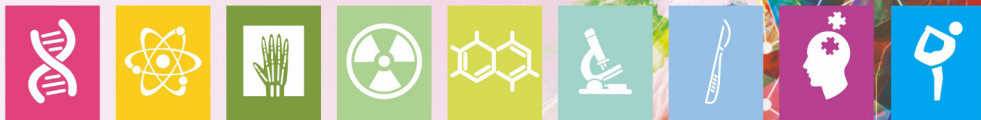


# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

клинично ръководство,  
основано на доказателства

Варна, 2013



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2013

**Проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Доц. д-р Асен ДУДОВ**

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Д-р Борислав ЧАУШЕВ**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Д-р Валентин ИВАНОВ**

МБАЛ Токуда – София

**Вероника ИВАНОВА**

СБАЛО – София

**Д-р Веселина КОЛЕВА**

МБАЛ Токуда – София

**Проф. д-р Веселина ПЪРВАНОВА**

СБАЛО – София

**Доц. д-р Галина КИРОВА**

МБАЛ Токуда – София

**Проф. д-р Галина КУРТЕВА**

СБАЛО – София

**Проф. д-р Данаил ПЕТРОВ**

СБАЛББ Св. София – София

**Доц. д-р Димитър КАЛЕВ**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**

Медицински университет – София

**Проф. д-р Иван ГАВРИЛОВ**

СБАЛО – София

**Д-р Иво ГЕРГОВ**

СБАЛО – София

**Проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА**

УМБАЛ Александровска – София

**Д-р Красимир КОЙНОВ**

МБАЛ Сердика – София

**Д-р Кристина ПАВЛОВА**

МБАЛ Люлин – София

**Проф. д-р Лена МАРИНОВА**

УМБАЛ Св. Анна – Варна

**Д-р Милка ГЕОРГИЕВА**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Д-р Надя ДИМИТРОВА**

СБАЛО – София

**Доц. д-р Петър ГЕНЕВ**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Д-р Румен ЛАЗАРОВ**

МБАЛ Токуда – София

**Доц. д-р Савелина ПОПОВСКА**

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

**Д-р Светлана ГАНЧЕВА**

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Проф. д-р Светлана ХРИСТОВА**

УМБАЛ Александровска – София

**Доц. д-р Силвия ШОПОВА**

МБАЛНП Св. Наум – София

**Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Проф. д-р Ташко ДЕЛИЙСКИ**

СБАЛАГ Св. Марина – Плевен

**Доц. д-р Тошко ПЕТРОВ**

УМБАЛ Александровска – София

**Д-р Теофил СЕДЛОЕВ**

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Д-р Яна БОЧЕВА**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>5</b>
<b>1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА</b> .....	<b>9</b>
1.1. Симптоми и признаци при карцином на гърда .....	9
1.2. Скрининг на карцином на гърда .....	13
1.3. Оценка, консулт и редукция на риск за карцином на гърда .....	17
<b>2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ</b> .....	<b>21</b>
2.1. Образни изследвания .....	21
2.1.1. Двустранна мамография и ултразвук .....	21
2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография .....	27
2.1.3. Позитронноемисионна томография с компютър-томография .....	31
2.1.4. Костна сцинтиграфия .....	33
2.2. Морфологични изследвания .....	36
2.2.1. Интервенционални претерапевтични биопсии .....	36
2.2.2. Патологична диагноза и класификации .....	40
2.2.3. Принципи за тестване на HER2, стероидни хормонални рецептори и Ki-67 върху биопсични материали .....	53
2.3. Генетични и молекулярнопатологични маркери при карцином на гърда .....	63

<b>3. СТАДИРАНЕ.....</b>	<b>69</b>
3.1. TNM-стадиране .....	69
3.2. Оценка на пърформанс статус .....	77
3.3. Оценка с прогностични индекси и мултигенни сигнатури.....	80
<b>4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>89</b>
4.1. Хирургия, запазваща гърда .....	89
4.2. Радикална мастектомия .....	92
4.3. Хирургично аксиларно стадиране .....	96
4.4. Онкопластичен подход при карцином на гърда.....	101
4.5. Хирургия при карцином на гърда по време на бременност .....	103
4.6. Хирургично поведение при метастатична болест .....	105
<b>5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ.....</b>	<b>111</b>
5.1. Следоперативно лъчелечение при неинвазивен дуктален карцином .....	111
5.2. Лъчелечение след операция, запазваща гърда .....	115
5.3. Частично лъчелечение на гърда .....	119
5.4. Лъчелечение след радикална мастектомия .....	122
5.5. Лъчелечение при неоперабилен и инфламаторен карцином на гърда.....	127
5.6. Лъчелечение и стереотактична радиохирургия при рецидив или метастатична болест.....	130

<b>6. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ</b> .....	137
6.1. Ендокринна терапия.....	137
6.1.1. Неоадювантна ендокринна терапия .....	137
6.1.2. Адювантна ендокринна терапия .....	141
6.1.3. Ендокринна терапия при локален рецидив или метастатична болест .....	146
6.2. Цитотоксична и таргетна терапия.....	151
6.2.1. Неоадювантна цитотоксична и таргетна терапия .....	151
6.2.2. Адювантна цитотоксична и таргетна терапия .....	161
6.2.3. Цитотоксична и таргетна терапия при локален рецидив или метастатична болест .....	169
6.3. Системна лекарствена терапия при тройнонегативен карцином .....	178
6.4. Системна лекарствена терапия при карцином по време на бременност .....	181
<b>7. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ</b> .....	185
7.1. Контрол на симптоми .....	185
7.2. Поведение при костни метастази и техни усложнения .....	189
7.3. Палиативно лъчелечение и метаболитна радионуклидна терапия .....	193
7.4. Контрол на карциномен дистрес .....	197
7.5. Комплексна медицинска рехабилитация при карцином на гърда .....	203

<b>8. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ</b> .....	209
8.1. Контрол на фертилитет и бременност след адювантна терапия .....	209
8.2. Проследяване на туморни маркери при карцином на гърда .....	213
8.3. Превенция на загуба на костна маса при ендокринна терапия .....	217

### ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на карцином на гърда от девет 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, Дружество на психолозите в България и Българско научно дружество по физикална медицина, куртология и рехабилитация.

Нуждата от национално ръководство за поведение при карцином на гърда 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 заболяемост (в Европейски съюз – 108.8/100 000, Европа – 94.2/100000, в България – 76.3/100 000) и смъртност (в Европейски съюз – 22.4/100 000, Европа – 23.1/100000, в България – 24.1/100 000).<sup>1,2,4</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, психолози, физикални медици, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Документът има препоръчителен характер и никое негово становище не е задължително.

### 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 експерта, 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
<b>A</b>	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
<b>B</b>	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 <i>или екстраполации*</i> от проучвания с ниво на доказателственост 1.
<b>C</b>	Проучвания с ниво на доказателственост 4 <i>или екстраполации</i> от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
<b>D</b>	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.

**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 (Suppl. 7): vii11–19
2. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
3. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
4. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6): 1374-1403



The background features a network diagram with white nodes and lines on a light pink gradient. Overlaid on the right is a low-poly, faceted representation of a human face in shades of pink and red.

# 1 Клинично представяне и маршрут на пациента



### 1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*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 локалноавансирал 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 редукия на паренхим, инфилтрация на кожа (със или без ранева повърхност) или фиксирани 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, редукия 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, редукия на телло, адинамия, анемия, левкопения, хипопропротеинемия 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.** 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 предшестваш 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 риск 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. Екзогенните фактори (околна среда, начин на живот и хранене, социалноикономически статус) могат да повлияят риска и хода на болестта.<sup>6,7</sup>

**Повишен риск.** Дефинира се като по-голяма вероятност от развитие на болест за определен период от време под въздействие на сбор от рискови фактори с установен канцерогенен ефект. Изчислява се въз основа на информация за предшестващи злокачествени болести и биологични характеристики, сравнени със средностатистическа жена на същата възраст, и се представя като процент на вероятност да се развие КГ през следващите пет години или до края на живота (90 години). Математическият модел на *Mitchell Gail* включва анамнестични данни за седем показателя: предшестваща болест на гърда (инвазивен карцином, дуктален или лобуларен карцином *in situ*), настояща възраст, възраст на менархе и първо раждане, брой родственици от първа линия с КГ, брой и резултат (атипична хиперплазия) от предшестващи биопсии на гърда, расова и етническа принадлежност. При попълването на тези данни в специализиран модул, разработен от National Cancer Institute<sup>13</sup>, автоматично се отчита в проценти индивидуалният риск, което определя подхода за профилактика и диагностика. Моделът на

*Claus*<sup>14</sup> е лесен за употреба и позволява оценка за риск при фамилен КГ, като изисква и възраст на диагностициране на болестта при родственици от първа и втора линия; при установяване на автозомно-доминантен модел на унаследяване се отчита трикратно повишен риск от фамилен КГ. Модел BRCAPRO<sup>15</sup> е инструмент за оценка на риск при високорискови семейства с доказани *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации, резултатът от който налага медикогенетични консултации в специализирани генетични центрове. Модел BOADICEA<sup>16</sup> оценява генетичната възприемчивост за КГ и овариален карцином; възприемчивостта се обяснява с мутации в *BRCA1* и *BRCA2*, заедно с полигенни компоненти и техния общ мултипликативен ефект. За разлика от другите математически модели, моделът на *Tyrer-Cuzick* взема предвид фамилен анамнез, хормонални фактори, доброкачествени болести на гърда и тяхното взаимодействие; явява се най-пълният и точен модел за предсказване на риск от КГ.<sup>17</sup>

**Марирути на пациента.** При наличие на симптом пациентът трябва незабавно да бъде насочен от личния лекар за консултация от мамолог. 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 мамолог, включващ оглед и палпация на цялата тъкан на гърдите, вкл. лимфни басейни.
- При безсимптомни жени, навършили 40 години, се препоръчва ежегоден профилактичен преглед от мамолог и профилактична мамография минимум на две години.
- При безсимптомни жени с повишен риск се препоръчва профилактиране от 30-годишна възраст, включващо преглед от мамолог през 6-12 месеца и ежегодна мамография (или магнитнорезонансна томография).
- При симптоматични пациенти и положително физикално изследване се препоръчва незабавно насочване към мамолог.



- *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. СКРИНИНГ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Иво Гергов, Теофил Седлоев*

**Скрининг.** Дефинира се като система от дейности, извършвани в строга последователност с цел ранно откриване на обществено значима болест в бессимптомни лица с цел снижение на смъртността. Основни критерии за включване на дадена онкологична болест в скрининг са: висока заболяемост и смъртност, ефективно лечение, надеждно изследване с ниска цена (скринингова процедура).

Карциномът на гърда (КГ) е едно от малкото онкологични болести, отговарящи на изброените критерии: 30% от случаите с КГ, 32% смъртност в страните от Европейски съюз, ефективно лечение на ранни стадии и възможност за ранна диагностика чрез мамография. Цел на скрининга на КГ е неговото диагностициране преди клиничната му изява (преди поява на палпаторна находка при клиничен преглед). Организиран национален скрининг при предварително определяне на възрастова група е най-разпространеният и ефективен метод за превенция на КГ.

Първите скринингови проучвания стартират в САЩ през декември 1963 г. (Health Insurance Plan, HIP) с включване на 31 000 жени на възраст 40-64 години, на които се прави ежегодно клиничен преглед и мамография; след 18 години е отчетено снижение на смъртността с 25% в изследваната група в сравнение с контролна.<sup>16</sup> Препоръките на American Cancer Society (ACS) са за първичен клиничен преглед на жени над 20 години с последователност през една до три години и мамография при жени над 40 години. Според четвърто преработено издание на *Европейски ръководни принципи за качествено осигуряване на скрининг на карцином на гърда*, разработено от Европейската

мрежа за карцином на гърда (EBCN) и Международната агенция за изследване на рака (IARC), на скрининг подлежат жени на възраст 50-69 години. Тази практика е въведена в Австралия, Канада и Европейски съюз. В момента 22 страни от Европейския съюз са въвели национални скринингови програми.

Според Европейското ръководство скринингът е дълготрайна политика на обществено здраве, базирана на национални законови нормативни документи. Изисква се политическа воля за внедряване, поддръжане, финансиране и надзор за гарантиране на качеството. Формира се Национален скринингов регистър, който разработва детайлно отделните етапи на скрининговия процес и контролира неговото качествено изпълнение. Необходим е обучен мултидисциплинарен екип от координатори, програмисти, лекари и специалисти по здравни грижи. За скрининг на КГ се канят здрави бессимптомни жени, на които се предоставя пълна обективна информация, представена по подходящ и безпристрастен начин, с цел да се даде възможност за напълно информиран избор за участие.

**Скринингова мамография.** Тя е основен скринингов метод с доказана ефективност и достоверно снижение на смъртността от КГ.<sup>1,2</sup> Скринингови мамографии се извършват в лицензирани скринингови центрове, отговарящи на комплекс от критерии по отношение на оборудване и персонал.<sup>3</sup>

**Техника на мамография.** При рутинен скрининг се извършват две мамографски проекции на всяка гърда – коса медиолатерална и краниокаудална. Чрез двете проекции се избягва наслагване на нормални паренхимни по-високоплътностни засенчвания, подобряват се диагностичните възможности и се снижава броят на жени, извикани за повторно

изследване (recall rate), в сравнение с изследвания в една проекция. Прилага се дозирана компресия с цел избягване на припокриване на тъкани и снижение на лъчевото натоварване. Според изискванията на стандарта по образна диагностика задължително трябва да се обхване цялата тъкан – от ареола до пекторален мускул и аксила.<sup>1,4</sup>

*Дефиниране на категории със скринингова мамография.* При описание на мамография American College of Radiology въвежда в практиката системата BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Дефинирани са следните категории: 0 – недостатъчна информативност, нужда от допълнителни образни и клинични изследвания; 1 – негативна; 2 – бенигна; 3 – вероятно бенигна; изисква контрол след 6 месеца; 4 – съмнение за малигненост, насочва се за хирургична биопсия; 5 – висока суспекция за малигненост; 6 – хистологично доказан КГ.

*Описание на мамография.* Извършва се от квалифициран рентгенолог. Разчитането от двама специалисти е препоръчително, но не е задължително; може да бъде независимо един от друг или последователно. При двойно независимо разчитане всеки специалист описва мамографията и поставя диагноза в една от BI-RADS-категории. При несъвпадение се търси трето мнение или постигане на консенсус при общо обсъждане. При дигитална мамография е разработена и компютър-асистирана детекция (CAD) – компютърна програма за откриване на малигнени лезии. Разчитането на мамографии от двама независими рентгенолози и/или използването на CAD води до повишаване на чувствителността на скрининга до 15%.<sup>6,7</sup>

*Възрастова група за мамография.* За ефективността на скрининг за КГ е изключително важно определяне на възрастова група; цел е висока специфичност на мамо-

графията като самостоятелно изследване и висока честота на откриване на КГ. Чрез мамография е възможно откриване на малки начални форми под и около 10 mm при по-напреднала инволюция на паренхимата. Приблизителната възрастова граница за начално мамографско изследване е 40-45 години. При голям процент от тях (дори до 50-годишна възраст) паренхимната плътност е висока и не е възможно поставяне на категорична мамографска диагноза – В1 или В2. Рентгеновата плътност компрометира високата специфичност на мамографията. Докато при инволутивни гърди чувствителността е над 80%, при паренхимни гърди тя спада до 30%.<sup>11</sup> В повечето страни от Европейски съюз е възприета възрастова група от 50-69 години; при нея мамографията е достатъчна като самостоятелно изследване и честотата на КГ е по-висока. По данни на рандомизирани клинични проучвания мамографският скрининг за тази възрастова група снижава смъртността от КГ с 15-20% в сравнение с жени, невключени в скринингови програми. Започване на двугодишен скрининг от 40- или 45-годишна възраст увеличава броя на „интервал-карциноми“, намалява чувствителността на метода и е в проучване за финансовата си ефективност.<sup>1, 8-10</sup>


*Ултразвуково изследване.* То е допълващ и доуточняващ метод при гърди с обща или фокална висока рентгенова плътност. Характеризира се с достъпност, надеждност и сходна себестойност. Прилага се при плътностни категории АCR3 и АCR4 (според въведената от АCR четиристепенна скала за отчитане на мамографска плътност). Допълването на мамографски скрининг с ултразвуков преглед при плътни гърди води до повишаване на броя на открити карциноми.<sup>12, 13</sup>

*Магнитнорезонансна томография (МРТ).* Мястото на метода в скрининга на КГ все още се дооценява. В държави с дългогодишен опит се препоръчва при жени с ви-

сок риск от възникване – с *BRCA*-мутации, родственички от първа линия на жени с *BRCA*-мутации, торакално лъчелечение между 10- и 30-годишна възраст, лобуларен карцином *in situ* или атипична лобуларна хиперплазия, атипична дуктална хиперплазия, хетерогенна или изключително висока мамографска плътност, анамнеза за КГ, вкл.

дуктален карцином *in situ*, синдром на *Li-Fraumeni* и родственици, синдром на *Cowden* и *Bannayan-Riley-Ruvalcaba* и родственици.<sup>14,15</sup> Необходимо е изработване на отделен протокол и включващи критерии за прецизиране според високата себестойност на изследването.

<b>A</b>	Като основен метод за скрининг на карцином на гърда се препоръчва мамография в две проекции за всяка гърда със задължително категоризиране на данните по система BI-RADS.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За оптимизиране на ефективността и себестойността на националния скрининг се препоръчва прецизиране на възрастовата група.</li> <li>■ Ежегоден скрининг с магнитнорезонансна томография се препоръчва при жени с висок риск.</li> </ul>
<b>C</b>	Ултразвукова диагностика се препоръчва като метод за скрининг, допълващ мамография при жени с повишен риск и при гърди с висока мамографска плътност.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Високата ефективност на скрининговата мамография 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.</b></li> <li>■ <b>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.</b></li> </ul>
---	---

### ЛИТЕРАТУРА

1. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition.
2. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst*

Rev 2006; (4): CD001877

3. Кирова Г., Тенев В. СПРИ и се прегледай. МЗ. София 2011
4. Mammograms and other breast imaging procedures. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003178-pdf.pdf>

5. NCCN Guidelines Version 1.2012 Mammographic Evaluation, page 20
6. Anderson EDC, et al. The efficacy of double reading mammograms in breast screening, South-East of Scotland Breast Screening Service, Edinburg. *Clinical Radiology* 1994; 49 (4): 248-251
7. Skaane P, et al. Mammography screening using independent double reading with consensus: Is there a potential benefit for computer-aided detection? Department of Radiology, Ullevaal University Hospital, University of Oslo, Norway. PE, RSKA@ous-hf.no 2012; 53 (3): 241-248
8. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001877
9. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; (22): 79-86
10. European cancer observatory breast cancer screening programmes in EU Member States in 2007. BR ca screening Eu Observatory.<http://eu-cancer.iarc.fr/03.05.2011>
11. Margaret T, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: Comparison of Interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (13): 1081-1087
12. Bevers TB. Ultrasound for the screening of breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 527-528
13. Kopans DB. Breast-cancer screening with ultrasonography. *Lancet* 1999; 354: 2096-2097
14. Elizabeth A, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/ajr.181.3.1810619>
15. Saslow D, et al. American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography CA. *Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57 (2): 75-89
16. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: The HIP randomized controlled trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 27-30

### 1.3. ОЦЕНКА, КОНСУЛТ И РЕДУКЦИЯ НА РИСК ЗА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Драга Тончева, Иван Гаврилов, Савелина Поповска*

**Оценка на генетичен риск за карцином на гърда (КГ).** *Наследствени карциномни синдроми с автосомно-доминантно наследена предразположеност към КГ и овариален карцином.* Те се подразделят на: (i) наследствен КГ/овариален карцином при мутации в *BRCA1* или *BRCA2*-гени, определящи 20% от генетичната предразположеност към КГ; (ii) синдром на *Li-Fraumeni* – рядка автосомно-доминантна наследствена болест, известна като SBLA-синдром (sarcoma, breast, leukaemia and adrenal gland); дължи се на мутации в *TP53*-ген; (iii) синдром на *Cowden* – характеризира се с карциноми на гърда, ендометриум, щитовидна жлеза, бъбреци, дебело и право черво, папиломи, хамартоми и други; дължи се на мутации в *PTEN*-ген; (iv) други генетични синдроми с различни клинични прояви, които в отделни случаи се съчетават с КГ: 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 родственници 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: (i) здрави жени от фамилия с известна *BRCA1/BRCA2*-мутация; (ii) пациентка с КГ и наличие на един или повече от следните критерии: (a) поставена диагноза ≤ 45-годишна възраст; (b) поставена диагноза ≤ 50-годишна възраст и ≥ 1 близък родственник с КГ, диагностициран ≤ 50-годишна възраст и/или ≥ 1 близък родственник с епителен овариален карцином/фалопиева тръба/първичен перитонеален карцином, диагностициран във всяка възраст; (c) два първични КГ, като

първият е диагностициран преди 50-годишна възраст; (d) поставена диагноза във всяка възраст и ≥ 2 близки родственници с епителен овариален карцином/фалопиева тръба/първичен перитонеален карцином, диагностициран във всяка възраст; (e) близък родственник от мъжки пол с КГ; (iii) пациентка с диагноза *епителен овариален карцином/фалопиева тръба/първичен перитонеален карцином*; (iv) мъже с диагноза за КГ; (v) здрави жени с фамилна анамнеза – болни родственници от първа, втора или трета степен на родство (като родственикът от трета степен има ≥ 2 близки родственници с КГ ≤ 50-годишна възраст и/или овариален карцином на всяка възраст), покриващи някои от по-горните критерии.

Ревизираните критерии за генетично изследване са допълнени със следните индикации: (I) за пациенти: (i) тройнонегативен КГ с начало < 60-годишна възраст; (ii) диагноза < 50-годишна възраст при ограничена фамилна анамнеза; (iii) индивидуална анамнеза за КГ и/или овариален карцином, диагностициран във всяка възраст с ≥ 2 близки родственници с карцином на панкреас, диагностициран във всяка възраст; (iv) индивидуална анамнеза за аденокарцином на панкреас, диагностициран във всяка възраст с ≥ 2 близки родственници с КГ и/или карцином на яйчник и/или панкреас, диагностициран във всяка възраст; (II) за здрави лица, които имат фамилна анамнеза: (i) болен родственикът от трета степен с КГ и/или овариален карцином/фалопиева тръба/първичен перитонеален карцином с ≥ 2 близки родственници с КГ (най-малко един от тях е с ранен карцином ≤ 50-годишна възраст) и/или овариален карцином.

**Определяне на риск за КГ.** Използват се два различни подхода за оценка на повишен риск: определяне на доживотен риск за КГ и на риск за КГ при носителство на мутации в гени като *BRCA1* или *BRCA2*. В клиничната практика са въведени различни модели.

*Модел Gail<sup>3</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 клиники, 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>4</sup>*. Използва се за определяне 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>5</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*. 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.

*Модели Couch<sup>6</sup> и Shattuck-Eidens<sup>7</sup>*. Определят вероятност за носителство на генни мутации в *BRCA1* и *BRCA2*, базирана на позитивна фамилна история.

*Модел Tyrer-Cuzick*. Базиран е на генетични и негенетични фактори. Родословието включва три поколения и се определя вероятност за носителство на мутации в *BRCA1* и *BRCA2* или на хипотетичен ген с ниска пенетрантност.

**Консулт.** При носителство на патологична мутация в *BRCA1* и *BRCA2* се препоръчва консултация от мултидисциплинарен екип, включващ лекар със специалност медицинска генетика, хирург, онколог и патолог. Обсъждат се два подхода за поведение – нехирургична превенция или превантивна хирургия.<sup>9,10</sup> При нехирургичен превантивен избор се предлага жената да палпира гърдите си всеки месец, два пъти годишно да се прави клинично изследване на гърди, веднъж годишно – мамография и магнитнорезонансна томография. При болни, носители на мутация в *BRCA1*, *tamoxifen*, приложен като адювантна терапия, намалява риска за контралатерален КГ, но не предпазва от първичен карцином. Хирургичен избор се предлага като най-ефективна стратегия за редуциране на риска при жени с патологична *BRCA*-мутация: двустранна профилактична мастектомия при здрави жени; контралатерална профилактична мастектомия при болни с направена унилатерална мастектомия и салпинго-оофоректомия след приключване на репродукция.

**A**

- 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: *BRCA1* и *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *ATM*, *STK11*.
- 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 *BRCA1*- и *BRCA2*-гени.



При носители на герминативни патологични мутации в *BRCA1/BRCA2* се препоръчва становище на мултидисциплинарен екип, включващ лекар със специалност медицинска генетика, хирург, онколог и патолог и се обсъждат два подхода за поведение – нехирургична превенция или превантивна хирургия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pirzadeh-Miller S. Changes in the 2011 NCCN 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.I.2010 and V.I.2011
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): v20-v22
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ), Breast Cancer Risk Reduction Version 1.2012







## 2 Диагностични изследвания



## 2.1. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.1.1. Двустранна мамография и ултразвук

*Валентин Иванов, Иво Гергов*

**Двустранна мамография.** Диагностицирането на карцином на гърда (КГ) е процес, в който са включени различни специалисти. Мултидисциплинарният подход дава оптимален резултат и затова е в основата на т.нар. тройна диагноза, обединяваща клиничен преглед, образна диагностика и биопсична морфологична верификация.<sup>1</sup> Мамографията е рентгенов метод, при който чрез ниско лъчево натоварване се изобразяват структурите на гърдите. Той е най-разпространен и единствен сертифициран похват за скрининг на КГ. Осъществява се чрез специални мамографски рентгенови апарати, отговарящи на действащи нормативни наредби. Използват се 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, спиколовидни 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 това, че се провежда по повод на съществуващ проблем. На второ място тя 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 (бенигнени 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 скринингова мамография диагностично уточняване се налага в случаи на съмнителни промени след сравняване с предходни мамографии. При *категория 0, 3, 4, 5* и *6* от скринингова 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. Тяхно предимство е ниска цена и масово използване. Качествен скок в мамографската диагностика са дигитализирани устройства 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 суспектни зони и алтернативно мнение.<sup>15, 16</sup> Основните недостатъци на мамографията (интерпретация на обемен обект в двуизмерен образ, наслагване на тъкани и заличаване на граници на лезии) се избягват с някои нововъведения в дигиталната мамографска диагностика: дигитална томосинтеза DBT–3D-мамография; елиминирането на паренхимни високоплътностни засенчвания правят отчетливи лезии, невидими 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>

*Ултразвуково изследване.* То е водещ образен метод при жени с паренхимни гърди. Във възрастовата група до 40 години ехографията 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 мамографска 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 ехография 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>19, 20</sup> Чрез съвременните ултразвукови апарати могат да се визуализират и категоризират като бенигнени или малигнени лезии с размери от 5-7 mm.

*Описание на ехография.* Подобно на мамография, оценка на резултатите от ехографията се класифицира в следните категории по BI-RADS<sup>21</sup>: *категория 0* – има нужда от допълнително образно изследване; след първично проведена самостоятелна ехография може да се проведе мамография или МРТ; *категория 1* – негативна находка, при която не се откриват 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

ултразвуково изследване се използва като допълнителен метод в случаи, при които има позитивна находка от мамография, и като уточняващ преди диагностична МРТ. Предимства на ултразвук 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>22, 23</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 зависимостта от опита на изследователя и невъзможността да регистрира и разграничава отделни типове калцификати.<sup>24-26</sup>

*Индикации за ехография.* Начално ултразвуково изследване 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 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</sup> Биопсия под ултразвуков контрол се препоръчва при жени с комплексни кисти или персисираща формация след аспирация на киста. Диагностична ехография 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*-ехография – 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>28, 29</sup> Еластографията е надградена на стандартна ултразвукова диагностика чрез отчитане на разлики в еластичността на отделни лезии, изобразявайки ги в цветна скала и позволявайки количествено измерване; цел е по-прецизно диференциране на малигнени от бенигнени формации и по-точно определяне на локална малигнена инфилтрация (външни очертания на туморно ядро).<sup>29-31</sup>

**С**

- Конвенционална мамография 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 мамография.
- Ултразвукова диагностика се препоръчва при гърди с фиброгландуларна характеристика и висока рентгенова плътност (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.*
- *Мамография и ултразвуково изследване на гърда не са конкурентни, а взаимно допълващи се образни методи.*
- *Диагностична мамография 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 мамография е предпочитан метод поради по-ниска радиационна доза и по-добра пространствена разделителна способност при жени с рентгеново плътни гърди.*
- *Дуктография се използва за точна визуализация и анализ на интрадуктални промени; оценката на нарушения на мамила се базират на категории, дефинирани от системата BI-RADS и приложени към диагностичната дуктография.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза. Национален консенсус 2005. Рутинните образнодиагностични методи включват двустранна мамография 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: 1451-1457
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: 337-340
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. Stavros AT. Breast ultrasound. Lippincott Williams & Wilkins, 2004
20. Stavros AT, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123-134
21. American College Radiology Ultrasound BI-RADS Final Assessment Categories. 2013
22. Vachon CM, et al. Longitudinal breast density and risk of breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2011; 70: Abstract 4828
23. 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
24. Buchberger W, et al. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 921-927
25. 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
26. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001; 221: 641-649
27. Liberman L, et al. US-guided core biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 1998; 208: 717-723
28. Raza S and Baum JK. Solid breast lesions: evaluation with power Doppler US. *Radiology* 1997; 203: 164-168
29. Abe H, et al. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: Why and how to do it. *RadioGraphics* 2007; 27: S91-S99
30. Yang WT, et al. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology* 2000; 215 (2): 568-573
31. Shaefer FKW, et al. Breast ultrasound elastography – Results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *Eur J Radiol* 2011; 77: 450-456



## 2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография

*Галина Кирова, Валентин Иванов*

**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 suspectция 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).** В последните години методът доказва място в диагностика на тумор на гърди. 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 suspectция 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 принцип МРТ на гърди показва висока чувствителност и относително по-ниска специфичност в сравнение с конвенционална мамография, което води до по-висока честота на фалшивопозитивни резултати<sup>2</sup>. Европейското дружество по изобразяване на гърда (ESBI) стандартизира показания 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>5</sup> Съгласно препоръките за добра медицинска практика, МРТ е показана при различни клинични ситуации, които могат да се обобщят 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>6</sup> Обсъжда се и при неубедителна/суспектна диагностика от конвенционална мамография и ултразвук. Чувствителността на МРТ за установяване на тумори на гърда е по-висока от тази на конвенционалните методи, което го определя като метод на избор при суспектни лезии от мамография и ехография (BI-RADS 0).<sup>7</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 последваща 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>8,9</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>10</sup> Същевременно при около 25% от случаите туморът е мултифокален (в един квадрант може да се намерят повече от един туморни фокуси), което може да резултира в позитивни резекционни линии или персистенция след оперативната интервенция.<sup>11</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>12</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>13,14</sup>

*Магнитнорезонансна томография 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 маммография, МРТ установява наличие на тумор в 75-85% от случаите.<sup>15</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 разпростра-

нение 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 стандартизираното 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 патологичен пълен отговор (pCR) само въз основа на резултат от образни методи и налага резекция на туморното ложе.<sup>16</sup> Предварително маркиране на туморната формация помага за определяне на местоположението ѝ след пълен отговор от проведено предоперативно лечение.<sup>17,18</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>19</sup>

**A****Магнитнорезонансна томография на гърда се препоръчва като метод на скрининг при жени с висок риск.****B****Предоперативна магнитнорезонансна томография се препоръчва за по-точно стадиране на тумора.**

### С

- Магнитнорезонансна томография се препоръчва за оценка на лезии в гърда, съмнителни от конвенционални образни изследвания, без да отменя необходимост от биопсично доказване.
- Магнитнорезонансна томография е показана при пациенти с инвазивен лобуларен карцином за доказване/отхвърляне на мултицентричност или мултифокалност.
- Магнитнорезонансна томография се препоръчва като метод на избор за окултен карцином на гърда при метастатични регионални лимфни възли.
- Магнитнорезонансна томография се препоръчва за предоперативна оценка на ефект от неoadювантна системна терапия, както и за оценка на разпространение на остатъчен тумор.
- Магнитнорезонансна томография на гърда се препоръчва при постоперативна оценка на остатъчен тумор след резекция с близки или позитивни резекционни линии.



- *Компютър-томографско изследване не е метод на избор за диагностика и локално стадиране на тумори на гърда, а е неразделна част от процеса на стадиране и определяне на далечни метастази.*
- *Магнитнорезонансна томография е допълнителен метод на избор, когато конвенционална маммография и ултразвуково изследване са недостатъчно информативни.*
- *Находката от магнитнорезонансна томография изисква морфологично потвърждение поради висока чувствителност, ниска специфичност и риск от висок процент на фалшивопозитивни резултати.*
- *Магнитнорезонансна томография не се прилага като рутинен метод за скрининг при жени с нисък и умерен риск за развитие на карцином на гърда.*

### 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. Schnall M, Orel S. Breast MR imaging in the diagnostic setting. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14: 329-337
5. ACR practise guideline for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast 2012.
6. Saslow D, et al. ACS guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89
7. 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
8. Kapenhas-Valdes E, et al. Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2720-2727
9. 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
10. Dummin LJ, et al. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography – a breast screen experience. *Breast* 2007; 16: 38-46
11. 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
12. 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
13. Bedrosian I, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on the preoperative MRI. *Cancer* 2003; 98: 468-473
14. Del Frate C, et al. Role of pre-surgical breast MRI in the management of invasive breast carcinoma. *Breast* 2007; 16: 469-481
15. Morris EA, et al. MRI of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997; 205: 437-440
16. Thibault F, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who underwent preoperative chemotherapy. *AJR* 2004; 183: 1159-1168
17. Partridge SC, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response of neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR* 2005; 184: 1774-1781
18. Tardivon AA, et al. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 2006; 16: 2549-2558
19. Muller RD, et al. Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. *J Comp Assist Tomogr* 1998; 22: 408-412

**2.1.3. Позитронноемисионна томография с компютър-томография**

*Ирена Костадинова, Борислав Чаушев, Анелия Клицарова*

Позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) използва най-често глюкозния аналог 2-<sup>18</sup>F-флуоро-2-дезоксид-Д-глюкоза (FDG) и визуализира метаболитни изменения в туморни клетки.<sup>8, 11, 16</sup> Тази комбинирана система дава предимство с добавяне на функционална информация към морфологични данни.<sup>3, 4, 9, 13</sup> Методът има възможност за количествена оценка на разпределението на радионуклида *in vivo*.<sup>2</sup>

*Детекция на първичен тумор.* Изследване с ПЕТ/КТ не е метод на избор за скрининг и ранно стадиране на карцином на гърда (КГ) поради ниска чувствителност при откриване на лезии с размери < 2.0 cm, както и при неинвазивни и добредиференцирани бавнонарастващи карциноми. От друга страна обаче, ПЕТ/КТ е метод на избор за предоперативно стадиране на авансирал КГ с размери 2-5 cm (чувствителност – 92.0% и специфичност – 81-100%).

*Нодално стадиране.* Изследване с ПЕТ/КТ е метод на избор с висока чувствителност (79-94%) и специфичност (86-92%) при отдиференциране на метастатични от реактивни аксиларни лимфни възли в случаи, при които компютър-томография (КТ) установява лимфни възли с уголемени размери.<sup>7, 15</sup> Счита се, че ПЕТ/КТ е метод на избор за оценка на медиастинални лимфни възли с малки размери, когато данните от КТ са неясни или негативни.<sup>13</sup>

*Детекция на локален рецидив и далечни метастази.* Сравнена с конвенционални образни методи, ПЕТ/КТ е метод на избор с висока чувствителност и специфичност за установяване на локален рецидив и оценка на степен на разпространение на метастатичен процес в едно изследване.<sup>1, 6, 16</sup> Прилагането ѝ с <sup>18</sup>F-FDG притежава висока чувствителност и специфичност при метастатични остеолитични лезии, за разлика от остеобластни метастази, където предимство има целотелесната костна сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-MDP.<sup>7</sup>

*Оценка на терапевтичен отговор.* Изследване с ПЕТ/КТ е метод на избор за оценка на ефект от проведена неадювантна системна терапия, както и за определяне на прогнозата на болестта.

**В**

- <sup>18</sup>F-FDG позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) се препоръчва като образен метод на избор при карцином на гърда за детекция на локален рецидив и далечни метастази при бессимптомни пациенти с повишени туморни маркери и при суспектни клинични данни за рецидив с негативни туморни маркери.
- <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ може да осигури допълнителна информация при стадиране или рестадиране на карцином на гърда в случаи, когато резултатите от конвенционални образни изследвания са двусмислени или противоречиви.
- <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ не се препоръчва за скрининг и стадиране.



- **<sup>18</sup>F-FDG позитронноemisсионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) подпомага диагноза на локален рецидив и е метод на избор при далечно метастазиране и проследяване на ефекта от лечение.**
- **<sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ не е метод на избор за диагноза и стадиране на ранен карцином на гърда.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Avril N, et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1204-1209
2. Beresford M, et al. Imaging breast cancer response during neoadjuvant systemic therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 893-905
3. Beyer T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41: 1369-1379
4. Ell PJ, Von Schulthess GK. PET/CT: a new road map. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 719-720
5. Greco M, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2- fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 630-635
6. Hoh CK, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 582-589
7. Kao CH, et al. Comparison and discrepancy of <sup>18</sup>F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res* 2000; 20: 2189-2192
8. Kubota K, et al. Imaging of breast cancer with F-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 1097-1098
9. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 224-239
10. Londero V, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004; 14: 1371-1379
11. Minn H, Soini I. F-18 fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 535-541
12. Schirrmeister H, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 351-358
13. Tatsumi M, et al. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 254-262
14. Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fishman EK, Wahl RL. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 254-262
15. Wahl RL, et al. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179: 765-770
16. Wahl RL, et al. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with radiolabeled glucose analogue 2- [F-18]- fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179: 765-770
17. Wasser K, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. *Eur Radiol* 2003; 13: 80-87

**2.1.4. Костна сцинтиграфия***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 сцинтиграфия (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%). Фалшивопозитивни 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 фалшивонегативни – 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 дискусабилен. 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, 15</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 (РЕТ/СТ) 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 сцинтиграфия е незаменим метод за дълготрайно проследяване на метастатична костна болест при КГ до 15-20 години.<sup>15</sup>

**В**

- Целотелесна костна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -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).
- 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**

1. Петров Т., Н. Млъчков. Опорно-двигателен апарат: В Основи на нуклеарната медицина под ред. на И. Костадинова. Мед и физк, София, 2006, стр. 94-105
2. Сергиева С. и сътр. Диагностичен алгоритъм и радиотерапевтични подходи при костна дисеминация на някои онкологични заболявания. *Рентг. радиол.* 2003; 42 (4): 266-281
3. Thrall, J. and H. Ziessman. Skeletal system. In Nuclear medicine. The Requisites. Second edition 2001, Mosby, 110-134
4. Ohta M. et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001; 22 (8): 875-879
5. Grippa F. et al. Bone scintigraphy in breast cancer: a ten year follow-up study. *J Nucl Biol Med* 1993; 37 (2): 57-61
6. Boxer D. et al. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med* 1989; 30 (8): 1318-1320
7. Hamaoka T. et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 14 (22): 2942-2953
8. De la Cueva L. et al. Indication of bone scans in early breast cancer staging. *Rev Esp Med Nucl* 2009; 28 (6): 273-277
9. 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
10. Galasko CSB. The detection of skeletal metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 132: 1019
11. 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
12. Fogelman I, and A. Jacobson. Bone scanning in clinical oncology: does it have a future? *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1219-1223
13. Evidence-based guideline 1-14 Version 2. Baseline staging tests in primary breast cancer. 2011, <http://www.cancerca.on.ca>



14. Kunkler I, et al. Bone scintigraphy in breast cancer: A nine-year follow-up. *Clin Radiol* 1985; 36 (3): 279-282
15. 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
16. 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

*Ташко Делийски, Савелина Поповска, Валентин Иванов*

Претерапевтичната морфологична диагноза на карцином на гърда (КГ) е последното изследване преди пристъпване към лечение. Цел на морфологичните изследвания е изграждане на най-подходящ индивидуален терапевтичен план, който може да е локално-хирургичен или системно-лекарствен. Методът се нарича още *интервенционална* или *перкутанна биопсия*, защото до лезията се стига по минимално инвазивен начин през кожата.

Поради големите предимства на извършването на манипулацията под образнодиагностичен контрол се препоръчва това да става при всяко изследване, дори и при добре палпиращи се лезии. Чрез прилагане на технически устройства за претерапевтична биопсия могат да бъдат добити два вида материал – клетъчен и тъканен.

Дълги години тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ) беше златен стандарт за претерапевтична интервенционална биопсия.<sup>1-5</sup> Постига се висока чувствителност и специфичност от опитни цитолози – 96% и 89%.<sup>1-3</sup> С разработване и внедряване на техниката за претерапевтична туморотъканна биопсия (дебелоиглена режеща биопсия, core needle biopsy) в последните години се постига още по-висока чувствителност и специфичност за диагностиката на КГ – съответно 98% и 94%.<sup>1-3</sup>

Дебелоиглената режеща биопсия се наложи като стандартен претерапевтичен метод в последните години.<sup>1-5</sup> Рандомизирани клинични проучвания потвърждават по-висока чувствителност и специфичност за доказването на карцином в сравнение с ТАБ.<sup>1</sup>

Нейно голямо предимство е във възможността за поставяне на окончателната диагноза за *инвазивен карцином*, разграничаване на *in situ* от инвазивен карцином, определяне на тип, степен на диференциация (G), хормонален и HER2-статус и пролиферативен маркер (Ki-67).<sup>1</sup> Тези характеристики на тумора включват задължителен минимум от цялостното патологоанатомично изследване, а възможността да се разполага с тях преди третиране са от голямо значение за избор на терапевтично поведение (хирургия или неoadjuвантна терапия).<sup>1-5</sup> Чрез изследването на туморен тъканен материал се поставя окончателна диагноза *инвазивен карцином*, когато цитологичният отговор е суспектни клетки<sup>1-3</sup>; разграничава се карцином *in situ* от инвазивен карцином и се определя типът му.<sup>1-3</sup> За разлика от почти всички други локализации, при КГ претерапевтичната интервенционална биопсия изисква съобразяване с многобройни фактори, свързани с биология на тумора (инвазивен с подвидове, неинвазивен), клинични (палпиращ се, непалпиращ се) и технически (различни по сложност и цена устройства). Дебелоиглената аспирационна 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. 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.

**Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ).** Тя добива само клетъчен материал. Използва се обикновена спринцовка с тънка игла или несложни фабрични устройства. Категоризирането на резултата от цитолога по C1-5 системата подпомага клинициста при решението му за следващата стъпка в диагностичен или терапевтичен план. Категориите са както следва: C1 – неадекватна цитограма; C2 – бенигна находка; C3

– атипизъм с вероятен бенигнен характер; C4 – съмнителна за малигненост лезия; C5 – сигурна малигнена лезия.<sup>1-3</sup> 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</sup>

**Дебелоиглена режеща биопсия (ДРБ) (core needle biopsy (CNB), core cutting biopsy, core biopsy).** Тя добива материал от лезия под форма на 4 до 8 броя тъканни цилиндри с големина от 2 x 20 mm. Използва се фабрично устройство. Достъпът до лезията се извършва под локална анестезия с малък (3 mm) кожен разрез. Достигането до най-подходящо за биопсия място става под ехографски или мамографски (стереотактичен) контрол. Категоризирането на резултата от патоанатом по B1-5 системата подпомага клинициста при решението му за следващата стъпка в диагностичен или терапевтичен план. Категориите са от B1 до B5 със същия смисъл като C-категиите. При отговор B1 изследването се повтаря или се преминава към хирургично стадиране; при резултат B2 и B3 се предвижда наблюдение, при B4 и B5 – тактика като при доказан карцином, съобразно големината му и другите характеристики.

**Вакуум-асистирана дебелоиглена режеща биопсия (ВАДРБ) (vacuum assistant core needle biopsy).** Отстранява се цялата лезия чрез изрязване на множество тъканни цилиндри (2 x 20 mm) и непосредственото им аспириране. Използва се по-скъпо фабрично устройство. Извършва се под ехографски или мамографски контрол. 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 по-нататъшната терапевтична стратегия.

**Диагностична хирургична ексцизия на малки непалпиращи се лезии и микро-калцификати, извънгнозични находки, съмнителни за карцином трета категория по ACR.** 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 интраоперативно рентгеново изследване на отстранения тъканен материал.

**Диагностична хирургична ексцизия на палпираща се лезия.** Отстранява се 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.

**Ексцизионна биопсия на кожа и подкожие.** Прилага се при клинични данни за карциноматозен мастит. 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. Противопоказания за нея са прилежание на тумора близо до гръдна стена и малък тумор (< 1 cm). Всички останали интервенционални методи за биопсия имат строго прецизирани индикации. Прилаганата в миналото хирургична ексцизия на опипващ се тумор с интраоперативно гефрино изследване, като първоначална морфологична диагностика, има три големи недостатъка: (i) компрометираща

онкопластичния подход<sup>4</sup>; (ii) при малки тумори може да увреди тъканния 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 следващата стъпка след получаване на гефрирния 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, нерядко 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.

**В**

- 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.
- Препоръчително е ексзионна биопсия на опипващи се лезии да се ограничи само до случаи с карцином, недоказан с предходни интервенционални методи.

**С**

- Дебелоиглена режеща биопсия се препоръчва за предоперативно определяне на хормонален, HER2-рецепторен и пролиферативен статус.
- За репрезентативност на материал от дебелоиглена режеща биопсия се препоръчва добиване на поне три-четири тъканни биопсични цилиндри.



- *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.**
- **Цитологичната тънкоиглена аспирационна биопсия не може да замени пълноценно нито една от интервенционалните биопсии на туморен тъканен материал.**
- **Диагностичната хирургична ексцизия на опипващ 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. Kooistra B, et al. Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 (10): 934-940
3. Moinfar F. Essentials of diagnostic breast pathology. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg 2007: 8-12
4. El-Tamer MB. Oncoplastic breast cancer surgery. World Scientific, New Jersey, 129-159
5. Breast cancer. NCCN Guidelines. Version 2-2012 p.11

### 2.2.2. Патологична диагноза и класификации

*Савелина Поповска, Светлана Христова, Петър Гевев*

Като част от мултидисциплинарен подход за диагностика и лечение на карцином на гърда (КГ), патоморфологичните изследвания се категоризират в две групи: (i) предоперативни цитологични/хистологични и (ii) 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).* Тя е метод на избор за цитологично изследване в случаи, когато не е възможно добиване на тъканен материал чрез деблоиiglена режеща биопсия (ДРБ). Не се препоръчва като диагностичен метод при пациентки, при които се предвижда предоперативна химиотерапия. 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.<sup>2</sup> Методът на ТАБ се използва и за стадиране на аксила при палпируеми лимфни възли.

*Деблоиiglена режеща биопсия (ДРБ).* Проведена под ехографски контрол, тя има основно диагностично значение за предоперативна диагностика. Също така е единствен метод на избор за имунохистохимично определяне на естроген/прогестерон (ER/PgR) и HER2-рецепторен статус, когато се планира предоперативна химиотерапия. Основни изисквания за прецизна патоморфологична оценка са да бъдат изследвани мини-

мум 3-4 биопсични цилиндъра, с достатъчен обем туморна тъкан, при минимално налични 1000 туморни клетки.<sup>3</sup> Фалшивопозитивните диагнози при инвазивен (ИК) или дуктален карцином *in situ* (DCIS) са сравнително редки. При мамографски доказани микрокалцификати 20% от DCIS се прекласифицира в инвазивен карцином.<sup>4,5</sup>

**Предиктивни и прогностични характеристики и маркери.** При цитологична/хистологична оценка върху ТАБ и ДРБ двата метода могат да дадат, макар и непълна, информация за хистологичен вариант, с изключение на редки и смесени хистологични субтипове. Хистологичната степен на диференциация (G) върху ДРБ трябва да се приема с условие, тъй като се установява до 70% съвпадение, сравнено с паралелни оперативни биопсии. Оценката на ER/PgR- и HER2-рецепторен туморен статус също е относителна и не е абсолютно равнозначна при изследване на оптимален обем туморна маса върху хирургични материали; средното съвпадение е около 98-99%.<sup>6,7</sup>

**Интраоперативна диагностика (гефрир).** Методът на замръзените срезове, или известен още като гефрирно изследване, е метод, интраоперативно потвърждаващ малигненост на клинично подозрителна лезия. Приложението му е оправдано в случаи, в които резултатът има пряко отношение към избор на терапевтичен подход. Понастоящем широкото предоперативно използване на деблоиiglена режеща биопсия е свързано с намаляване на нужда от експресно гефрирно изследване като диагностичен метод. Прилагането на гефрирно изследване на относително малки и не добре видими лезии крие риск от изчерпване на тъканта и липса на добра възможност за правилна диагностика, точна класификация на тумора и изследване на предиктивни маркери. Методът на замразените срези може да се използва за оценка на резекционни линии при КГ, с което се намалява броят на допълнителни реексизии по повод на рецидив

в областта на цикатрикс; извършва се по преценка на хирурга, но е препоръчителна само при туморни формации с размер  $\geq 10$  mm. Намира приложение и за определяне на чистота на резекционни линии, както и за изследване на сентинелни лимфни възли.<sup>8</sup>

**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 1-2 mm.<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 меастатични спрямо общ брой изследвани лимфни възли; изисква се патологоанатомично стадиране по G и pT<sub>p</sub>N. Хистологичното степенуване на диференциацията (G) се извършва по отделни схеми за DCIS и инвазивни карциноми.<sup>11, 14</sup> Разпространението на тумора е параметър, дефиниран като 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 фокуси на инвазивен карцином в един квадрант се дефинира като мултифокален тип тумор, докато наличието на повече фокуси (обикновено на повече от 5 cm един от друг) – като мултицентричен тип карцином.

**Хистологична характеристика и класификация на преинвазивни и инвазивни карциноми** (Табл. 1). Дуктален карцином *in situ* (DCIS). Понастоящем не съществува универ-

сална консенсусна система за класификация на DCIS. Хистологично се представят като комедо, солиден, крибриформен, микропапиларен и папиларен тип, вкл. и смесени форми. Според повечето съвременни системи и WHO-класификацията се степенуват според ядрена характеристика – нисък, среден и високостепенен (G1, G2, G3).<sup>13</sup> Патологоанатомичната оценка трябва да включва: описание на хистологичен вариант(и), оценка на ядрена степен, тип на некрози (огнищни/комедо), локализацията 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 Nuys* (Табл. 2).<sup>13, 16, 17</sup>

**Лобуларна интраепителна неоплазия (LIN).** С този термин се обозначава множествона клетъчна пролиферация, ангажираща терминалната дуктулолобуларна единица, с честота при мултицентричност до 85% и честота на двустранност до 35-67%.<sup>18</sup>

**Лобуларен карцином *in situ* (LCIS).** Представя се като некохезивна пролиферация от дребни клетки с мономорфни ядра, при запазена базална мембрана и пейджетоиден тип инфилтрация към терминални канали.<sup>13, 18</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 гърда. При множественост те не се сумират, но се описват. Стадира се като T1mic.<sup>13, 19</sup>

*Инвазивен дуктален карцином (IDC).* 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.<sup>13, 18</sup> Хистологичното степенуване на диференциацията на инвазивни карциноми е част от прогностичните характеристики, включени в прогностичния индекс *Nottingham*. 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 модифицирана схема на *Elston&Ellis*, която оценява три основни хистоморфологични характеристики: формиране на тубуларни и жлезни структури, ядрен плеоморфизъм и митотичен сбор на микроскопско увеличение х 40 при изследване на обем на тъкан от 0.40 до 0.67 mm (Табл. 3).<sup>13, 21</sup>

*Инвазивен лобуларен карцином (ILC).* Обхваща 5-15% от инвазивните карциноми. Макроскопски се представя като не добре оформена туморна формация, често трудно определима по обем. Хистологично се класифицира като класически вариант (пролиферация от дребни, некохезивни туморни клетки, разположени сред фибозна строма) и солиден, плеоморфен и смесен тип. Хистологичното степенуване на ILS не е напълно дефинирано; над 76% от класическия ILC е с хистологична степен G2.<sup>13, 22</sup>

*Имунохистохимична диференциална диагноза.* Имунохистохимичното изследване (ИХХ) е стандартен метод за определяне на диагноза, прогноза и терапевтичен подход при КГ. Използване на широк панел от антитела позволява прецизна диференциална диагноза между отделни хистологични варианти и определя предполагаемо биоло-

гично поведение на всеки отделен карцином. Основните ИХХ-изследвания включват стандартни епителни и миоепителни маркери, доказване на трансмембранни адхезионни молекули и др. (Табл. 4, 5).

*Прогностични и предиктивни характеристики.* Класификация по TNM. Патологоанатомичното и клинично стадиране на първичния тумор (T) е равнозначно (виж Раздел 3.1). Според WHO, 2012, и Седма ревизия на AJCC, 2010, разликата е в патологоанатомичната оценка на нодален статус (pN). Тя включва определяне на размер на метастатично огнище в лимфен възел, брой метастатични спрямо общ брой изследвани лимфни възли от I-II-III ниво или сентинелни.<sup>13, 14</sup> Микроскопската оценка и стадиране изключва наличие на единични и малки групи от туморни клетки с размер  $\geq 0.2$  mm, установени при оцветяване по H&E или имунохистохимично. Според WHO изискван брой биопсично изследвани възли от I ниво е  $\geq 6$ . При по-малък изследван брой без метастази се определя pNx (Табл. 6).<sup>14</sup> За ИХХ виж Раздел. 2.2.3.

*Морфологична характеристика след проведена неoadювантна терапия.* 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 морфологичната характеристика на основния тумор, индивидуално при всеки пациент. Тъканните 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/интрадуктален кар-



циномен компонент, вкл. и при пълен отговор на инвазивната съставка.<sup>24</sup> Множество проучвания доказват честота на много добър патологичен отговор само при 10-30%. Резистентни към терапия карциноми (10-15%) не променят своята морфология. Хистологичната степен на диференциация (G) и стадиране по pTN са задължителни и трябва да бъдат класифицирани с индекс у.<sup>13, 14</sup>

**Определяне на резекционни линии върху траен хистологичен препарат.** Постигането на негативни резекционни линии е “златен стандарт” за осигуряване на локален контрол при органосъхраняващи операции.<sup>25</sup> Необходима е ясна ориентация и маркиране на резекционния квадрант. Съществуват различни техники за изследване на резекционни линии.<sup>26</sup> Интраоперативното определяне на граници с методи на герфир или импринт цитология намалява последващи реоперации.

**Негативни хирургични граници (margin).** Дефиницията за негативна граница е противоречива и варира от „липса на туморни клетки, докосващи мастилото” до препоръки за разстояние между тумор и мастило от 10 mm. Според повечето автори адекватната граница изисква разстояние от 2 mm между маркиращо мастило и тумор. Проучване, обхващащо 1 851 пациентки (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, 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 *Singletery 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 реексизия за “близки” граници.<sup>38</sup> Според мета-анализ на 34 проучвания, обхващащи 15 000 пациенти, *Singletery 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, контактиран с туморни клетки от инвазивен и/или *in situ* карцином. След лумпектомия пациентките са с повишен риск за локален рецидив, сравнени със случаи с негативни граници, и се препоръчва реексизия.<sup>33, 39-41</sup> Биологични фактори за по-честа позитивност на границите са мултифокалност, размер на тумора над 3 cm, екстензивна интрадуктална компонента, висока степен на диференциация, лобуларна хистология, 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 в маркирана граница, 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 мета-анализ 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>49</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” ръбове увеличават вероятността за рецидив и е уместно свободната граница да е широка 2 mm.<sup>51</sup>

Резекционната линия се определя за негативна/свободна, когато няма туморни клетки от инвазивен или *in situ* карцином, инвазиращи маркираната резекционна линия/докосващи мастилото. Съвременните ръководства на NCCN препоръчват за 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 на интраепителна лобуларна

неоплазия и лобуларен карцином *in situ* в резекционните линии 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 от границата на хирургичната ексцизия. Европейските лъчетерапевти приемат за свободна граница > 5 mm, докато американските – > 2 mm.

<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При множествени ипсилатерални синхронни карциноми се препоръчва определяне на категория на pT според размер на най-голямата туморна формация, без да се сумира.</li> <li>■ За патологоанатомично определяне на нодален регионален статус (pN) се препоръчва TNM-системата на Седма ревизия на AJCC.</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 (≥ N1).</li> <li>■ Определяне на категория pM се извършва само ако е извършено биопсично изследване.</li> </ul>
<p><b>B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За патологичен отговор на следоперативна биопсия от карцином на гърда се препоръчва задължително извършване на патологоанатомично pTpN-стадиране.</li> <li>■ За хистологично степенуване на инвазивни карциноми (G) се препоръчва системата на <i>Elston-Ellis</i> (модификация по <i>Scarff-Bloom-Richardson</i>).</li> <li>■ Препоръчва се задължително отразяване на статус на хирургични граници (резекционни линии) в медицинската документация.</li> <li>■ Препоръчва се хирургични граници под 2 mm да се интерпретират като неадекватни и като висок риск за локален рецидив.</li> </ul>
<p><b>D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За хистологично стадиране на дуктален карцином <i>in situ</i> се препоръчва класификационната система на <i>Van Nuys</i>.</li> <li>■ При патологичен отговор след проведена предоперативна (неoadювантна) системна терапия се препоръчва подробно описание на тъканни и клетъчни промени в обема на туморната формация.</li> </ul>



- **Частичната хирургична резекция задължително изисква индивидуално биопсично изследване и описание на всички резекционни линии, които трябва да бъдат маркирани от хирурга.**
- **При дуктален/лобуларен карцином *in situ* е задължително серийно хистологично изследване на биопсия, вкл. имунохистохимично оцветяване за миепители клетки за доказване на микроинвазия.**
- **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), възпалителни инфилтрати в тумор или по резекционни линии, пери-/интраневрална инвазия, туморни емболи в лимфни и венозни съдове.**
- **Разпространение на тумора е параметър, дефиниран като площ на засегнатата зона от органа, съдържаща всички компоненти на туморната характеристика – *in situ*, инвазивна част и вътресъдови туморни фокуси на разпространение.**
- **Размер на тумор се дефинира като най-голям инвазивен туморен фокус в гърда.**
- **Размер и разпространение са две различни понятия с еднакво важно значение, които се определят от патолога.**
- **При хистологична оценка на смесени и редки класификационни форми се препоръчва панел от имунохистохимични изследвания за диференциална диагноза.**
- **Препоръчва се предоперативно планиране на оперативните интервенции при суспектни лезии на гърда от мултидисциплинарен екип.**
- **Не се препоръчва използване на гефрирно изследване като единствен метод за поставяне на диагноза и за решаване на последващо терапевтично поведение. Не се препоръчва и при малка суспектна лезия (ексцизионна биопсия поради микрокалцификации), при която палпаторно не се открива тумор, или при тумори с размери  $\leq 5$  mm.**
- **Препоръчва се да се избягва дефиниране на резекционни линии като „инвазия, близка до резекционна линия” или „негативна”. Необходимо е уточняване на разстоянието в mm и вида на лезията, отстояща на определеното разстояние – лобуларен/дуктален, инвазивен или *in situ* карцином.**

Таблица 1. Хистологична класификация на тумори на гърда, WHO-2012.<sup>13</sup>

### Прекурсорни лезии

- дуктален карцином *in situ*
- лобуларна неоплазия

### Лобуларен карцином *in situ* (LCIS)

- класически LCIS
- плеоморфен LCIS

### Атипична лобуларна хиперплазия

- микроинвазивен карцином – предимно неинвазивна лезия (най-често високостепенен DCIS) с ясно различими един или повече фокуси на инфилтрация на строма на гърда, всеки по размер до или равен на 1 mm

### Папиларни лезии

- интрадуктален папилом
- интрадуктален папилом с атипична хиперплазия
- интрадуктален папилом с DCIS
- интрадуктален папилом с LCIS
- интрадуктален папиларен карцином
- инкапсулиран папиларен карцином
- инкапсулиран папиларен карцином с микроинвазия

- солиден папиларен карцином  
*in situ*  
инвазивен
- тумори на мамила – болест на *Paget*
- тумори на мъжка гърда  
*in situ* карцином  
инвазивен карцином

### Инвазивни карциноми

- инвазивен карцином неспециален тип (NST)
- плеоморфен карцином
- карцином с остеокластоподобни стромни елементи
- карцином с хориокарциноматозни елементи
- карцином с меланомни елементи
- инвазивен лобуларен карцином – класически, солиден, алвеоларен, плеоморфен, тубулолобуларен, смесен
- тубуларен карцином
- инвазивен крибриформен карцином
- муцинозен карцином
- карцином с медуларна характеристика – медуларен, атипичен медуларен, инвазивен

NST с медуларна характеристика

- карцином с апокринна диференциация
- карцином с клетъчна диференциация *пръстен с камък*
- инвазивен микропапиларен карцином
- метапластичен карцином – неспециален тип (NST), нискостепенен аденосквамозен, подобен на фиброматоза, плоскоклетъчен, източеноклетъчен, метапластичен с мезенхимна диференциация, смесен метапластичен, миеоцителен.

### Редки типове

- карциноми с невроендокринна характеристика – добре диференциран невроендокринен тумор (НЕТ), невроендокринен карцином (НЕК), дребноклетъчен карцином
- секреторен карцином

- инвазивен папиларен
- ацинарноклетъчен карцином
- мукоепидермоиден карцином
- полиморфен карцином
- карцином, богат на липиди
- карцином, богат на гликоген
- себацеен карцином
- тумори, сходни с аднексиални и с тумори на слюнчени жлези – цилиндром, светлоклетъчен хидраденом
- епителномезенхимни тумори – плеоморфен аденом, аденомиоепителиом, аденомиоепителиом с карцином, аденоиднокистичен карцином.

Таблица 2. Дуктален карцином *in situ*: прогностичен индекс по Van Nuys.<sup>13,16,17</sup>

Размер (mm)	≥ 41	16-40	≤ 15
Отстояние от най-близка резекционна линия (mm)	≤ 1	1-9	≥ 10
Степен на ядрена диференциация/некрози	полиморфни ядра ± некрози	мономорфни ядра + некрози в туморна маса	мономорфни ядра, без некрози
Възраст	≤ 40	40-60	> 61
Оценка по точки		2	1
Общ сбор	<b>Честота на рецидиви</b>		
4-6	Ниска честота на рецидиви		
7-9	Ниска честота на рецидиви след лъчелечение		
10-12	Висока честота на рецидиви след лъчелечение. Препоръчва се радикална хирургия		

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

Хистологична характеристика	Оценка (точки)
Тубуларни и жлезни структури в обема на туморната формация <ul style="list-style-type: none"> <li>■ преобладаващо над 75%</li> <li>■ 10-75%</li> <li>■ под 10%</li> </ul>	1 2 3
Ядрен плеоморфизъм <ul style="list-style-type: none"> <li>■ малки правилни ядра без видими нуклеоли</li> <li>■ умерено нарастване на размера на ядрата</li> <li>■ подчертана вариация в размера на ядрата, нуклеоли</li> </ul>	1 2 3
Митотичен сбор на 10 полета на микроскопско увеличение x 40 <ul style="list-style-type: none"> <li>■ под 10 митози</li> <li>■ 10-20 митози</li> <li>■ над 20 митози</li> </ul>	1 2 3
Определяне на степен на диференциация (G) според общ сбор <ul style="list-style-type: none"> <li>■ G1 – високодиференциран</li> <li>■ G2 – умеренодиференциран</li> <li>■ G3 – нискодиференциран</li> </ul>	3-5 6-7 8-9

Таблица 4. Основни диференциалнодиагностични имунохистохимични маркери.

Кератини с високо молекулно тегло (HMW Ck): Ck 14, Ck 5/6, 34βE12, Ck AE1-AE3
Нискомолекулни цитокератини (LMW Ck)
Епителиален мембранен антиген (EMA)
P-кадхерин, E-кадхерин
Колаген IV
Гладкомускулен актин
P63

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

	Cks, Ck7, EMA	E-кадхерин
<b>Дуктални карциноми</b>		+
<b>Лобуларни карциноми</b>	+	-
<b>Болест на Paget</b>	+	+

## ЛИТЕРАТУРА

1. S. Aebi T, 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* 2010; 21 (Suppl 5): v9-v14
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
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
14. AJCC, ed. Edge SB, Byrd DR, Carolyn C. Cancer Staging, 7<sup>th</sup> ed., 2011
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>
18. Rosen PP. Rosen's breast pathology, 3<sup>th</sup> ed., 2008
19. Prasad ML, et al. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathological profile 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
22. Orvieto E, et al. Clinicopathologic characteristic of invasive lobular 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 experience. *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. Rubio IT, Marco V. The importance of surgical margins in conservative surgery for breast cancer. *Cir Esp* 2006; 79: 3-9
26. Поповска С, Иванов И. Аспекти на мамарната патология. ИЦ МУ–Плевен, 2012
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 (<math>\leq 2\text{ mm}</math>) 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. 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
35. Kunos C, et al. Breast conservation surgery achieving  $\geq 2\text{ mm}$  tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 2006; 12: 28-36
36. 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
37. 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
38. Zavagno G, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer* 2008; 112: 1923-1931
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. Cabioglu N, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1458-1471

44. Dillon MF, et al. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 333-339
45. Yildirim E. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 258-263
46. 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
47. Emmadi R and Wiley E. Evaluation of resection margins in breast conservation therapy: The pathology perspective – past, present, and future. *Inter J Surg Oncol* 2012; Article ID 180259, 9 pages
48. 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
49. 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
50. 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 May 13;340(19):1455-61
51. 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

Савелина Поповска, Светлана Христова

При вземане на решение за лечение на пациенти с инвазивен карцином на гърда (КГ) се използват три основни молекулярни биомаркера – HER2 и рецептори за естроген/прогестерон. На лабораторно ниво се изисква прецизно стандартизиране на методологията за тяхната диагностика, вкл. преаналитична обработка на биопсичния материал (фиксация, парафинова импрегнация), избор на оптимален метод за визуализация и отчитане на резултата.

**Човешки епидермален растежен фактор (HER2).** Представява трансмембранен рецептор (мол.т. 185 kD) с тирозин-киназна активност, кодиран от ген, локализиран на дългото рамо на хромозома 17 (17q1.12). Установява се в нормални епителни клетки от паренхим на гърда. Честотата на свръхекспресия е 15-25% сред всички хистологични типове. Най-честа причина е амплификация на *HER2*-гена, водеща до увеличаване на нивата съотв. на HER2 mRNA и HER2-рецепторите на клетъчната повърхност. Множество проучвания доказват, че амплификацията на *HER2*-гена корелира с експресия на мембранен онкопротеин до 15%. Последващи изследвания, свързани с някои несъответствия между диагностични резултати, установяват в 20-30% от случаите на позитивна имунохистохимия (ИХХ) за HER2 наличие на полизомия на 17 хромозома.<sup>1,2,7</sup> Свръхекспресия на HER2 при КГ е неблагоприятен прогностичен фактор, свързан с агресивен туморен растеж, и има доказано предиктивно значение при избор на химио-/ендокринна терапия и определяне на пациенти за таргетно лечение с *trastuzumab*.<sup>3,4</sup> Това изисква задължително определяне на HER2-статус при всички първични карциноми и препоръчително ретестване при рецидив или метастатична болест.<sup>5,6</sup>

**Методи за HER2-диагностика.** Според препоръките на ASCO/CAP от 2013 г. изследване на HER2-статус се извършва при всички инвазивни тумори (в ранен или рецидивирал стадий). При случаи на метастатична болест се препоръчва повторно тестване на HER2 на материал от метастаза, ако такъв е наличен.<sup>45</sup> Времето на фиксация на материалите според същите препоръки е в границите на 6-72 часа.<sup>45</sup> Най-често използвани техники за изследване на HER2-статуса са ИХХ (за определяне на експресия на мембранни рецептори) и флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) (за верифициране на амплификация на *HER2*-ген). С доказана диагностична стойност все по-широко приложение намират хромогенна *in situ* хибридизация (CISH) и сребърна *in situ* хибридизация (SISH). Предимствата на CISH/SISH са свързани с трайност на оцветителната реакция, възможен контрол и сравнителен анализ.<sup>1, 5, 8, 9</sup> При най-често прилаган метод на ИХХ експресия на мембранния рецептор се оценява в четиристепенна скала: HER2: 0-1, HER2: 2+, HER2 3+ (виж Табл. 1).<sup>45</sup> Оценка 2+ задължително изисква допълнително изследване чрез *in situ* хибридизационен метод или допълнително изследване на друго парафиново блокче от същия тумор с ИХХ/ISH<sup>45</sup> (виж Фиг. 1). Методите FISH/CISH/SISH са с по-висока специфичност; сравненни с ИХХ, при тях реакцията и оценката на HER2-статуса не са в толкова изразена зависимост от фиксация и вид на преаналитичната обработка на биопсиите. Микроскопската оценка върху тъканни срезове при FISH/SISH се базира на количествена оценка на съотношение на сигнали за *HER2*-генни копия спрямо центромера на 17 хромозома и среден брой генни копия за *HER2*-гена.

Според последните препоръки на ASCO/CAP, 2013<sup>45</sup>, статусът на туморите, определен с методи на *in situ* хибридизация, се интерпретира като позитивен, двусмислен, негативен и неопределен/неинтерпретируем. За позитивен статус посредством *in situ* хибридизационни методи се приемат: (i) случаи с брой на HER2 копията средно  $\geq 6.0$  сигнала

за клетка (при използване на едноцветна проба, маркираща само HER2 гена); (ii) случаи със съотношение HER2/CEP17  $\geq 2.0$  при среден брой на генни копия на HER2  $\geq 4.0$  сигнала за клетка (при използване на двойна проба – за HER2-гена и за CEP17); (iii) случаи със съотношение HER2/CEP17  $\geq 2.0$  при среден брой на генни копия на HER2  $< 4.0$  сигнала за клетка (при използване на двойна проба – за HER2-гена и за CEP17); (iv) случаи със съотношение HER2/CEP17  $< 2.0$  при среден брой на генни копия на HER2  $\geq 6.0$  сигнала за клетка (при използване на двойна проба – за HER2-гена и за CEP17). За двусмислен статус посредством *in situ* хибридизационни методи се приемат: (i) случаи с брой на HER2 копия средно  $\geq 4.0$  и  $< 6.0$  сигнала за клетка (при използване на едноцветна проба, маркираща само HER2-гена); (ii) случаи със съотношение HER2/CEP17  $< 2.0$  при среден брой на генни копия на HER2  $\geq 4.0$  и  $< 6.0$  сигнала за клетка (при използване на двойна проба – за HER2-гена и за CEP17). За негативен статус посредством *in situ* хибридизационни методи се приемат: (i) случаи с брой на HER2 копия средно  $< 4.0$  сигнала за клетка (при използване на едноцветна проба, маркираща само HER2-гена); (ii) случаи със съотношение HER2/CEP17  $< 2.0$  при среден брой на генни копия на HER2  $< 4.0$  сигнала за клетка (при използване на двойна проба – за HER2-гена и за CEP17). За неопределен/неинтерпретируем статус посредством *in situ* хибридизационни методи се приемат случаи, при които статусът за HER2 не може да бъде категоризиран като позитивен, двусмислен или негативен; в тази категория попадат материали, при които е установено: (i) неправилна тъканна обработка; (ii) наличие на феномен на „смачване“ и артефакти по ръбовете на материала, затрудняващи интерпретацията; (iii) проблеми, свързани с аналитичните тестове; при подобни случаи е наложително тестване на друга тъканна проба (друго блокче). Дискутират се причини за дефиниране на резултата като неопределен.<sup>1,5,8</sup> Lal P, et al. в сравнителен анализ върху 2 279 инвазивни карцино-

ми установяват общо съвпадение между IXX и FISH в 87%; резултатът от оценката по двата метода е с най-висока корелация в IXX група 1+ и 3+ (97%). Обаче има данни, че над 50% от IXX-позитивност за HER2 3+ най-вероятно не се дължи на амплификацията на гена. Множество сравнителни студии определят група от IXX “фалшиво” позитивен (3+) резултат при паралелна негативна FISH/CISH с честота – 3-22%. Основни причини за разнопосочни диагностични резултати могат да се дължат на вида на тъканна фиксация и лабораторни процедури, интра tumorна хетерогенност или полизомия на 17 хромозома.<sup>9-12</sup>

**Естроген (ER)/прогестерон (PgR)-рецепторен туморен статус.** Естрогеновият рецептор алфа (ER $\alpha$ ) е ядрен транскрипционен фактор, активиращ растеж и пролиферация на нормален епител и позитивни туморни клетки. Връзката ER/PgR е двустранна: експресията на PgR е под контрол на ER, а наличие на PgR е белег за функционална активност на ER. Вариантите ER+/PgR+, ER+/PgR- и ER-/PgR- са клинично, биологично и фенотипно различни субтипове на КГ.<sup>13,15</sup> Индивидуалният стероиден рецепторен статус на тумора е с водещо предиктивно значение при избор на ендокринна терапия. Най-често срещан фенотип (~70%) е ER+/PgR+ и е асоцииран и с най-добър шанс за терапевтичен отговор.<sup>14</sup> Имунохистохимично изследване на ER $\alpha$ /PgR върху микротомни парафини срезове изисква максимален туморен обем при задължително налични нормални епителни структури, имащи значение на вътрешна контрола. Препоръчителният оптимален алгоритъм включва: (1) позитивна реакция в туморни ядра в над 1% от инвазивния туморен компонент; (2) негативност се отчита при имунореактивност под 1%, но само при налична позитивност във вътрешната контрола; (3) не се оценяват тъканни срезове при липса на паралелна IXX-реакция в тумор и вътрешна контрола.<sup>15,18</sup> Окончателната IXX-оценка се базира на преобладаващата степен на интензивност на ядрена реакция (1+, 2+, 3+) в

процент клетки от инвазивния компонент, тъй като по правило се установява хетерогеност в туморната популация (виж Табл. 2, 3). В около 8-21% от карциномите експресията е огнищна и се препоръчва изследване на повече от един биопсичен блок.<sup>16, 17</sup>

**Пролиферативен статус (Ki-67).** Ядреният Ki-67-антиген е ДНК-свързан нехистонен протеин, откриващ се през всички фази на клетъчния цикъл, с изключение на фаза G<sub>0</sub>; той е с доказани регулаторни функции по отношение на клетъчната пролиферация.<sup>19, 20, 25</sup> Максимални нива на експресия антигенът достига по време на митоза.<sup>26, 27</sup> В зависимост от броя на Ki-67-позитивни клетки се определя количествено Ki-67-пролиферативен индекс (Ki-67-ПИ). Процентът на оцветени ядра се използва за измерване на пролиферация и като прогностичен фактор за различни тумори в много проучвания.<sup>28, 29</sup> Ki-67 е независим фактор с предиктивно и прогностично значение при пациенти с КГ.<sup>30, 31</sup> Високи стойности на Ki-67 (> 10% или 20%) имат неблагоприятно прогностично значение за общата преживяемост. Повечето проучвания намират обратна корелация между високи нива на експресия на Ki-67 и експресия на ER и PgR.<sup>32-34</sup> Връзката между HER2/неу-статус и Ki-67 е противоречива, с преобладаващи данни за позитивна корелация.<sup>35-37</sup>

За количествено имунохистохимично определяне на Ki-67 съществуват различни гранични стойности, като най-честа граница, позволяваща дихотомно разделяне, е 10% или 20%, т.е. за ниска пролиферативна активност се приема под 10% или 20%.<sup>38</sup> Според консенсусния панел от St. Gallen, 2013, за гранична стойност се приема 15%, т.е. пролиферативна активност 14% и по-малко се определя като слаба.<sup>39</sup> Ki-67 е стратегически маркер за разграничаване на подтип *луминален А* от *луминален В*. Освен това, Ki-67 е независим предиктивен фактор при пациенти с предстояща неoadювантна химиотерапия: високите нива на експресия предсказват добър отговор. Ki-67 е и значим фармакодинамичен маркер за

ефикасност на проведено краткосрочно предоперативно ендокринно лечение. Ролята му като предиктивен маркер за отговор към неoadювантна ендокринна и химиотерапия е доказана в проучвания, в които се установява, че намаляването на нивото на експресия корелира с благоприятен клиничен изход; високи нива на пролиферация след лечение са доказан неблагоприятен фактор.<sup>40-43</sup> Освен прогностично значение, определянето на промяна в нивата на експресия на Ki-67 след проведено ендокринно лечение може да се използва и за предсказване на периода без рецидив.<sup>43</sup> Тези проучвания показват, че молекулярният профил на един тумор е по-показателен, ако се изследва след лечение. Независимо от краткия терапевтичен период, в първичния тумор настъпват посттранслационални промени, които променят редица биомаркери и експресия на много гени; поради тези причини се препоръчва ретестване на биомаркери след проведена терапия.

Интерпретация на ИХХ за Ki-67 следва да се извършва съгласно препоръките на Работната група за карцином на гърда.<sup>44</sup> Изискванията за фиксиране на материалите и преаналитичната фаза са идентични на тези за стероидни хормони и HER-2. През аналитичната фаза за цялостни срези се селектират най-малко три полета на голямо увеличение (× 40 обектив) с минимум 500 и оптимум 1000 клетки. При намиране на “горещи” зони (hot spot) те влизат в общия сбор за изчисляване на Ki-67-пролиферативен индекс.

**Биологични (вътрешни молекулярни) подтипове.** Клиникопатологичните критерии за дефиниране на биологични подтипове са в процес на проучване. Настоящите стандарти изискват паралелно ИХХ-изследване на ERα/PgR, HER2 и Ki-67, като маркери за определяне на подтипове на КГ, свързани с избор на терапевтичен подход. Използвайки ИХХ сурогатен метод, субтиповете могат да бъдат приблизително определени и карциномите се класифицират като *луминални*, *HER2-позитивни* и *базалoidни*, т.е.

с базалноклетъчен фенотип (виж Табл. 4). 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>46</sup> Базалоидните карциноми се определят на базата на експресията на т.нар. „базални“ цитокератини (СК): високомолекулен СК, СК5, СК5/6, СК14 и СК17; те по-често се доказват при тройнонегативни карциноми.<sup>21-23</sup> Рутинното ИХХ-изследване на тези СК е в процес на проучване за определяне на значението им в терапевтичния подход.<sup>21</sup>

<b>А</b>	При инвазивен карцином на гърда се препоръчва задължително патологично изследване на стероидни хормонални рецептори (ER $\alpha$ /PgR) и HER2.
<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За определяне на параметрите на хормонални 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>■ За позитивен HER2-статус се приема имунохистохимична реакция 3+ или позитивна <i>in situ</i> хибридизационна находка, при липса на разминаване с хистопатологичната характеристика на тумора.</li> <li>■ При неясен/двусмислен резултат се препоръчва използване на друг метод за определяне на HER2-статус или друго блокче от тумора.</li> <li>■ При инвазивен карцином на гърда с имунохистохимична оценка за HER2 2+ и 3+ 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 без разминаване с хистопатологичната характеристика на тумора.</li> <li>■ Случаи, при които не може да се постигне резултат, годен за интерпретация, се приемат за неинтерпретируеми; посочва се причината и се препоръчва изследване на друго парафиново блокче от тумора.</li> <li>■ Като критерий за позитивен резултат при ER и PgR се препоръчва ядрено оцветяване в инвазивната туморна съставка <math>\geq 1\%</math>, независимо от интензивност на реакцията (ниска, средна или висока).</li> </ul>

**В**

- При инвазивен карцином на гърда се препоръчва определяне на пролиферативна активност чрез Ki-67 (MIB1) с препоръчителна гранична стойност над/под 14% позитивни туморни ядра.
- Ki-67 се препоръчва като фармакодинамичен маркер за ефикасност на проведена краткосрочна предоперативна ендокринна терапия.
- Ki-67 и PgR се препоръчват като стратегически маркери за разграничаване на *луминален А* от *луминален В* подтипове карцином на гърда.
- За фиксиране, извършване на качествено имунохистохимично определяне на пролиферативен маркер и интерпретация на Ki-67 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 тройнонегативен карцином*).

**С**

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



- *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° С.*
- *Обемът на тъканните късчета не трябва да е под 2 ст<sup>3</sup>; трябва да се включват налични перитуморни нормални структури, които имат роля на вътрешна контрола; при по-малки по обем туморни формации се препоръчва изследване върху повече от едно парафиново блокче.*
- *Не се препоръчва тестване върху предварително замразявани тъканни срезове (гефрир).*
- *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.*


	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При дуктален карцином <i>in situ</i> не се изследва HER2-експресия.</li> <li>■ 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.</li> <li>■ Ако &lt; 10 % от туморните клетки показват имунохистохимична реакция за HER2 (3+), се препоръчва изследване на допълнителни блокчета от същия тумор.</li> <li>■ При микроинвазивни карциноми с изчерпване на материала от инвазивната компонента се препоръчва изследване на ERα/PgR и HER2 в <i>in situ</i> компонентата, като заместител на инвазивната (с прогностична и предиктивна цел).</li> <li>■ HER2-статус на костна метастаза след декалцинация на материала се определя само с метод на <i>in situ</i> хибридизация.</li> </ul>
---	--

Таблица 1. Схема за имунохистохимична оценка на HER2-статус.

Оцветителна реакция – отчита се само в инвазивната част на тумора	Оценка на имунохистохимична реакция
Няма реакция или се установява слабо, непълно мембранно оцветяване в ≤ 10% от туморните клетки	0 (негативна)
Непълно, слабо мембранно оцветяване в > 10% от туморните клетки	1+ (негативна)
Слабо/умерено и непълно циркумференциално мембранно оцветяване в > 10% от туморните клетки или пълно мембранно циркумференциално със силна по интензитет оцветителна реакция в граници на ≤ 10% от туморните клетки	2+ (неясна имунохистохимична реакция, ИХХ). Изследва се същото парафиново блокче с метод на <i>in situ</i> хибридизация (ISH) или се изследва друго блокче от същия тумор с метод на ИХХ и/или ISH.
Силно по интензитет циркумференциално оцветяване на цялата мембрана в > 10% от туморните клетки	3+ (позитивна)

\* Оценката е валидна при използване на стандартни визуализиращи системи и антители със CE марка (Европейско съответствие), тествани и определени за *in vitro* диагностика



Фигура 1. Алгоритъм за доказване на експресия на HER2-онкопротеин и амплификация на HER2-ген.<sup>5</sup>

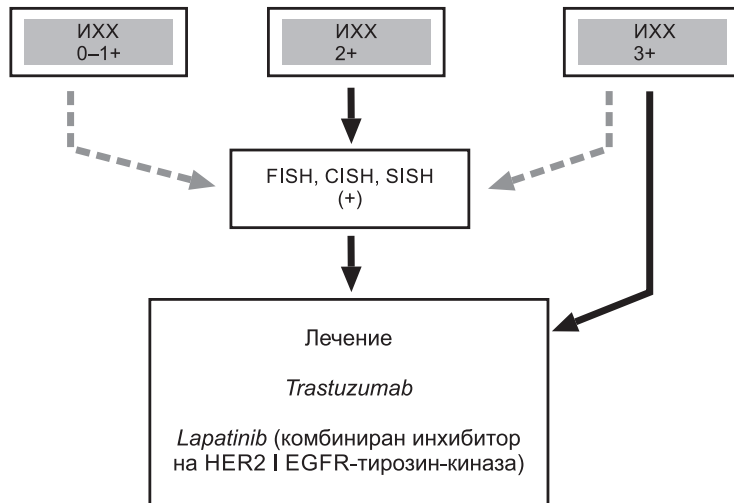


Таблица 4. Биологични (вътрешни молекулярни) подтипове на инвазивен карцином, определени със сурогатна имунохистохимична дефиниция (St Gallen International Expert Consensus 2013).<sup>46</sup>

Фенотип	Клиникопатологична дефиниция
Подобен на луминален А	ER+, PgR ≥ 20%, HER2-негативен, нисък Ki-67 (< 14%)
Подобен на луминален В1, HER2-негативен	ER+, PgR < 20%, HER2-негативен, висок Ki-67 (≥ 14%)
Подобен на луминален В2, HER2-позитивен	ER+ и/или PgR+, всеки % 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
Тройнонегативен карцином с фенотип на базални/миоепителни клетки	Негативен за ER и PgR, HER2-негативен

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allred DC. Issue et updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod Pathol* 2010; 23, Suppl 2: 552-559
2. Epstein M, Ma Y, Press MF. ERBB2 testing assessment of status targeted therapies. In: Diseases of the breast. 4<sup>th</sup> ed., WKL WSW-Philadelphia, pp. 431-442
3. Paik S, Park C. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 332-335
4. Ross JS, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics*, 2004; 3: 379-398
5. Dowsett M, et al. Standardization of HER2 testing: results of an international proficiency-testing ring study. *Modern Pathology* 2007; 20: 584-591
6. Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131 (1): 18-43
7. Shah SS, et al. Effect of high copy number of HER2 associated with polysomy 17 on HER2 protein expression in invasive breast carcinoma. *Diagnostic Molecular Pathology* 2009; 18 (1): 30-33
8. Allred C, et al. Molecular testing for ER, Pgr and Her 2 in WHO Classification of Tumours of the Breast, IARC Press, WHO Classification of Tumours, 2012, pp. 22-23
9. Shah S, Chen B. Testing for HER2 in breast cancer: A continuing evolution. *Pathol Res Intern* 2011; doi:10.4061/2011/903202
10. Lal P, et al. HER-2 testing in breast cancer using immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization: a single institution experience of 2,279 cases and comparison of dualcolor and single-color scoring. *Am J Clin Pathol* 2004; 121 (5): 631-636
11. Lal P, et al. Impact of polysomy 17 on Her-2/neu immunohistochemistry in carcinomas without Her-2/neu gene amplification. *J Mol Diagn* 2003; 5 (3):155-159
12. Krishnamurti U, et al. Poor prognostic significance of unamplified chromosome 17 polysomy in invasive breast carcinoma, *Modern Pathology* 2009; 22 (8): 1044-1048
13. Willmore C, et al. Correlation of HER2 gene amplification with immunohistochemistry in breast cancer as determined by a novel monoplex polymerase chain reaction assay. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13 (4): 333-341
14. Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids* 2003; 68 (10-13): 789-94
15. 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 (9472): 1687-717
16. Nelson R. New Guideline to Improve Hormone-Receptor Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134 (6): E1-E16
17. Allred DC, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-68
18. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod Pathol* 2010; Suppl 2: S52-59
19. Hammond ME, 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 Oncol Pract* 2010; 6 (4): 195-197
20. Trihia H, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma. Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors – A surrogate marker? *Cancer* 2003; 97: 1321-1331
21. 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

22. 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
23. 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
24. Viale G, Bottiglieri L. Pathological definition of triple negative breast cancer. ESMO, 2009, Abs. 44
25. Gerdes J, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20
26. Kill IR. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. Evidence for a fibrillar-deficient region of the dense fibrillar component. *J Cell Sci* 1996; 109 (6): 1253-1263
27. Starborg M, et al. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996; 109 (1): 143-53
28. Urruticoechea A, et al. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 :7121-7220
29. de Azambuja E, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-1513
30. Viale G, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 207-212
31. Rudolph P, et al. Correlation between p53, c-erbB-2, and topoisomerase II alpha expression, DNA ploidy, hormonal receptor status and proliferation in 356 node-negative breast carcinomas: prognostic implications. *J Pathol* 1999; 187: 207-216
32. Spyrtos F, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer* 2002; 94: 2151
33. Brown RW, et al. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 585-592
34. Liu S, Edgerton SM, Moore 2nd DH, Thor AD. Measures of cell turnover (proliferation and apoptosis) and their association with survival in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1716-1723
35. Trihia H, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors – a surrogate marker? *Cancer* 2003; 97: 1321-1331
36. Bottini A, et al. Relationship between tumour shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1106-1112
37. Nicholson RI, et al. Relationship between EGF-R, c-erbB-2 protein expression and Ki67 immunostaining in breast cancer and hormone sensitivity. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1018-1023
38. Nielsen TO, et al. International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (22): 1656-64. Epub 2011 Sep 29)
39. 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 (8): 1736-4177
40. Chieng DC, et al. Assessment of biomarker expression in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Breast J* 2007; 13: 534-535
41. Keam B, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 203
42. Smith IE, 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: 5108-5116

43. 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
44. Dowsett M, et al. International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. 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
45. Wolff A, 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; as 0.1200/JCO.2013.50.9984
46. 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

### 2.3. ГЕНЕТИЧНИ И МОЛЕКУЛЯРНОПАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Драга Тончева, Милка Георгиева*

Карциномът на гърда (КГ) е хетерогенна болест и фенотипното му разнообразие се дължи на отделни генетични, епигенетични и транскриптомни промени.<sup>1</sup>

**Интегриран молекулярен анализ на карцином на гърда.** Молекулярният профил определя нива на генна експресия, вариации в брой копия, абнормно ДНК-метилиране, микроРНК-експресия и протеинова експресия. Първите платформи за анализ на голям брой (хиляди) гени, едновременно или с висока възпроизводимост, измерват мРНК-експресия и вариации на брой копия (CNV). След определяне на схемата на генна експресия на даден тумор данните се сравняват с тези от експресионните профили на тумори с известен клиничен изход чрез определен алгоритъм, чрез който туморът се класифицира в група със сходни схеми на генна експресия. Така чрез молекулярно профилиране е създадена нова молекулярна класификация, състояща се от четири основни субтипа КГ: *луминален А*, *луминален В*, *HER2-позитивен* и *базалоиден*.<sup>2,3</sup> Тази молекулярна класификация вече се използва заедно с класическите прогностични фактори за диагноза, прогноза и като предиктор на отговор към терапия и клиничен изход. Впоследствие са създадени нови платформи с висока възпроизводимост за секвениране на екзони и на целия геном, които анализират абнормни епигенетични промени, като ДНК-метилиране, микроРНК-експресия, както и платформи за протеинова експресия. Данните от тези анализи дават възможности за много по-пълно характеризиране на молекулярната архитектура на КГ. В *Nature* (2012) е публикуван най-подробният досега молекулярен портрет на КГ; изследването е на The Cancer

Genome Atlas (TCGA) и обхваща над 500 първични тумора, представящи четирите основни класа: *луминален А*, *луминален В*, *HER2-позитивен* и *базалоиден*. Чрез използване на серия от платформи с висока възпроизводимост са характеризирани различни аспекти на тези тумори на молекулярно ниво: (i) соматични мутации и наследствени варианти (екзонно секвениране); (ii) брой копия (SNP, CGH-арейс); (iii) ДНК-метилиране; (iv) микроРНК-експресия (секвениране); (v) генна експресия (мРНК арейс); (vi) протеинова експресия (протеинови арейс). След цялостен анализ на данни от всички тези платформи резултатите показват силно хетерогенна природа на КГ. Само три гена (TP53, PIK3CA и GATA3) мутират в около 10% от всички тумори. Групирането им чрез генна експресия на различни подтипове разкрива голям брой специфични събития. Нови мутиращи гени, два нови подтипа на протеинова експресия и една нова връзка с овариален карцином са част от получените резултати.

**Първични КГ.** Луминалните А тумори са най-често разпространени (44%), следвани от луминални В (24%). И двата типа са ER-позитивни, като луминален А е с най-добра прогноза. Трети тип са HER2-експресиращите тумори и тяхната прогноза се подобри със създаването на таргетните терапии срещу HER2. Базалоидните тумори са 19%, като се припокриват с т.нар. тройнонегативен КГ (ER-, PR-, HER2-) Около 2% се пада на редките нормално-подобни тумори, които не са изследвани обширно поради малък брой проби.

**Соматични мутации.** Най-често мутирал ген е TP53 (37%), веднага следван от PIK3CA (36%). Взаимно изключващи се мутации в MAP3K1, MAP2K4 и GATA3 са преобладаващи при *луминален А* и *луминален В* подтипове, но почти липсват при другите. За разлика от тях, TP53-мутациите често се наблюдават при HER2-позитивни (72%) и базалоидни

(80%) тумори. Мутации в Е-кадхерин (CDH1) са чести сред подтипите, но корелират почти съвършено с лобуларните тумори. Мутационната честота в кодиращите райони отразява агресивността на подтиповете КГ: по-ниска е в *луминален А* (0.84 мут/Мbp), отколкото в *луминален В* (1.36 мут/Мbp), по-висока е в *базалоиден* (1.68/Мbp) и най-висока е в *HER2-позитивен* (2.05 мут/Мbp). Броят и размерът на промените в броя копия (CNV) също следва тази тенденция. Анализ с пакета Mutation Significance in Cancer (MuSIC) идентифицира 35 достоверно мутирали гени (SMG); сред тях са всички гени, известни преди това в КГ (PIK3CA, PTEN, AKT1, GATA3, CDH1, Rb1, MLL3, MAP3K1 и CDKN1B), както и голям брой нови, например TBX, CTCF и FOXA1, RUNX1 и CBFB, PIK3R1, SF3B1-сплайсинг фактор, протеин-тирозинови фосфатази PTPN22 и PTPRD.

Един MEMO-анализ идентифицира група от модули, които ясно очертават различни активиращи събития при RTK-PI3K сигналния път. Статистически значима схема на изключване между PIK3R1, PIK3CA, PTEN и AKT1 ( $p = 0.025$ ) отразява добре известното активиране на PI3K при КГ, т.е. при различните типове това активиране става с различни мутации в различни гени.

**Луминални ER+ подтипове (А и В).** Те са най-хетерогенни по отношение на генна експресия, мутационен статус, промени в брой копия и клиничен изход. Едно от най-доминиращите свойства е висока мРНК-експресия на луминална сигнатура (ESR1, GATA3, FOXA1, XBP и MYB). Най-често мутирали гени са GATA3 и FOXA1. Наличието на хиперактивиран FOXA1-ER-комплекс е критична централна характеристика, която разграничава луминални от базалоидни подтипове. Често срещано онкогенно събитие е амплификация и висока експресия на циклин D1, характерно за луминални тумори и по-специфично – за *луминален В* тумор. При *луминален А* тумор най-чести достоверно

мутирали гени (SMGs) са PIK3CA (45%), следвани от MAP3K1, GATA3, TP53, CDH1 и MAP2K4. Тези тумори, които имат най-добра прогноза, най-вероятно запазват активността на основните тумор-супресори TP53 и RB1. При *луминален В* тумор с най-голяма мутационна честота са TP53 и PIK3CA (29%)

**HER2-позитивни подтипове.** Тези HER2E/HER2 мРНК-подтипове частично се дефинират с известната ДНК-амплификация на HER2 (80%), заедно с хибридна схема за висока мутационна честота на TP53 (72%) и PIK3CA (39%), плюс свръхекспресия на множество гени, свързани с HER2-ампликона (други гени, разположени в същия район на 17 хромозома). Не всички клинични HER2-позитивни тумори попадат в HER2E/HER2 мРНК-подтипа и не всички тумори от HER2E мРНК-подтипа са клинични HER2-позитивни. Когато двата подтипа HER2-позитивни протеин и HER2E мРНК се припокриват, се наблюдава силен сигнал от EGFR, pEGFR, HER2 и pHER2. Все пак, само около 50% от клиничните HER2-позитивни тумори попадат в тази HER2E- мРНК-подтип/HER2-протеинова група; останалите клинични HER2-позитивни тумори се наблюдават главно при луминалните мРНК-подтипове. За да се установят разликите между тези две групи са направени профили на генна и протеинова експресия и са сравнени; данните показват, че сигнатурите HER2E мРНК-подтип, гените от HER2-ампликона и EGFR/pEGFR/HER2/pHER2 определят две различни групи/подтипове на HER2-позитивни клинични тумори. Тези сигнатури притежават потенциал за предиктивни биомаркери за отговор към анти-HER2 таргетни терапии.

**Базалоидни подтипове.** Често се отнасят към тройнонегативни КГ (ТНКГ), защото повечето базалоидни тумори са типично негативни по отношение на ER, PgR и HER2 (ER-, PR-, HER2-). Около 75% от ТНКГ са базалоидни, а останалите 25% са включени във всички други субтипове. Имат висока честота на TP53-мутация (80%), която, ком-

бинирана с активиран TP53 сигнален път, показва, че в повечето базалоидни тумори има загуба на TP53-функция. Загубата на функциите на тумор-супресорите RB и BRCA1 също е характерен белег на базалоидния субтип. Други характеристики са експресия на сигнатура цитокератини 5, 6 и 17 и висока експресия на пролиферативни гени.

**Базалоидно-овариална връзка.** В резултат на MEMo-анализ на базалиодни тумори се получава модул, който включва ATM-мутации, BRCA1- и BRCA2-инактивация, загуба на RB1 и амплификация на циклин E1. Същият модул е идентифициран и за овариални тумори. Мутационният спектър на базалоидния КГ (ТНKG) напомня за спектъра при овариални тумори, при които само мутационната честота на TP53 е над 10%. Общите характеристики между базалоидни и овариални тумори включват много голяма геномна нестабилност, сходства при сравняване на промени в брой копия, BRCA1-инактивация, RB1-загуба и амплификация на циклин E1, висока експресия на AKT3, амплификация и висока експресия на MYC и висока честота на TP53-мутации. Налице е висока корелация на РНК-експресионни профили между базалоидни и овариални тумори. Базалоидните тумори са по-сходни с овариални тумори, отколкото с други подтипове на КГ. Това води и до възможност терапиите за овариален карцином да са от полза и за пациенти с базалоиден КГ и обратно.<sup>4</sup> След анализи на селектирани групи гени са установени голям брой варианти за наследствени предразположения; идентифицират се вредни варианти, представени от девет различни гена: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, NBN, PTEN, RAD51C и TP53. Тези данни подкрепят хипотезата, че около 10% от спорадичните КГ имат голям принос в унаследяването.<sup>4</sup>

Интегрираният молекулярен анализ на КГ дава възможност за създаването на каталог на възможни геномни механизми и маркери за основните подтипове. Новите резулта-

ти доказват как различните генетични и епигенетични промени фенотипно оформят четири основни, вътрешни класа КГ и са съвместими с моделите на клонална експанзия и *in vivo* клетъчна селекция, използвани за обяснение на фенотипното разнообразие при дефинираните подтипове.

**Циркулиращи туморни клетки.** Хематогенната дисеминация на туморни клетки е решаващ етап от туморната прогресия. Създадени са много методи за откриване на циркулиращи туморни клетки (ЦТК) от първични тумори и метастази. Проведени са над 200 клинични проучвания, включващи брой на ЦТК като биомаркер при пациенти с различни солидни тумори. При КГ са извършени най-много изследвания. Циркулиращите туморни клетки се изолират от периферна кръв, което е неинвазивен метод и служи за мониторинг на метастатичната прогресия в реално време.<sup>5</sup> Системата за детекция на ЦТК CellSearch е одобрена от FDA за мониторинг при метастатичен КГ; тестът се базира на имуномагнитна система за изолиране на епителни клетки от периферна кръв и дава абсолютен брой ЦТК от 7.5 mL кръвна проба. Наличието на повече от 5 ЦТК в 7.5 mL кръв корелира със скъсени обща преживяемост и преживяемост без прогресия (съотв. 10 срещу повече от 18 месеца и 2.7 срещу 7 месеца). Рандомизирано клинично проучване SWOG S0500 се очаква да определи дали повишени нива на ЦТК след начало на терапия ще докажат полза за пациенти с метастатичен КГ от смяна на терапевтичния режим. Докато приключи това проучване, клиничната валидност на определянето броя на ЦТК остава с ниво на доказателственост IB.<sup>6</sup>

**Мультигенни сигнатури.** Първата генерация мультигенни класификатори, базирани на молекулярно профилиране, *PAM 50*, *Oncotype DX* и *MammaPrint*, са най-близко до клиничната практика. Молекулярните подтипове на КГ могат да бъдат определени с мультигенна сигнатура *PAM 50*, включваща гени, свързани с основни онкогенни пътища. Мультигенната

сигнатура *MammaPrint* е одобрена от FDA за определяне на риск за метастазирание на КГ при пациенти в ранен стадий, независимо от ER-статус или проведено лечение<sup>7</sup>; изследва се експресия на 70 туморни гени и се определя туморната агресивност, за да се прецени лечебният протокол. *Oncotype DX* се предлага при жени с ранен КГ (стадий I-II), ER-позитивен, с негативен нодален статус или при дуктален карцином *in situ* (DCIS); измерва експресията на 21 гена<sup>8</sup>; изследването има прогностична и предиктивна стойност – определя вероятност за рецидив и предсказва ефект от химиотерапия; при изчислен риск до 18 ползата от химиотерапия е малка, при среден риск 18-31 вредата от терапия превишава риска за странични ефекти, а над 31 ползата е по-висока от риска за странични ефекти.


**Гени за предразположеност към КГ.** Наследяване на мутации в определени гени, предадени от майка или баща, повишават риска за КГ в потомството. Най-известни гени за предразположеност са *BRCA1* или *BRCA2*. Популационната честота на мутациите в *BRCA1/2*-гени е 1/800-1/1000. Герминативни мутации в тези гени са отговорни за 15-20% от фамилияния риск. При носителство на *BRCA1*-мутация доживотният риск за КГ е 65% (44-78%), за карцином на яйчник е 39% (18-54%), а при носителство на *BRCA2*-мутация е съответно 45% (31-56%) и 11% (2.4-19%).<sup>9</sup> Патологични мутации в двата гена най-често водят до скъсяване на генния продукт или до замяна на аминокиселина в критично място. Изолиране на ДНК от кръвна проба и изследване чрез секвениране 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 или молекулярно кариотипизиране. *Tamoxifen* не предпазва носителите на *BRCA*-мутация от развитие на КГ, но снижава риска за контралатерален карцином. Данни от фаза II клинични проучвания на PARP-инхибитори при пациенти с *BRCA*-позитивни карциноми са положителни, но са без окончателно заключение за най-добър терапевтичен режим.

Генетичната предразположеност, създадена от двата гена, може допълнително да бъде модифицирана от генетични варианти в целия геном на човека. Два международни консорциума (CIMBA 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>10-12</sup> Герминативни мутации в други високорискови гени са доказани при 20% от фамилията случаи с КГ – *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *STK11* и *TP53*.<sup>13</sup> Те се изследват чрез секвениране на панела от гени (Breastnext panel genes, AmbryGenetics). Нови 41 локуси за предразположеност са доказани с мета-анализ от консорциум BCAC – *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-DNAJCI*, *DNAJCI*, *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>14</sup> Предполага се, че броят на варианти за предразположеност към КГ в човешкия геном е над хиляда. *BRCA1*-мутации са основен предразполагащ фактор към туморогенеза.

Делът на ER-негативни тумори са 20-30% от КГ. Развиват се по-често у млади жени и в Африканска популация. Те имат по-различна етиология и клинично поведение от туморите с ER-експресия. Международният консорциум COGS доказва с мета-анализ на три големи цялостни геномни изследвания четири генетични варианти, свързани с предразположеност към ER-негативни тумори: *1q32.1*, *MDM4 (rs4245739)* и *LGR6 (rs6678914)*, *2p24.1 (rs12710696)* и *16q12.2 KIAA1752-FTO (rs11075995)*.<sup>15</sup>



<b>A</b>	При здрави лица или болни с карцином на гърда, отговарящи на клинично-генеалогични критерии за фамилна предразположеност, се препоръчва генетично изследване чрез секвениране на <i>BRCA1/2</i> -гени.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При липса на патологични герминативни мутации в <i>BRCA1/2</i>-гени се препоръчва изследване на 14 високорискови гени за предразположеност – <i>ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MUTYH, NBN, PALB2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11, TP53</i>.</li> <li>■ Мултигенен тест <i>Oncotype DX</i> се препоръчва за оценка на риск от рецидив и за предсказване на отговор към адювантна химиотерапия при пациенти с ранен карцином на гърда (стадий I-II), позитивен хормон-рецепторен статус, негативен нодален статус или за ендокринна терапия при дуктален карцином <i>in situ</i>.</li> <li>■ За мониторинг на терапевтичен отговор при метастатичен карцином на гърда се препоръчва въвеждане на анализ на циркулиращи туморни клетки чрез система <i>CellSearch</i>.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За избор на терапевтично поведение при ранен карцином на гърда (стадий I-II) се препоръчва мултигенен тест <i>MammaPrint</i>, независимо от хормон-рецепторен статус или проведено лечение.</li> <li>■ За определяне на молекулярнобиологични подтипове при карцином на гърда се препоръчва вътрешен класификатор <i>PAM 50</i>.</li> </ul>
<b>D</b>	За определяне на молекулярнобиологични подтипове при карцином на гърда се препоръчва ДНК-анализ чрез екзонно секвениране с нова генерация секвенатори.

	<ul style="list-style-type: none"> <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. Curtis C, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486: 346-352
2. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical applications. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10874
3. Weigelt B, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 339-494
4. The Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012; 490: 61-70
5. Bednarz-Knoll N, et al. Clinical relevance and biology of circulating tumor cells. *Breast Cancer Research* 2011; 13: 228-239
6. NCCN Taskforce Report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *Journal NCCN* 2011; 9 (Suppl. 5): 1-38
7. Knauer M, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 655-661
8. Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-3734
9. Balmana 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
10. 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
11. Gaudet MM, et al. Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. *PLoS Genet* 2010; 6: e10011
12. Gaudet M, et al. Identification of a BRCA2-Specific Modifier Locus at 6p24 Related to Breast Cancer Risk. *PLOS Genetics* 2013; 9 (3): e1003173
13. Shanon K, et al. Hereditary cancer testing: Breast Next – Ambry Genetics. *The Can J* 2012; 18: 310-319
14. Michailidou K, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nature Genetics* 2013; 45 (4): 353-363
15. Garcia-Closas M, et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nature Genetics* 2013; 45 (4): 392-400



3

Стадиране

3



3

СТАДИРАНЕ

3.1. TNM-СТАДИРАНЕ

Надя Димитрова, Иван Гаврилов

Карциномът на гърда (КГ) се стадира по 7-а ревизия на TNM-класификацията на Американския съвместен комитет по рак (AJCC) и Международния съюз против рак (UICC) от 2010 г.<sup>1,2</sup> Съдържа три категории: Т – описва първичен тумор, N – регионални лимфни възли, M – далечни метастази. Туморите трябва да са хистологично доказани. В случаи на множествени първични симултанти тумори в едната гърда за стадиране се използва тумора с най-висока Т-категория. Симултанните билатерални злокачествени тумори на гърда се стадират поотделно. Необходимият минимум изследвания за определяне на категориите Т, N и M са физикален преглед и образно изследване.

Първичен тумор (сТ) – клинична 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	Карцином <i>in situ</i>

DCIS	Дуктален карцином <i>in situ</i>
LCIS	Лобуларен карцином <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Болест на Paget на гърдното зърно, която не е свързана с инвазивен карцином и/или карцином <i>in situ</i> (дуктален и/или лобуларен) в подлежащия паренхим на гърдата. Карциномите в паренхима на гърдата, свързани с болестта на Paget, се категоризират въз основа на размер и характеристики на паренхимния тумор, като се отбелязва и наличието на Paget.
T1	Тумор с максимален размер ≤ 20 mm
T1mi	Тумор (микроинвазия) с максимален размер ≤ 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 1 mm. Когато има множество огнища от микроинвазии, размерът само на най-голямото от тях се използва за определяне на Т-категорията (не се сумират). Броят на микроинвазиите се отбелязва така, както в случаи с множествени инвазивни карциноми.
T1a	Тумор с максимален размер > 1 mm, но ≤ 5 mm
T1b	Тумор с максимален размер > 5 mm, но ≤ 10 mm
T1c	Тумор >10 mm, но ≤ 20 mm в най-големия си размер

T2	Тумор с максимален размер > 20 mm, но ≤ 50 mm
T3	Тумор с максимален размер > 50 mm
T4	Тумор с всякакви размери, който се разпространява директно към гръдна стена и/или кожа (разязвявания или кожни възли) <sup>1</sup>
T4a	Разпространение към гръдна стена, с изключение на прикрепване/проникване само в пекторалния мускул <sup>1</sup>
T4b	Разязвяване и/или ипсилатерални 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>Инвазия само в дерма не е T4. Гръдната стена включва ребра, интеркостални мускули, *m. serratus anterior*, без пекторален мускул.

**Патологична класификация (pT)**

Патоанатомичната класификация изисква изследване на първичния тумор, заедно с макроскопски чисти резекционни ръбове. 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 T.

**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:

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

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

ниво III (горна аксиларна зона) – апикални лимфни възли и тези, разположени медиално от медиален ръб на *m. pectoralis minor* и под ключицата

■ Интрамамарни лимфни възли (разположени в паренхима на гърдата) се кодират като аксиларни лимфни възли от ниво I 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)

**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)*

Nx	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени (напр. в случаи, когато са предварително отстранени)
N0	Няма метастази в регионални лимфни възли
N1	Метастази в подвижни ипсилатерални аксиларни лимфни възли от ниво I, II
N2	Метастази в ипсилатерални аксиларни лимфни възли от ниво I, II, които са фиксирани или сраснали
	<i>или</i>
	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, открити при клиничен преглед или изследване (образно изследване, тънкоиглена аспирационна биопсия, ексцизионна биопсия, кор-биопсия, биопсия на сентинелен лимфен възел, с изключение на лимфосцинтиграфия), в отсъствие на клинични данни за метастази в аксиларни лимфни възли
N2a	Метастази в ипсилатерални аксиларни лимфни възли от ниво I, II, които са сраснали помежду си или фиксирани към други структури
N2b	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, открити само с клиничен преглед или изследване, в отсъствие на клинични данни за метастази в аксиларни лимфни възли от ниво I, II

N3	Метастази в ипсилатерални субклавикуларни и аксиларни лимфни възли от ниво III със или без ангажиране на аксиларни лимфни възли от ниво I, II
	<i>или</i>
	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, открити при клиничен преглед или изследване, с клинични данни за 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
N3a	Метастази в ипсилатерални субклавикуларни лимфни възли
Nb	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни и в аксиларни лимфни възли
N3c	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли

*Патологична класификация (pN)*

Патологичната класификация изисква резекция и изследване поне на долни аксиларни лимфни възли от ниво I. При тази резекция обикновено се отстраняват 6 или повече лимфни възела. Ако са отстранени по-малък брой лимфни възли, но в тях не са открити метастази, кодира се pN0.

<b>pNx</b>	Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени (например, предварително отстранени или непредадени за патологично изследване)
<b>pN0</b>	Няма метастази в регионални лимфни възли при хистологично изследване
Забележка: Изолирани туморни клетки (ITCs) са малки групи от клетки с размери $\leq 0.2$ mm или $< 200$ в един хистологичен срез. ITCs могат да се открият с рутинни хистологични методи или имунохистохимия. Лимфни възли, съдържащи само ITCs, се изключват от броя лимфни възли, засегнати от метастази (за целите на N-класификацията), но се включват в общия брой изследвани лимфни възли.	
<b>pN0(i-)</b>	Няма метастази в регионални лимфни възли при хистологично изследване, негативна имунохистохимия (ИХХ)
<b>pN0(i+)</b>	Малигненни клетки в регионални лимфни възли $\leq 0.2$ mm (открити с H&E или ИХХ, вкл. ITCs).
<b>pN0(mol-)</b>	Няма метастази в регионални лимфни възли при хистологично изследване, негативно молекулярно изследване (RT-PCR)
<b>pN0(mol+)</b>	Позитивно молекулярно изследване (RT-PCR), но без метастази в регионални лимфни възли при хистологично изследване или ИХХ
<b>pN1</b>	Микрометастази
	<i>или</i>
	Метастази в 1-3 аксиларни лимфни възли
	<i>и/или</i>
	Метастази във вътрешни мамарни възли с метастази, открити при сентинелна биопсия, без клинични данни за метастази <sup>2</sup>

<b>pN1mi</b>	Микрометастази ( $> 0.2$ mm и/или $> 200$ клетки, но никога не $e > 2.0$ mm)
<b>N1a</b>	Метастази в 1-3 аксиларни лимфни възли с поне една метастаза $> 2.0$ mm
<b>pN1b</b>	Метастази във вътрешни мамарни възли с микро- или макрометастази, открити при сентинелна биопсия, но без клинични данни за тях <sup>2</sup>
<b>pN1c</b>	Метастази в 1-3 аксиларни лимфни възли и във вътрешни мамарни възли с микро- или макрометастази, открити при сентинелна биопсия, но без клинични данни за тях <sup>2</sup>
<b>pN2</b>	Метастази в 4-9 аксиларни лимфни възли
	<i>или</i>
	Метастази в клинично доказани <sup>3</sup> вътрешни мамарни лимфни възли в отсъствие на метастази в аксиларни лимфни възли
<b>pN2a</b>	Метастази в 4-9 аксиларни лимфни възли (поне една от които $e > 2.0$ mm)
<b>pN2b</b>	Метастази в клинично доказани <sup>3</sup> вътрешни мамарни лимфни възли в отсъствие на метастази в аксиларни лимфни възли
<b>pN3</b>	Метастази в $\geq 10$ аксиларни лимфни възли
	<i>или</i>
	Метастази в субклавикуларни (ниво III аксиларни) лимфни възли
	<i>и</i>
	Метастази в клинично доказани <sup>3</sup> ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли, едновременно с един или повече позитивни лимфни възли от ниво I, II



pN3	или
	Метастази в > 3 аксиларни лимфни възли и във вътрешни мамарни лимфни възли с микро- или макрометастази, открити при сентинелна биопсия, но без клинични данни <sup>2</sup> за тях
pN3a	или
	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли
pN3b	или
	Метастази в > 3 аксиларни лимфни възли и във вътрешни мамарни лимфни възли с микро- или макрометастази, открити при сентинелна биопсия, но без клинични данни <sup>2</sup>
pN3c	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли

**Постлечебен N-статус (ypN)**

- Постлечебен (yp) N-статус се оценява както клиничен (предлечебен) N-статус. Символите SN се използват само когато е извършена сентинелна биопсия след лечение. Ако не са добавени символи, се приема, че оценката на статуса на лимфните възли е направена след аксиларна дисекция (AND)
- Символ x се използва (ypNx), ако не е извършено изследване на лимфни възли (yp) със сентинелна биопсия или аксиларна дисекция след проведено лечение
- N-категиите са същите като pN

*Съкращения: AND – аксиларна дисекция; H&E – оцветяване с хематоксилин и еозин; ITC – изолирани туморни клетки; RT-PCR – реалновремева реакция на полимеразните вериги*

<sup>1</sup>Класификацията се основава на аксиларна дисекция със или без биопсия на сентинелни лимфни възли. Класификацията, основана само на биопсия на сентинелни лимфни възли, без последваща аксиларна дисекция, се означава със SN – sentinel node; например, pN0 (SN)

<sup>2</sup>„Без клинични данни“ означава неоткрити чрез образно изследване (с изключение на лимфосцинтиграфия) и неоткрити при клиничен преглед

<sup>3</sup>„Клинично доказани“ означава открити с образно изследване (с изключение на лимфосцинтиграфия) или открити при клиничен преглед, с характеристики, съмнителни за злокачественост или патологоанатомично предположение за макрометастази, основано на тънкоиглена аспирационна биопсия с цитологично изследване

*Далечни метастази (M)*

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

*Постлечебна M-класификация (урM)*

Категорията *M* за пациенти с неoadювантна терапия се включва при определяне на клиничен стадий преди започване на неoadювантна терапия. Откриване на далечни метастази сред начало на лечение у пациенти, при които те не са наблюдавани преди това, се счита за прогресия на болестта. Ако пациентът е с доказани далечни метастази (*M1*) преди химиотерапия, *M*-категорията не се променя, остава *M1*, независимо от отговора на лечението.

Категориите *pMx* и *pM0* са невалидни. *M0* се определя само клинично. *Mx* отпада от класификацията.

*Групиране по стадий (анатомичен стадий/прогностични групи)*

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

ШВ	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ШС	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 IA 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 патологичен пълн отговор, не се определя стадий; например, урT0урN0сM0

## Промени в TNM7, в сравнение с TNM6<sup>5,6</sup>

- В категорията *pTis* се включват DCIS, LCIS и самостоятелна болест на *Paget* (невързана с подлежащ неинвазивен или инвазивен карцином). Ако болестта на *Paget* е съчетана с подлежащ карцином, стадирането е според характеристиките на карцинома. Атипична дуктална или лобуларна хиперплазия са в категория *pTis* само ако са съчетани с дуктален или лобуларен карцином *in situ*.
- Направена е препоръка за оценка на размер и на неинвазивни карциноми (DCIS и LCIS), въпреки че в момента това не променя тяхната T-категория, но може да повлияе решението за лечение, съобразявайки се с факта, че прецизно определяне на размера на LCIS може да е трудно.
- Приема се, че не е задължително туморите да са в различни квадранти, за да бъдат класифицирани като множествени симултани ипсилатерални карциноми, а е достатъчно да са ясно отграничени макроскопски един от друг, за да бъдат измерени с наличните клинични и патоанатомични техники.
- Микрометастази или групи от клетки в регионални лимфни възли се класифицират като pN0(i+)
- Стадий I се разделя на IA и IB. Стадий IB включва малки тумори (T1) единствено с микрометастази в регионални лимфни възли (N1mi).
- Категория Mx е премахната.
- Създадена е нова категория M0(i+), отнасяща се за наличие на дисеминирани туморни клетки, открити в костен мозък, циркулиращи туморни клетки или открити случайно в други тъкани (например в яйчници, отстранени профилактично) микрометастази, не по-големи от 0.2 mm. Тази категория не променя стадия.

## A

Стадирането по Седма ревизия на TNM-класификацията от 2010 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 Седма ревизия на TNM класификацията от 2010 г.

■ Препоръчително е стадирането по Седма ревизия да бъде включено като задължително изискване в клиничните пътеки за карцином на гърда на Националната здравноосигурителна каса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76
2. Breast tumors. In: Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. 7<sup>th</sup>. Ed. UICC, 2009, pp181-193
3. 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
4. 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
5. Sobin LH, Compton CC. TNM Seventh Edition: What's new, What's changed. *Cancer* 2010; 116 (22): 5336-5339
6. 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 е 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 фатална болест
- 0% – смърт

*Скала на ECOG/WHO/Zubrod*

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването 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)

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД

 MOPE 2013

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:

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. ОЦЕНКА С ПРОГНОСТИЧНИ ИНДЕКСИ И МУЛТИГЕННИ СИГНАТУРИ

*Милка Георгиева, Теофил Седлов*

**Прогностични индекси.** Идентифицирани са голям брой прогностични фактори и индекси, определящи, от една страна, очакваната обща преживяемост и време без болест, а от друга страна, подпомагащи вземане на най-правилно решение за вид, обем и последователност на прилаганото лечение при болни с карцином на гърда (КГ).

**Прогностичен индекс Van Nuys.** Прогностични фактори с доказано най-голямо значение за поява на рецидив при дуктален *in situ* карцином (DCIS) са използвани за създаване на Прогностичен индекс *Van Nuys* (VNPI) през 1995 г. от *M. Silverstein* от база-данни с 1 500 случая с DCIS, проследени повече от 7 години (Division of Surgical Oncology, Breast Center, Van Nuys, California 91405, USA).<sup>1</sup> Първият вариант (1996 г.) на VNPI се основава на три прогностични фактора, като всеки един от тях се оценява с една до три точки (Табл. 1).

Таблица 1. Прогностичен индекс *Van Nuys* (1996).

Точки	1	2	3
Туморен размер	≤ 1.5 cm	1.6-4 cm	≥ 4.1 cm
Граница (в mm)	≤ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Патология	Ядрена степен 1-2 без некрози	Ядрена степен 1-2 с некрози	Висока ядрена степен (3) ± некрози

През 2003 г. *American Journal of Surgery* публикува допълнен вариант на индекса (Age Adjusted VNPI), като се прибавя четвърти фактор – възраст на пациента (Табл. 2).<sup>2</sup>

Таблица 2. Прогностичен индекс *Van Nuys*, коригиран с възраст (2003).

Параметър	1 точка	2 точки	3 точки
Група по <i>Van Nuys</i>	1	2	3
Граници	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Размер на лезия	≤ 1.5 cm	1.6-4.0 cm	> 4.0 cm
Възраст	≥ 61	40-60	≤ 39

Всеки случай с DCIS получава персонална оценка, която варира между 4(3) и 12(9). Пациенти с най-малка вероятност за рецидив след консервативно лечение имат оценка 4(3); те включват по-възрастни жени с малък, високодиференциран и добре ексцизиран тумор. Пациенти с най-голяма вероятност за рецидив имат оценка 12(9); те са по-млади жени с тумори с голям размер, ниска диференциация и с недостатъчна ексцизия. Индексът VNPI показва, че няма статистически значима разлика във времето без рецидив при болни с органосъхраняваща операция за DCIS и оценка 4-6 със или без лъчелечение. За пациенти с оценка от 7-9 се установява полза от лъчелечение само в 12-15% от случаите, а с оценка 10-12 все още има полза от лъчелечение, но също и висок риск от рецидив, въпреки него (Табл. 3).



Таблица 3. Стратифициране на риск с прогностичен индекс Van Nuys.

Група 1	3 или 4 точки	3.8% 8-годишен локален рецидив	93% 8-годишна преживяемост без болест
Група 2	5-7 точки	11.1% 8-годишен локален рецидив	84% 8-годишна преживяемост без болест
Група 3	8-9 точки	26.5% 8-годишен локален рецидив	61% 8-годишна преживяемост без болест

Оценка, коригирана с възраст, със степени на рецидив.

	Точки	Локален рецидив	Преживяемост без рецидив: 5 години	Преживяемост без рецидив: 10 години
Група 1	4-6	1%	99%	97%
Група 2	7-9	20%	84%	73%
Група 3	10-12	50%	51%	34%

Препоръките при работа с VNPI са: (i) без допълнителна терапия при пациенти с ниска оценка; (ii) лъчелечение за пациенти с оценка 7-9; (iii) мастектомия при оценка 10-12. Въпреки че не е общоприет стандарт, за настоящия момент VNPI е най-добрият практически ориентир за вземане на решение при определяне обема на оперативна интервенция и следоперативна терапия при болни с DCIS.<sup>3-5</sup>

**Прогностичен индекс Nottingham (NPI).** Създаден е през 1982 г. за оптимизиране чрез доказани прогностични фактори при първично операбилен КГ. Чрез мултивариационен анализ са обособени три най-значими прогностични фактори: големина на тумор (S, в cm), брой на въввлечени лимфни възли (L) и диференциация на тумора (G, по модифицирана класификация на Bloom-Richardson).<sup>6,7</sup> Крайните резултати се получават, когато конкретните данни при всеки пациент се изчислят по формулата:  $NPI = (S \times 0,2) + L + G$ . Те се разпределят в четири възможни прогнозни групи:

NPI резултат	Прогноза	5-годишна преживяемост
2.0-2.4	отлична	93%
2.4-3.4	добра	85%
3.4-5.4	умерена	70%
> 5.4	лоша	50%

В продължение на повече от 30 години NPI е най-използваният прогностичен индекс при първично операбилен инвазивен КГ.<sup>8-10</sup>

**Имунохистохимичен прогностичен индекс (ИНПИ).** Създаден е от *I. Guerra* и е публикуван през 2003 г. В проспективно многофакторно проучване авторите разглеждат няколко прогностични фактора за оценка на прогноза при жени под 35-годишна възраст. Този индекс е опит за допълване и усъвършенстване на NPI, като се добавят четири нови имунохистохимични прогностични фактори: C-erbB-2, p53, ER и PgR. Първоначално даните се изчисляват по познатата формула на NPI ( $NPI = (S \times 0,2) + L + G$ ) и според резултата попадат в една от трите прогностични групи (група четвърта от оригиналния NPI е елиминирана). Възможният краен резултат на ИНПИ варира в диапазон от 0 до 4 точки, като по-високият индекс корелира с по-лоша прогноза: добра (0-1 точки), умерена (2 точки) и лоша прогноза (3-4 точки). Индексът ИНПИ се счита за много полезен при определяне на прогноза на болни под 35-годишна възраст с инвазивен КГ с големина до 2 cm, с относително умерена полза при тумори над 2 cm и не се прилага при тумори с големина над 5 cm.<sup>11-13</sup>

**Мултигенни сигнатури.** Молекулярното профилиране е нова концепция в клинично поведение, която се изразява в систематизиране на туморни или други тъкани в групи, базирани на множество промени на геномно и транскриптомно ниво. Новите тестове използват методи за измерване на генна експресия – микроарейс или количествен RT-PCR. Големият брой прогностични и предиктивни мултигенни класификатори на КГ значително повлияват клиничната онкологична практика и правят възможна индивидуализирана терапия на пациенти. Първата генерация мултигенни класификатори (*Oncotype DX* и *MammaPrint*) са най-близко до клиничната практика.

Втората генерация прогностични и предиктивни мултигенни тестове, включващи туморна микросреда или имунен отговор, трябва да бъдат валидирани и стандартизирани за клинична употреба.<sup>14, 15</sup> Изследването на генна експресия чрез микроарейс е използвано в началото за идентифициране на уникални подтипове КГ, които също имат и прогностична стойност. Например, пациенти с подтип *луминален А* имат по-добра прогноза от всички други типове, включително и *луминален В*, които също са естроген-рецептор (ER)-позитивни.<sup>16</sup> Съществуват няколко мултигенни теста, които клиницистите използват за оценка на молекулярен профил на ранен КГ, преди да препоръчат адювантна системна терапия: *Oncotype DX*, *MammaPrint* и *PAM50*.

***Oncotype DX* (21 gene recurrence score – RS, оценка на рецидив).** Състои се от 16 туморни и 5 референтни гена; дава оценка за риск от рецидив при пациенти с ER-позитивен, нодално (N)-негативен КГ и за полза от добавяне на химиотерапия към ендокринна терапия.<sup>17</sup> Осъществява се с количествен RT-PCR на РНК, изолирана от парафинови блокчета. Резултатът се изразява като изчислена оценка на риска (Recurrence Score, RS) и е с обхват от 0 до 100, разделяйки пациентите на три рисковни групи: (i) нисък риск (RS 0-18, риск за късен рецидив > 10%), (ii) среден риск (RS 19-31, риск за късен рецидив – 10-20%) и (iii) висок риск (RS > 31, риск за късен рецидив > 20%). Този тест може да бъде използван при новодиагностицирани пациенти от всички възрасти с ER-позитивен, стадий I или II КГ. Притежава и предиктивна стойност за ползи от ендокринна терапия (*tamoxifen* и/или ароматазни инхибитори) и от адювантна химиотерапия. Основните клинични проучвания за разработка и валидиране на *Oncotype DX* са (NSABP) B-14, (NSABP) B-20, TAILORx, SWOG 8814, RxPONDER и SWOG S1007. Около 51% от изследваните в NSABP B-20 показват нисък RS. Пациенти с висок RS, дължащ се на подтип *луминален В*, имат по-ниска ER-експресия, по-висока експресия на пролифе-

ративни гени и висока вероятност за полза от адювантна химиотерапия.<sup>18</sup> Пациенти с нисък RS не показват подобрене от химиотерапия. Потенциалната ѝ полза при среден риск не е добре дефинирана и се оценява в проучване TAILORx. Въз основа на резултати от проспективни валидиращи проучвания (NSABP B-20) *Oncotype DX* е включен в препоръките на NCCN, ASCO и St. Gallen 2013 за лечение на КГ в ранен стадий с ER-позитивни, N-негативни тумори. Използването на 21-генната оценка е по-добре изследвана при N-негативни пациенти, отколкото при позитивни лимфни възли. Анализ на N-позитивни пациенти във фаза III (SWOG 8814) клинично проучване при болни, рандомизирани между химиотерапия, последвана от *tamoxifen*, срещу самостоятелен *tamoxifen*, показва, че RS притежава прогностична стойност: висок RS е предиктивен за полза от химиотерапия при N-позитивни пациенти.<sup>19</sup> Въпреки че N-позитивни пациенти с нисък риск имат по-малка полза от химиотерапия, ще са необходими резултати от проучване RxPONDER, преди да се препоръча рутинно използване на *Oncotype DX* при N-позитивни популации. Паричната стойност на *Oncotype DX* е около \$4000 за пациент, но в много изследвания се доказва, че е икономически изгоден.<sup>20</sup> Няколко проучвания визират факта, че резултатите от теста са променили препоръките за лечение към медицинския онколог, особено в посока от адювантна химиотерапия, последвана от ендокринна терапия.<sup>21, 22</sup> Мултигенният тест достоверно снижава и общата заболяемост, свързана с лечение на ранен стадий на ER-позитивен КГ, тъй като по-малко пациенти се подлагат на краткосрочни и дългосрочни рискове от химиотерапия.

**MammaPrint** (70-genes prognosis signatures). Тази платформа оценява риск от рецидив при ER-позитивни и N-негативни пациенти. Базира се на микроарейс технология с изолиране на ДНК от замразена туморна тъкан. За първи път *VantVeer et al.*, 2002, изследват профили на генна експресия на първични тумори на гърда и откриват 70-генна сигнатура,

предиктивна за развитие на далечни метастази. Лошата прогноза се дължи на експресията на гени, свързани с пролиферация, ангиогенеза и инвазия.<sup>23</sup> Прогностичната значимост на *MammaPrint* е валидирана в отделна кохорта: пациенти с добра прогноза имат значително по-ниска честота на далечни метастази в сравнение с с лоша прогноза.<sup>24</sup> Допълнителен анализ показва, че почти всички *базалоидни*, *HER2-позитивни* и *луминални B* подтипове имат лоша прогноза.<sup>25</sup> *MammaPrint* е валидиран в проспективни проучвания на N-негативни пациенти, които не получават адювантна химиотерапия.<sup>26-28</sup> В проучване MINDACT пациенти с ER-позитивен ранен КГ (N-негативен или с 1-3 позитивни лимфни възли) получават препоръки за адювантна химиотерапия чрез резултати от *MammaPrint* и *Adjuvant!Online* (онлайн прогностично средство, базиращо се на кликопатологични характеристики). Пациенти, определени с висок риск и по двата метода, получават адювантна химиотерапия, а с нисък риск – само ендокринна терапия. След анализ на резултатите от MINDACT ще може да се даде точна препоръка, която да залегне в стандарти за работа. През 2012 г. стана възможно *MammaPrint* да се извършва с РНК, изолирана от фиксирани в парафин тъкани, което улеснява използването му в клиничната практика.

**PAM-50** (*Predictor Analysis of Microarray*). Тоава е мултигенен тест, разработен за класифициране на КГ в отделни субтипове. Резултатите от него дават оценка за риск от рецидив.<sup>29</sup>

Разработен е геномен индекс за чувствителност към ендокринна терапия (SET), който измерва нивото на транскрипционна активност, свързана с ER; висок SET-индекс е предиктивен за нисък риск от късен рецидив на фона на лечение с *tamoxifen*.<sup>30</sup>

The Breast Cancer Index (BCI) е тест, състоящ се от два независимо открити биомаркера: панел от пет гена, свързани с клетъчния цикъл, и отношение от експресията на два

гена HOXB13:IL17BR; той разделя пациентите на три рискови групи и е предиктор за рецидив и преживяемост при жени, лекувани с адювантен *tamoxifen*.<sup>31</sup> В анализ на кохорта от проучване АТАС прогностичните характеристики на *BCI*, *Oncotype DX* и *IHC4* са сравнени с оценка, базирана на туморен размер, нодален статус, диференциация, възраст и терапия; и трите теста функционират добре при предсказване на рецидив от 1-5 години; единствено *BCI* е прогностичен за късен рецидив за период от 5-10 години след диагноза.<sup>32</sup>

**Профилиране на протеинова експресия (имунохистохимия).** Имунохистохимичните тестове (ИХХ) измерват нива на протеини в туморни проби и са два типа: стандартни и разширени. Разширените имунохистохимични тестове *IHC4* и *Mammostrat* имат предимството, че включват и стандартните маркери ER, PR и HER2.

***IHP1*.** Този разширен ИХХ-тест включва HER-2, p53, ER и PgR.

***IHC4*.** Той е разширен ИХХ-тест, включващ четири ключови протеина (ER, PR, HER2 и Ki-67) в допълнение към класическите кликопатологични параметри (възраст, размер на тумор и диференциация). Резултатът дава риск за далечен рецидив, изчислен с дефиниран алгоритъм. Поради необходимост от количествени оценки на ER, PR и Ki-67 в процес на създаване е и онлайн-калкулатор за *IHC4*-тест.

***Mammostrat*.** Тестът включва пет независими имунохистохимични маркера (SLC7A5, HTF9C, P53, NDRG1 и CEACAM5), които не измерват директно проли-

ферация и хормон-рецепторен статус и спомагат за стратифициране на пациенти в три рискови групи и вземане на терапевтични решения. Резултатът от теста е относителен риск от рецидив чрез алгоритъм, интерпретиран в контекста на клинични проучвания. Пациентите се разделят в три рискови категории: прогностичен индекс  $\leq 0$  се дефинира като нисък риск, прогностичен индекс 0 до 0.7 е умерен риск и прогностичен индекс  $> 0.7$  е висок риск. И за двата теста се използват тъкани, включени в парафинови блокчета.<sup>33</sup>

Има две изследвания за клинично валидиране на *IHC4*: *Cuzick, et al, 2011*, докладва, че резултатът от *IHC4* е сигнификантен предиктор за далечен рецидив. *S. Barton, et al, 2012*, докладват, че *IHC4* рекласифицира повече от половината пациенти, стратифицирани със среден риск от AoL и NPI, и е предиктор за полза от адювантна химиотерапия.<sup>34, 35</sup> Липсват проспективни проучвания на *IHC4* за обща преживяемост. Нивото на доказателственост засега е ограничено до клинична валидност (прогностична способност) и са необходими още доказателства за аналитично и клинично приложение. За *Mammostrat* има досега три изследвания, които подкрепят използването му като независим прогностичен метод за жени с ER-позитивен, N-негативен и HER2-негативен ранен КГ, третиран с *tamoxifen*. Липсват проспективни проучвания на *Mammostrat* за обща преживяемост. Нивото на доказателственост е ограничено до клинична валидност (прогностична способност) и са необходими допълнителни доказателства за аналитично и клинично приложение.<sup>33</sup>

<b>A</b>	Прогностичен индекс <i>Nottingham</i> (NPI) се препоръчва за оптимизиране на лечението и прогнозиране на изхода от болестта при първично операбилен карцином на гърда.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За установяване на полза от добавяне на химиотерапия към ендокринна терапия при ранен хормон-рецептор позитивен карцином на гърда с негативен нодален статус се препоръчва провеждане на <i>Oncotype DX</i>-тест.</li> <li>■ За определяне на обем на оперативна интервенция и следоперативна терапия при дуктален карцином <i>in situ</i> се препоръчва използване на прогностичен индекс <i>Van Nuys</i> (VNPI).</li> <li>■ За определяне на прогноза при болни под 35-годишна възраст с инвазивен карцином и големина на тумора до 2 cm се препоръчват имунохистохимични прогностични индекси – <i>IHPI</i>, <i>Mamostat</i>, <i>IHC4</i>.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За оценка на риск от късен рецидив при ранен карцином на гърда може да се обсъжда провеждане на мултигенни тестове <i>PAM-50</i> и <i>BCI</i>.</li> <li>■ За избор на терапевтично поведение при ранен карцином на гърда (стадий I-II) се препоръчва мултигенен тест <i>MammaPrint</i>, независимо от хормон-рецепторен статус или проведено лечение.</li> </ul>



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

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Silverstein MJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77 (11): 2267-2274
2. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337-343
3. Boland GP, et al. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Br J Surg* 2003; 90 (4): 426-432
4. Sedloev T. Contraversies in the Management of DCIS. The Surgeon Perspective. Turkish-Bulgarian Endocrine and Breast Surgery Club Meeting, Bansko, 31 May–02 June 2012, 57-72

5. Седловев Т. и съавт. Дуктален ин ситу карцином на млечната жлеза – диагностични и терапевтични проблеми. Осми национален конгрес по онкология с международно участие, София, 10-13 ноември, 2011
6. Haybittle JL, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *British J Cancer*. 1982; 45 (3): 361-366
7. Williams MR, et al. The prediction of local or regional recurrence after simple mastectomy for operable breast cancer. *British J Surg* 1985; 72: 721-723
8. Todd JH, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *British J Surg* 1987; 56: 489-492
9. Schwartz GF, et al. Adjuvant therapy in stage I carcinoma of the breast: the influence of multigene analyses and molecular phenotyping. *Breast J* 2012; 18 (4): 303-311
10. Van Belle V, et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2010; 28 (27): 4129-4134
11. Williams C, et al. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess* 2006; 10 (34)
12. Guerra I, et al. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2003; 56: 323-327
13. Kotari AS, Fentiman IS. Breast cancer in young women. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 184-187
14. Reis-Filho JS, et al. Molecular profiling: moving away from tumorphilately. *Sci Transl Med* 2010; 2 (47): 43
15. Borst P, Wessels L. Do predictive signatures really predict response to cancer chemotherapy? *Cell Cycle* 2010; 9: 4836-4840
16. Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1160-1167
17. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-2826
18. Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-3734
19. 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 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55-65
20. Tsoi DT, et al. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist* 2010; 15: 457-465
21. Lo SS, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1671-1676
22. Eiermann W, et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 2012. [Epub ahead of print]
23. van't Veer LJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-536
24. van de Vijver MJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009
25. Fan C, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 560-569
26. Bueno-de-Mesquita JM, 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: 1079-1087

27. Bueno-de-Mesquita JM, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 483-495
28. Mook S, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 295-302
29. Bastien RR, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 44
30. Symmans WF, et al. Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4111-4119
31. Goetz MP, et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (7 Pt 1): 2080-2087
32. Sgroi D, et al. Comparative performance of Breast Cancer Index (BCI) vs. OncotypeDX and IHC4 in the prediction of late recurrence in HR-positive, LN-negative breast cancer patients: a TransATAC study. *SABCS 2012: Abstr S1-9*
33. National Institute for Health and Clinical Excellence, Diagnostic consultation Document-Gene expression profiles and expanded IHC tests: Oncotype DX, MammaPrint, IHC4 and Mammostrat. Feb 2013, pp 13-25
34. Cuzick J, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4273-4278
35. Barton S, et al. Assessment of the contribution of the IHC4+C score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *British Journal of Cancer* 2012; 106: 1760-1765







## 4 Хирургично поведение



#### 4.1. ХИРУРГИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА

*Иван Гаврилов, Теофил Седлов*

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> и постигане на добри естетически резултати.

За първи път *U. Veronesi* (1986) и *Galimberti* разработват принципи на консервативно хирургично лечение – квадрантектomia с аксиларна лимфна дисекция, туморектомия с аксиларна дисекция и туморектомия с биопсия на сентинелни лимфни възли.<sup>1, 11</sup> В България основоположник на органосъхраняващата хирургия на гърда е Станко Киров (през 70-е години на ХХ век).


Консервативното хирургично лечение може да бъде туморектомия (предимно с диагностична цел), лумпектомия (отстраняване на тумора и минимум 1 cm здрава тъкан

около него) или квадрантектomia (отстраняване на тумора и минимум 3 cm здрава тъкан около него, заедно с надлежаща кожа, подлежаща мускулна фасция, със или без аксиларна дисекция на нива I-III).<sup>1</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 пет абсолютни контраиндикации: (i) предшестващо лъчелечение на гърда или гръдна стена; (ii) лъчелечение по време на бременност; (iii) дифузни микрокалцификати; (iv) разпространена лезия, която не може да бъде отстранена чрез локална ексцизия с един разрез, осигуряващ негативни резекционни линии; (v) позитивни патологични резекционни линии след повторна ексцизия; (vi) контраиндикации за следоперативно лъчелечение.<sup>5</sup> Относителните контраиндикации се дефинират в четири направления: (i) активна болест на съединителната тъкан (колагеноза) с кожно възличане; (ii) тумор над 3 cm; (iii) фокалнопозитивна резекционна линия; (iv) жена с известна или предполагаема генетична предиспозиция за КГ (*BRCA1/2*-позитивна).<sup>2, 5, 9, 10</sup>

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 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>	Операции, запазващи гърда, се препоръчват при всички пациенти със стадий I и IIА, при които липсват абсолютни противопоказания.
<b>B</b>	При наличие на позитивна резекционна линия (чисто пространство < 1 mm при инвазивен карцином) след операция, съхраняваща гърда, се препоръчва обсъждане на допълнителна хирургия (повторна ексцизия за постигане на негативни резекционни линии или тотална мастектомия).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Решението за органосъхраняваща операция трябва да се обсъжда от предоперативна мамологична комисия и е строго индивидуално, дори и при пациенти с нисък риск, преценявайки рисковете и ползи.</li> <li>■ При пациенти с относителни противопоказания за органосъхраняваща операция е задължително обсъждане от мултидисциплинарен екип, който да планира добрите резултати от комплексно лечение преди информирано съгласие.</li> <li>■ При пациенти с абсолютни контраиндикации се препоръчва отказ от органосъхраняваща операция, независимо от желанието им.</li> <li>■ Хирургичното лечение на инвазивен карцином на гърда според български стандарт, приет в Шумен, 2009, се състои в отстраняване на формацията и изпращането ѝ за гефривно изследване, като при потвърдена малигненост се преминава към консервативна или радикална оперативна техника, включваща и дисекция на аксиларни лимфни възли.</li> </ul>
---	--

## 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 3.2012
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

## 4.2. РАДИКАЛНА МАСТЕКТОМИЯ

*Ташко Делийски, Иван Гаврилов*

В клиничната практика при карцином на гърда (КГ) и при пациенти с висок риск се прилагат три вида мастектомии, които могат да се явят като лечебни или като профилактични: тотална мастектомия (ТМ) като елемент на модифицирана радикална мастектомия (МРМ); запазваща кожата мастектомия (ЗКМ) и запазваща папилата мастектомия (ЗПМ). Мастектомия, която се извършва в палиативен план, се нарича *хиженна*; тя няма определен обем и не трябва да бъде включвана към другите три вида мастектомии.

**Тотална мастектомия, като елемент от модифицирана радикална мастектомия.** Предназначението на ТМ е да постигне локално радикално хирургическо третиране на КГ. Когато предназначението на операцията е да третира радикално и регионалния лимфен басейн, се извършва и аксиларна лимфна дисекция. Съчетанието на тези две операции носи наименованието *модифицирана радикална мастектомия* и е пряк наследник на радикалната мастектомия по *Halstead* (*William Halstead*, 1882) – първата научнообоснована методика за лечение на КГ. Основен момент при нея е отстраняване *en bloc* на гърдата с двата гръдни мускула и аксиларна лимфна дисекция на три нива. До 1950 г. тя беше общоприет стандарт за радикална хирургия на КГ, но след проучвания на биологията на тумора и разработване на други противотуморни лечебни методи е разработена и внедрена в практиката МРМ.<sup>1-5</sup> Нейният обем включва тотално отстраняване на жлезния паренхим и аксиларна лимфна дисекция на три нива, а напоследък – основно на две нива или на сентинелна лимфаденектомия.<sup>2,6</sup> Днес индикациите за ТМ са редуцирани до всички случаи, при които има противопо-

казания за операция, запазваща гърда. Абсолютни индикации са: (i) големи тумори, неповлияни от неoadювантна химиотерапия; (ii) неблагоприятно съотношение между туморна големина и големина на гърда, непозволяващо извършване на приемлива в естетично отношение операция, запазваща гърда; (iii) мултицентричност на тумор; (iv) бременност; (v) контраиндикации за лъчелечение след операция, запазваща гърда, и предпочитание на пациента.<sup>2-5</sup>


В оперативно-тактическо отношение методът включва операции на две отделни структури: цяла гърда заедно с пекторална фасция и отделно на аксиларна лимфна система. В техническо отношение се извършват три отделни процедури: оформяне на кожно-подкожни ламба (краниално и каудално), отстраняване на гърда и извършване на лимфна дисекция. Познати са различни по обем дисекции – от сентинелна лимфаденектомия до отстраняване и на трите нива лимфни възли. Дисекцията на ниво I и II е най-често прилагана, тъй като има и най-чести индикации (клинично позитивно първо ниво на аксила, голям тумор). Сентинелната лимфаденектомия има различна тактическа идея и техническо изпълнение. Дисекцията на интерпекторални лимфни възли (възли на *Rotter*) се отчита като дисекция на ниво II; анатомотопографски се намират в очертанията на *m. pectoralis minor*, но лежат по задна стена на *m. pectoralis major*, интимно свързани със съдовонервния комплекс (*n. pectoralis lateralis, a.v. acramiothoracalis*) и създават затруднения за отделянето им. Тези възли рядко (8-10%) са метастатични, затова някои автори не препоръчват рутинното им отстраняване, а само при макроскопски данни за метастази или при метастази на ниво II.<sup>6</sup> На брой те са между 2 и 5 и не се отстраняват *en bloc*, а поединично. При запазването на *m. pectoralis minor* е затруднено отпрепарирание на мастна тъкан от ниво II и III, особено при жени с по-изразен мускул и затлъстяване. Някои автори прилагат рутинно резециране на мускула<sup>3</sup>, а други – само

по индикации.<sup>6</sup> Следва сециране по медиална стена на *fossa axillaris* – гърдна стена от II до VI ребро, покрита с *m. serratus ant.* Накрая се отделя целият оперативен препарат *en bloc* (гърда и аксиларна лимфномастна тъкан) от последните връзки с основата на *fossa axillaris*.

**Запазваща кожата мастектомия (*skin sparing mastectomy*).** Цел на тази мастектомия е чрез запазване на кожата да се извърши по-приемлив в естетичен аспект резултат от отстраняването на гърда. Тя включва задължително едновременно реконструиране.

Запазващата кожата мастектомия се прилага при строго индицирани случаи за лечение на КГ като алтернатива на ТМ и като профилактична мастектомия при високорискови жени. Индикациите за ЗКМ са сходни с относителните индикации за ТМ при МРМ (малък тумор, отдалечен от пекторална фасция и кожа, близо до папила). В оперативно-технически аспект ЗКМ е с по-сложно изпълнение – достъпът за отстраняване на жлезата най-често е малък, тъй като отпада само папилоареоларният комплекс. В други случаи отпада повече кожно покритие под форма на тясна коса елипса или на обротно *T*; остава само толкова кожно покритие, колкото е необходимо за покриване на импланта. При ЗКМ не се отстранява пекторална фасция и не се преминава дистално от инфрамамарната линия.

**Запазваща папилата мастектомия (*nipple sparing mastectomy*).** Тази мастектомия се нарича още *субкутанна*, тъй като в началото е прилагана със запазване на цялото кожно покритие на гърдата. Днес оперативните техники при птоични и големи гърди включват и редуциращи кожата ЗПМ. Показанията за ЗПМ са сходни с тези на ЗКМ, но различия има в контраиндикациите: туморът трябва да е отдалечен от папилата. В сравнение с тотална и запазваща кожата операция естетичните резултати при ЗПМ са най-добри, понеже папилоареоларният комплекс е най-важна компонента от условията за естетичен вид на гърдата. Това прави методът предпочитан при т.нар. риск-редуциращи операции на гърда. Абсолютни индикации за риск-редуциращи мастектомии са предхождащо облъчване на гърда за лимфом и носителки на *BRCA1/2*-мутации. Зачестяват случаи на желание за ЗПМ и при по-нисък риск, но с прояви на канцерофобия. Оперативната техника при ЗПМ включва избор на кожен разрез (инфрамарен, периареоларен) и епифасциално и препекторално мобилизиране на жлезата с последваща имплантопластика или автоложна пластика. Мобилизирането на гърда е по-трудно, защото достъпите са малки и отдалечеността на периферията на органа е по-голяма. При птоични и големи гърди запазването на папилата се съчетава с редуция на кожата от типа на обротно *T* пластика; в тези случаи и достъпът, и цикатриксът са по-големи.

В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Тотална мастектомия като елемент от модифицирана радикална мастектомия се препоръчва при големи тумори, неповлияни от неoadювантна лекарствена терапия.</li> <li>■ При малки тумори (2-3 cm) се препоръчва тотална мастектомия, ако гърдите са малки и са налице контраиндикации за органосъхраняваща хирургия.</li> <li>■ Запазваща кожата мастектомия се препоръчва при малък тумор, неангажиращ пекторална фасция.</li> <li>■ Запазваща папилата мастектомия се препоръчва при случаи, сходни с индикации за запазваща кожата мастектомия, с изключение на централно разположени тумори.</li> </ul>
D	<p>Тотална мастектомия се обсъжда като метод на избор за хирургична интервенция при високорискови биологични характеристики на тумора (HER2-позитивни карциноми, дифузен лобуларен карцином, тип <i>spiderweb</i>, мултицентричен карцином, карцином с площ на разпространение над 4 cm, инвазивен дуктален карцином с екстензивен интрадуктален карциномен компонент, <i>BRCA1/2</i>-позитивни карциноми и др.).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Основна цел на запазваща кожата и запазваща папилата мастектомия е постигане на по-добър естетичен резултат в сравнение с тотална мастектомия.</li> <li>■ И при трите вида мастектомия козметичният резултат се постига чрез реконструирване на гърдата, но при тотална мастектомия това може да се извърши и на по-късен етап.</li> <li>■ При запазваща кожата и запазваща папилата мастектомия едновременната реконструкция е интегрална част от операцията и екипът и пациентката трябва да са подготвени за нея.</li> <li>■ Риск-редуциращите операции се извършват под форма на запазваща папилата мастектомия, но в по-редки случаи и чрез запазваща кожата мастектомия или тотална мастектомия.</li> </ul>



### ЛИТЕРАТУРА

1. Breast cancer. NCCN Guidelines. Version 2-2013, p. MS-3
2. Делийски Т., Дамянов Д., Байчев Г. (редактори). Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза. Национален консенсус 2005
3. Гаврилов И. Радикални операции при рак на млечната жлеза. В: Дамянов Д. (редактор). Онкологична хирургия – съвременен стандарт. Медарт, София, 2009, стр. 68-80
4. Association of Breast surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 1: 1-22
5. Делийски Т. и съавт. Карцином на млечната жлеза. В: Делийски Т. (редактор). Хирургия на млечната жлеза. ИК „Проф. Марин Дринов“, София, 2012, стр. 53-189
6. El-Tamer MB. Oncoplastic breast cancer surgery. *World Scientific New Jersey*, p 227

**4.3. ХИРУРГИЧНО АКСИЛАРНО СТАДИРАНЕ***Теофил Седлоев, Ташко Делийски*

Съществува пълен консенсус в схващането, че нодалният статус е един от най-важните прогностични фактори при карцином на гърда (КГ).<sup>1-3</sup> Доказана е прогностичната роля на броя метастатични лимфни възли и това дава научна обосновка за промяна в последните ревизии на TNM-класификацията.<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 възли, 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, IIA-IIIВ и IIIA. Основни цели при извършването му 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 дисек-

ция (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*. Основно предимство на класическата аксиларна лимфна дисекция е нейната доказано прецизна стадираща и прогностична роля, което е рационална основа за определяне на необходимото адювантно лечение.

*Сентинелна аксиларна лимфна дисекция (САЛД).* Това е съвременен подход при третиране на лимфната система при КГ. Понастоящем е приета 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 фалшивоотрицателни 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 аксилата. 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. Проучването The American College of Surgeons Oncology Group 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 сентинелната биопсия самостоятелно предоставя отличен локорегионален контрол и преживяемост при пациенти с Т1 или Т2 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 2013 и ръководствата на ASCO и NCCN препоръчват ограничаване на АЛД за пациенти, които покриват критериите на ACOSOG Z0011: (1) Т1-2 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 окултни 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 стадиране при КГ (виж *Фиг. 1*)<sup>9-11</sup>: (1) определяне на нодален статус (позитивен или негативен) с клиничен преглед и информация от образна и нуклеарномедицинска диагностика в момента на поставяне на диагноза; (2) иглена биопсия; (3) при позитивен резултат – хирургична аксиларна лимфна дисекция на ниво I и II, а по показания (масивно метастазиране) – 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 аксиларна лимфна дисекция на ниво I и II, а при показания – и на ниво III; (7) при липса на идентификация на СЛВ – хирургична аксиларна лимфна дисекция 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 аксиларна лимфна дисекция на ниво I. Хирургично аксиларно стадиране не е задължително при болни с тежки придружаващи болести, липса на възможност за определяне и провеждане на адювантна терапия, много възрастни пациенти.

**В**

- За избор на адювантна терапия при инвазивен карцином на гърда се препоръчва задължително хирургично аксиларно стадиране.
- Аксиларна дисекция на ниво I и II се препоръчва при всяко едно от следните условия: (1) cN1 тумори, (2) повече от два позитивни сентинелни лимфни възли, (3) нодален статус, налагащ обсъждане на неоадювантна химиотерапия.
- При доказано метастатично ангажиране на аксиларни лимфни възли от ниво II препоръчително е разширяване на аксиларната лимфна дисекция с включване на ниво III.
- За определяне на pN се препоръчва аксиларна дисекция с изследване на лимфни възли поне от ниво I и с оптимален минимум от шест възела.
- Биопсия на сентинелни лимфни възли се препоръчва като метод за аксиларно стадиране при спазване на критериите на ACOSOG Z0011.
- При дуктален карцином *in situ* с патологоанатомични критерии за микро- и/или инвазивна компонента се препоръчва биопсия на сентинелни лимфни възли или аксиларна лимфна дисекция на ниво I.
- Сентинелна лимфна дисекция след неоадювантна системна терапия се препоръчва при пациенти със стадий cT2-T3 cN0, кандидати за адювантна химиотерапия.
- Аксиларна лимфна дисекция не се препоръчва при сигурни неинвазивни форми на карцином на гърда.
- Хирургично аксиларно стадиране не се препоръчва при наличие на значими придружаващи болести и липса на вероятност за адювантна терапия.

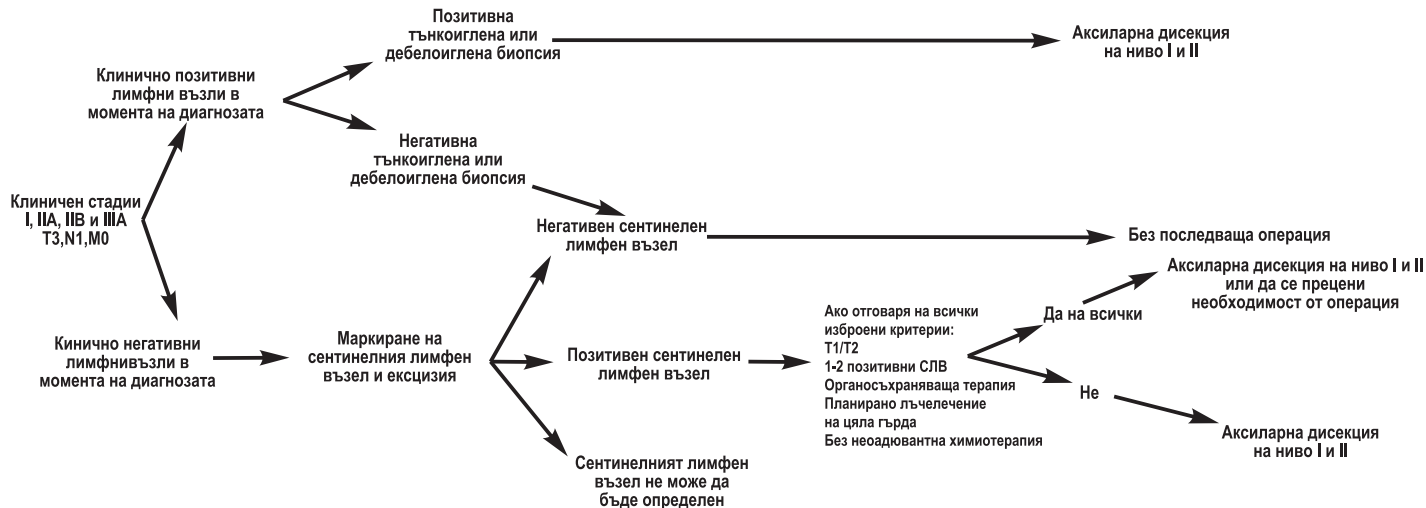
**Д**

При дуктални карциноми *in situ* над 3 cm се препоръчва сентинелна биопсия.



- Аксиларно стадиране е задължителен елемент от хирургичното лечение на болни с карцином на гърда като част от комплексно третиране на болестта.
- Хирургично аксиларно стадиране се извършва съгласно международни и национални стандарти.

Фигура 1. Алгоритъм за аксиларно стадиране (по NCCN Clinical Practice Guidelines 2013).



1. Да се обмисли потвърждение на малигнен процес при клинично позитивни възли с помощта на ехографски контролирана тънкоиглена биопсия, която да определи необходимостта на аксиларна лимфна дисекция.  
 2. Маркирането на сентинелния лимфен възел може да бъде чрез перитуморно, субареоларно или субдермално инжектиране. Само перитуморното въвеждане на контрастно вещество може да покаже вътрешните лимфни възли.  
 3. Засягането на сентинелния лимфен възел се определя чрез оцветяване с хематоксилин-еозин.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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
- 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
- Michaelson JS, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98 (10): 2133-2143
- Singletary SE, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer 2002 by American Society of Clinical Oncology
- American Joint Committee on Cancer, TNM classification help – Manual for cancer staging, 2009
- Carter C, et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187
- Седлов Т, и съвт. 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 адювантна терапия. Тематичен сборник „Рак на млечната жлеза – онкопластичен подход“, СУБ Медарт, София, 2012, стр. 70-80
- 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
- National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 2013)
- Делийски Т., Д. Дамянов, Г. Байчев, Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза – национален консенсус, УМБАЛ – Плевен ЕАД, 2005
- Онкологична хирургия. Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, Медарт, 2009
- 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
- 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
- Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 5: 10 doi:10.1186/1477-7819-5-10
- 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
- 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
- Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 1084-1088
- Делийски Т. Хирургия на млечната жлеза. Ръководство по хирургия с атлас, том IX. ИК „Проф. Марин Дринов“, София, 2012
- 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
- The American Society of Breast Surgeons. Guidelines for Performing Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer, 2010
- Krontiras H, Bland KI. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surg Oncol* 2003; 12: 207-210
- 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
- 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
- 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
- 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. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Epub 2013 Mar 11

**4.4. ОНКОПЛАСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА***Ташко Делийски, Теофил Седлов*

Онкопластичният подход при карцином на гърда (КГ) е постижение на съвременната хирургия с голяма медицинска и социална значимост. Чрез него се постига онкологична сигурност и добър козметичен резултат. Той включва специфични дейности на всички етапи от диагностично-лечебния процес.

В предтерапевтичния период образната диагностика трябва да определи точно големината на палпиращите се и непалпиращи лезии, съмнителни за карцином.<sup>1-3</sup> Необходимо е извършване на интервенционална морфологична биопсия, за предпочитане – режеща иглена биопсична техника, за да се избегне диагностична хирургична екцизия, която компрометира онкопластичния подход.<sup>2,4</sup> Морфологичните изследвания преди лечение са решаващи за избор на най-целесъобразен подход в онкопластичен аспект.<sup>2,3,5</sup> Молекулярно-биологичните изследвания са водещи при вземане на решения за естетично издържани профилактични (риск-редуциращи) мастектомии.<sup>2,3</sup> Неoadювантната лекарствена терапия е важен елемент от онкопластичния подход, тъй като създава по-благоприятни взаимоотношения между туморен размер и големината на гърда.<sup>2,3</sup>

По време на аблативния (резекционен) етап от онкопластичната операция се прилагат целесъобразни кожни разрези, щадящи по обем резекции и малкотравматични в техническо отношение хирургични намеси.<sup>1-4</sup> С идеята за малка травматичност е и аксиларната лимфна дисекция – дисекция на ниво I и II или сентинелна лимфаденектомия при подходящи индикации. По време на пластично-реконструктивния етап се разгъва в най-многообразния си вид и обем онкопластичната идея чрез приложение на многобройни оперативни

техники за ремоделиране на гърда при операции, запазачи гърда, и за възстановяване на отстранена гърда при различни видове мастектомия. Адювантното лъчелечение трябва да бъде съобразено с изискванията на онкопластичния подход и да се прилага съвременна апаратура (линейни ускорители, интраоперативно лъчелечение), за да се редуцира неблагоприятно въздействие на лъчите върху тъкани и импланти. Симетризиращите операции на неоперираната гърда не са онкопластични операции в тесен смисъл, но представляват интегрална част от онкопластичния подход, тъй като финализират резултатите от стремежа към естетичен вид и на двете гърди. Тук от изключително голяма важност е мястото на опитния пластичен хирург с насоченост към естетични операции на гърда.

Етапите на онкопластичните хирургични действия при операции, запазващи гърда, и при мастектомии са с различна специфика. При операции, запазващи гърда, те са следните: кожният разрез (инцизия) е листовидна или под форма на по-сложна фигура; резекцията (туморектомия, по-рядко квадрантектomia) изисква атравматично сециране и достатъчно, но икономично отстраняване на здрава тъкан за постигане на чисти резекционни граници; възстановяването на гърдата може да бъде извършено по различни начини – без налагане на шев на паренхима до приложение на сложни пластично-реконструктивни прийоми, които са обект на разработване от пластично-реконструктивните хирурзи. Онкопластичните операции при мастектомия в различните ѝ видове също носи специфика: кожните разрези не рядко са под форма на сложни фигури; строго следване на епифасциален план на сециране е важно за естетичния резултат. При всички видове мастектомия реконструирането на гърда става по един от следните методи: с имплантопластика, с автоложна пластика или комбинация от двете. Начинът на приложение във времето и в техническо отношение е различен. Очакваните резултати също са различни; най-добри са при запазващи папилата мастектомии.

Необходимостта от участие на различни специалисти при реализиране на онкопластичния подход при всяка отделна пациентка само по себе си е обективна трудност за съвременно и компетентно приложение на всички етапи. За да се преодолее това, се изисква наличие на функциониращ екип от хирург на гърда, пластичен хирург, образен диагностик, медицински онколог, лъчетерапевт, патологоанатом и психотерапевт. Националната конференция по онкопластичен подход, Плевен, 2012<sup>1</sup>, препоръчва такъв екип да се сформира на база на онкологични комитети или като обособен колегиум по онкопластичен подход. С особена комплексност на дейността си е хирургичната част

на екипа (колегиума). Сложността идва от невъзможност да се постави и изисква точно определена граница между общохирургичния и пластично-реконструктивния етап на операцията. В страните с развито направление съществуват различни варианти на регламентиране на компетенциите: вариант I – хирургът извършва етапи до възстановяване на тъканния дефект чрез мобилизиране на съседни жлезни ламба, без да извършва по-сложни пластично-реконструктивни прийоми; вариант II – пластичният хирург извършва само реконструкциите след мастектомия. Какъв подход ще се следва, трябва да се реши в рамките на всеки онкопластичен екип.

### В

- При всяка пациентка с карцином на гърда 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. Chaundry M, C Winster. Surgical oncology. Oxford press 2009. p 667
2. El-Tamer MB. Oncoplastic breast cancer surgery. World Scientific. 2013. p227
3. Дамянов Д., Т. Делийски (редактори). Рак на млечната жлеза. Онкопластичен подход. Национална конференция, Плевен. Медарт, София, 2012, стр. 128
4. Rovere GQ, et al. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast. Informa Health care. 2011. p 311
5. Делийски Т. и съавт. Карцином на млечната жлеза. В: Делийски Т. (редактор). Хирургия на гърдата. Акад. ИК "Проф. Марин Дринов", София 2012, стр. 53-188



**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 хи-

поксия, 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 кърмене.

**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 по-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 дренаж с талкова суспензия или осъществена по време на торакоскопия е основен палиативен подход, при които няма блокиран бял дроб.<sup>4</sup> Плевродеза през гръден дренаж 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) болковата симптоматика е по-слаба.<sup>5-7</sup> Друго проучване доказва, че снемане на гръден дренаж на 24-и час след плевродеза не повлиява ефективността ѝ, в сравнение със случаи, при които дренажът е снет на базата на дневна секреция.<sup>8</sup> В два мета-анализа се доказва, че безабзестов стерилнен талк е единствен ефективен плевродезен агент.<sup>9,10</sup> Най-чести 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 безабзестов 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 рН < 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 мултилокулирани 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 радио-индуцирани 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 резек-

ционни 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 объди 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 предимство 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 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 перикардицентеза, включително под локална анестезия, но е свързана с възможни усложнения; при пациенти, толериращи еднобелодробна 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>



*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*

## 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



### 5.1. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕИНВАЗИВЕН ДУКТАЛЕН КАРЦИНОМ

*Татяна Хаджиева*

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 лъчелечение (ЛЛ) при неинвазивен дуктален карцином на гърда (НИДКГ).<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.<sup>1,2</sup> Липсват рандомизирани проучвания, сравняващи резултати след ОСГ и мастектомия.

Четири рандомизирани проучвания (NSABPB-17<sup>3</sup>, EORTC10853<sup>4</sup>, Обединено английско проучване<sup>5</sup> и Шведско проучване<sup>6</sup>), проведени в периода 1985-2000 г., доказват, че ЛЛ намалява процента на локални рецидиви след ОСГ до 7.1%, в сравнение с 19% рецидиви в случаи без ЛЛ. Няма влияние върху десетгодишната преживяемост, която е с относителен дял – 86-97%. Шведско проучване извежда по-ниска ефективност за снижение на локални рецидиви при пациенти под 50-годишна възраст, тумори над 1 cm и мултифокалност.<sup>6</sup>

Обсъжда се и роля на близки резекционни линии (под 1-2 mm) за развитие на рецидиви, с разлики в размера им за различните проучвания. Понастоящем няма консенсус за този размер; ръководствата на NCCN и ESMO дават различни стойности за безопасни граници (1 или 2 mm).<sup>1,2</sup> Все още не е известно клиничното значение на рецидиви и дали някои от промените в каналчетата не изчезват спонтанно, а други се превръщат в инвазивни карциноми.<sup>7</sup> Тези проучвания са подложени на мета-анализ с окончателни резултати, докладвани през 2009 г.: при 3 925 жени с приложено следоперативно ЛЛ след ОСГ се установява значително снижение на честота на локални рецидиви на пета година с 10.5 % и на десета година – с 15.2%.<sup>8</sup> Обобщавайки данните, мета-анализът не установява влияние на корелации при диагноза, допълнително лечение с *tamoxifen*, близки резекционни линии, размер и хистологична или ядрена степен на диференциация, наличие на комедо структури или комедо некрози. Липсва установено влияние на ЛЛ върху десетгодишния кумулативен риск за контралатерални лезии или метастази, смърт от КГ или от други болести. Снижен е рискът за превръщане на неинвазивен карцином в инвазивен.<sup>8</sup> В проучванията не е правено свръхдозирание и ефектът му не е оценен.<sup>8</sup> Известно е, че при инвазивен карцином ЛЛ няма влияние върху смъртността на пета година, но такава се отчита на петнайста година; чрез ЛЛ при четири локални рецидиви се снижава смъртността до един случай. Ако същото съотношение (4:1) се приложи при НИДКГ, теоретично на двайста година би следвало да се очаква намаление на смъртността с 2%.<sup>8</sup>

Липсват данни 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> Съществува плетора от клинични и патохистологични критерии, отразяващи се върху риска от локален рецидив, които затрудняват вземане на решение (избор на пациенти “за” или “против” ЛЛ,

критерии за мастектомия). Върху ретроспективни проучвания са изградени няколко прогностични индекса, оценяващи риск с цел да изключат пациенти от следоперативно облъчване; за съжаление, нито един не е получил еднозначно международно валидиране. Прогностичният индекс *Van Nuys*, създаден през 1979 г. и актуализиран през 1995-1996 г. от *Melvin Silverstein*<sup>9</sup>, се прилага в някои световни центрове, вкл. и в България. Резултатите от тази селекция са представени периодично на няколко симпозиума в San Antonio и на Дружеството по хирургична онкология в САЩ, 1996. Индексът дава възможност за оценка на лечебното поведение, като използва няколко фактора – възраст (под 40 и над 60 години), размер на тумор (под 15, до и над 40 mm) и хирургични резекционни линии (1-10 mm). При стойност на индекса 4-6 точки се препоръчва само туморектомия, тъй като ЛЛ не води до снижение на рецидиви и десетгодишната преживяемост без рецидив е 97%; при стойност 7-9 точки ЛЛ снижава тези показатели съотв. 10-15% и 73%, а при индекс над 9 точки рискът за локален рецидив е много висок,

ЛЛ няма голям принос и се препоръчва мастектомия (Табл. 1).<sup>9,10</sup> Друг прогностичен индекс (номограма) е разработен в MSKCC; той е значително по-сложен и включва десет характеристики: възраст, фамилна анамнеза, ядрена степен на диференциация, некроза, хирургични резекционни линии (над 2 mm), брой на операции, влияние на ЛЛ, ендокринна терапия, размер на тумор, кога е проведена операция и т.н. Проучване за селектиране на пациенти показва, че без ЛЛ и *tamoxifen* на десета година се наблюдават 13% локални рецидиви, от които 6.5% се превръщат в инвазивен карцином; следоперативното ЛЛ ги снижава с 50% а прилагането на *tamoxifen* – с 30%; комбинацията от двата метода намалява неинвазивните локални рецидиви с 2%, а инвазивните – с 1%.<sup>11</sup> Понастоящем липсват валидирани международни индекси за преценка на роля на следоперативно ЛЛ и обем на хирургична операция. Липсват рандомизирани проучвания за ефекта на свърхдозирание над 50 Gy, но се препоръчва при млади пациенти с висок риск за рецидив.<sup>2</sup>

<b>A</b>	След операции, запазващи гърда, при неинвазивен дуктален карцином се препоръчва следоперативно лъчелечение.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ След мастектомия за неинвазивен дуктален карцином не се препоръчва следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ При пациенти с неинвазивен дуктален карцином на гърда под 50-годишна възраст и/или хирургични резекционни линии под 1 mm се препоръчва свърхдозирание след 50 Gy до 60 Gy.</li> <li>■ При селектирани пациенти с неинвазивен дуктален карцином на гърда (тумор &lt; 10 mm, ниска или умерена ядрена степен на диференциация, негативни хирургични резекционни линии над 1-2 mm) се препоръчва обсъждане за отказ от следоперативно лъчелечение.</li> <li>■ Частично облъчване на гърда се препоръчва само в клинични проучвания.</li> </ul>



- Липсват международно валидирани прогностични индекси “за” или “против” лъчелечение след хирургия при неинвазивен дуктален карцином на гърда; в ежедневноата практика могат да се използват индекс Van Nuys или MSKCC; за селектиране на пациенти в рутинната практика в България се използва индексът на Van Nuys.
- При плеоморфен вариант на лобуларен карцином *in situ* може да се приложи стандарт за лечение на дуктален карцином *in situ*.

Таблица 1. Решение за онкологично поведение по индекс Van Nuys.

Параметър	1 точка	2 точки	3 точки	Сбор по Van Nuys	Локални рецидиви	Пет- и десетгодишна обща преживяемост	Поведение
Van Nuys класификация	1 група	2 група	3 група	4-6 точки	1%	99/97%	ОСГ без ЛЛ
Негативни резекционни линии	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm	7-9 точки	20%	84/73%	ОДГ + ЛЛ
Размер на лезия	≤ 15 mm	16-40 mm	> 41 mm	10-12 точки	50%	51/34%	Мастектомия
Възраст (2003)	Над 60	40-60	Под 40				

**ЛИТЕРАТУРА**

1. NCCN Guidelines Version 3.2012. Available: 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. 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

4. 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

5. 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
6. 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
7. Zahl PH, et al. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2311-2316
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 162-177
9. Melvin J. Silverstein Division of Surgical Oncology, The Breast Center, Van Nuys, 254 patients with DCIS treated with breast conservation 1979-1995. Presented in part at the 18th ASABC, 1995; and the 49<sup>th</sup> AMSSO, Atlanta, 1996
10. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 193-196
11. 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; doi: 10.1200/JCO.2009.26.8847

## 5.2. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА


*Лена Маринова*

Редица проучвания доказат еквивалентни лечебни резултати при ранен карцином на гърда (КГ) (стадий I-II) след мастектомия с аксиларна лимфна дисекция и след операция, запазваща гърда (ОЗГ), с обем на лумпектомия и аксиларна дисекция, и следоперативно лъчелечение (ЛЛ) на цяла остатъчна гърда.<sup>1-4</sup> Компютър-томография (КТ) базираното планирано ЛЛ осигурява оптимална лъчева доза в необходимия следоперативен клиничен мишенен обем (КМО) (цяла гърда или туморно ложе) при едновременно минимизиране на лъчевата доза в бял дроб и сърце. За оптимално следоперативно ЛЛ се препоръчва модулирано по интензитет ЛЛ (МИЛЛ).<sup>5</sup> Отчитат се сходни преживяемост без болест и обща преживяемост след ЛЛ до 50 Gy в 25 фракции за 35 дни и след 42.5 Gy в 16 фракции за 22 дни, при среден период на наблюдение 69 месеца при КГ в стадий N0.<sup>6</sup> Рандомизирани проучвания показат достоверно снижение на локални рецидиви след свръхдозирание в туморно ложе, проведен с фотони, брахитерапия или електрони.<sup>7,8</sup> След свръхдозирание относителната редукция на риск от локален рецидив е сходна във възрастовия интервал 40-60 и над 60 години. Абсолютната стойност на локални рецидиви е по-висока при млади пациентки. Свръхдозирание е ефективно при ранен КГ в стадий pN1, лимфна туморна инвазия и/или гранични резекционни линии. Проучване на EORTC върху 1 729 пациенти след свръхдозирание при позитивни резекционни линии отчита достоверна редукция на локален рецидив за десетгодишен

период (4% рещу 13%;  $p = 0.0001$ ); свръхдозирането при негативни резекционни линии не намалява достоверно локалните рецидиви.<sup>9</sup> Рандомизирано проучване NCIC-CTG MA.20 провежда ЛЛ на цяла гърда след лумпектомия със или без ЛЛ на регионални лимфни възли; при среден 62-месечен период на наблюдение след ЛЛ на регионални лимфни възли се отчита редукция на локорегионални рецидиви ( $p = 0.02$ ) при повишена преживяемост без болест ( $p = 0.003$ ) и обща преживяемост ( $p = 0.07$ ).<sup>10</sup> Операция, запазваща гърда, е противопоказана при предшестващо ЛЛ със средни или високи лъчеви дози в гърда или гърдна стена, при бременни или при налагащо се ЛЛ по време на бременност, при дифузни малигнени калцификати на мамография, локалноавансирала болест или позитивни резекционни линии. При позитивни резекционни линии след резекция се налага мастектомия, постигаща максимален туморен контрол. Пациенти с туморна инфилтрация на резекционни ръбове, непоказани за резекция, подлежат на свръхдозирание в туморно ложе с по-висока лъчева доза. Редица проучвания определят младата възраст при ранен КГ след ОЗГ като рисков фактор за хомолатерален рецидив.<sup>11-14</sup> Подобна е преживяемостта на млади жени след ОЗГ и след мастектомия.<sup>15</sup> При пациентки над 70-годишна възраст с хормонално зависим тумор в стадий pT1N0 и с чисти резекционни линии след ОЗГ не се препоръчва следоперативно ЛЛ. Непроведането му не повлиява преживяемост без болест и обща преживяемост.<sup>16-18</sup> Ако след ОЗГ се налага адювантна химиотерапия, тя трябва да последва операцията, а ЛЛ се провежда след нея.<sup>19,20</sup>

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Следоперативно лъчелечение на цяла гърда се препоръчва след операция, запазваща гърда, при ранен карцином.</li> <li>■ След операция, запазваща гърда, при ранен карцином, се препоръчва свръхдозирание при pN1, лимфносъдова туморна инвазия и/или резекционни линии &lt; 2 mm.</li> <li>■ След лумпектомия при pT1pN0 се препоръчва свръхдозирание в туморното ложе.</li> <li>■ След лумпектомия при pN1 се препоръчва лъчелечение на цяла гърда със или без туморно свръхдозирание.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При позитивни резекционни линии след операция, запазваща гърда, и противопоказания за реоперация се препоръчва свръхдозирание в туморно ложе с канцерицидна доза 60-66 Gy.</li> <li>■ След операция, запазваща гърда, за локално и/или регионално лъчелечение се препоръчват 45-50 Gy в 25-28 фракции при дневна огнищна доза – 1.8-2 Gy; за свръхдозирание в туморно ложе се препоръчват 10-16 Gy при дневна огнищна доза – 2 Gy.</li> <li>■ След операция, запазваща гърда, се препоръчва лъчелечение на цяла гърда, проведено по съкратена схема на фракционирание с 16 фракции при дневна огнищна доза 2.66 Gy до обща огнищна доза 42.5Gy.</li> <li>■ След операция, запазваща гърда, при селектирани млади пациентки под 35 години се препоръчва лъчелечение на цяла гърда с 16 фракции при дневна огнищна доза – 2.66 Gy до обща огнищна доза 42.5Gy.</li> <li>■ След лумпектомия при pN0 се препоръчва лъчелечение на цяла гърда със или без свръхдозирание.</li> <li>■ Следоперативно лъчелечение на подключични и надключични лимфни възли се препоръчва при наличие на четири или повече метастатични аксиларни лимфни възли.</li> <li>■ Следоперативно лъчелечение на подключични и надключични лимфни възли се препоръчва при наличие на един-три метастатични лимфни възли и/или два допълнителни негативни прогностични фактора (лимфосъдова туморна инвазия, G3).</li> <li>■ Не се препоръчва лъчелечение след операция, запазваща гърда, при съединителнотъканни кожни болести (склеродермия и системен еритематоден лупус).</li> </ul>



<b>В</b>	Не се препоръчва следоперативно лъчелечение на цяла гърда при жени над 70 години, хормон-рецептор-позитивни тумори (особено подтип луминален А) с pT1pN0 и негативни резекционни линии след операция, запазваща гърда.
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Следоперативно лъчелечение на парастернални лимфни възли се препоръчва при медиални тумори с един-три метастатични аксиларни лимфни възли.</li> <li>■ Следоперативно лъчелечение на парастернални лимфни възли се препоръчва при наличие на четири или повече метастатични аксиларни лимфни възли.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Оптималното лъчелечение на цяла гърда след операция, запазваща гърда, изисква максимално хомогенизиране на общата огнищна доза и минимизиране на късната лъчева токсичност; извършва се перкутанно с високоенергийни фотони (над 1 MeV).</i></li> <li>■ <i>Свръхдозирание в туморно ложе или частично лъчелечение се провежда чрез брахитерапия или перкутанно с високоенергийни фотони и/или електрони.</i></li> </ul>

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Arriagada R, et al. 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
2. Clarke M, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extend of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106
3. Fisher B, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241
4. 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
5. Pignol J, et al. Plenary 1: Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standart wedging technique for adjuvant breast therapy [abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (Suppl1): S1
6. Whelan T, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for woman with lymph node- negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-1150
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. Jones H, et al. The impact of boost dose and margins on the local recurrence rate in breast conserving therapy result from the EORTC boost- no boost trial [abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (Suppl1): Plenary 4: S2-S3

- Whelan TJ, et al. NCIN- CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl. 18): LBA1003
- Fourquet A, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-725
- Komoike Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006; 106: 35-41
- Pierce LJ, et al. Outcome following breast conservation versus mastectomy in BRCA ½ carriers with early-stage breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): Abstract 536
- Zhou P, et al. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 51-57
- Kroman N, et al. Effect of breast conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young woman with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 688-693
- Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-977
- Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): Abstract 507
- Fyles AW, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in woman 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-970
- Bellon JR, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1934-1940
- 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

### 5.3 ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ НА ГЪРДА

*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 органосъхраняващо лечение на КГ, като EORTC и NSABP докладват не само за редуция с три четвърти на локален рецидив, но и за повлияване на обща преживяемост.<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 локални „същински“ рецидиви в областта на туморно ложе при близо 80% от болните.<sup>6</sup> Предимно след пета година при по-малко от 20% от болните локалните рецидиви 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 мишен 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), спирална томотерапия, кибернож и протони.<sup>4-7</sup>

Клиничният мишен 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 локални рецидиви (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 публикуват показания за ЧЛЛГ<sup>10,12</sup>: при високо-селектирани 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, посочени по-горе, с сигурност от прилагане след мантелно облъчване за лимфони (поради по-висок очакван риск за тумори в други квадранти в сравнение с необлъчвани преди

това болни). Фаза III проучване В-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 фракционирание 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 1800 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 локален рецидив 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 прилагане 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 дебелоиглена 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>6</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>

**В**

Ускорено частично лъчелечение се препоръчва след операция, запазваща гърда, при която са поставени пет рентген-позитивни клипса в туморното ложе, при високоселектирани болни с нисък риск за локален рецидив, на възраст над 70 години (инвазивен дуктален карцином  $\leq$  2 cm, стадий N0 и R0-резекция, хормон-рецептор-позитивен, без наличие на екстензивна интрадуктална карциномна компонента, G3 или лимфоваскуларна инвазия).

**Д**

Предоперативно ускорено частично облъчване се препоръчва в стадий I-IIA, последвано след триседмична пауза от операция, запазваща гърда, и възможност за избягване на последващо лъчелечение.



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

## ЛИТЕРАТУРА

- 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
- 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
- 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
- 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
- Bartelink H, et al. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiother Oncol* 2012; 104: 139-142
- 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
- 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
- Polgár C, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery. Recommendations of the Groupe Européen de Curithérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-273
- Hepel J, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1290-1296
- 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
- Vaidya J, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165-173
- 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
- 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
- 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.
- Veronesi U, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1253-1256
- Shah C, et al. Brachytherapy-based partial breast irradiation is associated with low rates of complications and excellent cosmesis. *Brachyther* 2013; 12 : 278-284
- Preoperative accelerated partial breast irradiation (APBI) for women with stage I and select IIA breast cancer (APBIPre-Op); <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01014715>

#### **5.4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД РАДИКАЛНА МАСТЕКТОМИЯ**

*Веселина Първанова, Татяна Хаджиева*

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 МРМ профилира локални рецидиви (ЛР) в гръдна 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) 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 важноста на решението за следоперативно ЛЛ.<sup>5</sup> Рискът за рецидиви в областта на гръдна стена е пряко свързан с броя на позитивни лимфни възли при оперативно лечение. Най-често РР се установяват в областта на ниво III на аксиала 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 (≥ 4 лимфни възела) – висок риск. Втори аргумент за приложение на следоперативно ЛЛ е подобряване на общата преживяемост чрез контрол върху резидуална субклинична болест, което може да е единствено място и източник за последващи далечни метастази.<sup>7</sup>

Поради висока кардиотоксичност при прилагане на старите методики за ЛЛ през 90-е години на ХХ век, независимо от висок локален контрол, не се отчиташе принос към

обща преживяемост.<sup>8</sup> Това постави 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>9, 10</sup> На всеки пет години ЕВСТСГ докладва мета-анализ на резултати от 46 проучвания на 24 000 болни с операбилен КГ, при пременопаузални болни с химиотерапия и постменопаузални с ендокринна терапия, без и със ЛЛ след МРМ, и с ЛЛ след операция, запазваща гърда; болните са предимно пременопаузални и незначителна част са > 70 години, около 50% от всички са N+, като само при 7% са облъчвани регионални лимфни възли<sup>11, 12</sup>; до пета година се диагностицират три четвърти от ЛР, а ЛЛ ги редуцира от 27.2% на 8.8%, независимо от статус на аксиларни лимфни възли. Ранни резултати показват липса на принос на ЛЛ за обща преживяемост в група с N0, разнопосочни резултати при болни с N1a (1-3 позитивни лимфни възли) и категорично повлияване при наличие на N2a-N3 (> 4 позитивни лимфни възли) при операция. Резултати на ЕВСТСГ очертават незначителен абсолютен принос (< 10%) на ЛЛ за петгодишен локален рецидив – 4% (6% срещу 2%) при болни с нисък риск, без да се повлиява 15-годишната смъртност. При болни със стадий N+ ЛЛ демонстрира редукция на ЛР от 23% на 6%, което достоверно снижава 15-годишната смъртност с 5.4%. В подгрупи със стадий N1a, където резултатите са противоречиви, наличието на един или няколко допълнителни негативни фактори (възраст < 40 години, Т-размер > 3 cm, G3, присъствие на лимфоваскуларна инвазия и R1-резекция) корелира с принос на ЛЛ към обща преживяемост, сравним с този на болните с ≥ 4 позитивни лимфни възли. В две ретроспективни канадски проучвания пациенти със стадий T1-2N0 и наличие на два негативни фактора (G3 и лимфоваскуларна инвазия), особено в подгрупа без химиотерапия, се определят в категория с висок риск за ЛР (20-23%).<sup>13, 14</sup> Остава неизяснена ролята на екстракапсуларното разпространение на метастази в лимфни възли; няколко ретроспективни анализа

показват корелация, но без да се установят по-чести PR, когато е извършена радикална дисекция (7%). Препоръчва се при екстракапсулно разпространение, независимо от брой на позитивни лимфни възли, да се облъчват парааксиларните 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 APR или далечни метастази при адекватна лимфна дисекция.<sup>16</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>17,18</sup>; при хормон-рецептор-позитивни (ER или PgR) и HER2-негативни случаи ЛЛ има принос към обща преживяемост, частичен е при болни с хормон-рецептор-негативни и HER2-позитивни, и е незначителен в група с тройнонегативни маркери.

Влиянието на възрастта (< 40 години) като самостоятелен негативен признак е отхвърлено в анализ на четири рандомизирани проучвания на EORTC. Проследени са 9 938 болни, от които 550 са < 40 години със стадий N0, непровели химиотерапия; десетгодишна обща преживяемост е 94% при хормон-рецептор-позитивни, HER2-негативни срещу 72% при тройнонегативни тумори; G3, T-размер или нодален статус остават негативни прогностични фактори, независими от младата възраст.<sup>19</sup> В ретроспективно проучване при 11 594 болни на възраст > 70 години след МРМ със и без ЛЛ само в групата с висок риск облъчването подобрява общата преживяемост.<sup>20</sup>

Като оптимален клиничен обем от повечето водещи центрове се определя гръдна стена и параключични лимфни възли (надключични, подключични и аксиларни ниво III).<sup>3, 21-24</sup> В пет рандомизирани североамерикански проучвания се посочва нисък риск за метастази в аксиларни лимфни възли и се препоръчва облъчване на ниво I и II само

при болни с неадекватна аксиларна дисекция.<sup>25, 26</sup> *Gebbski V, et al.*<sup>27</sup> сравняват 36 проучвания, разделени в три групи: с оптимални 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 обща преживяемост, докато в групата с неадекватно зададен КМО се наблюдава по-висока смъртност на десета година. Проучване EORTC 22922/10925<sup>28</sup> посочва необходимост от ЛЛ на парастернални лимфни възли при селектирана група болни, когато се съчетава локализация на тумора във вътрешен квадрант и позитивни аксиларни лимфни възли, без разлика в тригодишна токсичност.

Според *L. Pierce, et al.*<sup>29</sup> балансът между успешни и нежелани резултати от ЛЛ след МРМ зависи от риска за локални рецидиви, 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, затова постигане на локален контрол е съществено, а за постигане на висока обща преживяемост водещо е прилагане на качествено ЛЛ.<sup>30</sup> Препоръчва се прилагане на магнитнорезонансна томография за постигане на по-добри козметични резултати и по-ниска локална токсичност, особено при голяма гърда, лява локализация, неблагоприятно подлежащи критични органи и реконструкция на гърда. Лявата гърда изисква по-внимателно планиране и използване на специални техники.<sup>31-33</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.

Реконструкцията след мастектомия подобрява качеството на живот, независимо от регистрирани по-чести инфекции, свиване на тъкани и изместване на импланта.<sup>1-3</sup> Следоперативно ЛА на гръдна стена и лимфни вериги при високорискови пациенти редуцира честотата на локални рецидиви и повишава общата преживяемост, но поради променената анатомия се повишава дозата в бял дроб, сърце и контралатерална гърда.

Най-добри резултати са свързани с автоложна реконструкция.<sup>10</sup> Мета-анализ при 1 190 болни от осем проучвания не посочва разлика в клиничните резултати на отложено в сравнение с приложено веднага след операция ЛА; изтъква се достоверно предимство на автоложна реконструкция пред поставяне на импланти и по-тежки усложнения при частично ЛА с високи дози пред цялостно стандартно облъчване на гърда.<sup>11</sup>

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При нисък риск за локален рецидив (под 10%), туморен размер под 3 cm и негативен нодален статус не се препоръчва лъчелечение след радикална мастектомия.</li> <li>■ При висок риск за локален рецидив (над 20-40%), туморен размер над 3 cm, наличие на четири или повече позитивни аксиларни лимфни възли, инфилтрация на пекторална фасция или стадий T3-4N0 се препоръчва лъчелечение след радикална мастектомия за областта на гръдна стена и регионални лимфни възли.</li> <li>■ Облъчване на парастернални лимфни възли се препоръчва при болни с медиална локализация и позитивна аксила.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При умерен риск за локален рецидив (&gt; 10-20%) се препоръчва лъчелечение след радикална мастектомия при наличие на допълнителни негативни фактори като лимфоваскуларна инвазия, степен на патологична диференциация G3 и екстракапсулно разпространение на лимфни метастази; предписва се за областта на гръдна стена и надключични лимфни възли.</li> <li>■ Когато се предвижда реконструкция на гърда при болни, подлежащи на следоперативно лъчелечение, се препоръчва отложена хирургична интервенция.</li> <li>■ При болни с нисък риск и липса на индикации за следоперативно лъчелечение се препоръчва едномоментна реконструкция.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При индикации за лъчелечение след радикална мастектомия се препоръчва отложена реконструкция с тъканен експандер.</li> <li>■ Не се препоръчва едновременно прилагане на лъчехимиолечение поради висока кожна и хематологична токсичност.</li> </ul>





- Компютър-томографско планиране се използва за максимално предпазване на подлежащи бял дроб, сърце и контралатерална гърда, особено при болни под 40 години и при облъчване на парастернални лимфни възли.
- При неравности на контура и фотонно лъчение се използват болусни материали или се предпочита лъчелечение с ускорени електрони.
- Препоръчвана лечебна доза е 50-50.4 Gy (2-1.8 Gy) със свръхдозирание за цикатрикс до 60-66 Gy (2Gy) при висок риск или R1-2-резекция.
- След неоадювантна химиотерапия клиничният мишенен обем и дози се определят според стадирането преди химиотерапия.
- Оптимизирането на показателите за лъчелечение и решението на времето за реконструктивни операции (едномоментни или отложени) трябва да се съобрази с прогностичните фактори и да бъде взето на съвместни онкологични срещи след информирано съгласие на пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favorable and unfavorable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770
2. Levine MA, et al. For which patients should postmastectomy radiotherapy be recommended? NIH Consensus development conference: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, Nov 2000
3. 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
4. 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
5. Pierce Lori J. The use of radiotherapy after mastectomy: A review of the literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1706-1717
6. Goldhirsch A, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 18: 3817-3827
7. Harris Jay R. Radiation therapy for invasive breast cancer: not just for local control. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1607-1608
8. 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
9. Recht A, et al. Postmastectomy radiotherapy: questions for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2886-2889
10. Marks L, Prosnitz L. "One to three" or "four or more"?: selecting patients for postmastectomy radiation therapy. *Cancer* 1997; 79: 668-670
11. 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
12. 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
13. 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

14. Truong P, et al. Patient subsets with T1-T2, node-negative breast cancer at high locoregional recurrence risk after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 2: 175-182
15. Fisher B, et al. Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: an indication for radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 551-559
16. 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
17. 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
18. Kyndi M, et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74-79
19. Van der Hage J, et al. Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R68
20. Benjamin D, et al. Postmastectomy Radiation and Survival in Older Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 30: 4901-4907
21. Liljegren G, et al. Arm morbidity after axillary dissection with and without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I: Results of randomized trial. *Eur J Cancer* 1997; 33: 193-199
22. Overgaard M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55
23. 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
24. 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
25. Munshi A, Set al. Guidelines for locoregional therapy in primary breast cancer in developing countries: The results of an expert panel at the 8(th) Annual Women's Cancer Initiative - Tata Memorial Hospital (WCI-TMH) Conference. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012; 33: 112-122
26. Taghian A, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from 5 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4247-4254
27. 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
28. Matzinger O, et al. Toxicity at three years with and without radiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol* 2010; 49:24-34
29. Pierce Lori. The use of radiotherapy after mastectomy: A review of the literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1706-1717
30. Prosnitz L, Marks L. Postmastectomy radiotherapy: quality counts! *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 26-38.
31. Pignol J, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2085-2092
32. Donovan E, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. Breast Technology Group. *Radiother Oncol* 2007; 82: 254-264
33. Harsolia A, et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1375-1380

## 5.5. 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 неоадювантна 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 неоадювантна химиотерапия е достоверен критерий за постигнат контрол и в лимфни възли, както и прогностичен фактор за изход на болестта.<sup>4</sup> Неоадювантна химиотерапия, прилагана при локалноавансирал, гранично операбилен или операбилен КГ, теоретично цели редуциране на следоперативен бърз разтеж, далечно метастазиране 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: неоадювантна химиотерапия, последвана от радикална мастектомия, последвана от адювантна химиотерапия. Неоадювантна химиотерапия подпомага успеха на локорегионално лечение и се оценява *in vivo* клиничния отговор

към химиотерапия. При частичен и пълен отговор се преминава към оперативна операция и лъчелечение (ЛЛ); при липса на отговор се преминава към предоперативна ЛЛ с 40 Gy или втора линия химиотерапия.

Стандартната схема на лечение при инфламаторен КГ включва неоадювантна 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 е най-чувствителен метод за отчитане ефекта от неоадювантна химиотерапия; изследване в положение на пронация прави лечебното планиране за ЛЛ много подходящо с отдалечаване на първичния тумор от гърдна 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 неоадювантна химиотерапия, последвана от едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* плюс 65 Gy и сплит курс на ЛЛ, показва тригодишна преживяемост без болест – 53%, обща преживяемост – 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 обща преживяемост – 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 последващо свръхдозирание с ускорени електрони за гърдна стена до 66 Gy; при липса на отговор от не-

оадювантна химиотерапия се провежда дефинитивно АА. Ескалирането на дозата над 60 Gy води до достоверно по-добър пет- и десетгодишен локален контрол и обща преживяемост 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 магнитнорезонансна томография, доплерово ултразвуково изследване, еднофотонно-емисионна компютър-томография (SPECT-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 гърдна 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 подлежащи 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 гърдна 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 нездоволителна 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>	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).
	За подобряване на локалния контрол при неоперабилен и инфламаторен карцином на гърда се препоръчва едновременно прилагане на <i>cisplatin</i> и лъчелечение.



- 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

**5.6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И СТЕРЕОТАКТИЧНА РАДИОХИРУРГИЯ ПРИ РЕЦИДИВ ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ***Татяна Хаджиева, Румен Лазаров*

Откриване 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 бавно, но категорично се подобрява със снижение на риска за смърт ежегодно от 1-2%.<sup>1</sup> Съществува кохортата от 10-15% болни в стадий IV, които са потенциално лечими. Важен подход е селектиране на пациенти по предиктивни и прогностични критерии.

При метастатичен КГ водещо е системното лекарствено лечение. Ролята на локалното лъчелечение (ЛЛ) при олигометастатичен карцином е безспорна при пациенти с непълно повлияване или лекарствена резистентност. Резултатите от хирургично лечение на солитарни метастази, сравнено със стереотактична радиохирургия (СРХ), са напълно съпоставими. Тенденцията е да се преминава от стандартно палиативно ЛЛ към СРХ с високи единични дози.

**Лъчелечение при локорегионални рецидиви.** По принцип локорегионалните рецидиви 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 лъчелечение – радикална ексцизия на рецидива и локално ЛЛ; (3) след мастектомия със следоперативно ЛЛ – максимална ексцизия и преценка

за ново облъчване само на определени области. Новото облъчване трябва да се съобрази с интервала между предишното и сегашното (над 6 месеца), късни лъчеви реакции и риск от нов рецидив (минимална доза 40 Gy). При неоперабилни болни по възможност трябва да се извърши радикално ЛЛ на гърдна стена и регионални лимфни басейни със свърхдозирание 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 5.4*). 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 или стереотактично ЛЛ (SBRS, телесна радиохирургия) или брахитерапия. Няма определени препоръки за техники, дози или фракциониране. Предвид малкия брой пациенти се докладват единични проучвания с различни техники; тече фаза II проучване на RTOG1014 по този проблем.

**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 лъчелечение, 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>3</sup> Еднократно ЛЛ (8-10 Gy) е особено подходящо

при трудноподвижни пациенти със силно изразен болков синдром.<sup>4</sup> Отбелязва се консервативност у лъчетерапевти за прилагане на повече фракции, особено в случаи, когато реимбурсирането зависи от броя сеансите.<sup>3</sup> Рандомизирани проучвания отчитат редуция на болка в 50-91% и пълно обезболяване – в 25-45%.<sup>3,4</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*).

*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 *Sr-89 Strontium chloride* и *Samarium-153 lexidronam*.<sup>3,4</sup> Най-нов радиофармацевтик е *radium-223*, демонстриращ много добри резултати при метастатичен простатен карцином.<sup>5</sup> В момента тече фаза II на 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>5</sup> Полутелесно облъчване при множествени костни метастази е практикувано през 80-90-е години на XX век и е с все по-намаляващо се използване<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 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 компресиращи костни

фрагменти. 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>6,7</sup> Стандарт е перкутанно облъчване 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 радиохирургично лечение като алтернатива на операция: облъчва се с една фракция от 16 Gy до 3 фракции (24 Gy). Тази висока доза в тумора е биологически четири-шест пъти по-ефективна от стандартно ЛЛ, дава възможности за повторно облъчване, с минимален риск от радиационна миелопатия.<sup>7,8</sup> Въпреки това, няма данни за предимства пред конвенционално облъчване.<sup>4</sup> В ход е проспективно проучване на RTOG 0631, което сравнява радиохирургичен метод със стандартно ЛЛ. Поради известната лъчевствителност на КГ резултатите за възстановяване на пареза при спешно извършено ЛЛ са добри.<sup>8</sup>

Прилагането на цялостно облъчване на черен дроб и бели дробове е в етап на проучване. Облъчването на единични метастази в белия и черния дроб чрез стереотактично телесно ЛЛ е с добри резултати и се препоръчва, особено при лекарствена резистентност.

*Лъчелечение при мозъчни метастази.* Развиват се в около 10-15% от пациентите и са заплашващо живота състояние. Съгласно най-новото ръководство на Американското дружество по лъчелечение (ASTRO) решението за лечение се взема въз основа на стра-

тифициране 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>10</sup> Включени са 36 фаза III рандомизирани проучвания. За отделни случаи с единични метастази неврохирургичното или радиохирургиячното лечение подобрява преживяемостта.<sup>10</sup> Най-трудно е решението за избор на метод, който подобрява неврологичния контрол след цялостно мозъчно облъчване (ЦМО) или радиохирургия, без да влияе върху преживяемост. Основна цел е качество на живота. При ЦМО за множествени метастази няма стандарт за дози и фракциониране – прилагат се 30 Gy в 10 фракции или 4 по 5 Gy с еднакъв ефект, без влияние върху преживяемостта, но с по-високи когнитивни ефекти при дългосрочно преживяване.<sup>9, 10</sup> Няма полза от прибавяне на радиосенсибилизатори (*lonidamine*, *metronidazole*, *misonidazole*, *bromodeoxyuridine*, *motexafin gadolinium*).<sup>10</sup> Рандомизирано проучване на EORTC върху 359 болни заключава, че ЦМО след операция или радиохирургия не повишава общата преживяемост и не подобрява функцията на мозъка, а само снижава интракраниалните рецидиви и неврологичната смъртност.<sup>11-13</sup> При единични метастази над 3-4 cm и радикална операция е индицирано следоперативно ЦМО.<sup>10</sup> При селектирани пациенти с добра прогноза и с множествени метастази (общо до 3-4 cm) се препоръчват три опции: самостоятелна радиохирургия, ЦМО плюс радиохирургия или само ЦМО.<sup>10</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>13</sup>; и двата метода подобряват локалния контрол, поддържат добър пърформанс статус и преживяемост при пациенти с благоприятна прогноза в сравнение с ЦМО, въпреки че абсолютната полза върху общата преживяемост е скромна. С по-ниска степен на доказателственост при единична метастаза над 4 cm е прилагане на

хирургия със свръхдозирание чрез радиохирургия в оперативна кухня.<sup>10</sup> При наличие на една до три метастатични лезии значително по-ефективно и поносимо е облъчването чрез радиохирургия<sup>13</sup>; тя подобрява локалния и функционален контрол, но не и общата преживяемост. Хирургично лечение също няма влияние върху този показател, освен при най-селектирани пациенти с радикално оперирана солитарна метастаза.<sup>12</sup> Цялостно облъчване на мозък също подобрява локалния контрол, без да се отразява върху обща преживяемост, но води до повече когнитивни промени.<sup>10-12</sup> Изводът е, че при мозъчни метастази нито един метод няма статистически достоверно влияние върху обща преживяемост.<sup>9-13</sup> Няма рандомизирани проучвания, сравняващи тези методи със най-добри поддържащи грижи.

**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.<sup>1</sup>

**Лъчелечение при чернодробни метастази.** Около 50% от пациентите в стадий IV развиват чернодробни метастази със средна преживяемост от 6 месеца. Системната ХТ е водещо лечение при нерезектабилни чернодробни метастази. Лъчелечение се използва значително по-рядко, отколкото при всички останали локализации, заради висока лъчечувствителност на черен дроб и последваща чернодробна лъчева токсичност. Поради подвижност на органа и пострадиационна токсичност се изисква прецизна имобилизация и изключителна точност при аплициране на по-малки и повече дозови фракции. Няма рандомизирани проучвания; повечето фаза I-II проспективни и ретроспективни проучванията включват единични случаи на КГ.<sup>14</sup> Подходящи за стереотактична радиохирургия са болни с добър пърформанс статус (ECOG 0-1),



адекватна чернодробна функция и обем на черния дроб без метастази над 700 mL; двугодишният локален туморен контрол е 60-90%, а общата преживяемост – 30-80%. Прилагана доза е 48 Gy в три или повече фракции.<sup>14, 15</sup> Съществува практика и с триизмерно конформално ЛЛ, без да има сравнителни резултати между него и стереотактична радиохирургия; ефектите са подобни; следва да се спазват строги ограничения за доза-обем на облъчване на черен дроб, бъбреци и други лъчечувствителни околни тъкани. При силни болки в черен дроб може да се провежда облъчване на целия орган с ниски дози – 21-30 Gy в 7-19 фракции, заедно с *flouxuridine* интраартериално.<sup>16</sup> Брахиотерапия с компютър-томографско контролирано поставяне на 192-иридиеви източници и с автоматично следнатоварване предлага благоприятно изодозово разпределение до 25 Gy, но изисква извършване в строго специализирани центрове.<sup>14</sup> Трансартериална селективна радиоемболизация с  $Y^{90}$  е палиативен метод на лечение с много ограничено

приложение и не се отличава по повишена преживяемост със стандартна химиотерапия<sup>14</sup>; особен подход има при пациенти с олигометастази.<sup>1</sup> В ход са няколко фаза I-II проучвания при пациенти, които докладват умерена лъчева токсичност при локален туморен контрол на първа година – 70-100% и на втора година – 60-90%. Проучването RAS сравнява радиофреквентна аблация с радиоемболизация.<sup>17</sup> В ход са проучвания за сравнение на радиоемболизация с химиотерапия.<sup>18</sup>

**Лъчелечение при болезнени или бързо нарастващи мекотъкани метастази.** В зависимост от локализацията 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, радиохирургия или брахиотерапия с цитираните по-горе дози.

**А**

- При локорегионални рецидиви след мастектомия без последващо лъчелечение се препоръчва радикална ексцизия на рецидива и локално лъчелечение.
- При локорегионални рецидиви след мастектомия с последващо лъчелечение се препоръчва максимална ексцизия и обсъждане за ново облъчване само на определени области.
- При пациенти с костни метастази от карцином на гърда се препоръчва перкутанно палиативно лъчелечение в една фракция от 8 Gy.
- 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;

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ 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;</li> <li>❑ при радикално отстранена солитарна мозъчна метастаза над 3 до 4 cm се препоръчва цялостно мозъчно лъчелечение.</li> <li>■ 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 стереотактична радиохирургия или (2) цялостно мозъчно лъчелечение плюс стереотактична радиохирургия, или (3) само цялостно мозъчно лъчелечение.</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При неоперабилни болни с локален рецидив от карцином на гърда се препоръчва радикално лъчелечение на гърдна стена и регионални лимфни басейни до 50 Gy със свърхдозирание в макроскопски видим тумор до 60-65 Gy.</li> <li>■ 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.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пациенти с добра прогноза (очаквана преживяемост над 3 месеца) и солитарна мозъчна метастаза над 3 до 4 cm като алтернатива се препоръчва хирургия и радиохирургия в резекционна кухня.</li> <li>■ При пациенти с добра прогноза и неоперабилна солитарна мозъчна метастаза над 3 до 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 стереотактична телесна радиохирургия или перкутанно лъчелечение.</li> <li>■ При пациенти с добра обща прогноза и солитарна чернодробна и/или белодробна метастаза се препоръчва обсъждане за стереотактична телесна радиохирургия.</li> </ul>
<b>D</b>	<p>При локорегионални рецидиви след предшестващо лъчелечение се препоръчва максимално щадящо повторно облъчване с различни техники – перкутанно лъчелечение, брахитерапия, радиохирургия.</p>



- *Кратки схеми за фракционирание на палиативно лъчелечение следва да се прилагат в зависимост от общо състояние и за удобство на пациента.*
- *При пациенти с мозъчни метастази решението за вид на лечение се взема въз основа на стратификация в зависимост от 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).*
- *В България липсва практика за лъчелечение при чернодробни метастази.*
- *За останалите видове рецидиви и метастази от карцином на гърда в България съществува добра рутинна практика за провеждане на перкутанно лъчелечение и метаболитна брахитерапия.*

Таблица 1. Прогностичен индекс на рекурсивен разделителен анализ (RPA) за пациенти с мозъчни метастази.<sup>10</sup>

Клас 1	Клас 2	Клас 3
<i>Karnofsky PS ≥ 70</i>	<i>Karnofsky PS ≥ 70</i>	<i>Karnofsky PS &lt; 70</i>
Възраст под 65 години	Възраст ≥ 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>11</sup>

Точкуване	0	0.5	1.0	1.5	2.0
<b>Критерии</b>					
<i>Karnofsky PS</i>	< 60	60	70-80	90-100	
ER/PR/HER2	Тройно-негативни	Тройно-негативни	ER/PR(+) HER2(-)	ER/PR(-) HER2(+)	Тройнопозитивни
Възраст	≥ 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>11</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. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): viii1-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 (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 Neurol Sci* 2011; 38 (2): 247-250
- 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
- Gaspar LE, S Murray e Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47 (4): 1001-1006
- 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
- 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
- Roos D. What is the randomised evidence for surgery and stereotactic radiosurgery for patients with solitary (or few) brain metastases? *Int J Evid Based Healthc* 2011; 9 (1): 61-66
- Morten H, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82 (3): 1047-1057
- Herfarth KK, et al. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: Update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38: 100-105
- Ben-Josef E, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739-8747
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01233544>
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00766220>



## 6 Системна лекарствена терапия



### 6.1. ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

#### 6.1.1. Неоадювантна ендокринна терапия

Светлана Ганчева, Галина Куртева

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, т.е. липса на туморни клетки в гърда и аксиларни лимфни възли.<sup>2</sup>

Ароматазните инхибитори 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 локалноавансирал КГ, позитивен за естроген-рецептор (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 консервативна хирургична интервенция (45% срещу 35 %,  $p = 0.022$ ). В това проучване се намира връзка между отговор и вид на експресия 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 свърхекспресират 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 консервативна 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 консервативни 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 *exemestsne*, 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 ароматазни инхибитори 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 постменопаузали 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 постменопаузали пациентки с хормон-чувствителен КГ са рандомизирани да получат тримесечна неoadювантна химиотерапия с *doxorubicin* и *paclitaxel* или неoadювантна ЕТ с *anastrozole* или *exemestsne*; клиничният отговор, оценен палпаторно, е сходен между двете групи, получавали ЕТ

(*exemestsne* – 67%, *anastrozole* – 63%) и химиотерапия (63%). Мамографският отговор и степен на постигнати патологични пълни ремисии е напълно сравним между получавалите ЕТ и химиотерапия (3% срещу 6%, 60% срещу 63%). По голям, но статистически недостоверен е броят на получилите органосъхраняваща 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 постменопаузали жени с позитивен рецепторен статус.<sup>11</sup> 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 патологични пълни ремисии ( $p < 0.0001$ ).<sup>12</sup> В проучване NSABP-B27 пациенти, лекувани с четири цикъла неoadювантна химиотерапия, получават достоверно повече патологични пълни ремисии, ако са ER-негативни (16.7% срещу 8.3%,  $p < 0.001$ ).<sup>13</sup> Връзката между хормон-рецепторен статус и възможност за патологична пълна ремисия е потвърдена във фаза III проучване GeparTrio, където броят на пациенти с патологична пълна ремисия 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.<sup>16</sup>

Въпреки доказана ефективност и ниска токсичност, неoadювантната ЕТ се използва сравнително рядко в рутинната практика.



**A**

Неoadjuвантна ендокринна терапия с ароматазни инхибитори се препоръчва в продължение на четири-осем месеца при добре селектирани постменопаузални пациенти с високочувствителни хормон-позитивни тумори.



По-добър отговор към неoadjuвантна ендокринна терапия се очаква при високопозитивна експресия на ER и PgR и хистологичен вариант за инвазивен лобуларен карцином.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Breast Cancer. V 2.2013
- 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
- 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
- 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
- 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
- Semiglazov VE, 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
- 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
- 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
- Semiglazov VE, 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
- Campos SM, Winer EP. Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology* 2003; 64: 289-299
- 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.
- 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

### 6.1.2. Адювантна ендокринна терапия

*Галина Куртева, 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 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> 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 хормон (LH) и фоликулостимулиращ хормон (FSH) и редуцира естрогенната овариална продукция. Използвани LHRH-агонисти са *goserelin* и *leuprolide*, прилагани като месечни приложения. Мета-анализ на рандомизирани проучвания сравняват аблация/супресия срещу липса на такава при жени под 50 години; наблюдава се редукция 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> 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 общата преживяемост при сравняване на CAF-Z срещу CAF-ZT. Овариална супресия/аблация е анализирана в мета-анализ<sup>10</sup>; установява се липса на достоверна редукция 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.

Редица проучвания оценяват ролята на ароматазни инхибитори в лечението на постменопаузални жени с ранен КГ. Те определят мястото на ароматазни инхибитори 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 ароматазни инхибитори са с различен токсичен профил. Проучване АТАС сравняват болни с начална ЕТ с *tamoxifen* или с ароматазен инхибитор 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 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 4 742 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> Резултатите от клинично проучване MA-17 при 5187 постменопаузални жени с хормон-позитивни тумори, провели 4.5-6 години лечение с *tamoxifen* и след това продължили с *letrozole*, показва 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> Различният дизайн на клиничните проучвания, изследващи ефективност на ароматазни ин-

хибитори, 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 ароматазни инхибитори е оптимална стратегия. Препоръчаната 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 P-450 (CYP) е ензим (CYP2D6), отговорен за конверсия на *tamoxifen* в *endoxifen*. Повече от сто алелни вариации на CYP2D6 са докладвани в литературата<sup>26</sup>: болни с див тип на CYP2D6-алели се класифицират като екстензивни метаболитатори на *tamoxifen*; пациенти с варианти на алели се отчитат като междинни или лоши метаболитатори. Голямо ретроспективно проучване на 1 325 болни установява значително по-кратко време до поява на рецидиви при лоши, в сравнение с екстензивни метаболитатори на *tamoxifen*. В клинични проучвания BIG1-98 и АТАС не е установена такава корелация.<sup>27</sup> Ръководството на NCCN не препоръчват изследване на CYP2D6 за определяне на оптимална ЕТ.

През 2012 г. бяха публикувани резултати от рандомизирано клинично проучване ATLAS (Adjuvant tamoxifen: Longer against Shorter), сравняващо ефективността на десетгодишното спрямо петгодишното 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 десетгодишно приложение на *tamoxifen* спрямо 1.6% в контролното рамо.<sup>28</sup> Положителни са резултатите и от кли-

нично проучване aTTom (Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer); 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>

**A**

- При пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори се препоръчва адювантна ендокринна терапия с *tamoxifen* за пет години или удължаване до десет години.
- При пременопаузални пациентки, завършващи петгодишен прием на *tamoxifen* и с критерии за настъпила менопауза, се препоръчва разширяване на ендокринната терапия с ароматазен инхибитор (до осем-десет години) при поне едно от следните условия: (1) нодално-позитивна болест, (2) петгодишна адювантна терапия с превключване от *tamoxifen* към ароматазен инхибитор.
- При постменопаузални жени с хормон-позитивни тумори се препоръчва адювантна ендокринна терапия със следните равностойни избори: (1) ароматазен инхибитор за пет години; (2) *tamoxifen* за две-три години, последван от ароматазен инхибитор до пета година; (3) ароматазен инхибитор за две-три години, последван от *tamoxifen* до пета година; (4) *tamoxifen* за четири и половина-шест години, последван от ароматазен инхибитор за пет години.
- При постменопаузални жени с хормон-позитивни тумори и с контраиндикации или непоносимост към ароматазни инхибитори се препоръчва адювантна ендокринна терапия с *tamoxifen* за пет до десет години.

**B**

- При пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори може да се обсъди добавяне на овариална супресия с LHRH-агонист към адювантната ендокринна терапия с *tamoxifen* за пет години.
- При пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори и контраиндикации за *tamoxifen* се препоръчва ароматазен инхибитор, комбиниран с LHRH-агонист.



- При избор на адювантна ендокринна терапия е важно прецизно дефиниране на категорията “менопауза” по следните критерии: (1) предшестваща билатерална овариектомия; (2) възраст  $\geq 60$  години; (3) възраст под 60 години и аменорея от 12 или повече месеца без провеждана химиотерапия, ендокринна терапия с тамоксифен 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 тамоксифен.
- Ако при пременопаузални жени настъпи менопауза след адювантна химиотерапия, за определяне на ендокринна терапия е необходимо прецизно проследяване на ниво на фоликулостимулиращ хормон и естрадиол.
- Като хирургичен метод за ендокринна терапия може да се обсъжда двустранна овариектомия.
- 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.

## 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 luteinisinghormone-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. 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 JE, 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

### 6.1.3. Ендокринна терапия при локален рецидив или метастатична болест

Галина Куртева, Светлана Ганчева

**Ендокринна терапия при локорегионален рецидив.** Около 5-10% от карциномите на гърда (КТ) са метастатични по време на диагноза и само една пета от тях преживяват пет години. Биологичните маркери, включващи стероидни хормонални рецептори (ER, PgR) и HER2-статус се налага да бъдат преоценени поне веднъж в метастатичната лезия. Когато е възможно, изолирани локорегионални рецидиви трябва да се лекуват радикално. При пациенти, предварително лекувани с органосъхраняваща хирургия на гърда, се препоръчва радикална мастектомия. При пациенти, които не са провели лъчелечение, се препоръчва пълна доза облъчване на гърдна стена и на регионален лимфен басейн, а при провели се прилага лъчелечение в лимитирана доза. При тези случаи се препоръчва първична системна терапия с оглед намаляване на туморния обем и довеждането им до операбилност. Предимства на *вторична* или *псевдоадювантна* системна химиотерапия не са доказани. Мястото на псевдоадювантна ендокринна терапия (ЕТ) е неуточнено, но е възможно с оглед по-добър ефект и ниска токсичност. При пациенти, противопоказани за локално радикално лечение (неоперабилни, провели предварително лъчелечение), системната химиотерапия остава основен лечебен метод.

**Ендокринна терапия при метастатична болест.** Тя е метод на избор при хормон-позитивни и HER2-негативни болни, независимо от метастатичната локализация. Ограничени висцерални метастази не са контраиндикации. Химиотерапия и ЕТ не трябва да се прилага едновременно. Поради ниската си токсичност в съображение влиза поддържаща ЕТ. Изборът на ендокринен препарат трябва да се базира на мено-

паузален статус, коморбидност, прилагани адювантен агенти. С изключение на комбинацията от агенти за овариална супресия и *tamoxifen* (или ароматазни инхибитори) при пременопаузални пациенти няма други показания за комбинирана ЕТ.

Ефектът от поддържаща ЕТ след химиолечение не е потвърден от контролирани клинични проучвания, но се препоръчва, благодарение на ниска токсичност и евентуална полза. Едновременно прилагане на химиотерапия и ЕТ не трябва да се осъществява извън клинични проучвания. При HER2-позитивни пациенти без индикации за химиотерапия ЕТ трябва да се комбинира с анти-HER2-терапии (*trastuzumab, lapatinib*), тъй като това води до достоверно удължаване на време до прогресия, без подобрение в обща преживяемост. При пременопаузални пациенти, ако не е провеждана адювантна терапия с *tamoxifen* или е прекъсната за повече от 12 месеца, се препоръчва *tamoxifen* с овариална аблация (LHRH-агонист или хирургична аблация, или облъчване на яйчници). Другите лечебни линии (при пациенти с овариална аблация/супресия) не се различават от тези при постменопаузална популация. При постменопаузални пациенти, ако не са използвани адювантни ароматазни инхибитори (*anastrozole, letrozole, exemestane*) или са прекъснати за повече от 12 месеца, те са предпочитана възможност, тъй като резултатите са значително по-добри за честота на отговор, време до прогресия и двегодишна преживяемост. Нестероидните ароматазни инхибитори трябва да се използват след прогресия на стероидни и обратно. При риск от загуба на костна маса трябва да се включат *calcium* и *vitamin D*. *Tamoxifen* остава избор за първа линия терапия. Въпреки че данните са оскъдни, разумно е да се съветват пациентите на терапия с *tamoxifen* да избягват, когато е възможно, лекарства, модулиращи активността на CYP2D6, каквито са антидепресантите *paroxetine, fluoxetine*. *Fulvestrant* в доза от 500 mg на всеки 4 седмици показва по-добра ефективност, сравнен с *anastrozole*, на първа линия терапия. Ако не е използван



предварително *tamoxifen*, втора линия ЕТ може да включва стероидни или нестероидни ароматазни инхибитори, *fulvestrant*, *megestrol acetate* и андрогени. Не могат да се дадат препоръки за най-добра терапевтична възможност след прогресия на първа линия терапия с ароматазни инхибитори. Наскоро проведени изследвания доказват, че добавянето на m-TOR-инхибитор (*everolimus*) към стероиден ароматазен инхибитор или *tamoxifen*, може да подобри прогнозата на болестта; *everolimus* е одобрен от ЕМА и FDA. Пациенти, резистентни на ЕТ, трябва да проведат цитостатично лечение. Не могат да се дадат общи препоръки за броя линии на ЕТ, преди да се премине към химиотерапия. Фактори, които трябва да бъдат взети под внимание, включват отговор от предишно лечение, продължителност, наличие на симптоми и бързо прогресираща животозастрашаваща болест, предпочитание на пациента, поносимост към химиотерапия.

**Обобщение на клинични проучвания.** Жени с рецидив или метастатична болест, характеризирани като ER- и/или PgR-позитивни са показани за ЕТ. При постменопаузални жени тя включват стероидни и нестероидни ароматазни инхибитори (*exemestane*, *anastrozole* и *letrozole*), естроген-рецепторни модулатори (*tamoxifen* или *toremifene*), естроген-рецептор-понижаващи регулатори (*fluoxymesterone*), гестагени (*megestrol acetate*), андрогени и високодозови естрогени (*ethinyl estradiol*). След втора линия съществуват известни доказателства за полза от определена последователност на ЕТ.<sup>6</sup> При пременопаузални жени ЕТ включва селективни естроген-рецепторни модулатори (*tamoxifen* или *toremifene*), LHRH-агонисти (*goserelin* и *leuprolide*), хирургична или лъчетерапевтична оофоректомия, гестагени (*megestrol acetate*), андрогени (*fluoxymesterone*), високодозов естроген (*ethinyl estradiol*). За повечето пременопаузални пациенти е показана последваща терапия с *tamoxifen*, използване на овариална супресия/аблация в комбинация с ЕТ. Лечението може да е ефективно при пациенти с негативни ER и PgR


за първични тумори и тумори в меки тъкани, както и за лезии в кости. Ендокринната терапия се свързва и с по-ниска токсичност. Фалшивонегативни стойности на ER и PgR не е рядко срещано явление и хормоналният рецепторен статус на първични тумори и метастатични лезии може да се различава. При постменопаузални жени, непровеждали антиестрогенна терапия или с пауза повече от една година, възможностите включват или ароматазни инхибитори, селективни естроген-рецепторни модулатори или естроген-рецептор-понижаващи регулатори. Според проучвания ароматазните инхибитори са по-ефективни от *tamoxifen*. От данни на Cochrane се предполага, че подобряване на преживяемостта се дължи на ароматазни инхибитори.<sup>1</sup> Рандомизирано фаза III проучване, сравняващо *tamoxifen* и *exemestane* като първа линия терапия при постменопаузални жени с метастатичен КГ, не показва значителни различия за преживяемост без прогресия или обща преживяемост. Друго рандомизирано фаза II проучване, сравняващо *anastrozole* и *fulvestrant* при 200 пациента с авансирала болест, установява, че *fulvestrant* е ефективен толкова, колкото *anastrozole* за обща преживяемост (36.0% срещу 35.5%,  $p = 0.947$ ) при 89 пациенти за *fulvestrant* и 93 – за *anastrozole*; резултати от проследяване показват подобряване на показатели за прогресия при *fulvestrant*, сравнен с *anastrozole* (средно време за прогресия 23.4 срещу 13.1 месеца,  $p = 0.0496$ ); това проучване използва по-високи дози *fulvestrant* (500 mg на всеки две седмици за три цикъла и след това – 500 mg месечно). *Fulvestrant* е по-малко ефективен от *anastrozole* при пациенти с прогресираща болест, които преди това са били на *tamoxifen*, а реанализ на данните показва по-продължителен отговор при *fulvestrant*. Фаза II проучване за *fulvestrant* при постменопаузални жени с авансирал КГ и с прогресия на болестта след ароматазни инхибитори установява частичен отговор от 14.3% и 20.8% при пациенти със стабилна болест за най-малко шест месеца. Клинични резултати от фаза

III проучване на *exemestane* и *fulvestrant* при менопаузални хормон-позитивни жени с авансирал карцином и прогресия на болестта, третирани първоначално с нестероидни ароматазни инхибитори, са сравними (32.2% срещу 31.5%,  $p = 0.853$ ); в това проучване *fulvestrant* е прилаган в доза от 500 mg, последван от от 250 mg на 14, 28 ден и месечно. Отделно фаза III проучване при постменопаузални жени с метастатичен естроген-рецептор-позитивен КГ сравнява *fulvestrant* 500 mg на всеки две седмици в три дози, последвани от 500 mg месечно, срещу *fulvestrant* 250 mg месечно; преживяемостта без прогресия е по-висока с *fulvestrant* 500 mg ( $p = 0.006$ ), показваща по-голяма продължителност на отговора при по-голяма доза на *fulvestrant*. Две проучвания докладват резултати, сравняващи *anastrozole* срещу *anastrozole* плюс *fulvestrant* при постменопаузални жени с хормон-рецептор-положителни тумори, предварително нелекувани за метастатичен КГ. В друго проучване се оказва, че комбинирана ЕТ не е по ефективна от монотерапия с *anastrozole* ( $p = 0.91$ ).<sup>7</sup> В четвърто проучване комбинирана терапия е по-ефективна за преживяемост без прогресия и обща преживяемост; оказва се, че третирани предварително с *tamoxifen* се повлияват по-добре; причина за тези различни резултати е неизвестна.

В клинични проучвания се установява предимство за преживяемост без прогресия с прибавяне на *trastuzumab* или *lapatinib* към ароматазни инхибитори при постменопаузални жени с хормон-позитивен метастатичен КГ.<sup>2-5</sup> Рефрактерност към ЕТ при жени с хормон-рецептор-позитивна болест е често явление.<sup>8</sup> Един от механизмите е активиране на mTOR-сигналния път. Две рандомизирани проучвания изследват използването на ароматазни инхибитори в комбинация с mTOR инхибитори.<sup>9</sup> Съобщени са резултати от проучване BOLERO-2 при постменопаузални жени с хормон-рецептор-позитивен статус и авансирал карцином, прогресирал или рецидивирал по време на нестероидни ароматазни инхибитори, рандомизиран за лечение с *exemestane* със или без mTOR-инхибитор *everolimus*; отчита се нарастване на средна преживяемост без прогресия от 2.8 до 6.9 месеца ( $p < 0.001$ ); с прилагане на *everolimus* се установява и нарастване на токсичността.<sup>10</sup> Много пре- и постменопаузални жени, чувствителни на ЕТ, могат да се повлияят от последователността на изборите при прогресия на болестта. Следователно КГ, който отговаря на ЕТ с намаляване на тумора или продължително стабилизиране на болестта (клиничен ефект), трябва да се подлага на ендокринно лечение при прогресия на болестта.

**A**

- 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, 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*.
- При постменопаузални жени с прогресия на болестта на фона на ароматазни инхибитори се препоръчва втора и последващи линии на ендокринна терапия с някоя от следните равностойни избори: (1) *fulvestrant*, (2) ароматазни инхибитори (с различен механизъм на действие), (3) антиестрогени, (4) гестагени.

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пременопаузални жени, неприемали <i>tamoxifen</i> или с прогресия на болестта след дванайсет месеца от приключване на адювантно лечение с <i>tamoxifen</i>, се препоръчва първа линия ендокринна терапия с <i>tamoxifen</i> в комбинация с овариална супресия (LHRH-агонист или хирургична аблация).</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При пременопаузални жени с прогресия на болестта се препоръчва втора и последващи линии на ендокринна терапия, следваща алгоритъм за постменопаузални пациенти на фона на овариална супресия (LHRH-агонист или хирургична аблация).</li> <li>■ При постменопаузални 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>.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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.</li> <li>■ При метастазираща болест се препоръчва повторна биопсия за изследване на хормонален рецепторен и HER2-статус.</li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gibson L, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4). Art. No. CD003370. doi: 10.1002/14651858.CD003370.pub3.
2. Huober J, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLECTRA trial. *Breast* 2012; 21: 27-33
3. Johnston S, 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; 27: 5538-5546
4. 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
5. Mouridsen H, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-2109
6. Network NCC. 2008. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2, ASCO-Edition 2008
7. Robertson JF, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4530-4535
8. Sideras K, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2768-2776

9. 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; PMID: 22565002
10. Baselga J, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529

## 6.2. ЦИТОТОКСИЧНА И ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ

### 6.2.1. Неоадювантна цитотоксична и таргетна терапия

Красимир Койнов

Неоадювантната химиотерапия (НАХТ) е използвана за първи път през 70-е години на XX век при пациенти с локалноавансирал неоперабилен карцином на гърда (КГ).<sup>1</sup> Проучване B-18 на групата NSABP установява, че четири цикъла НАХТ по режим *doxorubicin/cyclophosphamide* (АС) е еднакво ефективна спрямо четири цикъла АС като адювантна ХТ.<sup>2</sup> Днес неоадювантна системна терапия се прилага при пациенти с локално авансирал КГ (стадии IIIA-B), включително инфламаторен карцином, и при големи операбилни тумори с цел намаляване на техния размер и извършване на органсъхраняващи операции<sup>3</sup>, както и за оценка на чувствителност към системна терапия в клинични проучвания.<sup>4</sup> Все повече болни с операбилен КГ получават НАХТ, след като се установи, че ефектът е сравним с този на адювантната химиотерапия (АХТ)<sup>5</sup>, като са налице и някои 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 (пПР) 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. Няколко клинични проучвания с НАХТ

установяват връзка между постигане на пПР и подобрени дългосрочни лечебни резултати<sup>6-7</sup>, поради което пПР се счита за важен заместителен показател за прогноза на болестта, както и за оценка на нови терапевтични агенти.

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) на първичен тумор. В допълнение се препоръчва извършване на пълен 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 тънко-иглена биопсия от съмнителен аксиларен лимфен възел. Режимът за химиотерапия се определя въз основа на предиктивни фактори, подобно на адювантна химиотерапия, 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 прибави *trastuzumab*, като едновременното приложение на антрациклини и *trastuzumab* трябва да се ограничи в клинични проучвания. Приложение на *trastuzumab* продължава минимум 9 седмици. Неоадювантната системна терапия трябва да се последва от хирургично лечение и/или лъчелечение, според принципите на терапевтично поведение. Ако неоадювантната терапия 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>8</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*.

**TAC<sup>6</sup>**

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Doxorubicin* 50 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 500 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 6 цикъла през интервал от 21 дни.  
 Подкрепа с *pegfilgrastim*

**AC + paclitaxel<sup>7</sup>**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикъла през 14 дни,  
 последвани от  
*Paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup> ден 1  
 4 цикъла през 14 дни.  
 Подкрепа с *pegfilgrastim*

**AC + paclitaxel<sup>8</sup>**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикъла през 14 дни, последвани от  
*Paclitaxel* 80 mg/m<sup>2</sup> седмично за 12 седмици

**TC<sup>9</sup>**

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикъла през 21 дни.  
 Подкрепа с *pegfilgrastim*

**AC<sup>10</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

**FAC<sup>11</sup>**

*5-Fluorouracil* 500 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1, 8 или дни 1, 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

**CAF<sup>12</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

**CEF<sup>13</sup>**

*Cyclophosphamide* 75 mg/m<sup>2</sup> PO дни 1-14  
*Epirubicin* 60 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.  
 С приложение на *co-trimoxazole*

**CMF<sup>14</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

**AC + docetaxel<sup>8</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

**EC<sup>15</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

**A-T-C<sup>16</sup>**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикъла през 14 дни,  
 последвани от  
*Paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup> 3 часа IV ден 1  
 4 цикъла през 14 дни,  
 последвани от

*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 4 цикъла през 14 дни.  
 Подкрепа с *pegfilgrastim*

**FEC + docetaxel<sup>16</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

**FEC + paclitaxel<sup>17</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 3 седмици без лечение,  
 последвани от  
*Paclitaxel* 100 mg/m<sup>2</sup> IV седмично за 8 седмици

Таблица 2. Режи́ми за химиотерапия с *trastuzumab*.

**AC + T + trastuzumab<sup>18</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  
 3 седмици след приключване на *Paclitaxel* за 1 година.  
 Мониторирание на сърдечен статус в начало, на месец  
 3, 6 и 9.

**AC + paclitaxel + trastuzumab<sup>19</sup>**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1  
 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.  
 Подкрепа с *pegfilgrastim*.  
*Trastuzumab* 4 mg/kg IV първа доза с *Paclitaxel*, пос-  
 ледвана 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.

Мониториране на сърдечен статус в начало, на месец 3, 6 и 9.

**TCH<sup>20</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.

Мониториране на сърдечен статус в начало, на месец 3, 6 и 9.

**Docetaxel + trastuzumab + FEC<sup>21</sup>**

*Docetaxel* 100 mg/m<sup>2</sup> за 1 час IV ден 1

3 цикъла 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

Мониториране на сърдечен статус в начало, след последен курс FEC, на месец 12 и 36 след химиотерапия.

**AC + docetaxel + trastuzumab<sup>21</sup>**

*Doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1

*Cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup> ден 1

4 цикъла през 21 дни,

последвани от *Docetaxel* 100 mg/m<sup>2</sup>

4 цикъла през 21 дни

*Trastuzumab* 4 mg/kg IV първа доза,

последвана от *Trastuzumab* 2 mg/kg IV седмично за 11 седмици,

последвани от *Trastuzumab* 6 mg/kg всеки 21 дни до 1 год.

Мониториране на сърдечен статус в начало, на месец 3, 6 и 9.

**Неоадювантно T + FEC + trastuzumab<sup>22</sup>**

*Trastuzumab* 4 mg/kg IV първа доза преди първа доза на *paclitaxel*,

последвана от

*Trastuzumab* 2 mg/kg IV седмично за 23 седмици

*Paclitaxel* 225 mg/m<sup>2</sup> 24-часова IV инфузия всеки

21 дни до 4 цикъла

(алтернативно *Paclitaxel* се прилага като 80 mg/m<sup>2</sup> 1-часова IV инфузия седмично за 12 седмици), последвани от *5-Fluorouracil* 500 mg/m<sup>2</sup> IV дни 1 и 4 *Epirubicin* 75 mg/m<sup>2</sup> IV в ден 1 *Cyclophosphamide* 500 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 4 цикъла през 21 дни.

**Неоадювантно T + pertuzumab + trastuzumab<sup>32</sup>**

*Pertuzumab* 840 mg IV първа доза, последвана от 420 mg IV ден 1

*Trastuzumab* 8 mg/kg IV първа доза, последвана от 6 mg/kg IV ден 1

*Docetaxel* 75 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1

4 цикъла през 21 дни.

**Химиотерапия, последвана от trastuzumab<sup>23</sup>**

Одобрен адювантен химиотерапевтичен режим поне 4 цикъла, последвани от *Trastuzumab* 8 mg/kg IV първа доза, последвана от *Trastuzumab* 6 mg/kg IV всеки 21 дни за 1 година. Мониториране на сърдечен статус в начало, на месец 3, 6 и 9.



Резултати от проведени клинични проучвания (NSABP B-27, ABCSG 24) показват полза от комбинирано приложение на таксани и антрациклини<sup>27</sup> и липса на ефект от добавяне на трети медикамент, като *gemcitabine* и *capecitabine* (NSABP B-40, GeparQuattro).<sup>28, 29</sup> Използване на други медикаменти, таргетиращи HER2-рецепторите, като *lapatinib* и *pertuzumab*, също води до добър лечебен ефект, особено в комбинация с *trastuzumab*.<sup>30-32</sup> Добавяне към стандартната химиотерапия на *bevacizumab* засега показва противоречиви резултати.<sup>28, 30</sup>

Намаление на голям унифокален първичен тумор с неoadjuвантна химиотерапия може да позволи извършването на органосъхраняваща операция при пациенти, първоначално подходящи само за тотална мастектомия. При наличие на мултифокална болест и при недостатъчен редуциращ ефект от НАХТ в съображение влиза провеждане на мастектомия. Магнитнорезонансна томография 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 кожата) 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.

Изборът на оптимален химиотерапевтичен режим и оптимална продължителност на лечение са обект на продължителни изследвания, но по тези въпроси все още липсва общоприет консенсус. Проучването на *Hutcheon et al.*<sup>33</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 НАХТ с CVAP, последвана от четири цикъла *docetaxel*; отчетени са сигнификантно по-високи честота на обективен отговор (85% срещу 64%), честота на пПР (31% срещу 15%), петгодишна обща преживяемост (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, непритежаващи кръстосана резистентност, като антрациклини и таксани, може да подобри общата преживяемост. От друга страна, в проучването е установено, че пПР 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 локалното лечение.

Данните от проучването CTNeoBC<sup>34</sup>, представляващо мета-анализ на 12 рандомизирани клинични проучвания с общо 12 993 пациенти с НАХТ, показват, че постигане на пПР е свързано с по-добри резултати за преживяемост без събития и обща преживяемост; пациентите с отчетена пПР демонстрират 52% редукция на риск от рецидив на болестта ( $p < 0.001$ ) и 64% редукция на риск от смърт ( $p < 0.001$ ). Честотата на пПР варира значително в зависимост от туморния подтип, като е по-висока при агресивни подтипове. Патоло-

гичната 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 пПР и редуцията на риска е увеличена с приложение на *trastuzumab*. Не е установена конкретна стойност на честота на пПР, която определя по-добри далечни резултати.

*N. Houssami, et al.*<sup>35</sup> публикуват през 2012 г. резултати от мета-анализ, включващ 30 рандомизирани клинични проучвания с общо 11 695 пациенти, за оценка на честотата на пПР в зависимост от туморен подтип; допълнителна цел включва и отговор на въпроса дали съществува независима връзка между туморен подтип и постигната пПР след проведена НАХТ. Резултатите потвърждават, че туморният подтип достоверно е свързан с честотата на пПР ( $p < 0.0001$ ) 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>36</sup> с цел да се установи дали терапевтичният отговор, измерен с образни методи (магнитнорезонансна томография) и пПР, е предиктор на преживяемостта без болест; резултатите установяват зависимост между пПР 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-ниска честота на пПР (9% срещу 36% и 41%), пациентите показват по-добра преживяемост без болест в сравнение с тези с тройнонегативни или HER2-позитивни тумори. Наблюдава се по-ниска

честота на пПР в подгрупа с хормон-рецептор-позитивни/HER2-позитивни спрямо подгрупа с хормон-рецептор-негативни/HER2-позитивни тумори, което отговаря на данни от други неoadювантни клинични проучвания.


През 2012 г. *von Minckwitz, et al.* публикуват мета-анализ на 7 рандомизирани клинични проучвания, включващи 6 377 пациента с КГ, получаващи неoadювантна антрациклин-таксан-базирана химиотерапия<sup>37</sup>. Анализът показва, че пПР е предиктор на по-добри лечебни резултати, независимо от възраст, големината на тумор, нодален и HER2-статус. От една страна, пПР няма предиктивна стойност по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост в подгрупи с ниска пролиферативна активност на тумора, като лобуларен тип, степен на диференциация G1 и позитивни хормонални рецептори; обратно, пПР е предиктор за тези показатели при инвазивен дуктален и друг хистологичен вид тумори, степен на диференциация G2-3 и негативни хормонални рецептори. При ниско пролиферативен подтип (*луминален А*) не се установява прогностично значение на пПР, докато при високо агресивни HER2-позитивен (нелуминален) и тройнонегативен подтип се установява достоверно прогностично значение. За подтип *луминален В* се установяват различни форми на зависимост: наличие на прогностична стойност за *луминален В/HER2-негативен* и липса на корелация с прогнозата при *луминален В/HER2-позитивен*.

През 2013 г. са съобщени резултати от проучване GALGB 40601<sup>38</sup>, сравняващо резултати от НАХТ със седмично приложение на *paclitaxel* и *trastuzumab* със или без *lapatinib* при пациенти с HER2-позитивен КГ; честотата на пПР при комбинирано лечение е 51% срещу 40% за контролната група, но разлика не е статистически значима ( $p = 0.11$ ). В ход са много нови клинични проучвания, чийто резултати в бъдеще ще отговорят на редица все още неизвестни въпроси, свързани с НАХТ. През 2010 г. стартира проучва-

не I-SPY2<sup>39</sup>, сравняващо ефективността на нови лекарствени препарати в комбинация със стандартна НАХТ спрямо самостоятелна стандартна НАХТ; целта е установяване на по-ефективни комбинации за отделни подгрупи пациенти въз основа на молеку-

лярна характеристика. Стартира и глобално клинично проучване KATHERINE (NCT 01772474), което ще оцени *T-DM1* като алтернатива на *trastuzumab* при пациентки с резидуална болест след проведена НАХТ в комбинация с *trastuzumab*.<sup>40</sup>

В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Неoadювантна химиотерапия се препоръчва при тумори в стадий IIIA-C (включително и инфламаторен карцином) с цел понижаване на стадия и/или извършване на операция, запазваща гърда.</li> <li>■ Препоръчва се неoadювантната химиотерапия да включва комбинация от антрациклини и таксани.</li> <li>■ При пациенти с HER2-позитивни тумори към неoadювантната химиотерапия се препоръчва прибавяне на <i>trastuzumab</i> и <i>pertuzumab</i>.</li> </ul>
С	С цел подобряване на обща преживяемост се препоръчва прилагане на максимална системна неoadювантна химиотерапия с последователно приложение на антрациклин-базирани и таксан-базирани режими.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>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) на първичния тумор; след приключване на неoadювантното лечение е необходимо провеждане на прецизна хистопатологична оценка, цяляща преценка на ефекта от лечение и ур-стадиране на първичния тумор.</i></li> <li>■ <i>Категориите T и N, определени след неoadювантна химиотерапия, се обозначават с префикс „ур“ или „ус“.</i></li> <li>■ <i>Преди започване на неoadювантна химиотерапия задължително се извършват изследвания за стадиране с цел изключване на метастатична болест.</i></li> <li>■ <i>Режимът за неoadювантна химиотерапия се определя въз основа на предиктивни фактори, като се използват утвърдените в клиничната практика режими за адювантна химиотерапия.</i></li> </ul>
---	--



- При наличие на лечебен ефект и липса на токсичност от неoadjuвантна химиотерапия е уместно провеждане на 4 до 8 цикъла; оценка на терапевтичен отговор е уместна на 3-4 цикъл с образни методици (мамография, ехография, магнитнорезонансна томография); при липса на терапевтичен отговор се обсъжда смяна на терапевтичния режим.
- При пациенти с HER2-позитивни тумори към неoadjuвантната 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. Saphner T, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738-2746
9. Martin M, et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 22
10. 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
11. Sparano JA, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 258: 1663-1671
12. 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*
13. 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
14. 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

15. Bull JM, et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978; 41: 1649-57
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684
22. 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
23. Robert NJ, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC followed by T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life at 36 mo. *J Clin Oncol* 2007; 25: 18S, Abstract 19647
24. Joensuu H, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820
25. Piccart-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672
26. Buzdar A, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoShere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32
33. Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: s19-24
34. Cortazar P, et al. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer. 2012 SABCS. Abstract S1-11

35. 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
36. 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
37. von Minckwitz G, 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
38. 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
39. ClinicalTrials.gov identifier NCT01042379
40. ClinicalTrials.gov identifier NCT01772472

## 6.2.2. Адювантна цитотоксична и таргетна терапия

Красимир Койнов

Публикуваният преди 15 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* или *Oncotype DX*, 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.

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

(възрастни, сърдечни противопоказания и др.) продължават да бъдат стандартно поведение.

*Антрациклини*. През 90-е години на XX век в АХТ се въвеждат антрациклините. Проучване В-15 на група NSABP установява, че четири цикъла *doxorubicin/cyclophosphamide* (AC) са еднакво ефективни спрямо шест цикъла CMF по отношение на ПББ и ОП<sup>4</sup>, а проучване на група GEICAM доказва, че шест цикъла FAC превъзхождат шест цикъла CMF.<sup>5</sup> Голям брой клинични проучвания потвърждават предимства на антрациклини пред CMF, 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. мета-анализи 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 (4AC) показва еднаква ефективност със CMF, но антрациклин-базираните режими с по-висока кумулативна доза превъзхождат стандартната химиотерапия с CMF, независимо от възраст, стадий и естроген-рецепторен статус. Понастоящем приложението на антрациклини може да се препоръча при повечето пациенти, особено при HER2-положителни тумори.

*Таксани*. През 90-е години на XX век в АХТ навлизат таксаните, доказали преди това висока си ефективност в лечението на метастатичен КГ. В проучване CALGB 9344 се

сравнява ефективност на режим 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 подобрение на ПББ и ОП. Друго проучване с подобен дизайн (В-28) на група NSABP включва 3 059 жени със стадий рN+, 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 пациенти съотв. 62% и 55%, и ОП – съотв. 76% и 69%. 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 със стадий рN+. 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*.

**Дозовопълътна химиотерапия.** Това е начин за подобрение на ефективността на АХТ чрез скъсяване на интервалите между отделни цикли. В проспективно рандомизирано проучване на едновременно спрямо последователно конвенционално или дозовопълътно приложение на *doxorubicin*, *cyclophosphamide* и *paclitaxel* Citron et al.<sup>11</sup> наблюдават

достоверно подобрение на ПББ и ОП с дозовопълътна терапия. Използването ѝ с подкрепа от гранулоцитен колонистимулиращ фактор е приемливо, особено при пациенти с високпролиферативни тумори.

**Последователно и едновременно приложение на антрациклини и таксани.** Последователното приложение на антрациклини и таксани е по-ефективно от едновременно приложение, 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>12</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>13</sup> Swain et al.<sup>14</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>15</sup> Резултати от проучването 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>16</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 получават 6 цикъла FAC или 6 цикъла TAC<sup>17</sup>; при среден период на проследяване от 77 месеца 473 пациенти в рамо TAC (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 TAC. Данните от това проучване предполагат, че добавянето на *docetaxel* е от полза за адювантно лечение на високорискови пациенти с негативни аксиларни лимфни възли.

*Мета-анализ 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-не-съдържащи режими при 33 084 жени, включени в рандомизирани проучвания, е 2.9% ( $p < 0.00001$ ), а за честота на смъртността е съответно 1.4% ( $p < 0.001$ ).<sup>18</sup> Във всички мета-анализи 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 стволни 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 рискове да не получат адекватно хормонално ле-

чение). Ниският абсолютен риск определя ниска абсолютна полза, но в мета-анализа липсва информация за генна експресия на туморни гени или количествена имунохистохимия, която може да помогне при определяне на риск, химиочувствителност или и на двете.

*Високодозова химиотерапия.* Наличието на дозозависима активност за *epirubicin* предполага, че при дози  $> 90\text{--}100\text{ mg/m}^2$  ефективността на антрациклин-съдържащи режими може допълнително да се повиши. През 90-е години на ХХ век са проведени редица проучвания с високодозова химиотерапия, включваща използване на автоложни стволни клетки<sup>19</sup>; резултатите не успяват да докажат категорично полза за високодозова спрямо конвенционална химиотерапия. Наскоро *Berry et al.*<sup>20</sup> публикуват анализ на 15 проспективни рандомизирани клинични проучвания, които сравняват високодозова химиотерапия с конвенционален контрол без използване на автоложни стволни клетки; въз основа на включените в анализа 6 210 пациенти авторите отчитат достоверно снижение на риск от рецидив след високодозова химиотерапия. Въпреки това, понастоящем се счита, че високодозовата химиотерапия няма място в АХТ.

*Trastuzumab.* След доказване на висока ефективност в палиативен аспект *trastuzumab* е проучен за адювантно лечение на ранен КГ. Проведени са шест фаза III проспективни рандомизирани клинични проучвания (NSABP B-13<sup>21</sup>, NCCTG N9831<sup>21</sup>, HERA<sup>22</sup>, BCIRG 006<sup>23</sup>, FinHER<sup>24</sup> и PACS 04<sup>25</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 увеличение и на ОП; единствено проучване с негативни резултати е PACS 04. Въпреки това, резултатите 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. Самостоятелно приложение на *trastuzumab* или едновременно с ендокринна терапия, т.е. без химиотерапия, не се препоръчва поради липса на научни доказателства. Кардиотоксичността е основен проблем, свързан с приложението му: около 5% от всички пациенти се очакват 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 периодически мониторираны чрез провеждане на ехокардиографии 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.

Преди повече от 10 години резултатите от няколко клинични проучвания установяват сравнимост на лечебните резултати между нео- и адювантна терапия при КГ. Понастоящем се оформя схващане, че резултатите от проведената неоадювантна терапия могат да послужат за по-точно и адекватно определяне на следоперативно адювантно терапевтично поведение. През 2012 г. *von Minckwitz et al.* публикуват мета-анализ

върху 7 рандомизирани клинични проучвания, включващи 6 377 пациенти с КГ, получаващи неоадювантна антрациклин-таксан-базирана химиотерапия<sup>26</sup>; анализът на данните показва, че патологичната пълна ремисия (пПР) е предиктор на по-добри лечебни резултати, независимо от възраст, големина на тумор, нодален и HER2-статус. Авторите установиха, че пПР 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, пПР 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 пПР, докато при високоагресивен HER2-позитивен (нелуминален) и тройнонегативен се установява достоверно прогностично значение на пПР. За подтип *луминален В* се установяват различни форми на зависимост: докато пПР има прогностична стойност за подтип *луминален В/HER2-негативен*, то при *луминален В/HER2-позитивен* тя не корелира с прогнозата. Зависимостта на прогнозата от вътрешния подтип е анализирана при пациенти със и без пПР: при пациенти без пПР тя е сравнима с тези, получаващи адювантна химиотерапия (*луминален тип* показва по-добра прогноза в сравнение с HER2-позитивни или тройнонегативни тумори). Все пак, при пациенти, постигнали пПР, 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 на пациенти с подтип *луминален В/HER2-позитивен* ( $p < 0.02$ ). Резултати от мета-анализа 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 В/HER2-негативен*, но не и за подтип *луминален В/HER2-позитивен* и *луминален А*. 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>27</sup> включва 377 пациентки с неoadювантна ендокринна терапия с ароматазни инхибитори; при тумори Т1 или Т2 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>28</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>29</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 непревеждане 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.

### В

- За прогностична и/или предиктивна оценка на очакван отговор към адювантна химиотерапия (при хормон-рецептор-позитивни тумори с негативен нодален статус) се препоръчва изследване с мултигенна сигнатура *Oncotype DX*.
- При ендокринно-чувствителни тумори адювантна химиотерапия се препоръчва при поне един от следните аргументи: (1) туморен размер > 5 cm, (2) инфламаторен карцином, (3) четири и повече позитивни аксиларни лимфни възли, (4) ниска ER-позитивна реакция ≤ 5%.
- Адювантна химиотерапия се препоръчва при наличие на един или няколко от следните аргументи: (1) патологична степен на диференциация G3, (2) висок пролиферативен Ki-67-индекс ≥ 14%, (3) нисък хормон-рецепторен статус, (4) HER2-позитивен статус, (5) тройнонегативен статус, (6) липса на патологичен пълен отговор към неoadювантна химиотерапия.
- При избор на адювантна химиотерапия за подтип *луминален А* се препоръчват по-малко интензивни режими – 4ЕС или 6СМЕ, или 4ТС (виж *Раздел 6.2.1., Табл. 1*).

**В**

- При избор на адювантна химиотерапия за подтип *луминален В (HER2-негативен)* се препоръчват антрациклин- и таксан-съдържащи режими, приложени в повече от шест цикъла.
- При избор на адювантна химиотерапия за подтип *луминален В (HER2-позитивен)* се препоръчват таксан-съдържащи режими.
- При избор на адювантна химиотерапия за подтип *тройнонегативен базалоиден* се препоръчват антрациклин- и таксан-съдържащи режими.
- При пациенти с HER2-позитивни тумори се препоръчва адювантна терапия с *trastuzumab* при следните условия: (1) туморен размер > 0.5 cm, (2) едновременно започване с таксан и (3) самостоятелно продължаване до една година (18 цикъла през три седмици).
- За адювантна химиотерапия при възрастни пациенти или със сърдечносъдова коморбидност се препоръчва режим CMF.
- Дозовоплътна адювантна химиотерапия (с подкрепа на гранулоцитен колонистимулиращ фактор) се препоръчва при пациенти с високопролиферативни тумори (Ki-67 пролиферативен индекс  $\geq 14\%$ ).
- Не се препоръчва високодозна адювантна химиотерапия с използване на автоложони стволови клетки.
- Препоръчва се последователно приложение на антрациклини и таксани.
- Препоръчва се едновременно приложение на *trastuzumab* и таксани.
- Препоръчва се прилагане на стандартни режими за адювантна химиотерапия, дори при по-възрастни пациенти.
- След патологичен пълен отговор от неoadювантна химиотерапия може да се обсъжда непровеждане на адювантна химиотерапия.

**С**

За прогностична и/или предиктивна оценка на очакван отговор към адювантна химиотерапия при негативен нодален статус, независимо от хормонален статус, се препоръчва изследване с мултигенна сигнатура *MammaPrint*.



Решението за провеждане на адювантна химиотерапия трябва да се основава задължително на очаквана полза, тежест на лечение и предпочитания на пациента.



- **Адjuвантно лечение се препоръчва, ако се очаква снижение на изчисления риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на свързани с лечението странични ефекти.**
- **Trastuzumab не трябва да се прилага едновременно с антрациклини, извън рамки на клинични проучвания.**
- **Не се препоръчва приложение на trastuzumab самостоятелно или едновременно с хормонална терапия, т.е. без химиотерапия.**
- **Trastuzumab не трябва да се прилага при пациенти с ниска фракция на изтласкване на лява камера (ФИЛК < 55%) и влошаваща се сърдечна функция по време на лечение.**
- **Пациенти на лечение с trastuzumab трябва да бъдат периодично мониторирани чрез провеждане на ехокардиографии или MUGA scan.**

## 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. 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. 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
  13. 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
  14. Swain SM, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2053-2065
  15. 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
  16. 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
  17. Martín M, et al. GEICAM 9805 Investigators. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 2200-2210
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  22. 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
  23. Slamon D, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283
  24. 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
  25. 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
  26. 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
  27. 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
  28. 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
  29. Colleoni M, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1428-1436

### 6.2.3. Цитотоксична и таргетна терапия при локален рецидив или метастатична болест

*Красимир Койнов*

*Локален рецидив.* Изолирани локални рецидиви на карцином на гърда (КГ) трябва да се лекуват радикално. Препоръчва се пълна ексцизия на рецидивиралия тумор. Пациенти с предшестваща органосъхраняваща операция подлежат на мастектомия. При липса на предхождащо лъчелечение се препоръчва провеждане на пълн обем облъчване на гърдна 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 за 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.

Ефективност на *вторична* или *псевдоадювантна* системна терапия не е доказана; ролята на химиотерапията в това направление е обект на провеждащи се клинични проучвания. Съобщени наскоро резултати от проучването CALOR доказват полза от химиотерапия, особено при пациенти с естроген-рецептор-негативни тумори.<sup>1</sup> Из-

ползване на *псевдоадювантна* терапия с *trastuzumab* също е приемлива, особено в случаи, когато препаратът не е прилаган като адювантно лечение.

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 системни терапии, продължителност на интервала без болест, коморбидност и предпочитания на пациента.

*Метастатична болест.* Лечение на метастатичен КГ (мКГ) се провежда от мулти-дисциплинарен лекарски екип, включващ хирург, лъчетерапевт, медицински онколог, патолог, образен специалист и др. На пациентите трябва да се предлага персонална психосоциална подкрепа и адекватно поддържащо лечение, като рутинна част от лечебния процес. Метастатичният КГ е nelечима болест и основната цел на лечението е палиация с поддържане на добро качество на живот и възможно удължаване на преживяемостта. За това 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, медикаменти за костната система (бифосфонати и *denosumab*) и таргетни 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>16</sup>

Фактори, свързани с болестта	Фактори, свързани с пациента
Интервал без болест	Предпочитания на пациента
Предходни лечения с отчетен лечебен ефект	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

За повечето пациенти с последователно приложение на цитостатици като монотерапия се постига обща преживяемост (ОП), сравнима с тази на комбинирана химиотерапия.<sup>2,3</sup> Затова при нужда от незабавен контрол на болестта и подобряване на качеството на живот е необходимо започване на лечение с комбинирана химиотерапия, докато при пациенти без изразена болестна симптоматика се предпочита последователна монотерапия. Продължителността на циклите 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>16</sup>

### Антрациклин-съдържащи

*Epirubicin* монотерапия (седмично или през 3 седмици)

*Epirubicin/cyclophosphamide*

*Liposomal doxorubicin ± cyclophosphamide*

*Fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide*

### Таксан-съдържащи

*Paclitaxel* монотерапия седмично

*Docetaxel* монотерапия седмично или през 3 седмици

*Abraxane (nab-paclitaxel)*

*Anthracycline (doxorubicin или epirubicin)/taxane (paclitaxel или docetaxel)*

*Docetaxel/capecitabine*

*Paclitaxel/gemcitabine*

*Paclitaxel/vinorelbine*

*Paclitaxel/carboplatin*



## Нови цитостатици

*Eribulin*

*Ixabepilone* (неодобрен от ЕМА)

## Антрациклин-несъдържащи

*Cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil* (CMF)

**Платина-съдържащи комбинации** (напр. *cisplatinum* + *5-fluorouracil*; *carboplatin* + *gemcitabine*)

*Capecitabine*

*Vinorelbine*

*Capecitabine/vinorelbine*

*Vinorelbine* ± *gemcitabine*

Перорален *cyclophosphamide* със или без *methotrexate* (метрономна химиотерапия)

Таксан-съдържащите режими са единствен стандарт за първа линия при пациенти, прогресирали след адювантна антрациклин-съдържаща и таксан-несъдържаща химиотерапия.<sup>4</sup> Продължителността на всеки режим и броят цикли се определя индивиду-

ално за всеки пациент.<sup>5</sup> Продължаване на химиотерапия след трета линия е оправдана при пациенти в добър пърформанс статус и добър отговор към предходно лечение. Високодозна химиотерапия с използване на стволови клетки не трябва да се прилага.

*HER2-позитивен мКГ.* Анти-HER2-терапия в комбинация с химиотерапия, ендокринна терапия или самостоятелно трябва да се предлага рано при всички пациенти с HER2-позитивен тумор, които нямат противопоказания.<sup>6,7</sup> Резултати от рандомизирано фаза III клинично проучване показват, че добавяне на *pertuzumab* към комбинация на химиотерапия плюс *trastuzumab* подобрява обективния отговор, преживяемостта без прогресия (ПБП) и е налице тенденция към удължаване на ОП.<sup>8</sup> Цитотоксичното анти тяло конюгат *T-DM1 (trastuzumab emtansine)* демонстрира по-висока ефективност за ПБП и по-добра поносимост, в сравнение с комбинация *docetaxel/trastuzumab*.<sup>9</sup> Продължаване на приложение на *trastuzumab* в комбинация с различни химиотерапевтични режими след първа прогресия на болестта е по-ефективно в сравнение само с химиотерапия.<sup>10</sup> *Lapatinib* в комбинация с *capecitabine*, в сравнение само с *capecitabine*, увеличава времето до прогресия при пациенти, прогресирали след или на *trastuzumab*, антрациклини или таксани.<sup>11</sup> Въпросът за продължаване на *trastuzumab* или смяната му с *lapatinib* по време на първа прогресия на болестта остава отворен. Комбинацията на *trastuzumab* с *lapatinib* изглежда по-ефективна за ОП, в сравнение монотерапия с *lapatinib* при пациенти, прогресирали след или на антрациклини, таксани или *trastuzumab*.<sup>12</sup> Добавяне на анти-HER2-агенти (*trastuzumab* или *lapatinib*) към ендокринна терапията позволява удължаване на ПБП и е добра възможност за някои пациенти, особено с противопоказания за химиотерапия.<sup>13,14</sup>

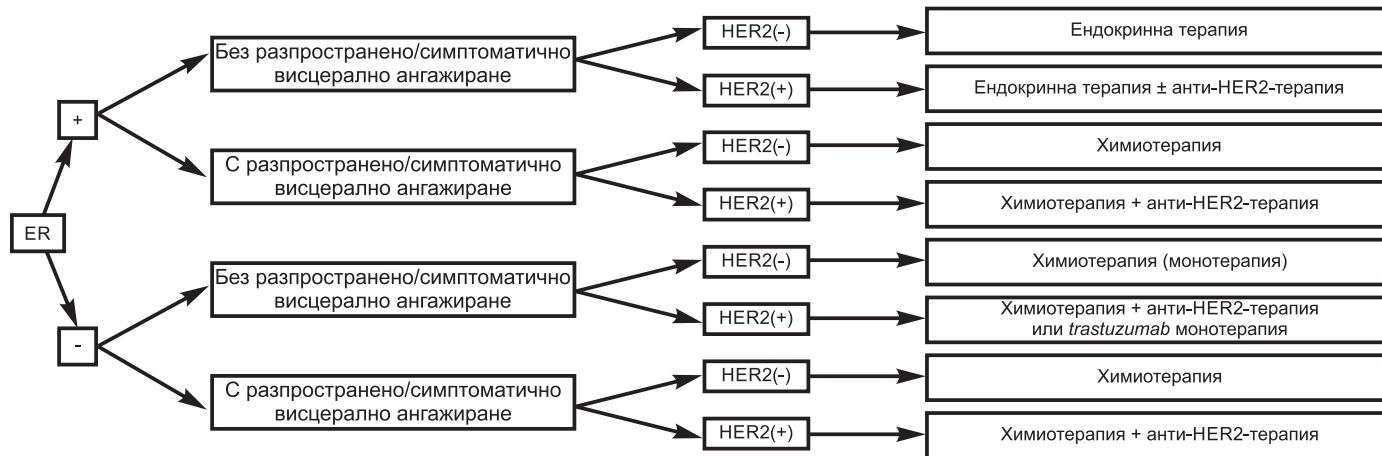
*Други биологични агенти.* *Bevacizumab* е антиангиогенен агент, който първоначално бе одобрен от FDA и ЕМА за първа линия при мКГ, но впоследствие не успя във всички

проучвания да докаже подобрене на ПБП; приложението му не води до удължаване на ОП. По тази причина и поради неблагоприятен профил на безопасност FDA замрази регистрацията на *bevacizumab* в САЩ. В Европа е регистриран само за първа линия в комбинация с *paclitaxel* или *capecitabine*.<sup>15</sup> *Bevacizumab* трябва да се прилага при

внимателно подбрани пациенти с ограничени лечебни възможности, след преценка на отношението цена/полза.

Алгоритъмът за избор на агент за първа линия е представен на *Фиг. 1*.

*Фигура 1. Първа линия лечение при метастатичен карцином на гърда.*<sup>16</sup>



През последното десетилетие се въвеждаха нови методи за изучаване на нуклеотидната последователност (next-generation sequencing, NGS)<sup>17</sup>, които позволяват оценка на епигенома, микроРНК-и, протеини и аналитични подходи, интегриращи информация от множество методи на профилиране. Потвърди се схващането, че КГ е хетерогенна болест с различна геномна комплексност и може да се класифицира в четири вътрешни подтипа: *луминален А*, *луминален В*, *HER2-позитивен (нелуминален)* и *базалоиден*. Най-често мутирали гени са PIK3CA и TP53, варирайки в различните вътрешни подтипове. Все още клиничното приложение на NGS за терапевтични прицели е силно ограничено поради липса на медикаменти, таргетиращи активните алтерации. В момента се провеждат няколко клинични проучвания с цел интегриране на геномния анализ в клиничната практика. В проучване SAFIR1<sup>18</sup> се биопсират метастатични огнища за геномен анализ с последващо генотип-насочено лечение при прогресия на болестта след проведена стандартна терапия; предварителни данни показват, че от общо 423 пациенти 59% са с генетично изследвани тумори, 26 (6%) получават геном-насочено лечение и при 8 се отчита клинична полза. Изчислено е, че вероятно около 30% от пациентите в това клинично проучване ще получат геном-насочена терапия. В проучване SAFIR2 ще бъдат включвани пациенти с HER2-негативен мКГ, чийто метастази ще бъдат също биопсирани и генетично изследвани; след провеждане на 6 или 8 цикъла стандартна химиотерапия пациентите, отговорили на лечението или със стабилна болест при тумори с потенциално активни геномни алтерации, ще бъдат рандомизирани или за стандартна терапия, или за лечение, таргетиращо съответната алтерация.<sup>19, 20</sup>

През последните години са публикувани резултати от няколко клинични проучвания, утвърждаващи таргетната терапия като неотменна част от лекарственото лечение на мКГ. Комбинацията 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 хормон-чувствителен КГ. Междинният анализ показва, че средната ПБП е 6.9 месеца за пациенти, провели лечение с комбинация *everolimus* и *exemestane*, спрямо 2.8 месеца за пациентите 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 *everolimus* и *exemestane* са регистрирани по-голям брой странични явления от степен 3 и 4.

EMILIA<sup>22</sup> е фаза III рандомизирано отворено клинично проучване, изследващо ефективност и поносимост на препарата *trastuzumab emtansine (T-DM1)* спрямо *lapatinib* плюс *capecitabine* при пациенти с HER2-позитивен мКГ, предварително третирани с *trastuzumab* и таксани. *Trastuzumab emtansine (T-DM1)* е конюгат антитяло-лекарство, включващ HER2-таргетни противотуморни качества на *trastuzumab* и цитотоксична активност на микротубулния инхибитор *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 получаващи 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 третирани с *trastuzumab* и таксани.

За претретирани пациенти с мКГ е крайно необходимо наличие 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<sup>23</sup> 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; общата преживяемост е сигнификантно по-добра при пациенти, лекувани с *eribulin mesilate*, спрямо тези, третирани с друга терапия. 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.

<b>A</b>	При пациенти с HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда, които нямат противопоказания, се препоръчва ранно приложение на анти-HER2-терапия – самостоятелно, комбинирана с химиотерапия или с ендокринна терапия.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При неоперабилен локален рецидив на карцином на гърда се препоръчва системна лекарствена терапия с цел намаляване на размера и последваща хирургия.</li> <li>■ 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.</li> <li>■ При HER2-негативен метастатичен карцином на гърда се препоръчва първа линия системна терапия с <i>paclitaxel</i>, комбиниран с таргетен агент <i>bevacizumab</i>.</li> <li>■ При HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда се препоръчва първа линия системна терапия с комбинация от <i>pertuzumab</i>, <i>trastuzumab</i> и таксан.</li> <li>■ При HER2-позитивен метастатичен карцином на гърда, прогресирал след лечение с <i>trastuzumab</i>, се препоръчват следните избори: (i) втора линия с <i>trastuzumab emtansine (T-DM1)</i>; (ii) продължаване на <i>trastuzumab</i> в комбинация с различни химиотерапевтични режими; (iii) комбиниране на <i>trastuzumab</i> с <i>lapatinib</i>; (iv) втора линия с <i>lapatinib</i>, комбиниран с <i>capecitabine</i>; (v) втора линия с <i>lapatinib</i>, комбиниран с <i>letrozole</i> (при хормон-рецептор-позитивни тумори).</li> </ul>

**В**

- При постменопаузални жени с хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен тумор, прогресирал след първа линия с нестероидни ароматазни инхибитори, се препоръчва втора линия с *exemestan*, комбиниран с таргетен агент *everolimus*.
- При метастатичен карцином на гърда, прогресирал след две или повече линии системна терапия (включително с антрациклини и таксани), се препоръчва монотерапия с *eribulin*, *vinorelbine*, *gemcitabine*, *capecitabine*.



- Лечение на метастатичен карцином на гърда задължително се провежда от мултидисциплинарен лекарски екип, включващ медицински онколог, хирург, лъчетерапевт, патолог, образен специалист и др.
- След провеждане на всички необходими изследвания и потвърждаване на метастатична болест е необходимо да се определят реални цели на предстоящото лечение и да се обсъдят задължително с болния и неговите близки (ако болният е съгласен).
- На пациенти с метастатичен карцином на гърда трябва се предложи персонална психосоциална подкрепа и адекватно поддържащо лечение като рутинна част от лечебния процес.
- 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.
- С оглед покачващите се разходи за лечение на пациенти с метастатичен карцином на гърда 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 ограничена метастатична 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 метастазираща 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, Abstract S3-2
2. 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
3. Cardoso F, et al. First international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21(3): 242-252
4. Ghersi D, et al. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2). Art. No.CD003366. doi: 10.1002/14651858.CD003366.pub2
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: 2144-2149
6. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792
7. Marty M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-4274
8. Baselga J, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-119
8. Verma S, et al. Updated overall survival results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). Paper presented at: 37th ESMO Congress 2012; Vienna, Austria. Abstract LBA12
9. von Minckwitz G, 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
10. Geyer CE, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743.
11. Blackwell KL, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1124-1130
12. Johnston S, 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; 27: 5538-5546
13. 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

14. Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676
15. 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
16. Sparano JA, et al. Translating genomic research into clinical practice: Promise and pitfalls. 2013 ASCO Educational book, pp. 15-23
17. Andre F, et al. Array CGH and DNA sequencing to personalize therapy for metastatic breast cancer: a prospective National trial (UNICANCER SAFIR-01). *Eur Soc Med Oncol* 2012; 23 (Suppl 9): 7-30 (Abstr 3426)
18. Loeb LA. Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 450-457
19. Ng CK, et al. Breast cancer intratumor genetic heterogeneity: Causes and implications. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1021-1032
20. 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
21. Verma S, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-1791
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

### 6.3. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ПРИ ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ Красимир Койнов, Галина Куртева

Тройнонегативният карцином на гърда (ТНКГ) е тумор с негативни ER-, PR- и HER2-рецептори. Съставлява около 15% от случаите с КГ. Развива се по-често при млади жени и се характеризира с агресивно развитие, свързано с висока честота на висцерални и централномозъчни метастази и смърт до три години от поставяне на диагноза.<sup>1</sup> Повечето пациенти постигат излекуване след провеждане на лечение за ранна болест и петгодишната преживяемост без болест е около 70-80%.<sup>2</sup> Съществува връзка между имунохистохимично дефинирания тумор, молекулярно-биологичния базалоиден подтип и *BRCA1*-мутации; приблизително 80% от ТНКГ има базалоиден молекулярен профил,<sup>3</sup> а от него около 80% са ТНКГ.<sup>4</sup> Повечето случаи с КГ, свързани с *BRCA1*-мутации, са тройнонегативни, но само малък брой ТНКГ има *BRCA1*-мутации.<sup>5</sup> Хистологичната характеристика в 90% от пациентите е предимно инвазивен дуктален карцином.

При пациенти с ТНКГ химиотерапията е основно лечение. Парадоксален е фактът, че независимо от хемосензитивността си, туморът има бързо развитие на рецидиви и метастази, определящи лоша прогноза.<sup>1</sup> Липсват научни доказателства, които препоръчват използване или изключване на определени химиотерапевтични агенти. Обещаващи резултати са получени от различни увреждащи ДНК химиотерапевтични агенти, вероятно поради наличие на мутации или дисфункция на *BRCA*-гени. Обект на проучвания са PARP-инхибитори и по-специално препаратът *iniparib*; в комбинация с *gemcitabine* и *carboplatin* той постига добър лечебен ефект във фаза II клинични проучвания<sup>6</sup>; за съжаление, тези резултати не се потвърждават в последващо фаза III клинично проучване. Понастоящем

липсва утвърден стандарт за лечение на пациенти с ТНКГ. Въпреки това се приема, че конвенционална комбинирана химиотерапия от трета генерация трябва да бъде стандартно терапевтично поведение. Режимът на лечение трябва да се определя индивидуално. Почесто се прилага комбинирана химиотерапия поради наличие на висцерално ангажиране, агресивен ход и бързо влошаване. Все пак, само диагнозата не е достатъчна причина за приложение на комбинирана химиотерапия. Таксан-съдържащи комбинации са единствен стандарт за първа линия при пациенти, прогресирали след адювантна антрациклин-съдържаща и таксан-несъдържаща химиотерапия. Липсва стандартен подход за втора или последващи линии химиотерапия. Продължителността на всеки режим и брой цикли се определя индивидуално за всеки пациент. Продължаване на химиотерапия след трета линия е оправдана при добър пърформанс статус и добър отговор към предходно лечение.

В клинични проучвания с конвенционална неoadювантна антрациклин/таксан-съдържаща химиотерапия при пациенти с ТНКГ се постига честота на патологична пълна ремисия в 13-45%. Този резултат корелира с отлична и дълготрайна преживяемост без болест и обща преживяемост (тригодишна преживяемост 94% срещу 98%).<sup>1,7</sup> Високодозна химиотерапия с използване на стволови клетки не трябва да се прилага.

Към стандартните химиотерапевтични агенти се добавят и нови микротубулни стабилизиращи препарати (*ixabepilone*). Изследва се ефективността на неoadювантен режим при болни, резистентни на антрациклини и таксани. Ролята на платина-съдържащи агенти е безспорна и наличието на *BRCA1*-мутация показва повишаване на тази чувствителност. Това е свързано и с висока експресия на *p53* (в частност – *p63* и *p73*). Включването на таргетни агенти е нова стъпка в терапевтичния подход, свързан с *EGFR*, *c-Kit*- и *p53*-мутация. Прилагането на *EGFR*-блокери, *PARP1*-инхибитори е напредък в



лечението. Високи нива на съдовоендотелен растежен фактор (*VEGF*) дава основание за добавяне на ангиогенезни инхибитори към химиотерапия. Изследва се ефектът на *bevacizumab*, добавен към терапията с *paclitaxel*, както при метастазирала болест, така и при първа и втора линия, и в неoadювантен план. В Европа *bevacizumab* е одобрен само за първа линия в комбинация с *paclitaxel* или *capecitabine*. На вниманието на някои изследователи е дозовопълтна и метрономната химиотерапия. Съществуват клинични изпитвания за оценка на антиандрогени при метастазирал ТНKG.

Тройнонегативният КГ най-вероятно ще се отдели като самостоятелна група с характерни белези, налагащи различно терапевтично поведение, съобразено със специфични биомаркери.

*Неoadювантна химиотерапия при ТНKG.* Провежда се по стандартен принцип на лечение на КГ. В клинични проучвания вниманието е насочено към включване на таксани, *cisplatin* и други агенти. Във фаза на изпитване е добавяне на *capecitabine* и нови таргетни молекули. При изследване на някои маркери (*E-cadherin*, *Ki-67*) се търси по-добър отговор на неoadювантна химиотерапия, която би могла да се приложи при

болни, които не са показани за лечение със стандартни схеми. Тройнонегативният КГ е чувствителен на ДНК-увреждащи агенти, каквито са платина-базирани режими. Неoadювантни проучвания, включващи платина, водят до патологична пълна ремисия в 22-40%<sup>8,9</sup>, а при 10 от 12 болни с *BRCAl*-мутации се установява пълна ремисия при самостоятелно приложение на платина.<sup>10</sup>

*Адювантно лечение при ТНKG.* Цели да удължи интервала без болест и да подобри общата преживяемост. Стремехът е да се намерят най-оптимални схеми за лечение (ЕFC, СМЕ, ЕC-ЕC *thiotepa*, FЕC + *docetaxel* и др.). Приложението на антрациклини и таксани все още не е изместено от други медикаменти. Новите насоки са свързани с търсене на специфични биологични маркери. Изследване на *Bcl2* дефинира две групи пациенти – с нисък и висок риск, което определя необходимост от включване на антрациклини. Определяне на *Ki-67* при болни с негативни лимфни възли също определя нужда от приложение на адювантна химиотерапия. За адювантна химиотерапия при ТНKG се препоръчват антрациклини, таксани и алкилиращи агенти (*cyclophosphamide*), но не се препоръчва рутинно *cisplatin* или *carboplatin* и дозовопълтна химиотерапия.<sup>11</sup> Засега не се препоръчва и антиангеогенна терапия.

### С

- При всички пациенти с ранен тройнонегативен карцином на гърда се препоръчва провеждане на адювантна химиотерапия (независимо от Т- и N-категория).
- Като стандарт на адювантна химиотерапия при тройнонегативен карцином на гърда се препоръчват режими с антрациклини и таксани.
- При рецидивирал или метастатичен тройнонегативен карцином на гърда, прогресирал след адювантна антрациклин-базирана химиотерапия, несъдържаща таксан, се препоръчва първа линия с таксан-съдържащи режими.

**C**

■ При определени хистологични подтипове на тройно негативен карцином на гърда (аденоиднокистичен, ювенилен секреторен, метапластичен с добра прогноза (low grade)) не се препоръчва провеждане на адювантна химиотерапия.



■ При пациенти с тройнонегативен карцином на гърда химиотерапията е основен метод на лечение.

■ Терапевтичното поведение при тройнонегативен тумор трябва да се определя въз основа на същите принципи, както при останалите пациенти с карцином на гърда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carey LA, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329-2334
2. Haffty BG, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-5657
3. Weigelt B, et al. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol* 2010; 220: 263-280
4. Bertucci F, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008; 123: 236-240
5. Kandel M, et al. Prevalence of BRCA-1 mutations in triple negative breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 18s (Abstr 508)
6. O'Shaughnessy J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 793s
7. 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
8. Silver DP, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1145-1153
9. Torrisi R, et al. Phase II trial of combination of pegylated liposomal doxorubicin, cisplatin, and infusional 5-fluorouracil (CCF) plus trastuzumab as preoperative treatment for locally advanced and inflammatory breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10: 483-488
10. 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
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

**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 3 000 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 независим 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 маммография 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 T3-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 биопсиране 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, неполуучаващи 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 противоположани 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 участието 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. Mondil 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): Abstract 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



## 7 Най-добри поддържащи грижи





### 7.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

*Асен Дудов, Светлана Ганчева*

Контрол на симптоми и поддържане на оптимално качество на живот 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> Обезболяваща 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 (*amitriptylline*, *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 перкутанна лъчетерапия 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

инхибираща 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 инвалидизиращо 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 при 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, качество на живот 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 качество на живот и оптимизиране на контрола над болестта.

А	<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>
В	<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>



Качеството на живот и контролът на симптоми са важен елемент от цялостната терапевтична стратегия, която следва да се обсъжда от мулти-дисциплинарен 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)

**7.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ И ТЕХНИ  
УСЛОЖНЕНИЯ**

*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*<sup>89</sup> и *samarium*<sup>153</sup> намира 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 като при първични костни тумори. Прилагат се повече ендопротезни, отколкото остеосинтезни техники.

Компресията на гръбначен мозък е най-тежко усложнение вследствие на метастази в прешлени. 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 чрез запазване на неврологични функции, облекчаване на болка и стабилизиране на костни 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-ефективна 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 усил-

ване 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 ССС.<sup>10-12</sup> Използват се бифосфонати (*zoledronic acid* или *pamidronate*), като ефективността им е доказана в многобройни клинични проучвания. През последните години се провежда рандомизирано 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 ССС. Нито едно проучване обаче не демонстрира подобрене на обща преживяемост. Приложението на *denosumab* и *zoledronic acid* е свързано с развитие на остеонекроза на челюст; изразява се с болка, остеомиелит, остейт, костна ерозия, зъбна или периодонтална инфекция, зъбна болка, язва или ерозия на гингива. 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 *calcium* и *vitamin 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. *Zoledronic acid* и *pamidronate* се прилагат през 3-5 седмици, едновременно с противотуморна терапия (химиотерапия, ендокринна или таргетна терапия). Лечението трябва да се съпътства с допълнително приложение на *calcium* (1200-1500 mg) и *vitamin 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. 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. 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>18</sup>

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. Дългосрочните рискове от *denosumab* не са известни, както и оптималното 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 *ramidronate*) 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, 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. Wilkinson GS, et al. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1016-1024



### 7.3. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ 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 5.6*).<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 бързорастващи 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 5.6*).

А	<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>
В	<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>
С	<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> </ul>

**C**

- При налична или заплашваща компресия на гръбначен мозък от метастази се препоръчва стереотактична телесна радиохирургия или перкутанно лъчелечение.
- 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 диагностични, 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 5.6.).
- Кратки схеми за фракциониране на палиативно лъчелечение следва да се прилагат в зависимост от общо състояние и за удобство на пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Paganì 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Dahele M, et al. Stereotactic radiotherapy: an emerging treatment for spinal metastases. *Can J Neurol Sci* 2011; 38 (2): 247-250
9. 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
10. 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

### 7.4. 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 мета-анализи 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 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 качеството на живот.<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, психосоматични)<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 качеството на живот, психологичните симптоми, настроението и контрола на болката при пациенти с метастазирал КГ.<sup>18, 19</sup> Семейно-фокусираната терапия намалява негативните ефекти и дистрес в семейството. Психосоциалните 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.
- 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 биоопсихосоциалните 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 медикаментозно 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, други 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, ППП – психични и поведенчески разстройства, ЕТ – екзистенциална терапия

## ЛИТЕРАТУРА

- Derogatis LR, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751-757
- Hegel MT, et al. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer* 2006; 107: 2924-2931
- 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
- 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
- Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 57-71
- Brown KW, et al. Psychological distress and cancer survival; a follow-up 10 years after diagnosis. *Psychosom Med* 2003; 65: 636-643
- 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
- NCCN Guidelines. Distress Management, Version 2.2013
- Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening. Needs, models, and methods. *J Psychosom Res* 2003; 55: 403-409
- Zabora JR. Screening procedures for psychosocial distress. In: Holland JC, Breitbart W, Jacobsen PB, eds. *Psycho – oncology* NY: Oxford University Press, 1998: 653-661
- Carlson LE, et al. Screening for distress in lung and breast cancer outpatients: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4884-4891
- Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *Psycho-oncology* 2012; 21: 588-593
- 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 SI, et al. Cancer-related relationship communication in couples coping with early stage breast cancer. *Psycho-oncology* 2006; 15: 234-247

**7.5. КОМПЛЕКСНА МЕДИЦИНСКА РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ  
КАРЦИНОМ НА ГЪРДА***Кристина Павлова*

През 2008 г. проследените случаи с карцином на гърда (КГ) в Европа (40 държави) са 88.4/100000, а смъртността е 24.3/100000. Отчетените случаи се увеличават благодарение на мамографски скрининг и застаряваща популация; постменопаузната ендокринна терапия, западноевропейският хранителен режим, наднорменото тегло, консумацията на алкохол и цигари също допринасят за ръст в анализираният случаи.<sup>1,8</sup> 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. 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 правилно провеждане на по-нататъшно лечение, профилира 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 качество на живот. От направения обзор на статии, базирани се на доказателствена 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 трябва да бъде безвредна, навременна, индивидуална, периодична, под контрол на мултидисциплинарен екип от медицински специалисти, с проследяване. Верифициране на резултатите трябва да се извършва с методи на класическото изследване и диагностика на промените в обема на движение на стави и гръбнак (ъгломертия), измерване на обиколки на крайници и мускулна сила (динамометрия, сантиметрия), както и мануално-мускулно тестване, с които работят специалистите по физикална медицина и рехабилитация. Тя се ръководи от няколко цели (обща и конкретни) според вид на лечение и период, изминал след операция. Общите цели на рехабилитацията 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, лимфостаз, 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, дихател-

на 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 лимфодренаж масаж и компресивни превръзки и (след оценка от метастатичен риск или болести на сърдечносъдова система – артериална хипертония, ритъмни нарушения) апаратна пресотерапия или апаратен лимфодренаж 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 активна 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 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 поетапна 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 2010 г. програма *Виктория* е представена на конгрес на ESMO в Милано и през март 2013 г. е припозната от Министерството на здравеопазването като национална програма с приоритетно финансиране. Програма *Виктория* комплексно съчетава подбор на професионалисти и консултанти, място на изпълнение, апаратура, методики, техники, обучен персонал, природни и климатични фактори, за да постигне целта си – физично и психично здраве. Провежда се в обстановка, изведена от болничната, неформална, което също има лечебен ефект. Чисто медицинските техники за рехабилитация са представени под форма на игри, дейности на ежедневиия живот, 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 реадапационния процес, понижаване на тревожността, овладяване на депресивната симптоматика, овладяване на кризисни ситуации, подобряване на психичното функциониране, емоционално стабилизиране. Цели се по-бързо възръщане към дейностите на ежедневиия живот, подобряване на качеството на живот. Подпомага се подборът на подходящи професии, заетост, ресоциализация. Цел на програмата е да осигури навременна рехабилитация, осигуряваща качество на живот, превенция на усложненията и медицински контрол при преживели КГ на различни етапи от активно лечение и адвантна терапия.<sup>3</sup>

<b>В</b>	<p>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.</p>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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 кардиуреди и трениране на дейности от ежедневиия живот.</li> <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>■ След оценка на риск от метастатична болест (от онколог) при пациенти с полиневропатия може да бъде обсъждана електростимулация; при пациенти с лимфен застои – апаратна пресотерапия/лимфодренаж, 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 (наблюдаващия) 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 съвт. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Том XXI, София, 2012
2. Илиева Е., Владимирова-Китова А. 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 съвт. 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







## 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 яйчниковата 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 неoadювантна 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, срещу 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 провоторечие са резултатите от клинично про-

учване 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 неoadювантна 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 GnRH-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 токсичност на цитостатична 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.

<b>В</b>	Не се препоръчва бременност по време на адювантно лечение за ранен карцином на гърда (лъчелечение, химиотерапия и ендокринна терапия).
<b>Д</b>	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 polychemotherapy 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. Barthelme L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004; 13 (6): 446-451
8. Poniatoski 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 антигени (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 новоткрити 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 съответно 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 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 прогностични цели, 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 сензитивен маркер за диагностициране на първи рецидив или метастаза, по-рано от останалите диагностични методи, и го определят като неподходящ 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 СА 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 СА 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 FDA е одобрила методиките, използвани за автоматичен анализ на СА 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, СА 15-3 (или СА 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 цикъл 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 изследване 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 концентрации-

те на маркерите и съмнение за прогресия желателно е интервалите на изследване да се стеснят до 2-4 седмици. Панелът NACB включва определяне на СА 15-3 или СА 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 (WGTMС), 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 чувствителни са от СА 15-3 и СЕА. 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>



<b>В</b>	<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>
<b>С</b>	<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 два до четири 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>
<b>Д</b>	<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) доведоха до масовото им приложение както в адювантна ендокринна терапия, така и при менастатичен карцином на гърда (КГ).<sup>1</sup> Механизмът на действие на АИ се изразява в блокиране на ароматазен ензим, участващ в синтеза на естрогени от андрогенни прекурсори. Ефектът на АИ 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. 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<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%.

**A**

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 намаляване 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

© Анелия Клисарова Асен Дудов, Борислав Чаушев, Валентин Иванов, Вероника Иванова, Веселина Колева, Веселина Първанова, Галина Кирова, Галина Куртева, Данаил Петров, Димитър Калев, Драга Тончева, Иван Гаврилов, Иво Гергов, Ирена Костадинова, Красимир Койнов, Кристина Павлова, Лена Маринова, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Петър Генев, Румен Лазаров, Савелина Поповска, Светлана Ганчева, Светлана Христова, Силвия Шопова, Татяна Хаджиева, Ташко Делийски, Тошко Петров, Теофил Седлоев, Яна Бочева – *автори*, 2013

© Димитър КАЛЕВ – *редактор*, 2013

© Арт Трейсър ООД – *издател*, 2013

© www.more-conference.com – *официален сайт*, МОРЕ 2013

## **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

клинично ръководство, основано на доказателства

Редактор: *Димитър Калев*

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2013

ISBN 978-619-7094-06-0



9 786197 094060



GlaxoSmithKline  
Oncology



Bayer



NOVARTIS

*caring and curing*

