,8</sup> Инфрачервената флуоресценция (NIRF) е най-добрият начин за оценка на лимфносъдовия статус; предимство на метода е, че може да диагностицира ЛЕ в предклиничен стадий в скринингов план. Освен това, чрез него се дава възможност за интраоперативно ръководене на микрохирургични операции за третиране на ЛЕ и за мониториране на ефекта от тези операции. Лимфосцитиграфия се препоръчва като ценен метод за установяване на анатомичната позиция на лимфни съдове и техния функционален статус, но трудоемкостта и неиндифицирането на малки лимфни съдове ограничават широкото ѝ приложение.<sup>8,13</sup>

**Хирургични методи за профилактика и лечение на лимфедем. Профилактично ориентиран подход.** В оперативнo-тактически и оперативнo-технически аспект от полза за намаляване на риска от ЛЕ са следните стратегии: щадяща оперативна тактика и техника, сентинелната биопсия, обратно аксиларно лимфно маркиране и лимфовенозно анастомозиране. Щадящият хирургичен подход включва избягване на най-големия обем лимфна дисекция на аксила, което означава ниво III да се третира само в редки случаи, при видимо засягане на ниво II и данни за ограничено ангажиране на лимфни възли от ниво III. Щадяща оперативна техника включва и лимфна дисекция с екзактно третиране на многобройни лимфни пътища с лигатури, електрокоагулатор или ултразвукова енергия.

Втори подход е приложение на сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) при всички индицирани случаи с цел ограничаване на обема на аксиларна лимфна дисекция (АЛД) при колкото се може повече пациентки. Сентинелната биопсия включва откриване и изследване на първия по пътя на лимфното метастазирание лимфен възел и определяне на лимфния статус на аксилата като цяло; при липса на метастази в тези лимфни възли

се ограничава отстраняването на останалите лимфни възли.<sup>4,7,15,16</sup> В последно време са разработени и нови методи, освен багрен и радионуклиден, за откриване на сентинелни лимфни възли (магнитен и имунофлуоресцентен).<sup>5,7,16,17</sup>

Допълнителен метод, подпомагащ щадищото третиране на аксила, е т.нар. обратно аксиларно лимфно картиране (Axillary Reverse Mapping).<sup>7,18-22</sup> При този метод се запазва само тази част от аксиларната лимфна система, която е ангажирана с лимфоотока на ръката. Изхожда се от хипотезата, че гърдата и ръката имат самостоятелни лимфни пътища и възли, разположени в аксила. Инжектираното субкутанно в мишницата лимфотропното багрило (isosulfan blue) идентифицира съдове и лимфни възли, отговорни за лимфоотока от ръката, и така те могат да бъдат запазени. В същото време чрез приложение на радионуклиден метод се откриват сентинелни лимфни възли на гърда и се отстраняват само те (СЛБ). Чрез тази превантивна процедура се постига снижаване на честотата на ЛЕ с 14-29%.<sup>7,23-27</sup>

Лимфатиковенозната профилактична анастомоза цели създаване на директна връзка между лимфен съд на ръка и аксиларна вена, която да осигури лимфоотичане, ако след операцията останалите неувредени лимфни пътища се окажат недостатъчни да поемат целия лимфен ток.<sup>7,29</sup> Анастомозата се извършва чрез микросъдова техника по време на онкологична операция с АЛД. Лимфният съд се открива чрез лимфотропно багрило (isosulfan blue), инжектирано във воларната повърхност на мишницата преди кожната инцизия, след това се клампират преди вливането му в лимфен възел и след отстраняване на възела се прави анастомоза между този аферентен лимфен съд и аксиларна вена. Съобщава се за сигнификантно намаляване на честотата на ЛЕ в първите 18 месеца след операцията от 30% на 4.5%.<sup>7,29</sup>

**Терапевтично ориентиран подход.** Базира се на два основни принципа: подобряване на физиологичното лимфоотичане и редукция на тъкани. Към първата група операции се причисляват лимфатиковенозни анастомози и трансфер на васкуларизиран лимфен възел. При лимфатиковенуларни анастомози лимфоотичането се осигурява чрез създаване на анастомози между лимфни съдове и малки субдермални венули в областта на мишница.<sup>7,9,10,26-29</sup> Това е минимално инвазивна техника с кожен разрез от 1-2 cm с местна анестезия. Откриването на функциониращи лимфни съдове става най-добре с имунофлуорография с indocyanine green. Индикациите за лимфатиковенуларни анастомози възникват още с първата поява на лимфедем, в неговия обратим етап, на фона на провеждащата се вече нехирургична терапия. Тази стратегия е сравнително нова и е в противоречие с преди приеманите контраиндикации за такъв подход при ранни стадии. Клинични проучвания установяват благоприятно повлияване при 92% от пациентите.<sup>7,26-29</sup>


Трансферът на васкуларизиран лимфен възел е друг хирургичен метод за подобряване на функционалното състояние на лимфоотичането.<sup>7,10,30,31</sup> При него мекотъканно ламбо, съдържащо лимфен възел с асоциирана артериовенозна система, се взема от здраво донорско място и се присажда в аксилата на ръка с ЛЕ. Приема се, че подобряването на лимфоотичането се дължи на абсорбиционен ефект и на стимулиране на неолимфоангиогенеза.<sup>30</sup> Индикациите са стадий II и III на ЛЕ с изчерпано неоперативно третиране, като все още не е проучен ефектът при ранни стадии.<sup>7,10,30,31</sup>

Редукционна хирургия при ЛЕ включва ексцизия на кожа и подкожие и липектомията. Чрез ексцизия на кожа и подкожие необратимо увредените тъкани биват ексцизирани до дълбоката фасция<sup>2,3,7,11,29</sup>; полученият дефект се покрива с разцепено кожно лам-

бо, получено от ексцизирания оперативен материал. Индикации за тази операция се поставят при тежки фибросклеротични промени в крайния стадий на ЛЕ. Въпреки предложените модификации, усложненията на самата операция продължават да са чести.<sup>29</sup> Липектомията чрез липосукционна техника цели отстраняване на фиброзно

променена хипертрофирала подкожна тъкан.<sup>2, 3, 7, 32</sup> Прилага се при стадий II и III на болестта, неповлияваща се от консервативно лечение. Контраиндикация е наличие на инфекция.<sup>32</sup> Все повече усилия се полагат да бъдат използвани комбинирани хирургични процедури за третиране на ЛЕ, с което се постига по-висока ефективност.<sup>7, 33, 34</sup>

<b>В</b>	<b>При всички пациенти с карцином на гърда, третирани с аксиларна лимфна дисекция или лъчелечение на аксила, се препоръчва скрининг за ранно откриване на прояви, предшестващи лимфедем, с последващо своевременно лечение.</b>
<b>С</b>	<b>При оперативно третиране на карцином на гърда се препоръчва придържане към минимално травматични тактически и технически подходи в рамките на онкологичната целесъобразност, за да се сведе до минимум рискът от поява на лимфедем на ръката.</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>При хирургично третиране на карцином на гърда хирургът трябва да се придържа към минимално травматични тактически и технически подходи в рамките на онкологичната целесъобразност, за да се сведе до минимум рискът от поява на лимфедем на ръка.</b></li> <li>■ <b>За профилактика на лимфедем следоперативно лъчелечение в аксиларна област трябва да се извършва само при транкапсулна инвазия на лимфни метастази след аксиларна лимфна дисекция.</b></li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rockson G. Lymphedema. *Am J Med* 2001; 110 (4): 288-295
2. Debus ES. Erkrankungen der Lymphgefäße. In Debus E.S., W. Gross (Edts) *Operative interventionelle Gefäßmedizin*, Elsevier, München, 2007; pp. 815-824
3. Baumeister R. Chirurgie des Lymphgefäßsystems. In: Hepp W (Edt), *Gefäßchirurgie*, Elsevier, München, 2007; pp. 697-709
4. Lawenda BD, Mondry TE, Jonstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 8-24
5. Делийски Т. Хирургия на млечната жлеза. Изд. „Проф. Марин Дринов“ 2012
6. Hespel GE. Pathophysiology of lymphedema. In: Greene AK, ed. *Lymphedema*. Springer, 2015; pp. 9-18
7. Gallagher K, K Marulanda, S Gray. Surgical Intervention for Lymphedema. In: *Changing paradigms in breast cancer diagnosis and treatment*, K. Hunt Edt. Elsevier, 2018

8. O'Donnell TF, Rasmussen JC, Sevick-Muraca EM. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2017; 5 (2): 261-273
9. Demitras Y, Ozturk N, Yapici O, et al. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis and lymphaticovenular implantation for treatment of unilateral lower extremity lymphedema. *Microsurgery* 2009; 29 (8): 609-618
10. Becker C, Vasile JV, Levine JL, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. *Clin Plast Surg* 2012; 39 (4): 385-398
11. Allen RJ, Cheng M-H. Lymphedema surgery: patients selection and an overview of surgical techniques. *J Surg Oncol* 2016; 113 (8): 923-931
12. Becker C, Assouad J, Riquet M, et al. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg* 2016; 243 (3): 313-315
13. Shaltelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin* 2015; 65 (1): 55-81
14. Павлова К. Комплексна медицинска рехабилитация при карцином на гърдата. Поведение при карцином на гърдата. Национален експертен борд, *МОРЕ 2013. АртТрейсър*, Варна, 2013
15. Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126 (6): 1853-1863
16. Делийски Т. Биопсия на сентинелните лимфни възли. Изд. ВМИ-Плевен, 2004
17. Делийски Т. Анатомиофизиологични и хирургични аспекти на аксиларната дисекция на сентинелните лимфни възли при рак на млечната жлеза. Дис. труд ДМН, 2007
18. Bonetti C. Axillary reverse mapping. *Y Am Coll Surg* 2008; 206: 1038-1044
19. Ochoa D, Korourian S, Bonetti C, et al. Axillary reverse mapping: five-year experience. *Surgery* 2014; 156 (5): 1261-1268
20. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. *Breast J* 2015; 21 (3): 276-284
21. Ochoa D, Klimberg VS. Surgical strategies for prevention and treatment of lymphedema in breast cancer patients. *Curr Breast Cancer Rep* 2015; 7 (1): 1-7
22. Tummel E, Ochoa D, Korourian S, et al. Does axillary reverse mapping prevent lymphedema after lymphadenectomy? *Ann Surg* 2016; 265 (5): 987-992
23. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, et al. Axillary reverse Mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (6): 1890-1895
24. Nos C, Kaufmann G, Clough KB, et al. combined axillary reverse mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (9): 2550-2555
25. Bonetti C, Korourian S, Bland K, et al. Axillary reverse mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg* 2008; 206 (5): 1038-1042
26. Han JW, Seo YJ, Chi JE, et al. The efficacy of arm node preserving surgery using axillary reverse mapping for preventing lymphedema in patients with breast cancer. *J Breast Cancer* 2012; 15 (1): 91-97
27. Gennaro M, Maccauro M, Sigari C, et al. Selective axillary dissection after axillary reverse mapping to prevent breast-cancer-related lymphedema. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39 (12): 1341-1345
28. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132 (5): 1305-1314
29. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, et al. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (4): 1195-1201
30. Cheng M-H, Chen S-C, Henry SL, et al. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema: flap anatomy, recipient sites, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131 (6): 1286-1298
31. Dayan JH, Dayan E, Kagen A, et al. The use of magnetic resonance angiography in vascularized groin lymph node transfer: an anatomic study. *J Reconstr Microsurg* 2014; 30 (1): 41-45

32. Bronson H, Svensson B, Ohlin K. Suction-assisted lipectomy. In: Greene AK, Slavin SA, Bronson H, editors. *Lymphedema*. Cham (Switzerland): Springer international Publishing; 2015. pp. 313-324
33. Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, et al. Comparison of vascularized supraclavicular lymph node transfer and lymphaticovenular anastomosis for advanced stage lower extremity lymphedema. *Ann Plast Surg* 2015; 74 (5): 573-579
34. Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, et al. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg* 2012; 255 (3): 468-473





## 8 Последващо наблюдение



### 8. 1. КОНТРОЛ НА ФЕРТИЛИТЕТ И БРЕМЕННОСТ СЛЕД АДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ

Светлана Ганчева

Около 25% от пациентките с карцином на гърда (КГ) са пременопаузални в момента на поставяне на диагноза. Адювантната химио- и ендокринна терапия удължават сигнификантно преживяемостта, но водят до дългосрочни токсични ефекти като ранна менопауза и инфертилност.<sup>1</sup> Рискът от възникване на ранна менопауза и/или инфертилност е в пряка зависимост от вид и интензивност на използвани химиотерапевтични режими и възраст на пациентките. При жени до 35 години, провеждали адювантно лечение, рискът от възникване на аменорея три години след диагноза е подобен на този при нелекувани и възлиза на около 10%. Във възраст между 35-40 години този риск достига 50%, а при жени над 40 години – 85%.<sup>2</sup> Аменорея е докладвана в около 68% от пациентки, получавали комбинация на *cyclophosphamide*, *methotrexate* и *5-fluorouracil* (CMF)<sup>3</sup>, в 50-60% от получавали *cyclophosphamide*, *epirubicin* и *5-fluorouracil* (FEC), дължаща се предимно на гонадна токсичност на алкилиращия агент *cyclophosphamide*. Добавянето на таксани увеличава този риск.<sup>4</sup> Около 40-50% от жените до 40-годишна възраст възстановяват менструалния си цикъл. Аменореята е перманентна при около 90% от пациентките между 40-45 години и при 95% във възрастта над 45 години.<sup>5</sup> Данни

от литературата за риск от ранна менопауза, свързан с приложение на *tamoxifen*, са противоречиви и варират от нисък до висок.<sup>6,7</sup>

Настъпването на аменорея по време на или след химиотерапия не е синоним на инфертилност, както и обратно – запазване на менструален цикъл не означава запазване на фертилност, защото химиотерапията уврежда овариалния резерв.<sup>8</sup> За голяма част от пременопаузални пациентки запазването на фертилитет и възможност за нормални бременности и раждане, както и влияние на ранна менопауза върху качество на живот, сексуална функция, костна и сърдечносъдова системи, са от първостепенно значение. Една от най-изпитваните стратегии за предпазване на яйчниковата функция от токсично въздействие на химиотерапия е приложението на LHRH-агонисти преди и по време на лечение. Хроничното им приложение снижава секрецията на фоликулостимулиращ хормон (FSH) и подтиска яйчниковата функция. Цитостатиците унищожават бързо делящите се клетки, поради което се предполага, че инхибирането на яйчникова функция по време на химиотерапия може да има протективен ефект.<sup>9</sup> Резултати от клинични проучвания са противоречиви. Във фаза III рандомизирано клинично проучване са включени 281 пременопаузални пациентки с КГ, рандомизирани да получат неоадювантна или адювантна химиотерапия, самостоятелно или в комбинация с *triptorelin*; 12 месеца след приключване на последния химиотерапевтичен цикъл в менопауза са 25.9% от пациентките, получавали химиотерапия, спрямо 8.9 % от получавали и *triptoreline*, с абсолютна разлика от 17% ( $p < 0.001$ ).<sup>10</sup> В проспективно рандомизирано проучване 80 пременопаузални пациентки получават адювантна химиотерапия самостоятелно или в комбинация с GnRH; резултатите са в полза на комбинирания режим: 69.2% от жените в комбинираното рамо възстановяват овулационен цикъл спрямо 25.6% в контролното рамо.<sup>11</sup> В противоречие са резултатите от клинично проучване ZORO (Zoladex Rescue

of Ovarian Function), в което 60 пациентки на възраст до 45 години с негативен рецепторен статус са рандомизирани да получат антрациклини и таксан-базирана неоадювантна химиотерапия в комбинация с *goserelin* или самостоятелно; не се намира статистически значима разлика между двете рамена по отношение на възстановяване на овариална функция (70.5% срещу 56.7%,  $p = 0.284$ ).<sup>12</sup> Подобни са резултатите в проспективно рандомизирано клинично проучване, изпитващо ефективност на LHRH-агонист *triptorelin* за съхраняване на овариална функция при пременопаузални пациентки с ранен КГ; 49 пациентки на възраст до 44 години (средна възраст 31 години) са рандомизирани в две рамена: нео(адювантна) химиотерапия, самостоятелно или в комбинация с *triptorelin*; възстановяване на овариална функция е докладвано при 90% от контролната група срещу 88% от групата с *triptorelin* ( $p = 0.36$ ); две пациентки от контролната група имат спонтанна бременност, завършила с нормално раждане.<sup>3</sup> Към момента липсва категорично становище за ролята и мястото на LHRH-агонистите за предпазване на овариална функция от токсичността на цитостатичната терапия. Само при около 3% от пациентките до 45 години бременността завършва с нормално раждане, докато във възрастта до 35 години нормално раждане е докладвано при 8%<sup>14</sup>, а честотата на спонтанни аборти е около 25%.

Схващането, че бременността може да повлияе негативно на прогнозата, особено при рецептор-позитивни болни, не се подкрепя от клинични данни. Липсват рандомизирани клинични проучвания в тази насока, но някои ретроспективни и наблюдателни

проучвания показват, че бременността при пациентки, провеждали адювантно лечение, не увеличава риска от рецидив и не повлиява негативно преживяемостта.<sup>15, 16</sup> В някои проучвания се прави извод, че бременността подобрява преживяемостта.<sup>17</sup> Най-добрият интервал между приключване на лечение и забременяване не е уточнен и зависи повече от прогнозата, отколкото от влиянието на бременността. Най-често пациентите се съветват да изчакат най-малко две години, защото в този период вероятността за рецидив е най-висок. Препоръчва се провеждащи ендокринна терапия с *tamoxifen* да изчакат приключването ѝ. Преживяемостта при пременопаузални пациентки е по-ниска, с оглед на което някои автори препоръчват бременността да се отложи най-малко с три години, а при наличие на висок риск – с пет години.<sup>18</sup> С развитие на асистиран репродуктивни техники значително се увеличават шансовете за запазване на фертилитет при пременопаузални болни с КГ; използва се криопрезервация на яйцеклетки и ембриони, които обаче изискват достатъчно време за хормонална стимулация преди започване на лечение. Повишеното ниво на естрогени по време на хормонална стимулация може да доведе до неблагоприятно развитие на болестта, особено при пациентки с хормонозависима болест, което е наблюдавано при експериментални модели.<sup>19</sup> Добра алтернатива е криопрезервация на яйчниковата тъкан – метод, който не изисква отлагане на лечение и хормонална стимулация.<sup>20</sup> Пременопаузалните пациентки трябва да бъдат напълно информирани за токсичното въздействие на цитостатичната терапия върху яйчниковата функция и резерв и при необходимост от запазване на фертилитет да бъдат консултирани със специалист по репродуктивна медицина.

**В** Не се препоръчва бременност по време на адювантно лечение за ранен карцином на гърда (лъчелечение, химиотерапия и ендокринна терапия).

**D**

Най-ранна бременност се препоръчва след поне една година от приключване на химиотерапия за карцином на гърда.



- Всички пременопаузални пациентки с карцином на гърда трябва да бъдат добре информирани за ефекта на химиотерапия върху фертилитета.
- При желание на пациента за запазване на фертилност трябва преди лечение да се проведе консултация със специалист по репродуктивна медицина.
- Наличие на менструален цикъл не е еквивалент на фертилност и обратно – пациентка може да е фертилна и при липса на менструален цикъл.
- Липсва сигурно лечение, което да осигури запазване на фертилност след адювантна химиотерапия.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group ( EBCTCG ). Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444
2. Petek JA, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006; 26: 1045-1051
3. Badawy A, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694-697
4. Venturini M, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1724-1733
5. Perez-Fidalgo, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 245-251
6. Goodwin PJ, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2365-2370
7. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004; 13 (6): 446-451
8. Poniatowski BC, et al. Chemotherapy-induced menopause: a literature review. *Cancer Invest* 2001; 19: 641-648
9. Rivkess AS, et al. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988; 259: 2132-2135
10. Lucia Del Mastro, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer. A Randomized Trial. *JAMA* 2011; 306 (3): 269-276
11. Badawy A, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: Prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694-697
12. Gerber B, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: The GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2334-2341
13. Munster PN, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 533-538

14. Blakey LJ, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004; 100: 465-469
15. Ives A, et al. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334 (7586): 194
16. Blakely LJ, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004; 100 (3): 465-469
17. Kroman N, et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350 (9074): 319-322
18. Royal College of obstetricians and gynaecologists. Pregnancy and breast cancer. Guideline №12; Jan 2004
19. Milliken EL, et al. Ovarian hyperstimulation induces centrosome amplification and aneuploid mammary tumors independently of alterations in p53 in a transgenic mouse model of breast cancer. *Oncogene* 2008; 27: 1759-1766
20. Kim S, et al. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril* 2011; 95 (5): 1534-1541

## 8.2. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Веселина Колева, Яна Бочева*

Към серумните маркери за диагноза и проследяване на карцином на гърда (КГ) се включват MUC-1 антигените (CA15-3, MCA, CA549, BR 27-29 и BRMA), CEA, онкопротеини, млечни протеини и цитокератини. От тях в официалните препоръки на NACB, NCCN, EGTM и ASCO са включени CEA и CA 15-3.<sup>1,4</sup>

**Диагноза и скрининг.** Няма серумен туморен маркер, одобрен за диагноза и скрининг на КГ, поради ниската им чувствителност (15-35%) самостоятелно или в комбинация, особено в ранен стадий.<sup>1,4</sup>

**Пре- и постоперативна прогноза.** През последните 10 години са публикувани резултати от множество проучвания за използване на туморни маркери пре- и постоперативно за прогностични цели при КГ. В проучване на *Ebeling et al.*<sup>5</sup> при 1 046 новооткрити пациенти пред- и следоперативно са изследвани серумни нива на CA 15-3 и CEA; завишени стойности на CA 15-3 предоперативно се асоциират с ранна смърт от болестта ( $p = 0.0001$ ) и поява на рецидив ( $p = 0.0003$ ) при унивариационен анализ. В проучване на *Gion et al.* при 362 новоткрити пациенти с КГ в стадий N0 се доказва положителна прогностична стойност на CA 15-3 по отношение на време до поява на рецидив при проследяване от 69 месеца и отрязваща стойност от 31 E/L.<sup>6</sup> *A. Martin et al.* публикуват през 2006 г. данни от проучване върху 818 пациенти с инвазивен КГ; данните показват сигнификантно по-високи предоперативни нива на маркера при пациенти в стадий T3 и T4 ( $p = 0.0001$ ) и при тези с метастази в лимфни

възли ( $p = 0.0001$ ). В това проучване мултивариационният анализ демонстрира, че предоперативните стойности на маркера са независимо и сигнификантно свързани с времето до поява на рецидив както в общата група ( $p = 0.02$ ), така и в подгрупата с лимфни метастази ( $p = 0.01$ ).<sup>7</sup> Резултати от голямо проучване, публикувано през 2013 г., демонстрират статистически значима положителна връзка между предоперативни стойности на CEA и CA 15-3 и туморен обем, наличие на лимфни метастази, време до поява на далечни метастази и обща преживяемост; проучването обхваща 1 681 пациенти в различен TNM-стадий с период на проследяване между 68 и 99 месеца и отрязващи стойности на CEA и CA 15-3 съотв. 3.88 ng/mL и 20.11 E/L. Мултивариационният анализ в комплекс с утвърдените прогностични фактори извежда предоперативно повишените нива на CEA и CA 15-3 като независими прогностични фактори по отношение на време до поява на далечни метастази и обща преживяемост.<sup>8</sup> Макар тези данни да насочват към използване на CA 15-3 и CEA за прогноза, все още няма проспективни проучвания, подкрепящи тази теза и ESMO, ASCO, ACBI, EGTM, NACB не препоръчват използването им за тези цели.<sup>3,4,9</sup>

**Мониторирание на терапия.** Използването на CA 15-3 като маркер за поява на рецидив или метастази след провеждане на първа линия терапия при КГ се коментира от множество проучвания през последните 10 години. В проспективно проучване на *Kokko et al.* върху 243 пациенти с локализиран КГ, проследявани за период от пет години след първа линия терапия до поява на метастаза или рецидив, серумният CA 15-3 е проследяван на 6 месеца; резултатите от това проучване сочат CA 15-3 като специфичен, но не достатъчно чувствителен маркер за диагностициране на първи рецидив или метастаза по-рано от останалите диагностични методи и го определят като неподхо-

дящ за самостоятелен диагностичен тест при проследяване на пациенти.<sup>10</sup> Подобни са и резултатите на *Valenzuela et al.*, които в ретроспективен анализ на резултатите от 318 пациенти, проследявани за метастаза или рецидив с CA 15-3 след поставяне на диагноза и проведено оперативно лечение, докладват ниска чувствителност (47.4%) и висока специфичност (88.4%), както и ниска положителна предиктивна стойност (48.2%) на маркера.<sup>11</sup> На практика препоръките на ESMO, ASCO и NCCN сочат, че CA 15-3 е неподходящ и данните, натрупани досега, са недостатъчни за използването му като самостоятелен маркер за мониториране на пациенти за рецидив или метастаза след първа линия лечение. Въпреки че Американската агенция за храни и лекарства (FDA) е одобрила методиките, използвани за автоматичен анализ на CA 15-3, липсват клинични рандомизирани проспективни проучвания за използване на повишението на маркера като индикация за старт на терапия за рецидив или скрити метастази.


Към настоящия момент все още няма и универсално приета или клинично валидирана дефиниция за “клинично значимо” повишение в стойността на маркерите. Повечето от експертните групи приемат 25% за клинично значима елевация. Според препоръките на ASCO и NCCN маркерите CA 15-3 (или CA 27.29) не трябва да се използват самостоятелно за мониториране на терапия на пациенти с метастатичен КГ.<sup>2,3</sup> Панелът EGTM препоръчва при пациенти с метастатична болест маркерите да се изследват преди всеки курс на химиотерапия и поне веднъж на всеки три месеца при пациентки на ендокринна терапия.<sup>12,13</sup> Работна група към ESMO<sup>2,13</sup> включва в своя панел за проследяване на отговор към терапия и изследването на туморни маркери в случаи, в които те са изходно увеличени; интервали за тестване са 2-4 месеца при пациентки на ендокринна терапия и на всеки 2-4 цикъла при химиотерапия. В случай на нарастване

на концентрациите на маркерите и съмнение за прогресия желателно е интервалите на изследване да се стеснят до 2-4 седмици. Панелът NACB включва определяне на CA 15-3 или CA 27.29, заедно с образни и физикални изследвания, за мониториране на терапия при пациентки с метастатичен КГ.<sup>2,14</sup> Според работна група за изготвяне на критерии за туморни маркери (WGTCM) при проследяване на пациентки с метастатичен КГ са приложими следните критерии: (i) ако не се провежда терапия и в три последователни изследвания се наблюдава повишение в концентрациите на маркерите с повече от 25%, се касае за рецидив; (ii) тестванията следва да се направят в интервали, не по-дълги от 2-4 седмици след първо регистрирано повишение; (iii) ако пациентката е на терапия, увеличение на маркера с повече от 25% следва да се приеме за прогресия; (iv) за оценка на ефект от провеждано лечение понижение с повече от 50% на маркера говори за частична ремисия.<sup>15,16</sup> За момента не се препоръчва самостоятелното използване на маркера за контрол на отговора към лечение; все пак при липса на промяна в състоянието повишението на стойностите на маркера могат да се считат като данни за неуспех на лечението.<sup>1-4</sup>

**Серумен HER-2/neu.** Определянето на разтворими рецептори за HER2 в серум се използва за прогноза, предсказване на отговор към ендокринна или химиотерапия, следоперативно проследяване и мониториране на терапия при напреднали стадии на болестта. По-слабо чувствителен е от CA 15-3 и CEA. Първоначални изследвания правят предположения, че определянето на разтворими рецептори за HER2 в серум може да бъде от значение при мониториране на терапията с *trastuzumab* при пациенти с метастатичен КГ.<sup>17,18</sup>



<p><b>В</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не се препоръчва изследване на серумни туморни маркери за скрининг и диагноза на карцином на гърда.</li> <li>■ СА 15-3 (СА 27.29) и СЕА не се препоръчват за ранно откриване на рецидив или метастази при безсимптомни пациенти след проведено оперативно лечение.</li> <li>■ Препоръчва се СА 15-3 да се използва за мониториране на ефект от химиотерапия при пациенти с инвазивен метастатичен карцином на гърда само в комбинация с образни и физикални изследвания. Като критерий за неуспех на терапията и прогресия на болестта се препоръчват нарастващи стойности с повече от 25% в поне две последователни измервания в интервал от четири седмици.</li> <li>■ Не се препоръчва самостоятелно изследване на СЕА при проследяване на пациенти с карцином на гърда.</li> </ul>
<p><b>С</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Повишени предоперативни серумни нива на СА 15-3 се препоръчват като прогностичен маркер по отношение на време без метастази, период без болест и обща преживяемост. Препоръчва се проследяване през 6 или 12 месеца, според терапевтичния план на пациента.</li> <li>■ При пациенти с метастатична болест на химиотерапия се препоръчва изследване на СА 15-3 на всеки 2 до 4 цикъла, а на ендокринна терапия – през 2-4 месеца. Като критерий за отговор на терапия се препоръчва снижение на стойностите на маркера с 50%.</li> </ul>
<p><b>Д</b></p>	<p>Изследване на разтворими рецептори за HER-2/neu в серум се препоръчва при мониториране на терапия с <i>trastuzumab</i> при пациенти с метастатичен карцином на гърда.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При започване на химиотерапия през първите 6-12 седмици поради т.нар. “wash out” ефект може се наблюдава преходно повишение в стойностите на маркера, без клинично значение.</li> <li>■ Персистиращи високи стойности на туморни маркери по време на терапия налагат терапевтична преоценка, дори и при липса на образнодиагностични доказателства за прогресия.</li> <li>■ СЕА има клинично значение в комбинация с СА 15-3 при напреднали стадии за откриване преди всичко на белодробни и костни метастази.</li> <li>■ В рамките на проследяване на пациент с карцином на гърда следва да се използва един и същ аналитичен метод и клинична лаборатория, работеща според стандартите за външен и вътрешен качествен контрол.</li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines. General information on tumour markers. Available at: [www.egtm.eu/recommendations.html](http://www.egtm.eu/recommendations.html)
2. Harris L, et al. American Society of Clinical Oncology 2007. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-5312
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer v 1.2013. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. Sturgeon C, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 12: e11-e79
5. Ebeling FG, et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1217-1222
6. Gion M, et al. Prognostic role of serum CA15.3 in 362 node-negative breast cancers: An old player for a new game. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1181-1188
7. Martín A, et al. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 3965-3971
8. Lee JS, et al. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1225-1231
9. Aebi S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi12-vi24
10. Kokko R, et al. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: A prospective study. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1189-1193
11. Valenzuela P, et al. The contribution of the CEA marker to CA 15.3 in the follow-up of breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 60-62
12. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii11-19
13. Cardoso F, et al. First international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). *Breast* 2012; 21 (3): 242-252
14. Pagani O, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 456-463
15. Bonfrer JMG. Working group on tumor marker criteria (WGTMC). *Tumour Biol* 1990; 11: 287-288
16. Sokoll L, et al. Tietz Textbook of Clinical chemistry and molecular diagnostics, Fifth edition 2012, Chapter 24: 617-667
17. Lipton A, et al. Elevated serum HER-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1467-1472
18. Luftner D, et al. Serum Her-2, neu in the management of breast cancer patients. *Clin Biochem* 2003; 36: 233-240

### 8.3. ПРЕВЕНЦИЯ НА ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА ПРИ ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

Красимир Койнов, Димитър Калев

Положителните резултати от рандомизирани клинични проучвания с ароматазни инхибитори (АИ-и) доведоха до масово им приложение както в адювантна ендокринна терапия, така и при метастатичен карцином на гърда (КГ).<sup>1</sup> Механизмът на действие на АИ-и се изразява в блокиране на ароматазен ензим, участващ в синтеза на естрогени от андрогенни прекурсори. Ефектът предизвиква бързо спадане на нивата на естроген в организма с последваща повишена костна резорбция и риск от фрактури.<sup>2,3</sup>

**Бифосфонати.** Няколко проучвания изследват ефекта на бифосфонати за запазване на костна минерална плътност (КМП) при пациенти, провеждащи лечение с АИ-и. Проучването ARIBON оценява ефекта на *ibandronate* върху КМП на постменопаузални жени с ранен КГ, получаващи *anastrozole*<sup>4</sup>; пациенти с Т-оценка над -1 не получават допълнително лечение; пациенти с Т-оценка от -1.0 до -2.5 се рандомизират за *ibandronate* или плацебо; пациенти с Т-оценка под -2.5 получават лечение с *ibandronate*. Добавянето на *ibandronate* към *anastrozole* води до достоверно увеличение на КМП на кости на гръбначен стълб и таз след една година, като ефектът е поддържан в продължение на две

години. Проучвания Z-Fast, ZO-Fast и E-ZO-Fast сравняват ефекта на начална спрямо отложена терапия със *zoledronic acid* (4 mg IV всеки 6 месеца) с цел предотвратяване на костна загуба, свързаната с АИ-и<sup>5-7</sup>; всички пациенти получават *anastrozole*. Пациенти в групата с отложено лечение получават *zoledronic acid* само в случаи на клинично значима костна загуба или настъпване на фрактура. Обобщеният анализ върху 1 600 пациенти показва, че началното приложение на *zoledronic acid* е свързано със запазване на КМП.<sup>8</sup> Резултатите от тези проучвания доказват, че бифосфонатите предотвратяват костната загуба, причинена от АИ, въпреки че нито едно от тях не демонстрира снижение на честота на фрактури. Мониторингът на КМП и терапевтичното поведение трябва да бъдат индивидуализирани за пациенти, приемащи АИ: лечение трябва да се прилага за тези с най-висок риск.

**Инхибиране на RANK-L.** *Ellis et al.* провеждат фаза III рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване за оценка на ефект на *denosumab* при болни на адювантно лечение с АИ<sup>9</sup>; пациентите са рандомизирани за *denosumab* 60 mg или плацебо на всеки 6 месеца, общо четири дози. На 12-и и 24-и месец КМП на лумбални прешлени е повишена съответно с 5.5% и 7.6% в групата с *denosumab* спрямо тази с плацебо ( $p < 0.0001$ ). На 24-и месец повишаването на КМП на тазови кости, бедрена шийка, трохантери и лъчеви кости са съответно 4.7%, 3.5%, 5.9% и 6.1%.

**А**

При пациенти със снижена костна минерална плътност (Т-оценка под -2.5), провеждащи ендокринна терапия с ароматазни инхибитори, се препоръчва приложение на *denosumab* (60 mg подкожно на всеки 6 месеца) или *zoledronic acid* (4 mg интравенозно на всеки 6 месеца) с цел предотвратяване на костна загуба и намаление на риск от неметастатични фрактури.



Преди започване на ендокринна терапия с ароматазни инхибитори трябва да се направи оценка на костна минерална плътност чрез остеоденситометрия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Goss P, Wu M. Application of aromatase inhibitors in endocrine responsive breast cancers. *Breast* 2007; 16 (Suppl. 2): S114-119
2. Geisler J, Lonning PE. Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95: 75-81
3. Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 317-338
4. Lester JE, et al. Use of monthly oral ibandronate to prevent anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: two-year results from the ARIBON study [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 1): Abstract 554
5. Brufsky AM, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 77-85
6. Bundred NJ, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole: ZO-FAST study results. *Cancer* 2008; 112: 1001-1010
7. Schenk N, et al. The E-ZO-FAST trial: zoledronic acid (ZA) effectively inhibits aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (EBC) receiving adjuvant letrozole [abstract]. Presented at the 14th European Cancer Conference; September 23-27, 2007; Barcelona, Spain. Abstract 2008
8. Brufsky A, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008; 13: 503-514
9. Ellis GK, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875-4882

#### 8.4. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ, СВЪРЗАН С ИМПЛАНТИ НА ГЪРДА

*Маргарита Генова, Георги Балаценко*

Свързаният с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL) е рядък Т-клетъчен лимфом, който обикновено се среща в късно формираща се течна колекция около импланта или цикатрикса.<sup>1, 2</sup> Първият случай за развитието на ALCL при наличие на имплант на гърда се съобщава от *Keech and Creech* през 1997 г., а асоциацията между болестта и имплантите е идентифицирана от Американската агенция за храни и лекарства (FDA) през 2011 г.<sup>1, 3</sup> През 2016 г. Световната здравна организация (WHO) за пръв път класифицира BIA-ALCL като обособена нозологична категория и подчертава значението на хирургичното лечение.<sup>4</sup>

**Епидемиология.** BIA-ALCL представлява 0.5% от всички злокачествени болести на гърда, като през последните години се съобщава за нарастващ брой случаи, вероятно поради широко използване на импланти и по-голямо познаване на болестта, което води до по-добра диагностика. Рискът от развитие на лимфома се оценява на 1:4414–1:2943, независимо дали индикациите са козметични или за реконструкция при неоплазия, средно 8-10 години след поставяне на импланта, като в над 90% от случаите лимфомът се диагностицира не по-рано от 4-та година.<sup>5, 6</sup> Независимо че по литературни данни болестта е индолентна, с добра прогноза и петгодишна обща преживяемост (ОП) от 75% при наличие на туморни маси в паренхима на гърдата и 100% при ограничено капсуларно ангажиране, от 405 публикувани случая, общо 15 са завършили фатално.<sup>7</sup>

**Патогенеза.** Една от хипотезите включва роля на хронично възпаление. Присъстващите в тумора лимфоцити показват признаци на хронична антигенна стимулация.<sup>8</sup> Хроничното възпаление е свързано с индуциране на оксидативен стрес, нестабилност на микроРНК и епигенетични промени, които могат да доведат до генетична нестабилност и до развитие и пролиферация на неопластичния клон.<sup>9</sup> Обсъжда се роля на евентуална руптура на силикона или преминаване през обвивката на импланта, което може да доведе до активиране на антиген-представящи клетки<sup>10</sup> и хронична Т-клетъчна стимулация при пациенти с генетично предразположение.

Друга хипотеза включва потенциала на *Gram*-отрицателни микроорганизми, свързани с биофилма, които водят до засилен Т-клетъчен отговор и антигенна стимулация на toll-like рецепторите на имунокомпетентните клетки. Доказана е значима разлика в микробиома на туморната тъкан, сравнен с този на капсулата, при липса на неоплазия.<sup>11, 12</sup> Неотдавнашно изследване анализира профила на експресия на цитокини и транскрипционни фактори в туморни клетки на BIA-ALCL и показа, че злокачествените Т-клетки водят началото си от Th1/Th17 клетки, с което подкрепя хипотезата, че хроничната бактериална и антигенна стимулация на Т-клетките може да играе роля в експанзията на Т-клетъчен клон, който дава начало на лимфопролиферативното нарушение.<sup>13</sup> В допълнение, таргетно секвениране от следващо поколение (NGS) установява мутации в гените на сигналния JAK/STAT-път, *TP53*- и *DNMT3A*-гените.<sup>14</sup>

**Хистопатология.** BIA-ALCL е подобен на системния и кожен ALCL. Характеризира се с плеоморфни Т-клетки с анапластична морфология, неправилни ядра и видими нуклеоли, чести митози и възпалителен клетъчен фон, които включва малки лимфоцити, хистиоцити и еозинофили. Молекулярният анализ показва клонални пренареж-

дания на гените на Т-клетъчните рецептори. Неопластичните Т-клетки са CD30(+), обикновено са CD4(+) и CD43(+), и демонстрират силно имуномаркиране за bcl2. CD3- и CD2-експресия се установява само съотв. при 30-46% и 30% от случаите, а CD5, CD7, CD8 и CD15 често липсват. Подобно на първичните кожни ALCL, повечето случаи са ALK-отрицателни.<sup>15</sup>

**Клинична изява.** Най-честа е спонтанна поява на течна колекция около импланта или капсуларна маса, средно 8-10 години след поставяне на гръдния имплант по козметични или реконструктивни показания. В зависимост от текстурата лимфомът се среща по-често при грапава обвивка на импланта в сравнение с гладка.<sup>16</sup> Други описани симптоми включват: уголемяване на гърдите, кожен обрив, сърбеж, болка, еритем, капсуларна контрактура и/или напрежение и опъване, лимфаденопатия.<sup>17, 18</sup>

**Диагностични процедури.** Стартира се с ултразвукова оценка на течната колекция или капсуларна маса, както и на уголемени регионални лимфни възли (аксиларни, супраклавикуларни и вътрешни мамарни). Чувствителността и специфичността на ултразвуковото изследване за откриване на течна колекция (84% и 75%) или маса (46% и 100%) са сходни или по-добри от компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ).<sup>19</sup> При неопределени или несигурни резултати от ултразвуково изследване се препоръчва МРТ или позитронноемисионна томография (ПЕТ/КТ). Из-

ползва се тънкоиглена биопсия на периимпантни течни колекции под ултразвуков или рентгенов контрол. Най-точна е биопсия на суспектни маси, оценени от специалисти в областта на хематопатологията чрез микроскопско и имунофенотипно изследване (имунохистохимично и/или флоуцитометрично) за Т-клетъчни маркери и CD30 и отграничаване от доброкачествен сером.

**Стадиращи процедури.** Използват се рутинни лабораторни кръвни тестове: пълна кръвна картина с диференциално преброяване, биохимия, лактат дехидрогеназа (LDH), HBV, тест за бременност. Обсъжда се биопсия на костен мозък по преценка. Назначаване на ПЕТ/КТ е за оценка на свързани с капсулата маси, ангажиране на гръдна стена, системно разпространение в регионални или далечни лимфни възли и/или засягане на органи.<sup>20</sup>

**Стадиращи системи.** Използва се Ann Arbour–Lugano модификация.<sup>21</sup>

IE – засягане, ограничено до ангажиране на гърда или капсула (83-84%)

IIЕ – засягане на регионални лимфни възли (10-16%)

IV – далечно засягане (0-7%)

Стадиране по TNM (Tumor, lymph Node, Metastasis).<sup>22</sup>

Стадиране				
Туморни размери	T1	T2	T3	T4
T	Ограничен до излив	Ранна капсуларна инвазия	Туморна маса, ограничена до капсулата	Тумор, локално инвазивен извън капсулата
Лимфни възли	N0	N1	N2	
N	Без ангажиране на лимфни възли	Засягане на една група лимфни възли	Засягане на повече от една група лимфни възли,	
Метастази	M0	M1		
M	Без далечно засягане	Засягане на други органи/далечни локализации		
Стадии				
Стадий IA: T1 N0 M0		Стадий IIA: T4 N0 M0		Стадий III: Твсяко N2 M0; T4 N1M0
Стадий IB: T2 N0 M0		Стадий IIB: T1-3 N1 M0		Стадий IV: Твсяко Nвсяко M1
Стадий IC: T3 N0 M0				

**Лечение.** В ограничен клиничен стадий при пациенти, подходящи за радикална ексцизия, се прилага хирургично лечение, осъществено по възможност от онкохирург – тотална капсулектомия и отстраняване на импланта; ексцизия на евентуална капсуларна маса и суспектни лимфни възли.<sup>23</sup> Няма данни за полза от тотална мастектомия, отстраняване на сентинелни лимфни възли и/или тотална аксиларна дисекция. Обсъжда се отстраняване на контралатерален имплант поради 4.8% риск от контралатерален BIA-ALCL.

При пациенти, неподходящи за радикална ексцизия, с резидуални капсуларни маси, ангажиране на гръдна стена или положителни резекционни линии се обсъжда лъчелечение.

При пациенти с разпространена болест се провежда системна терапия с антрациклин-съдържащи химиотерапевтични режими (*cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone* – CHOP; CHOP с *etoposide* – CHOEP, *ifosfamide, carboplatin* и *etoposide* – ICE, хиперфракциониран *cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin* и *dexamethasone* – HyperCVAD, *brentuximab vedotin* или включване в клинично проучване).<sup>24</sup>

**Оценка на терапевтичен ефект и проследяване.** Осъществява се чрез клиничен преглед на 3-6 месеца за 2 години, след което – по клинични показания. Препоръчително е извършване на КТ или ПЕТ/КТ на 6 месеца за 2 години, след което – по клинични показания.

**В**

- При късна поява на симптоматични изливи, течни колекции или на солидни лезии около имплант/и на гърда, възникващи повече от една година след имплантиране, се препоръчва ехографско изследване, последвано от аспирационно или оперативно биопсично изследване, допълнено с имунофенотипизация за Т-клетъчни маркери, CD30 и ALK1 чрез имунохистохимия или флоуцитометрия.
- При свързани с импланти на гърда анапластични едроклетъчни лимфоми (BIA-ALCL), локализирани в капсулата, се препоръчва само оперативно лечение.
- При свързан с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом (BIA-ALCL) със засягане на лимфни възли и/или екстранодални локализации се препоръчва системна химиотерапия.
- При свързан с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом (BIA-ALCL), неподходящ за радикално хирургично лечение или с локални резидуални маси, се препоръчва лъчелечение.



- *Независимо от ниската честота и бенигнения ход на свързания с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом е необходима информираност сред медицинските специалисти (пластични хирурзи, онколози, хематолози, дерматолози, патолози и общопрактикуващи лекари), насърчаване на алтернативни козметични и онкопластични процедури и повишено внимание към възможните признаци и симптоми на анапластичен едроклетъчен лимфом при жени с импланти.*
- *Диагностиката на свързан с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом следва да се осъществява в специализирани лаборатории, с експертиза за морфологична и имунофенотипна диагностика на злокачествени хематологични болести.*
- *Стадиране, лечение и проследяване на пациенти със свързан с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом следва да се осъществява от мултидисциплинарен екип с участие на хематолог.*
- *Хирургичното лечение на пациенти със свързан с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом следва да се осъществява от опитен онкопластичен хирург.*
- *Лъчелечението на пациенти със свързан с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом следва да се осъществява в центрове по лъчелечение с доказан опит за прилагане на повторно облъчване.*



## ЛИТЕРАТУРА

1. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: Preliminary FDA findings and analyses. 2016; <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm>
2. Clemens MW, Miranda RN. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *Clin Plast Surg* 2015; 42 (4): 605-613
3. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 554-555
4. FDA: Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: Preliminary FDA findings and analyses, 2016. [www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm)
5. Swerdlow SH, et al. (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017)
6. McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk factor analysis for capsular contracture, malposition, and late seroma in subjects receiving natrelle 410 form-stable silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139 (1): 1-9
7. Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Breast implant-associated large cell lymphoma: a systematic review. *JAMA Surg* 2017; 152 (12): 1161-1168
8. Swanson E, Mackay DR. Why the micromort concept falls short in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) risk analysis. *Aesthet Surg J* 2018; 38 (3): NP68-NP70
9. Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial biofilm infection detected in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137 (6): 1659-1669
10. Lowe DB, Storkus WJ. Chronic inflammation and immunologic-based constraints in malignant disease. *Immunotherapy* 2011; 3 (10): 1265-1274
11. Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun* 2015; 65: 64-73
12. Kadin ME, Deva A, Xu H, et al. Biomarkers provide clues to early events in the pathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthet Surg J* 2016; 36 (7): 773-781
13. Di Napoli A, Jain P, Duranti E, et al. Targeted next generation sequencing of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma reveals mutations in JAK/STAT signalling pathway genes, TP53 and DNMT3A. *Br J Haematol* 2018; 180 (5): 741-744
14. Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138 (6): 842-846
15. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135 (3): 695-705
16. Kim B, Roth C, Chung KC, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127 (6): 2141-2150
17. Kim B, Roth C, Young VL, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128 (3): 629-639
18. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147 (1): 1-14
19. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 2015; 4 (1): 5
20. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 160-168
21. Richardson K, Alrifai T, Grant-Szymanski K, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma and the role of brentuximab vedotin (SGN-35) therapy: A case report and review of the literature.

22. Richardson K, Alrifai T, Grant-Szymanski K, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma and the role of brentuximab vedotin (SGN-35) therapy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol* 2017; 6 (4): 539-542
23. Chihara D, Fanale MA. Management of anaplastic large cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31 (2): 209-222
24. Mark W. Clemens, NCCN Consensus Guidelines for the diagnosis and management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal* 2017; 37 (3): 285-289

## 8.5. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Жанет Грудева-Попова, Георги Балаценко, Маргарита Генова

Около 10% от всички случаи на остра миелоидна левкемия (ОМЛ) и 20% от тези с миелодиспластични синдроми (МДС) се диагностицират при пациенти, получили в миналото цитотоксична терапия.<sup>1</sup> Смята се, че прилагането на химиотерапия е асоциирано с 4.7 пъти по-висок риск от последващо развитие на ОМЛ спрямо този в общата популация.<sup>2</sup> Според последната ревизия на Класификацията на туморите на хемопоеичната и лимфоидна тъкан на Световната здравна организация (WHO, 2016) всички случаи на ОМЛ и МДС, както и тези с миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии (МДС/МПН), които се развиват като късни усложнения на химиотерапия и/или лъчелечение, проведени по повод предхождаща малигнена или немалигнена болест, се включват в категорията миелоидни неоплазии, свързани с предхождаща терапия [therapy-related (t-MН)], като обособен подтип на ОМЛ.<sup>3</sup> Клиничната значимост на t-MН се определя от изразената резистентност към рутинно използваните терапевтични протоколи и крайно неблагоприятната прогноза. Имайки предвид увеличената преживяемост на пациентите със злокачествени болести през последните години, може да се прогнозира нарастване на относителния дял на t-MН, което поставя въпрос за стандарт на терапевтичното поведение в световен мащаб.

Карциномът на гърда (КГ) е най-чест първичен солиден тумор, асоцииран с развитието на t-MН, чийто относителен дял представлява 28-52% от всички наблюдавани случаи.<sup>2</sup>

<sup>4</sup> При пациенти с КГ фенотипната изява на диагностицираните t-MН е под форма на t-ОМЛ (60%), t-МДС (37%) или t-МДС/МПН (3%). При проследяване 22% от пациентите

с t-МДС и t-МДС/МПН трансформират в ОМЛ средно след 13.9 месеца.<sup>5</sup> Независимо че тези три различни форми на категорията могат да бъдат разграничени морфологично въз основа на броя на бластите в костния мозък, те се разглеждат заедно под формата на уникален клиничен синдром, обединени и отличаващи се от останалите болести по предхождащо яртрогенно въздействие с мутагенни агенти<sup>3</sup> и неблагоприятна прогноза, като се смята, че това са едни от най-агресивните и летални злокачествени болести<sup>6</sup>.

**Епидемиология.** Поява на t-MН е описана след прилагане на различни цитотоксични агенти, като най-често развитието на болестта се асоциира с използване на алкилиращи агенти (*cyclophosphamide*, *melfalan*) и топоизомеразни инхибитори (*etoposide*, *daunorubicin*, *doxorubicin*, *epirubicin*).<sup>7,8</sup> Рискът от t-MН нараства значимо при комбиниране на химиотерапия с лъчелечение.<sup>7,9</sup> Мненията по отношение на етиологичното значение на лъчелечението, в отсъствие на съпътстваща химиотерапия, са противоречиви; според някои автори прилагането ѝ също повишава риска от t-MН<sup>9</sup>, докато според други лъчелечението не води до повишена честота на последващи миелоидни неоплазии, съпоставено с жени с КГ, получили единствено оперативно лечение.<sup>7</sup> Като цяло, данните за честота на поява на t-MН при жени с КГ варират от 0.21%<sup>10</sup> до 1.2%<sup>7</sup>. Изследване на SEER установява, че 10 години след проведена химиотерапия абсолютният риск за развитие на t-ОМЛ след КГ е 2.15/1 000 жени.<sup>11</sup> Абсолютният риск за развитие на ОМЛ при пациенти с КГ десет години след каквато и да е химиотерапия е 1.8% спрямо 1.2% при жени, които не са получили химиотерапия.<sup>12</sup> Относителният риск (ОР) от поява на t-MН при КГ варира от 2.4 след регионално лъчелечение до 10.0 и 17.4 съотв. след лечение с алкилиращи агенти и комбинирана терапия, включваща облъчване и химиотерпия.<sup>13</sup> Стандартизираната честота на заболяемост (SIR) от t-MН

при жени с КГ е 4.6, като тя е най-висока през първите 5 години след експозицията (SIR 8.6), след което намалява до SIR 2.7 между пета и десета години и спада на SIR 1.53 след десета година.<sup>2</sup> Редица други фактори могат да допринесат допълнително за нарастване на риска от t-MH: (1) интензивност на терапия; (2) използване на растежни фактори (G-CSF) като профилактика на неутропеничен сепсис при пациенти, получили *docetaxel*<sup>7, 14</sup>; (3) по-млада възраст (< 50 години); (4) по-напреднал стадий на болестта (стадий III) към момента на диагноза на КГ<sup>14</sup>; (5) индекс на телесната маса (BMI) < 25; (6) HER2-позитивен КГ<sup>5</sup>; (7) прилагане на лъчелечение при жени в менопауза<sup>4</sup> и др. Някои наблюдения предполагат, че рискът от развитие на t-MH, асоцииран с алкилиращи агенти или лъчелечение, нараства с възрастта, докато рискът, асоцииран с инхибитори на топоизомераза II, е сходен във всички възрастови групи.

**Патогенеза на t-MH.** Независимо от многобройните данни за повишен риск за развитие на ОМА при пациенти с КГ, лекувани с цитотоксична терапия, все още не е изяснено доколко появата на t-MH е едно напълно стохастично събитие или това се дължи на индивидуално предразположение към нея.<sup>4</sup> Патогенезата на t-MH се свързва с: (1) поява на мутации или други нарушения в хемопоеичните стволови клетки и/или в микросредата на костния мозък, индуцирани от цитотоксична терапия, или със (2) селекция на миелоиден клон с мутаторен фенотип, който е с изразено повишен риск от настъпване на мутации.<sup>3</sup> Според някои автори основните механизми, водещи до малигнена трансформация и развитие на t-MH, са директно индуциране на фузионен онкоген или индуциране на генетична нестабилност, позволяваща поява на многобройни и възможно комплексни аберации.<sup>15</sup> Според други, появата на t-MH може да не е резултат на мутации, придобити под въздействие на химиотерапия, а по-скоро да е свързана с възрастово-асоциирана клонална хемопоеза, която се среща и при

зdravi лица; в тези случаи под въздействие на химиотерапия може да настъпи преференциална експанзия на малко на брой хемопоеични стволови/прогениторни клетки, носещи възрастово-асоциирани мутации, срещащи се и при лица без злокачествена болест, които са резистентни на провежданата терапия за първичния тумор и водят до формиране на клетъчен клон, позволяващ преференциално натрупване на допълнителни генетични нарушения.<sup>16</sup> От друга страна, само при малка част от пациентите, получили една и съща химиотерапия и/или лъчелечение, се развивават t-MH, което предполага необходимост от наличие и на други допълнителни фактори; най-важно в тази насока е наличие на наследствено предразположение за развитие на малигненни болести, свързано с унаследяване на мутации в определени гени.<sup>16</sup> Предполага се, че тези мутации правят болните особено податливи към действие на цитотоксични въздействия поради неефективни ДНК-репарирани механизми, геномна нестабилност и/или неефективен арест на клетъчния цикъл и апоптоза.<sup>6</sup> Редица наблюдения подкрепят тази теория; например, повишен риск от ОМА се съобщава и при пациенти с КГ, подложени единствено на хирургическо лечение, в отсъствие на каквото и да е цитотоксично въздействие.<sup>4</sup> При 22% от пациентите с КГ, развили t-MH, се доказва и друг първичен карцином, а 57% имат фамилна анамнеза за КГ, овариален или панкреасен карциноми в семейството. Проучвания на молекулярно ниво също подкрепят тази теория, като в 21% от пациентите с КГ, развили t-MH, се доказват герминативни мутации в гени, асоциирани с наследствено предразположение към неоплазии, между които *BRCA1* (6%), *BRCA2* (4%), *TP53* (6%), *CHEK2* (2%) и *PALB2* (2%).<sup>17</sup>

Описаното по-горе повдига редица въпроси, между които: (1) дали при всички пациенти с миелоидна неоплазия предхождащата цитостатична терапия наистина е причинила, или е допринесла за поява на болестта<sup>18</sup>; (2) трябва ли пациенти, на които предстои

да бъде стартирана химиотерапия/лъчелечение, да бъдат скринирани за възможни фонов мутации (*TP53* и в гени, кодиращи синтез на АВС транспортерни молекули) в хемопоеичните клетки; (3) какво е значението на серийното мониториране на мутантния алелен товар при доказано наличие на мутации и (4) могат ли промени в клоналната архитектура да се използват за достоверно предсказване на поява на t-MH и по този начин това да бъде основа за ранни терапевтични интервенции<sup>19</sup>.

Спектърът на генетичните нарушения при t-MH варира в широки граници – от засягане на отделни гени до комплексни нарушения в кариотипа със структурни и/или бройни аберации, ангажиращи едновременно множество хромозоми. Изследването им има съществено значение не само за изясняване на механизмите, водещи до малигнена трансформация, но и за стратифициране на болните в групи с различен риск и избор на риск-адаптирана терапия. Понастоящем е възприета концепцията, че липсват характерни хромозомни аномалии, асоциирани специфично с t-MH, като едни и същи аберации се срещат както при t-MH, така и при *de novo* ОМЛ, МДС и МПН/МДС, а честотата на някои от тях е значимо различна при отделните категории.<sup>20</sup> Някои аномалии се срещат при всички подтипове ОМЛ, други са значително по-чести при t-MH, а трети са асоциирани предимно с *de novo* ОМЛ.<sup>21-23</sup> Като характерна находка за t-MH се смята изключително високата честота на абнормен кариотип (75-96% срещу 50%-59% при *de novo* ОМЛ) и преобладаване на нарушения, асоциирани с неблагоприятна прогноза – небалансирани аберации, засягащи хромозоми 5 и 7 (76% от случаите с абнормен кариотип), комплексен кариотип (26.9% срещу 11.3% при *de novo* ОМЛ), както и аномалии, засягащи хромозома 11q23 и респективно – *KMT2A*-гена (12.9% срещу 3.7% при *de novo* ОМЛ).<sup>20</sup> Същевременно трябва да се има предвид, че честотата и спектърът на хромозомни аномалии при t-MH може да варира според вида на прилагана предхождаща

цитотоксична терапия.<sup>24</sup> Различия се установяват и по отношение на аномалии в броя на копията, установени чрез чрез арей-компаративна геномна хибридизация – средно 3.46/пациент при t-MH срещу 1.9 при *de novo* ОМЛ<sup>21</sup>, както и по отношение на честотата на аберантна експресия на някои гени – понижена на *BRAC*<sup>25</sup> и повишена на *MDR1*<sup>26</sup> при t-MH. Различия се наблюдават и в честотата на някои мутации; за разлика от t-MH, при които най-честа молекулярна аномалия са мутациите, засягащи *TP53* (33%)<sup>24</sup>, при *de novo* ОМЛ най-чести са мутации, засягащи гени *NPM1*, *CEBPA* (асоциирани с благоприятна прогноза) и *FLT3* (асоцииран с неблагоприятна прогноза), чието ангажиране е значително по-редко при t-MH<sup>15, 26</sup>. От друга страна, данните за честота на някои рекурентни фузионни гени, асоциирани с благоприятна прогноза (*RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA*) при t-MH, не са еднозначни; според някои тя не се различава от тази при *de novo* ОМЛ<sup>15</sup>, според други те се срещат значително по-рядко<sup>24</sup>, а трети съобщават и по-висока честота на *CBFB-MYH11* при t-MH (14.0 срещу 6.7% при *de novo* ОМЛ)<sup>20</sup>. Въз основа на спектъра на генетични нарушения някои автори подчертават приликата на t-MH с *de novo* ОМЛ при възрастни.<sup>26</sup>

Най-общо, от биологична гледна точка се разграничават два основни генетични варианта на t-MH: (1) ОМЛ след прилагане на алкилиращи агенти и/или лъчелечение и (2) ОМЛ след прилагане на антрациклини и/или топоизомеразни инхибитори. Това разделяне не винаги е приложимо, тъй като пациентите могат да получат различни линии на терапия.

*ОМЛ след алкилиращи агенти (най-често cyclophosphamide)*. Тези болести по правило са по-чести (около 75% от случаите) и се характеризират с по-дълъг латентен период (4-7 години), морфологични особености на бластната популация, характерни за M1/

M2-подтипите ОМЛ съгласно FAB-класификацията, наличие на МДС-фаза в две трети от случаите, предшестваща клиничната изява на ОМЛ, небалансирани хромозомни аберации със засягане на хромозоми 5 и 7, често под форма на комплексни промени в кариотипа, и влошена прогноза спрямо пациентите с *de novo* ОМЛ. В тази група е особено висока и честотата на нарушения, засягащи хромозома *17p/TP53*-гена, като се наблюдава и специфичен генен експресионен профил, характеризиращ се със свръхекспресия на гени, участващи в регулацията на клетъчния цикъл и пролиферацията (*CCNA2*, *CCNE2*, *CDC2*, *BUB1*, *MYC* и др.), и със загуба на експресия на *IRF8*.<sup>27</sup>

ОМЛ след прилагане на антрациклини и/или топоизомеразни инхибитори (топоизомераза II). Тези заболявания са по-редки и се характеризират с по-кратък латентен период (1-3 години), с морфологични особености на бластната популация, характерни за M4/M5-подтиповете на FAB-класификацията, отсъствие на предхождаща МДС-фаза преди клинична изява на ОМЛ, балансирани хромозомни аномалии, най-често засягащи хромозома *11q23* и водещи до поява на фузионни гени с участие на *KMT2A (MLL)*-гена (например *t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-MLL*) или хромозома *21q22* и фузионни гени с участие на *RUNX1* [например *t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO)* или *t(3;21)(q26;q22)/RUNX1-MECOM*]. Срещат се и други рекурентни аномалии с благоприятна прогностична стойност, каквито са *inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11* и *t(15;17)(q24;q21)/PML-RARA*.<sup>3</sup> Като цяло, прогнозата при t-MН, характеризиращи се с тези аномалии, е сходна с тази при пациенти с *de novo* ОМЛ, носещи същите нарушения.

Разграничаването на t-MН въз основа на наличие и вид на генетични нарушения и на съответна прогностична стойност, с която те са асоциирани, общият статус и нивото

на минимална резидуална болест са в основата на терапевтичната стратегия при тази категория болни.<sup>24,28</sup>

**Лечение.** Преживяемостта на пациентите с t-MН е ниска, въпреки сравнително бързо поставената диагноза. Липсват указания за терапевтично поведение, базирани на рандомизирани, многоцентрови проучвания, тъй като подобни пациенти най-често попадат в групата на изключващите критерии. Понастоящем при пациентите с t-MН се следват правилата за терапевтично поведение, аналогични с тези, при *de novo* възникнали ОМЛ, МДС и МДС/МПН, но с очаквана по-ниска терапевтична успеваемост.

*Конвенционална химиотерапия.* Ретроспективен анализ на MD Anderson Cancer Center, включващ 122 пациенти с t-MН, показва, че след проведена интензивна химиотерапия с *cytarabine arabinoside* пълна ремисия се постига при 37% от случаите. В същото изследване са обобщени и данни на други 496 пациенти от 13 различни проучвания, при които се регистрира кумулативна честота на постигнат пълен отговор от 27%. Както относителният дял на пациентите с постигната пълна ремисия, така и продължителността на тази ремисия са доста по-ниски спрямо тези на пациенти с *de novo* ОМЛ/МДС.<sup>28,29</sup>

През 2017 г. Американската агенция за храни и лекарства (FDA) одобрява за приложение при t-ОМЛ липозомен препарат, съдържащ *daunorubicin:cytarabine* във фиксирано моларно съотношение 1:5, което осигурява доказан синергичен цитотоксичен ефект върху левкемични клетки *in vitro* и в миши модели. Резултатите от фаза III отворено, мултицентрово, рандомизирано клинично проучване при 309 пациенти с новодиагностицирана t-ОМЛ или ОМЛ след МДС, на възраст между 60-75 години, показва по-висок процент на постигане на пълна ремисия с липозомалния препарат в сравнение с

конвенционални индукционни и консолидационни курсове с *cytarabine* и *daunorubicin* (7+3 или 5+2) (38% срещу 26%), както и по-висока средна преживяемост без събития и обща преживяемост (съотв. 2.5 срещу 1.3 месеца и 9.6 срещу 5.9 месеца).<sup>30</sup> На тази база в последните издания на препоръките на NCCN за лечение на ОМЛ липозомалната форма се препоръчва за индукция, реиндукция и консолидация при пациенти < 60-годишна възраст (категория 2В), така и за индукция (категория 1), реиндукция, консолидация и лечение на рефрактерна t-ОМЛ при пациенти > 60-годишна възраст (категория 2А-В).<sup>31</sup> Като цяло обаче, резултатите от лечението на t-МН с конвенционална химиотерапия остават незадоволителни, със средна преживяемост около 6 месеца.<sup>32</sup>

**Хипометилиращи агенти.** Няколко ретроспективни проучвания показват много добра активност на *azacitidin* при t-МН, с обща честота на отговор, варираща от 39% до 43%, при средна обща преживяемост от 14.5-21.0 месеца.<sup>33,34</sup> Чрез *azacitidin* се постига с подобра обща преживяемост когато препаратът се използва като първа линия терапия. Като цяло, резултатите при t-МН са сходни с тези, наблюдавани при *de novo* МДС/ОМЛ.

**Алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ало-ТХСК).** Това е единствената лечебна опция с потенциал за излекуване при пациенти с t-МН, но с изключително висока морбидност и леталитет. Резултатите от ало-ТХСК в тази група са базирани на оскъдните данни от единични ретроспективни проучвания. Така например при проследяването на 65 пациенти с t-ОМЛ/t-МДС, получили ало-ТХСК, се съобщава двегодишна обща преживяемост от 34% в цялата група, като при пациенти с монозомален кариотип тя е 21%, а двегодишната смъртност, несвързана с настъпване на рецидив, е 31%.<sup>35</sup>

В заключение, бързото внедряване на много и нови терапевтични опции води до реално увеличение на общата преживяемост при пациенти с малигнени болести. В този аспект t-МН се превръщат в сериозно терапевтично, финансово и деонтологично предизвикателство за здравноохранителните системи. Все още липсва международен консенсус за стратификация и терапевтичен подход при t-МН.

**С**

- При пациенти с карцином на гърдата, лекувани с химиотерапия и/или лъчелечение, се препоръчва провеждане на пълна кръвна картина поне веднъж годишно. При установяване на промени в хематологичните показатели (анемия, тромбоцитопения, левкоцитоза или левкопения), пациентът следва да бъде насочен към хематолог за прецизиране на промените.
- Изборът на оптимално терапевтична стратегия се определя от перформънс статуса на съответния пациент и вида на установените генетични нарушения.
- Препоръчва се при възможност пациентите с миелоидни неоплазии, свързани с терапия, да бъдат включвани в клинични проучвания, тъй като резултатите от сега използваните химиотерапевтични протоколи са незадоволителни.
- На този етап не се препоръчва провеждане на скрининг за възможни фонови мутации (*TP53* и в гени, кодиращи синтез на АВС-транспортни молекули) в хемопоеичните клетки при пациенти с новодиагностициран карцином на гърда, на които предстои да бъде стартирана химиотерапия/лъчелечение.



- Карциномът на гърда е най-честият първичен солиден тумор, асоцииран с развитие на миелоидни неоплазии, свързани с терапия.
- Наличието на анамнестични данни за проведена химиотерапия и/или лъчелечение е достатъчно условие за класифициране на остра миелоидна левкемия, миедиспластичен синдром или миеلودиспластични/миелопролиферативни неоплазии, установени при пациенти с карцином на гърда, като миелоидни неоплазии, свързани с терапия.
- Провеждането на хромозомен лентов анализ и молекулярногенетичен анализ към момента на диагнозата на миелоидни неоплазии, свързани с терапия, е задължително за прогностично стратифициране на пациентите.
- Диагностика, лечението и проследяването на пациенти с миелоидни неоплазии, свързани с терапия, следва да се провежда в хематологични клиники от трето ниво на компетентност по клинична хематология с възможност за извършване на трансплантация на хемопоеични стволови клетки.
- Прогнозата при миелоидни неоплазии, свързани с терапия, е крайно неблагоприятна и с кратка обща преживяемост

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chen Y, Estrov Z, Pierce S, et al. Myeloid neoplasms after breast cancer: „therapy-related“ not an independent poor prognostic factor. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (4): 1012-1019
2. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood* 2013; 121: 2996-3004
3. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2. Eds: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. 2016, pp. 153-155
4. Valentini CG, Fianchi L, Voso MT, et al. Incidence of acute myeloid leukemia after breast cancer. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3 (1): e2011069
5. Sevcikova K, Zhuang Z, Garcia-Manero G, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in breast cancer patients: A single-institution report of 150 cases. *Blood* 2014; 124: 962
6. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer* 2017; 17 (9): 513-527
7. Calip GS, Malmgren JA, Lee WJ, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following adjuvant chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154 (1): 133-143
8. Bhatnagar UB, Singh D, Glazyrin A, et al. Paclitaxel induced MDS and AML: A case report and literature review. *Case Rep Oncol Med* 2016; 2016: 8308179
9. Chaplain G, Milan C, Sgro C, et al. Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (15): 2836-2842
10. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *J Clin Oncol* 2015; 33 (4): 340-348



11. Does M, Tucker M, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States 1975-2008. *Blood* 2013; 121: 2996-3004
12. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol* 2007; 25 (25): 3871-3876
13. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326 (26): 1745-1751
14. Martin MG, Welch JS, Luo J, et al. Therapy related acute myeloid leukemia in breast cancer survivors, a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118 (3): 593-598
15. Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms: does knowing the origin help to guide treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 24-32
16. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature* 2015; 518 (7540): 552-555
17. Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer* 2016; 122 (2): 304-3011
18. Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Who has therapy-related AML? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9 (1): e2017025
19. Becker PS. The origin of therapy-related AML lies deep within. *Hematologist* 2015; 12 (2): 13
20. Schoch C, Kern W, Schnittger S, et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t150 Leukemia AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2004; 18 (1): 120-125
21. Itzhar N, Dessen P, Toujani S, et al. Chromosomal minimal critical regions in therapy-related leukemia appear different from those of de novo leukemia by high-resolution aCGH. *PLoS One* 2011; 6 (2): e16623
22. Guenova M, G Balatzenko, G Mihaylov. Therapy-related acute myeloid leukemias. In: Guenova M & G Balatzenko (eds) *Leukemia*, IntechOpen, 2013; doi: 10.5772/52459
23. Balatzenko G, Spassov B, Jagurinowski M, et al. Molecular abnormalities in therapy-related acute myeloid leukemia. *HaemaSphere* 2018; 2 (S1): 431, PS967
24. Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol* 2017; 24 (2): 152-158
25. Scardocci A, Guidi F, D'Alo' F, et al. Reduced BRCA1 expression dueto promoter hypermethylation in therapy-related acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2006; 95 (8): 1108-1113
26. D'Alò F, Fianchi L, Fabiani E, et al. Similarities and differences between therapy-related and elderly acute myeloid leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3 (1): e2011052
27. Qian Z, Joslin JM, Tennant TR, et al. Cytogenetic and genetic pathways in therapy-related acute myeloid leukemia. *Chem Biol Interact* 2010; 184 (1-2): 50-57
28. Zahid MF, Parnes A, Savani BN, et al. Therapy-related myeloid neoplasms – what have we learned so far? *World J Stem Cells* 2016; 8 (8): 231-242
29. Granfeldt Östgård LS, Medeiros BC, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (31): 3641-3649
30. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15\_Suppl): 7000
31. O'Donnell MR, Talmann MS, Abboud CN, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia, Version 1.2018
32. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, et al. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 792805
33. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2013; 40: 666675

34. Duong V, Lancet J, Alrawi E, et al. Outcome of azacitidine treatment in patients with therapy-related myeloid neoplasms with assessment of prognostic risk stratification models. *Leuk Res* 2013; 37: 510-515
35. Alam N, Atenafu EG, Kuruville J, et al. Outcomes of patients with therapy-related AML/myelodysplastic syndrome (t-AML/MDS) following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (9): 1180-1186

**8.6. ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ РЪКОВОДСТВА ЗА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА, ОСНОВАНИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА**

*Надя Димитрова*

Придържането към ръководства, основани на доказателства, е важно за осигуряване на качествено медицинско обслужване на пациенти с карцином на гърда (КГ), което се отразява на преживяемост и качество на живот.<sup>1-4</sup> Измерването на степента на придържане към такива ръководства за КГ може да извършва на различни нива – национално, регионално или на болнично – чрез задължителни или доброволни системи за оценка

на качество на медицинското обслужване.<sup>5,6</sup> Европейската организация на специалистите по карцином на гърда (EUSOMA) стартира през 2003 г. процес за доброволно сертифициране на европейски центрове за карцином на гърда и публикува редовно индикатори, избрани за целите на този процес.<sup>7,8</sup> Анализът на тенденциите в стойностите на индикаторите в сертифицираните по EUSOMA центрове показва, че придържането към препоръчаните стандарти и ръководства се подобрява след процеса на сертифициране. Индикаторите, препоръчани от EUSOMA<sup>8</sup> за оценка на качеството на медицинското обслужване в специализирани лечебни заведения за КГ, са представени таблично.

Индикатори за оценка на качество на медицинско обслужване на пациенти с карцином на гърда				
Индикатор	Ниво на доказателство според United States Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	Индикаторът е задължителен или препоръчителен	Препоръчителен минимален стандарт за индикатора	Желателно ниво на индикатора
<b>Диагностика</b>				
<i>Пълнота на клинични и образни изследвания</i>				
1. Относителен дял на жени с КГ, на които предоперативно е направена мамография, физикален преглед и ехография на двете гърди и аксиларни лимфни възли	III	задължителен	> 90%	> 95%
<i>Специфичност на диагностични процедури (съотношение на диагнози на доброкачествени:злокачествени случаи)</i>				

2. Съотношение на диагнозите на доброкачествени:злокачествени случаи въз основа на окончателен патологоанатомичен доклад (само след хирургично лечение, биопсиите се изключват)	III	задължителен	1:4	1:5
<i>Предоперативна диагноза</i>				
3а. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, на които е направено образ-наасочвано аксиларно стадиране (с ултразвук+/- FNA/CNB)	III	препоръчителен	85%	95%
3б. Относителен дял на жени с КГ (инвазивен или <i>in situ</i> ), чиято диагноза (B5 или C5) е потвърдена предоперативно хистологично или цитологично	III	задължителен	85%	90%
<i>Пълнота на прогностични/предиктивни характеристики</i>				
4а. Относителен дял на случаи с инвазивен карцином, за които са описани следните прогностични/предиктивни параметри: хистологичен вид (според класификацията на WHO за тумори на гърда), грейд (според ръководствата на WHO и Европейски съюз: <i>Elston CW, et al. 1991</i> ), ER, PgR*, HER2/neu, Ki-67* Маркерите, отбелязани с [*] се препоръчват, но не са задължителни и не трябва да се включват в изчисляването на индикатора. За пациенти, които получават първоначално системна терапия, характеристиките въз основа на кор-биопсия преди започване на лечение задължително трябва да са описани. За пациенти, които получават първоначално хирургично лечение, характеристиките само на хирургичен материал трябва да са описани. В допълнение към изброените параметри, след хирургично лечение трябва да са описани също: патологоанатомичен стадий (pT и pN или ypT ypN), размер (mm) на инвазивна компонента, перитуморна васкуларна инвазия, разстояние до най-близък резекционен ръб.	II	задължителен	>95%	>98%
4б. Относителен дял на случаи с неинвазивен карцином, за които са описани следните прогностични/предиктивни параметри: грейд (според класификацията на WHO за тумори на гърда), доминиращ хистологичен вид, размер в mm, разстояние до най-близък резекционен ръб, ER	II	задължителен	> 95%	> 98%

<i>Времени интервал</i>				
5. Време от дата на първи диагностичен преглед в клиничния център за КГ до дата на хирургично или друго лечение трябва да е $\leq 6$ седмици	IV	препоръчителен	80%	90%
<i>Достъп до магнитнорезонансна томография (МРТ)</i>				
6а. Относителен дял на случаи с карцином, на които е направено предоперативно изследване с МРТ (с изключение на пациенти, получили първоначално системна терапия).	IV	препоръчителен	10%	неприложимо
6б. Относителен дял на пациенти, получили първоначално системна терапия, на които е направено изследване с МРТ (преди, по време или след химиотерапия).	III	препоръчителен	60%	90%
<i>Достъп до генетична консултация</i>				
7. Относителен дял на случаи с карцином, които са насочени за генетично консултиране	IV	препоръчителен	10%	неприложимо
<b>Хирургично и локорегионално лечение</b>				
<i>Обсъждане на мултидисциплинарна комисия</i>				
8. Относителен дял на пациенти с карцином, които са обсъдени на пре- и постоперативна комисия от мултидисциплинарен екип от специалисти	III	задължителен	90%	99%
<i>Подходящо хирургично лечение</i>				
9а. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, които са преминали еднократно хирургично лечение на гърда по повод първичен тумор (с изключение на реконструкция).	II	задължителен	80%	90%
9б. Относителен дял на пациенти с дуктален карцином <i>in situ</i> , които са преминали само една операция (с изключение на реконструкция)	II	задължителен	70%	90%
9с. Относителен дял на пациенти, на които е направена непосредствена реконструкция по време на мастектомия	III	препоръчителен	40%	неприложимо

<b>Лъчелечение и локален контрол</b>				
<i>Следоперативно лъчелечение</i>				
10a. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином (M0), които са провели следоперативно лъчелечение след хирургична резекция на първичен тумор и подходящо аксиларно стадиране/дисекция в рамките на органосъхраняваща операция	I	задължителен	90%	95%
10b. Относителен дял на пациенти с ангажирани аксиларни лимфни възли ( $\geq$ pN2a), преминали следоперативно (след мастектомия) лъчелечение на гръдна стена и всички (неотстранени) регионални лимфни възли.	I	задължителен	90%	95%
10c. Относителен дял на пациенти с ангажирани до 3 броя аксиларни лимфни възли (pN1), преминали следоперативно (след мастектомия) лъчелечение на гръдна стена и аксиларни (неотстранените) регионални лимфни възли, включително от ниво IV (супраклавикуларни), а при локализираните медиално тумори – и на вътрешни мамарни лимфни възли.	I	задължителен	70%	85%
<b>Хирургично лечение и качество на живот</b>				
<i>Избягване на свръхлечение</i>				
11a. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином и клинично негативна аксила, на които е направена само биопсия на сентинелни лимфни възли (с изключение на пациентите с първоначално системно лечение)	I	задължителен	90%	95%
11b. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином с направена биопсия на сентинелни лимфни възли и не повече от 5 отстранени лимфни възли.	I	препоръчителен	90%	95%
11c. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином (с изключение на тези с BRCA1- и BRCA2-мутации), не по-голям от 3 cm (общ размер, включително <i>in situ</i> компонента), на които е направена органосъхраняваща операция като първоначално лечение.	I	задължителен	70%	85%

11d. Относителен дял на пациенти с неинвазивен карцином, не по-голям от 2 cm, на които е направена органосъхраняваща операция	II	задължителен	80%	90%
11e. Относителен дял на пациентите само с дуктален <i>in situ</i> карцином, на които не е направена аксиларна резекция.	II	задължителен	97%	99%
<b>Системно лечение</b>				
<i>Подходяща ендокринна терапия</i>				
12. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, чувствителен към ендокринна терапия, които са провели ендокринна терапия	I	задължителен	85%	90%
<i>Подходяща химиотерапия и таргетна HER2-терапия</i>				
13a. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, който е ER-негативен (T > 1 cm или със засегнати регионални лимфни възли), провели адювантна химиотерапия.	I	задължителен	85%	95%
13b. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, който е HER2-позитивен (IHC 3+ или <i>in situ</i> хибридизация положителен, FISH-положителен) с T > 1 cm или със засегнати регионални лимфни възли, които са провели химиотерапия и адювантно лечение с <i>trastuzumab</i> .	I	задължителен	85%	95%
13c. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, който е HER2-позитивен, провели неoadювантна химиотерапия и неoadювантно лечение с <i>trastuzumab</i> .	I	задължителен	90%	95%
13d. Относителен дял на пациенти с инфламаторен КГ или локално авансирал нерезектабилен ER-негативен карцином, провели неoadювантна химиотерапия	II	задължителен	90%	>95%
<b>Стадиране, консултиране, проследяване и рехабилитация</b>				
<i>Подходящи стадираци процедури</i>				
14a. Относителен дял на жени с КГ в стадий I или първично операбилен стадий II, на които не са направени основни стадираци изследвания (напр. ехография на черен дроб, рентгенография на гръден кош и образно изследване на кости).	III	препоръчителен	95%	99%

14б. Относителен дял на жени с КГ в стадий III, на които са направени основни стадиращи изследвания (напр. ехография на черен дроб, рентгенография на гръден кош и образно изследване на кости).	III	препоръчителен	95%	99%
<i>Подходящо проследяване</i>				
15а. Относителен дял на асимптомни пациенти, които са провели рутинен ежегоден мамографски скрининг и клиничен преглед през 6-12 месеца през първите 5 години след първото хирургично лечение.	I	задължителен	95%	99%
15б. Относителен дял на лекуваните пациенти, за които специализираното лечебно заведение за КГ събира данни за витален статус и честота на рецидиви (за поне 5 години)	III	препоръчителен	80%	90%
<i>Достъп до медицинска сестра за консултации</i>				
16а. Относителен дял на пациенти, насочени за консултация с медицинска сестра преди започване на първото лечение	IV	препоръчителен	85%	95%
16б. Относителен дял на жени, диагностицирани с КГ, които имат директен достъп до специализирана медицинска сестра за информация и подкрепа относно странични ефекти по време на лечение, проследяване и рехабилитация след първоначалното лечение.	IV	препоръчителен	95%	99%
<i>Наличие на data manager</i>				
17. Специализираното лечебно заведение за КГ трябва да разполага с администратор на данни (data manager), отговорен за събиране и обработка на данни.	IV	задължителен	неприложимо	неприложимо

**В**

За оценка на качеството на медицинското обслужване в специализирани лечебни заведения за карцином на гърда се препоръчват индикаторите, дефинирани от EUSOMA.





Националните центрове за карцином на гърда в България трябва да преминат процес за доброволно сертифициране по индикаторите, валидирани от EUSOMA.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allemani C, Storm H, Voogd AC, et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: a EUROCARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1528-3156
2. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. EUROCARE-5 Working Group. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51 (15): 2191-2205
3. Barni S, Venturini M, Molino A, et al. Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience. *Tumori* 2011; 97: 559-563
4. Deandrea S, Lerda D, Lopez Alcalde J, et al. Review and analysis of external quality assessment of breast cancer services in Europe: Supporting information for the development of a European Quality Assurance scheme for Breast Cancer Services. European Commission. JRC. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC96105>
5. van Dam PA, Verkinderen L, Hauspy J, et al. Benchmarking and audit of breast units improves quality of care. *Facts Views Vis Ibgyn* 2013; 5 (1): 26-32
6. Rosselli del Turco M, Ponti A, Bick U, et al. Quality indicators i breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344-2356
7. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2017; 86: 59-81
8. van Dam PA, Tomatis M, Marotti L, et al. Time trends (2006-2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres. *Eur J Cancer* 2017; 85: 15-22



© Анелия Клисарова, Асен Дудов, Ася Консулова, Борислав Чаушев, Валентин Иванов, Вероника Иванова, Веселина Колева, Веселина Първанова, Галина Кирова, Галина Куртева, Георги Балаценко, Данаил Петров, Димитър Калев, Добромир Димитров, Драга Тончева, Жанет Грудева-Попова, Иван Гаврилов, Иван Иванов, Иво Гергов, Иглика Михайлова, Ирена Костадинова, Ирина Трифонова, Красимир Койнов, Кристина Павлова, Лена Маринова, Маргарита Генова, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Павел Станимиров, Петър Генов, Румен Лазаров, Савелина Поповска, Светлана Ганчева, Светлана Христова, Силвия Шопова, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Ташко Делийски, Теофил Седлоев, Тошко Петров, Яна Бочева – автори, 2018

© Димитър КАЛЕВ – редактор, 2018

© Арт Трейсър ООД – издател, 2018

© www.more-conference.com – официален сайт, МОРЕ 2018

## **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

версия 2.2018

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2018

ISBN 978-619-7094-43-5



9 786197 109443 5

Lilly

 **NOVARTIS**  
caring and curing

 Roche

AstraZeneca 

Сканирай, за да прочетеш  
на мобилното си устройство

