

УЛОГА ПОСТОПЕРАЦИОНЕ ЗРАЧНЕ ТЕРАПИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ РАНОГ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

Јасмина МЛАДЕНОВИЋ, Ненад БОРОЈЕВИЋ, Јелена ШАШИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Карцином дојке је најчешће малигно обољење жена и један од водећих узрока смрти жена оболелих од малигне болести. Лечење раног карцинома дојке (први и други стадијум) подразумева мастектомију или поштедну хируршку операцију с дисекцијом аксиле, после чега обично следи адјувантна хемиотерапија и/или хормонотерапија, и/или постоперациона зрачна терапија код болесника с повећаним ризиком за појаву рецидива тумора. Сврха постоперационе радиотерапије јесте да се постигне боље локално дејство и продужи време преживљавања без рецидива болести, док је побољшање укупног времена преживљавања остало отворено. После учињене радикалне мастектомије, код високоризичних болесница спроводи се зрачна терапија зида грудног коша и регионалних лимфних структура аксиле, регије супраклавикуле и парастернума, а у зависности од патохистолошког налаза материјала одстрањене дојке и лимфних чворова у пазуху. После поштедне хируршке операције дојке обавезна је постоперациона зрачна терапија преосталог ткива дојке, док се регионални лимфни чворови зраче према истим принципима као и после радикалне мастектомије. С обзиром да се постоперациона зрачна терапија углавном комбинује с адјувантном хемиотерапијом, начин комбиновања ова два модалитета лечења (конкомитантно или секвенцијско) остаје и даље отворено.

Кључне речи: карцином дојке, постоперациона радиотерапија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Карцином дојке је најчешће малигно обољење жена и још увек један од водећих узрока смрти жена оболелих од малигне болести.

Учесталост карцинома дојке расте пропорционално с годинама старости, с највећом инциденцијом у периоду између 45 и 55 година старости [1]. У Србији се годишње открије 3500 нових болесница с карциномом дојке. Стандардизована стопа морталитета је 22,4 на 100 000 жена, односно 1300 умрлих жена годишње, што представља водећи узрок смрти код жена (8 посто од укупног морталитета жена) [2]. Фактори ризика су добро познати: године старости, породична историја карцинома дојке, први порођај после 30-те године живота, рана менарха, касна менопауза, гојазност итд. [3].

Америчко и међународно друштво за борбу против рака (AJCC – American Joint Committee on Cancer; UICC – International Union Against Cancer) деле карцином дојке на четири стадијума болести, а на основу класификације TNM [4]. Први стадијум подразумева тумор у дојци највећег пречника до 2 cm, без захваћености лимфних чворова истостране јаме пазуха. Други стадијум подразумева тумор у дојци до 5 cm у највећем пречнику, с палпабилним покретним лимфним чворовима у истостраној аксили или без лимфаденопатије, или тумор већи од 5 cm у пречнику без палпабилних лимфних чворова у аксили. Трећи стадијум подразумева тумор било које величине с фиксираним лимфним чворовима у аксили, или тумор било које величине који захвата зид грудног коша и/или кожу дојке, без обзира на захваћеност лимфних чворова у аксили, као и било коју величину тумора са захватањем лимфних чворова дуж артерије мамарије интерне. Четврти стадијум подразумева појаву удаљених метастаза, без обзира на величину тумора или жлезда у аксили. Први и други кли-

нички стадијуми представљају стадијуме раног карцинома дојке.

Фактори прогнозе који утичу на појаву рецидива болести и време преживљавања могу да се поделе на унутрашње, који се односе на својства самог тумора, а у које спадају величина тумора, захваћеност лимфних чворова у аксили и њихов број, мултицентричност тумора, хистолошки тип и градус тумора, налаз екстензивне интрадуктусне компоненте, TLI (*timidin labeling index*), индекс плоидије DNA, естрогени и прогестеронски рецептори, епидермни фактор раста (EGF), катепсин D – и на спољашње факторе, факторе домаћина (узраст, трудноћа, опште стање), као и тип и адекватност предузетог лечења.

Патохистолошки су најчешћи аденокарциноми порекла епителних ћелија дуктуса или лобуса (преко 98 посто) који се, у зависности да ли пробијају базалну мембрану или не пробијају, деле на инвазивне и неинвазивне (*in situ*) карциноме. Саркоми и лимфоми се срећу код 2 посто болесница, а метастазе других карцинома у дојци код 0,02 посто.

Лечење карцинома дојке је мултидисциплинарно и обухвата хируршко лечење, радиотерапију, хемиотерапију, хормонотерапију и имунотерапију. Избор модалитета лечења зависи од стадијума болести и општег стања болесника. Осим хируршког лечења, које игра главну улогу у дијагностици, лечењу и реконструкцији дојке, у третману раног карцинома дојке (први и други стадијум), значајно место заузима и радиотерапија, као постоперациони третман.

Почетком прошлог века, све до 60-их година, сматрало се да је карцином дојке локална болест, те је основни циљ лечења био да се одстрани тумор заједно с целим жлезданим ткивом дојке и регионалним лимфним чворовима, уз уклањање великог и малог грудног мишића (мастектомија по Халстеду) [5].

Ишло се до још мутилантних операција с отклањањем лимфних чворова дуж артерије мамарије интерне, па чак и супраклавикулних и медијастинумских лимфних чворова (Урбанова мастектомија). Ове супрарадикалне операције нису довеле до продужења времена преживљавања, те су радикалне операције замењене модификованим операцијама (с очувањем пекторалног мишића) по Петију и Мадену. Почетком 80-их година прошлог века уводи се конзервативна (поштедна) хируршка интервенција као стандардни метод за локорегионални третман болесница с малим тумором дојке (до 2 cm). Поштедна хируршка операција подразумева отклањање тумора и околног ткива жлезде с дисекцијом аксиле, после чега обавезно следи постоперациона зрачна терапија преостале дојке.

Средином 60-их година прошлог века уочено је да карцином дојке може да буде системска болест још од самог почетка развоја примарног тумора, те се системска терапија (хемиотерапија и хормонотерапија) примењује у лечењу раног карцинома дојке као адјувантна (после хируршке операције), а у зависности од прогностичких параметара (величине и гласа тумора, броја лимфних чворова с позитивним налазом, стероидних рецептора и других предиктивних фактора).

Лечење раног карцинома дојке (први и други стадијум) подразумева радикалну или поштедну хируршку операцију дојке с дисекцијом аксиле, после чега обично следи додатно адјувантно лечење, било као постоперациона радиотерапија и/или адјувантна хемиотерапија и/или хормонотерапија, код болесника с повећаним ризиком за рецидив болести.

Радиотерапија је, као и хируршко лечење, локорегионални третман. Сврха постоперационе радиотерапије јесте да се постигне боље локално дејство и побољша време преживљавања без рецидива болести, док је побољшање свеукупног времена преживљавања остало отворено.

Постоперациона радиотерапија после радикалне мастектомије

Без обзира што су многобројне студије показале да је свеукупно време преживљавања болесница с малим тумором дојке исто за оне које су третиране поштедним хируршким операцијом, уз обавезну постоперациону радиотерапију, као и за оне код којих је учињена радикална мастектомија, данас мастектомија још увек остаје третман избора за многе болеснице [6, 7], поготово за оне с већим или мултифокусним туморима. Такође, радикална мастектомија се препоручује и код великих тумора у малим дојкама, где би евентуалном квадрантектомијом било одстрањено много околног ткива дојке, чиме се не би постигао задовољавајући козметички ефекат. Затим, код тумора већих од 5 cm, код тумора с великом вероватноћом за појаву локалног рецидива (нпр., с екстензивном интрадуктусном компонентом), с истовременим болестима коже или везивног ткива, које би могле бити искомпликоване постоперационом радиотерапијом. Код болесница код којих је учињена ра-

дикална мастектомија могу се вршити реконструкционе операције, што позитивно утиче на козметички ефекат лечења, као и на квалитет живота.

После радикалне мастектомије, постоперациона зрачна терапија подразумева зрачење зида грудног коша (укључујући операциони ожиљак) и/или зрачење регионалних лимфних структура (аксиларне, супраклавикулне и парастернумске регије) код болесница с повећаним ризиком за рецидив тумора, а у зависности од патохистолошког налаза материјала одстрањене дојке и лимфних чворова у пазуху.

Многобројне проспективне и контролисане клиничке студије су указале на знатно боље време преживљавања без рецидива болести после спроведене постоперационе радиотерапије у поређењу само с хируршким лечењем и/или адјувантном хемиотерапијом, без зрачне терапије [8–10]. Међутим, студије нису биле у могућности да покажу да постоперациона радиотерапија има утицај и на укупно време преживљавања [11, 12]. Тешкоће у утврђивању ефекта радиотерапије на укупно време преживљавања потичу делом и од касних ефеката на миокард. У неким анализама то доводи до повећаног морталитета у групама болесница с тумором локализованим у левој дојци, код којих је због анатомских разлога срце примило већу дозу зрачења, мада су углавном такве болеснице третиране ортоволтажним уређајима [13].

Поставља се питање да ли уопште треба спроводити постоперациону зрачну терапију у раним стадијумима болести код болесница које већ примају адјувантну хемиотерапију, односно, да ли треба постоперационо зрачити ако се не примењује адјувантна хемиотерапија? Хипотеза која иде у прилог радиотерапији јесте да адјувантна хемиотерапија може да елиминисе микрометастазе, али је мање ефикасна у локалном и регионалном деловању [14, 15].

Колаборациона група за клиничка испитивања раног карцинома дојке (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*), која је разматрала 40 рандомизованих испитивања, приказала је 10-годишње и 20-годишње резултате лечења постоперационом радиотерапијом [16]. У овој студији је показано да постоперациона радиотерапија, било после мастектомије или поштедне хируршке операције, доводи до редукције локалног рецидива тумора за две трећине у односу на контролну групу у којој зрачење није спроведено. У току прве декаде испитивања ризик за појаву локалног рецидива тумора смањен је на 8,8 посто у односу на 27,2 посто у контролној групи, док је инциденција појаве локалног рецидива тумора 10 пута мања током друге декаде испитивања у односу на прву декаду. Редукција појаве локалног рецидива тумора била је незнатно већа у студијама где је доза по фракцији 2 Gy на дојку или зид грудног коша, у односу на 2,5-3 Gy по фракцији. У сваком случају, ефекат на појаву локалног рецидива тумора био је знатан. Редукција појаве локалног рецидива тумора није много зависила од укупне дозе зрачења. У већини клиничких студија процењивана је постоперациона радиотерапија све три анатомске регије (дојка или зид грудног коша, области аксиле, супраклавикуле и

парастернума), мада су и поједини подаци о преоперационој радиотерапији ових регија такође указивали на редукцију локалног рецидива тумора за 2/3. Ефекти радиотерапије били су слични, без обзира на примену или изостанак системске терапије (хемиотерапија или хормонотерапија). Велика редукција појаве локалног рецидива тумора у корелацији је и с битном редукцијом појаве укупног рецидива болести (45,2 посто *vs* 53,8 посто) после 10 година надгледања болесника. Корист од постоперационе радиотерапије била је већа код болесника с позитивним налазом у аксели, с обзиром да је код болесника с негативним налазом у аксели најнижи ризик за појаву рецидива тумора и без спровођења зрачне терапије (2,7 посто *vs* 9,2 посто). Анализом морталитета од карцинома дојке утврђено је да добар локални ефекат повољно утиче и на појаву удаљених метастаза. Аутори су показали и смањену смртност од карцинома дојке код болесника које су зрачене постоперационо (20-годишње преживљавање било је 53,4 посто *vs* 48,6 посто за контролну групу). Међутим, показано је да је смртност од других узрока повећана, нарочито кардиоваскуларног порекла, вероватно захваљујући ненамерној озрачености коронарних крвних судова, каротидних крвних судова и других важних артерија. Епидемиолошке студије су показале да су дозе које прима миокард веће код тумора локализованих лево у односу на десну страну, као и да је зрачење леве дојке повезано с 20 посто већом смртношћу од срца у односу на зрачење десне дојке. Међутим, најновије студије су показале да је ризик од кардиолошке токсичности смањен коришћењем савремених поступака радиотерапије [13]. Треба напоменути да у овом извештају није узета у обзир примена адјувантних кардиотоксичних хемиотерапијских режима (антрациклина), који би свакако могли имати удела у укупној кардиолошкој токсичности.

Анализујући појаву локалног рецидива тумора после радикалне мастектомије Хагенсен (*Haagensen*) [17] наводи утицај захваћености аксиле на појаву рецидива тумора на зиду грудног коша. Код болесника с мање од 4 захваћена лимфна чвора, вероватноћа појаве локалног рецидива тумора мања је од 5 посто, код болесника с 4–7 позитивних лимфних чворова – 8–12 посто рецидива, док код оних с више од 8 лимфних чворова – 20–42 посто локалног рецидива тумора.

Неки аутори су анализовали и појаву рецидива тумора у нодусима после дисекције аксиле. Код око 35–40 посто болесника с клиничким негативним налазом у аксели хистопатолошки су потврђене метастазе у лимфним чворовима, док код 20–30 посто болесника с клиничким позитивним налазом у аксели нису потврђене метастазе [18]. Учесталост појаве рецидива тумора у аксели је 1–2 посто после комплетне дисекције [19].

Већина аутора сматра да зрачење аксиле после адекватне дисекције није неопходно ако не постоји податак о метастази у лимфним чворовима аксиле. Питање постоперационе зрачне терапије лимфних структура у аксели у случају позитивног налаза у ак-

сили остаје отворено, нарочито зато што болеснице примају и адјувантну хемиотерапију [20]. Ипак, препорука је да се области аксиле и супраклавикуле зраче у селективним случајевима, као што су позитиван налаз више од 4 лимфна чвора у аксели, ширење изван капсула, захваћен апекс аксиле и, свакако, у случајевима неадекватне дисекције аксиле.

Према националном протоколу за дијагностику и лечење малигних тумора дојке (измењено и допуњено издање 1999. године) постоје утврђене препоруке за спровођење постоперационе радиотерапије раног карцинома дојке [21].

После радикалне мастектомије, зид грудног коша се, по правилу, не зрачи код раног карцинома дојке. Зрачна терапија се предузима само у случајевима инвазије крвних судова, инвазије коже и лимфангиозе коже. Зид грудног коша се у тим случајевима постоперационо зрачи електронима, туморском дозом 50 Gy, у 22 фракције.

Постоперациона зрачна терапија регионалних лимфних структура спроводи се према одређеним препорукама, а које зависе од броја лимфних чворова пазушне јаме с позитивним налазом после учињене мастектомије и дисекције аксиле, као и од локализације тумора.

Регија аксиле се, после радикалне дисекције, не зрачи, без обзира на налаз у њој (односно, на број лимфних чворова с позитивним налазом). Зрачна терапија се примењује само у случајевима када постоји пробој капсуле лимфног чвора и инвазија у околна ткива, као и у случајевима неадекватне дисекције аксиле (извађено мање од 10 лимфних чворова) или појаве остатака у аксели.

Супраклавикулна и инфраклавикулна регија се зраче у случајевима када је у аксели, после радикалне дисекције, нађено више од 4 лимфна чвора с позитивним налазом. Зрачење ове регије се предузима и у случајевима с мање од 4 лимфна чвора с позитивним налазом, ако су се они налазили у другом и/или у трећем спрату аксиле, или у случајевима међусобне фиксације лимфних чворова или директне инвазије у околину. Такође, ова регија се зрачи и у случајевима неадекватне дисекције аксиле.

Лимфни чворови дуж истостране артерије мамарије интерне зраче се у случајевима медијалне или централне локализације тумора у дојци и истовремено позитивног налаза у пазушној јами.

Туморска доза за регионалне лимфне структуре је 48 Gy у 22 фракције.

Постоперациона радиотерапија после поштедне хируршке операције дојке с дисекцијом аксиле

Поштедна хируршка интервенција с постоперационом радиотерапијом, као алтернатива мастектомији, постала је општеприхватљива врста третмана за већину жена с раним карциномом дојке.

После поштедне хируршке операције дојке, увек се предузима постоперационо зрачење остатка дојке. Поштедност хируршког приступа је повезана са сумњом да је у преосталом ткиву дојке заостало ткиво тумора, било као последица неадекватног примар-

ног приступа или као последица мултицентричности и мултифокусности примарног тумора. Пажљивом патолошком егзаминацијом препарата тумора код болесница које су кандидати за поштедну операцију, резидуални микроскопски тумор се може наћи на растојању мањем од 2 cm од примарног тумора код 20–40 посто болесница [22, 23]. Холанд (Holland) и сарадници [22] су показали да је појава мултифокусности карцинома у зависности од удаљености од ивице примарног тумора. Код примарног тумора, величине до 2 cm, код 17 посто болесница постојао је додатни тумор на удаљености од 1 cm (код 28 посто је карцином био *in situ*), а код 14 посто на удаљености од 2 cm. Ови налази свакако оправдавају потребу постоперационе зрачне терапије и коришћење „буста“ (*boust*) на лежиште тумора. Циљ постоперационе радиотерапије јесте да се озраче лежиште тумора, супклиннички депозити у дојци и инфилтрати тумора у лимфним судовима дојке.

Код болесница код којих је примењена једна од поштедних хируршких операција дојке, обавезна је и истовремена дисекција истостране регије аксиле, с обзиром да статус нодуса у аксилу одређује да ли је потребна примена додатне адјувантне терапије (хемиотерапије и/или хормонотерапије) и евентуалне постоперационе радиотерапије регионалних лимфних структура. Регионални лимфни чворови се зраче у зависности од налаза у пазушној јами и од локализације тумора у дојци, а према истим препорукама као и после радикалне мастектомије.

Постоперационо зрачење дојке врши се из два супротна тангенцијална поља (вентро-медијално и дорзо-латерално), да би се што више избегло озрачивање паренхима плућа. Волумен зрачења обухвата цео преостали део дојке, а укључује и зид грудног коша, као и 2–3 cm паренхима плућа.

Зрачна терапија се спроводи гама-зрацима, на уређају за телекобалт-терапију, или икс-зрацима 4, 6 или 8 MeV линеарног акцелератора. Туморска доза је 50 Gy у 25 фракција (5 недеља).

Комплетна ресекција примарног тумора с околним маргинама нормалног ткива пресудна је за локо-регионално лечење болести и утиче на одлуку о укупној постоперационој дози зрачења [24]. Наиме, комплетна ресекција примарног тумора елиминира потребу за високом дозом зрачења, побољшава сузбијање тумора и козметичке резултате лечења, мада не искључује потребу за постоперационим зрачењем. Позитивни налази на ивицама препарата после ексцизије тумора повећавају инциденцију локалног рецидива тумора у случајевима када радиотерапијска доза није била адекватна, и представљају један од негативних прогностичких фактора у локалном уклањању болести [25].

Методи и дозе постоперационе зрачне терапије играју кључну улогу у дефинитивном успеху конзервативног третмана. Тако су Аткинс и сарадници [26] показали да код неадекватних постоперационих доза радиотерапије (туморска доза 35 Gy) проценат појаве локалног рецидива тумора првог клиничког стадијума после 10-годишњег надгледања јесте 37

посто. Рехт (*Recht*) и сарадници [27] налазе да код болесница које су примиле туморску дозу 60 Gy и више, настају локални рецидиви тумора у 6 посто случајева у току 6 година надгледања, у односу на 12 посто код болесница које су примиле мање дозе. Ван Лимберген [28] такође указује на корелацију између дозе и могућности локалног дејства. Осмогодишње локално дејство било је 66 посто за дозе мање од 50 Gy, 84 посто за дозе 60–70 Gy и 91 посто за дозе 70–80 Gy. Додатна доза „буст“ на лежиште тумора повећава вероватноћу локалног сузбијања болести, али нажалост веће туморске дозе су повезане с лошијим козметичким резултатима. Међутим, већина аутора наводи да се 65–80 посто рецидива тумора после поштедне хируршке операције и постоперационе радиотерапије јавља у околини лежишта примарног тумора, што оправдава додавање „буста“ на лежиште тумора [29].

Додатна доза или „буст“ на подручје лежишта тумора може да се остварује тангенцијалним пољима – фотонима, или директним пољем електронима с туморском дозом 10–16 Gy у 5–8 фракција. Циљни волумен захвата лежиште тумора с 2–3 cm околног ткива. „Буст“ се може додати и интерстицијумском брахитерапијом, односно имплантацијом игала у подручје лежишта тумора истом туморском дозом, мада подаци у литератури указују да нема разлике у локалном деловању између ова два метода „буста“ [30]. „Буст“ интерстицијумском брахитерапијом има предности над терапијом електронима у два случаја: код болесница с великим дојкама и дубоко локализованим тумором, више од 4 cm испод коже, и у случају позитивних микроскопских налаза на маргинама. Укупна постоперационоа доза после поштедне хируршке операције дојке је 60–65 Gy класичним фракционисањем.

Случајеви који не захтевају „буст“ јесу тумори до 2 cm у пречнику, без екстензивне интрадуктусне компоненте, негативних налаза на хируршким маргинама, без хистолошке верификоване некрозе, и низак градус тумора [31].

Уопштено речено, лезије мање од 4 cm могу се лечити конзервативним хируршким путем и постоперационом радиотерапијом, мада неки аутори сугеришу да болеснице с високим ризиком за развој локалног рецидива тумора не треба да буду третиране поштедним хируршким операцијом [32]. Болеснице с екстензивном интрадуктусном компонентом, мултиплним микрокалцификацијама у дојци или субареолном локализацијом тумора јесу с високим ризиком [33].

Конзервативно хируршко лечење, заједно с постоперационом зрачном терапијом даје оптималне козметичке резултате, што побољшава психоемоционално стање болесница с карциномом дојке, а истовремено даје задовољавајуће резултате у сузбијању тумора и продужењу времена преживљавања, као и каснијим мамографским резултатима (скринингу) ране детекције евентуалног поновног јављања болести – локалног рецидива тумора [34].

*Улога радиотерапије у лечењу карцинома
дуктуса in situ*

Неинвазивни карцином дојке се открива у око 4 посто случајева свих биопсија дојке [35]. У току дијагностиковања карцинома дуктуса *in situ* ризик метастазирања је незнатан. После учињене мастектомије проценат појаве рецидива тумора мањи је од 2 посто. Мастектомија је с још додатном предношћу, што у добијеном препарату целе дојке могу да се идентификују и окултни фокуси инвазивног карцинома, који су удружени с карциномом дуктуса *in situ* у 20 посто случајева [36].

Већа учесталост појаве локалног рецидива тумора јавља се код карцинома дуктуса *in situ* с високим нуклеусним градусом и некрозом типа комедо. Инциденција појаве локалног рецидива после ексцизије тумора, без спровођења постоперационе радиотерапије, за висок градус тумора је 25 посто, за средњи градус 10 посто и за низак градус 0 посто [37].

Постоперациона радиотерапија, после поштедне хируршке операције, смањује појаву локалног рецидива тумора. Резултат иницијалног третмана карцинома дуктуса *in situ* конзервативним хируршким приступом и постоперационом радиотерапијом даје високе проценте свеукупног времена преживљавања, као и времена преживљавања без рецидива болести (петогодишње преживљавање 98–100 посто) [38]. Ризик за појаву локалног рецидива тумора је 0–4 посто за 5 година.

Према Националном протоколу лечења малигних тумора дојке за карциноме дуктуса *in situ*, после радикалне мастектомије нема постоперационе радиотерапије.

Постоперациона радиотерапија се примењује после поштедне хируршке операције у случајевима некрозе типа комедо и високог нуклеусног градуса. Регионални лимфни чворови се никада не зраче.

Када говоримо о постоперационој зрачној терапији, као адјувантном третману у комбинацији с адјувантном хемиотерапијом, постављају се два кључна питања: када применити постоперациону радиотерапију и на који начин комбиновати постоперациону радиотерапију и адјувантну хемиотерапију?

Ретроспективна студија Бухолца (*Buchholz*) [39] је показала да није било статистички значајне разлике у локалном ефекту или времену преживљавања болесница које су постоперационо зрачене у току 6 месеци од мастектомије и преко 6 месеци, мада тренд појачања сузбијања болести сугерише да постоперациону радиотерапију треба спровести у току 6 месеци од хируршке операције.

Начин комбиновања (конкомитантно или секвенцијско) адјувантне хемиотерапије и радиотерапије остаје и даље отворен. Анели (*Anelli*) и сарадници [40] су дали приказ ретроспективног процењивања временског распореда радиотерапије и хемиотерапије. Код болесница које су зрачну терапију обавиле пре хемиотерапије, средње време почетка хемиотерапије било је 83 дана после хируршке операције, у

компарацији с 32 дана код болесница које су најпре лечене хемиотерапијом, па затим зрачене. Резултати су указали на сигнификантно већи проценат удаљених (касних) метастаза (33 посто) у групи која је најпре лечена зрачењем у односу на 26 посто у групи која је најпре примала адјувантну хемиотерапију. Разлике у појави локалног рецидива тумора није било (11 посто *vs* 7 посто).

На крају, треба истаћи да добар адјувантни третман раног карцинома дојке доводи до доброг локалног ефекта лечења, што се постиже оптималним балансом између хируршког третмана, радиотерапије и хемиотерапије.

ЛИТЕРАТУРА

- Mant D, Vessey MP. Epidemiology of breast cancer, In: Bland KI, Copeland EM (Eds). The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Saunders, Philadelphia 1991;235-45.
- Mitrović N, Jovićević-Bekić A, Gajić O. Descriptive epidemiology of cancer in Serbia. In: Pavlidis N, Karamakis D, Costa A (Eds). Cancer Control in the European Mediterranean Balkans and Middle East Countries. European School of Oncology: Athens, Greece 1998;119-28.
- Estève J, Kricke A, Ferlay J, Parkin DM. Facts and Figures of Cancer in the European Community. International Agency for Research of Cancer. Lyon, France 1993;30.
- Sobin LH, Wittekind CH (Eds). TNM Classification of Malignant Tumors. UICC, fifth ed. Wiley-Liss, New York 1997.
- Džodić R. Diagnostic and curative surgery in breast cancer. In: European school of Oncology. New Approaches in Diagnosis and Treatment of Cancer. Belgrade, Yugoslavia 1998;1-13.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1987;71:7-14.
- Harris IR. Breast conserving therapy as a model for creating new knowledge in clinical oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:641-8.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. N Engl J Med 1996;334:1003.
- Cuzick J, Stewart H, Peto R et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1987;71:15-29.
- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al. Cause specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol 1994;12:447-53.
- Blomqvist C, Tiusanen K, Elomaa I et al. The combination of radiotherapy, adjuvant chemotherapy (cyclophosphamide-doxorubicin-fluorouracil) and Tamoxifen in stage II breast cancer. Long-term follow-up results of a randomised trial. Br J Cancer 1992;66:1171-6.
- McArdle CS, Crawford D, Dykes EH et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 1986;73:264-6.
- Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE, Dobbs HJ. Cardiac doses in post-operative breast irradiation. Radioth Oncol 1992;25:19-24.
- Overgaard M, Hansen S et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 1997;337:949-55.
- Levitt SH. Is there a role for post-operative adjuvant radiation in breast cancer? Beautiful hypothesis versus ugly facts: 1987 Gilbert H. Fletcher lecture. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:787-96.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000;355:1757-70.
- Haagensen CD, Bodian C. A personal experience with Halsted's radical mastectomy. Ann Surg 1984;199:143-50.
- Danfort DN, Findlay PA, McDonald HD et al. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. J Clin Oncol 1986;4(5):655-62.
- Fisher B, Redmond C, Fisher E et al. Ten-year results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation. N Engl J Med 1985;312:674-81.
- Pierce LJ, Glatstein E. Postmastectomy radiotherapy in the management of operable breast cancer. Cancer 1994;74:477-85.
- Nacionalni protokol dijagnostike i lečenja malignih tumora dojke. Zdravstvena Zastita 1999;4:49-79.
- Holland R, Veling SHJ, Matrunac M et al. Histologic multifocality of Tis, T1-T2 breast carcinomas: Implications for clinical trials on breast conserving therapy. Cancer 1985;56:979-91.

23. Holland R, Hendriks J, Verbeek A et al. Extent, distribution and mammographic/histological correlations of breast carcinoma. *Lancet* 1990;335:519-22.
24. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ et al. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:279-87.
25. McCormick B, Finne D. Limited resection for breast cancer: a study of specimen margins before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1667-71.
26. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ et al. Treatment of early breast cancer: A report after 10 years of clinical trial. *Br Med J* 1972;2:423-9.
27. Recht A, Silver B, Schnitt S et al. Breast recidive following primary radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:12716.
28. Van Limbergen E, Van den Bogaert W, Van der Schueren E et al. Breast conservation therapy: Local control related to radiation dose to the breast. *Radiother Oncol* 1987;8:1.
29. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990;65:1867-78.
30. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP et al. Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1995;34:105-13.
31. Kuske R, Compan P. Breast conservation therapy: 417 breast cancers with a minimum follow-up period of five years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(1):235-6.
32. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. Eight-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320(13):822-8.
33. Danoff B, Goodman RL. Identification of subset of patients with early breast cancer in whom conservative surgery and radiation is contraindicated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;21:104.
34. Bartelink H, Van Dam F, Van Dongen J. Psychological effects of breast conserving therapy in comparison with radical mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:381-5.
35. Rebner M, Raju U. Non invasive breast cancer. *Radiology* 1994;190:623-31.
36. Morrow M. Breast conservation for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:235-6.
37. Lagios M. Ductal carcinoma in situ: pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990;70:853-71.
38. Solin LJ, Forquet A, McCormick B et al. Salvage treatment for local recurrence following breast conserving surgery and definitive irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 3-9.
39. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23-5.
40. Anelli A, Ayala SR, Krutman P et al. Importance of treatment sequence in patients receiving CMF and radiotherapy as adjuvant therapy for breast cancer. Program and abstracts of the 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 1999; San Antonio, Texas. Abstract 153.

JASMINA MLADENović

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 14

Tel.: + 381 11 361 4660; faks: + 381 11 685 300