

**УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ТОРАКАЛНА И ВАСКУЛАРНА
ХИРУРГИЈА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“**



Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ки-67 и ХЕР-2 позитивноста врз позитивитетот на sentinel лимфната жлезда (жлезда стражар) кај пациенти со ран малигном на дојка

докторска дисертација

Асс. д-р Борислав Кондов

Ментор: проф. д-р Звонко Миленковиќ

Скопје, 2018

**УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ТОРАКАЛНА И ВАСКУЛАРНА
ХИРУРГИЈА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“**



Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ки-67 и ХЕР-2 позитивноста врз позитивитетот на sentinel лимфната жлезда (жлезда стражар) кај пациенти со ран малигном на дојка

докторска дисертација

Асс. д-р Борислав Кондов

Ментор: проф. д-р Звонко Миленковиќ

Скопје, 2018

“Тајната на успехот е да знаеш нешто што
никој друг не го знае”

Мултидисциплинарноста на одбраната тема за оваа докторска дисертација инволвира цел тим на стручњаци, секој од својата област, секој значаен за соодветниот дел. Затоа им се заблагодарувам на сите оние кои на некој начин помогнаа и придонесоа во изработката на оваа докторска дисертација.

Длабоко сум благодарен на мојот ментор проф. д-р Звонко Миленковиќ за поддршката, корисните сугестии и совети во текот на изработката на дисертацијата.

Се заблагодарувам на целиот докторски колегиум и вработените на Клиниката за Торакална и Васкуларна хирургија за нивната помош и поддршка при изработка на оваа студија.

За постојаната поддршка и несебична соработка им се заблагодарувам на колегите од Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина, од Институтот за патологија и од Клиниката за радиотерапија и онкологија.

Статистичката обработка на податоците стручно ја направи проф. д-р Розалинда Исјановска за што посебно и се заблагодарувам.

Сакам да се заблагодарам на лекторот Виолета Танчева Златева за јазичната корекција на дисертацијата.

Содржина

Резиме	13
Summary	15
I. Вовед.....	17
I.1. Малигном на дојка.....	18
Епидемиологија на малигномот на дојка	19
Етиологија	20
Биологија	22
Ширење	25
Клиника.....	28
Дијагностика	30
Стејџинг (одредување стадиум на болест).....	31
Терапија.....	36
Третман на ран стадиум на болеста	38
I.2. Фактори кои влијаат врз позитивитетот на лимфните јазли во пазувната јама кај малигном на дојка	40
Големина на тумор.....	40
Естрогенски рецептори	41
Прогестеронски рецептор.....	42
Ki-67.....	42
Ki-67.....	42
HER-2.....	42
ERBB-2 (human).....	42
Тумор-супресорен ген p53.....	45
I.3. Детекција на жлезда стражар	45
II. Мотив за изработка на студијата	47
III. Цели на студијата.....	49
IV. Материјал и методи	51
Инклузиони критериуми	57
Ексклузиони критериуми	57
Дизајн на истражувањето.....	57
Статистичка анализа	58
V. Резултати	59
V.1. Дескриптивни резултати.....	59
V.2. Споредба на групите.....	76

V.3. Несакани ефекти од операцијата	77
V.3. A. Интраоперативни компликации.....	77
V.3. B. Рани постоперативни компликации.....	77
V.3. C. Доцни постоперативни компликации.....	78
V.4. Корелациони анализи	78
Контролна група:	78
Тест-група.....	81
V.5. Униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа на фактори кои може да детерминираат позитивитет на жлездата стражар, нежлездата стражар и позитивитет на аксиларната јама.....	84
VI. Дискусија.....	91
VI.1. Детекција и биопсија на жлездата стражар (SLND).....	92
VI.2. Метиленско сино.....	95
VI.3. Радиолоид.....	97
VI.4. Други методи за одредување на аксиларниот статус	99
VI.5. SPECT (single photon emission computed tomography).....	100
VI.6. OSNA (one-step nucleic acid amplification)	101
VI.7. Крива на учење.....	101
VI.8. Фактори кои влијаат врз позитивитетот на првата дренажна жлезда	102
VI.9. Лимфоваскуларна инвазија.....	107
VI.10. Нежлезда стражар (NSLD).....	108
VI.11. Суптипови.....	112
VI.12. Приказ на лимфна дренажа	114
VI.13. Видови на метастази во аксиларните лимфни јазли	115
VI.14. Скокачки метастази (skip metastasis).....	116
VI.15. Примарна реконструкција на дојка.....	117
VI.16. Локални рецидиви.....	119
VI.17. Компликации	119
VI.18. Улогата на неoadјувантната терапија.....	120
VII. Заклучоци	123
VIII. Литература.....	125
IX. Додатоци	145
IX. 1. Формулар за информирана согласност.....	145
IX. 2. Формулар за пополнување.....	147
IX. 3. Кратенки.....	151
X. Корелационен матрикс	153

Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на sentinel лимфната жлезда (жлездата стражар) кај пациенти со ран малигном на дојка

Резиме

Улогата на лимфаденектомија на пазувната јама при хируршкиот третман на малигномот на дојка има пред сè дијагностичко значење – одредување на стадиумот на болеста, како и тераписко – отстранување на малигната болест во лимфните жлезди, кое е помалку значајно, заради системски третман на болеста со лекови. Воведувањето на биопсија на жлездата стражар и врз основа на нејзиниот статус одредување на стадиумот на болеста, овозможи минимално инвазивен пристап кон лекувањето. Одредувањето на фактори (големина на примарен тумор, присуство на естрогенски и прогестеронски рецептори, вредности на Ki-67, HER-2) кои влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар или на другите жлезди во пазувната јама, ќе овозможи да ја примениме техниката на биопсија на жлездата стражар само во оние случаи кога навистина е индицирано, без да го изложуваме пациентот на резидуална болест во пазувните лимфни јазли.

Цели

1. Воведување на методата на детекција на жлездата стражар во секојдневната клиничка пракса.
2. Испитување на влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на жлездата стражар во пазувната јама кај пациенти со ран стадиум на малигном на дојка.
3. Испитување на влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на нежлездата стражар во пазувната јама кај пациенти со ран малигном на дојка, кај кои жлездата стражар е позитивна.

Материјал и методи:

Во нашата студија се испитаа 80 пациенти, во проспективна студија со ран малигном на дојка (T1, 2; N0 M0), кај кои се одреди жлезда стражар со помош на апликација на радиокоolid и метиленско сино 0,005 % аплицирани предоперативно. По биопсијата на овие жлезди се направи радикална операција на дојката. Следувахе патохистолошка анализа на жлездата стражар, како и патохистолошка анализа на примарниот тумор на дојката. Кај пациентите кај кои се докажа постоење на метастатска болест во жлездата стражар, било на смрзнат пресек или на парафински

препарат, се изведуваше комплетна лимфаденектомија на останатите лимфни жлезди во пазувната јама. Кај сите пациенти со имунохистохемиски анализи рутински беше испитувано присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори, Ki-67 и HER-2.

Во контролната група испитани се 81 пациент со исти карактеристики на болеста како и во тест-групата, кај кои е направена радикална операција на дојката со комплетна аксиларна лимфаденектомија.

Сите податоци беа внесени во база на податоци во Ексел, а статистичката обработка беше изведена во статистичката програма Статистика 10.

Резултати

По анализата на резултатите можеме да заклучиме дека се работи за две хомогени и компарабилни групи. Притоа се гледа дека не постои статистички значајна разлика меѓу основните параметрите на групите, па тие може да се споредуваат. За некои параметри е јасно зошто се различни (во контролната група изведена е комплетна лимфаденектомија), па јасно е дека постои разлика во бројот на извадени лимфни јазли.

Во текот на истражувањето се докажа статистички сигнификантната предикторска улога кај Ki-67 2+ ($p = 0.012$), прогестеронските рецептори (+) на туморската клетка ($p = 0.045$) врз позитивитетот на жлездата стражар.

Во текот на истражувањето се докажа статистички сигнификантната предикторска улога на големината на туморот ($p = 0.024$) и Ki-67 3+ ($p = 0.013$), дека влијаат врз позитивитетот на нежлездата стражар.

Со мултипната регресиона анализа се потврди дека големината на туморот е статистички значаен фактор за позитивитетот на лимфните жлезди во пазувната јама кај контролната група ($p = 0.014$).

Во нашата серија не се детектирани интраоперативни компликации и во двете групи. Во поглед на раните компликации во контролната група се значајно почести и сигнификантно значајна разлика е детектирана во поглед на постоење на сером ($Hi^2 = 68,3$; $p = 0,001$), болка во пазувната јама ($Hi^2 = 28,8$; $p = 0,001$), сензорен дефицит ($Hi^2 = 102,1$; $p = 0,001$), болка во рамото, оток во раката. Дел од овие компликации остануваат пролонгирано, па постојат значајни разлики помеѓу контролната група и тест-групата во поглед на постоење на болка во пазувната јама ($Hi^2 = 8,3$; $p = 0,001$), сензорен дефицит ($Hi^2 = 69,6$; $p = 0,001$) и болка во рамото ($Hi^2 = 45,8$; $p = 0,001$). Ова е во реалноста уште поизразено ако знаеме дека во тест-групата во која е спроведена детекција и биопсија на жлездата стражар, доколку се открие дека е зафатена со метастатски депозит, што се случува кај 30 % од пациенти, се изведува комплетна аксиларна лимфаденектомија. Ова е најголемиот придонес на оваа студија за пациентите.

Клучни зборови:

Малигном на дојка, биопсија на жлезда стражар, естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори, Ki-67, HER-2.

Impact of size of the tumour, persistence of estrogen receptors, progesterone receptors, HER-2 neu receptors and Ki-67 values on positivity of sentinel lymph node, in patients with early breast cancer

Summary

In surgical treatment of breast carcinoma axillary lymphadenectomy has diagnostic role (clinical staging), and therapeutic role (removing cancerous lymph nodes, which is less important due to the systemic treatment with medications). The introduction of “sentinel lymph node biopsy”, is possible due to analyze of one or few lymph nodes, to determines the lymph node status of all others lymph nodes and enables a minimally invasive treatment approach. Determining the criteria (primary tumor size, presence of estrogen and progesterone receptors, Ki-67 index value and HER-2 status) that impacts positivity in the “sentinel lymph node” or in other nodes in the axilla will enable the application of the “sentinel lymph node biopsy” technique only in cases when it is really necessary, without exposing the patient to residual disease in the axillary lymph nodes.

Aims:

1. Introducing the method for “sentinel lymph node detection and biopsy” in daily clinical practice.
2. Examining the impact of tumor size, presence of estrogen receptors, progesterone receptors in tumor cells, Ki-67 index value and HER-2 positive status, positivity of the “sentinel lymph node” in the axilla in patients with early breast cancer.
3. Examining the impact of tumor size, presence of estrogen receptors, progesterone receptors in tumor cells, Ki-67 index value and HER-2 positive status, positivity of the “non-sentinel lymph node” in the axilla in patients with early breast cancer with positive “sentinel lymph node”.

Materials and methods:

A prospective study was conducted on 80 patients with early breast cancer (T1,2; N0 M0) in which the “sentinel lymph node” were detected with preoperative application of radio-collide and Methylene blue dye 0.005%. After the biopsy of these lymph nodes the breast were radically operated, followed by histopathological analysis of the “sentinel lymph node” and primary breast cancer histopathology. In patients with metastatic disease in the “sentinel lymph node” (on frozen section or paraffin section), a complete lymphadenectomy were performed on the other lymph nodes in the axilla. Breast carcinoma of all patients undergone a routine examination with immunohistochemical analysis for the presence of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 and HER-2.

A total of 81 patients with same disease characteristics were examined in the control group, and patients undergone radical surgery of the breast with complete axillary lymphadenectomy.

All data was added to the Excel database, and the statistical analysis was completed in statistical software Statistics 10.

Results:

After having analyzed the results we can conclude that we tested two homogenous and comparable groups. There is no statistically significant difference between the basic parameters of these groups, therefore the groups are comparable. Naturally, some of the parameters are different (complete lymphadenectomy was

performed in the control group) therefore there is a different number of lymph nodes removed.

During the research we found the statistically significant predictive role of Ki-67 2+ ($p = 0.012$), progesterone receptors (+) of tumor cells ($p = 0.045$) on the positivity of the “sentinel lymph node”.

During the research we found the statistically significant predictive role of tumor size ($p = 0.024$) and Ki-67 3+ ($p = 0.013$), impacts the positivity of the “non sentinel lymph node”.

With multiple regression analysis we found that tumor size is statistically significant criteria for the positivity of lymph nodes in the axilla in control group patients ($p = 0.014$).

There were no intraoperative complications in any of the two groups. Early complications were significantly more frequent in the control group and we found significantly different results regarding the presence of seroma ($Hi^2 = 68,3$; $p = 0,001$), pain in the axilla ($Hi^2 = 28,8$ $p = 0,001$), sensory deficit ($Hi^2 = 102,1$; $p = 0,001$), shoulder pain, swelling of the hands and the arms. Some of these are prolonged complications therefore there are significant differences between the control group and the test group regarding pain in the axilla ($Hi^2 = 8,3$; $p = 0,001$), sensory deficit ($Hi^2 = 69,6$; $p = 0,001$) and shoulder pain ($Hi^2 = 45,8$; $p = 0,001$). In reality, there is even a greater difference knowing that patients in the test group underwent “sentinel lymph node detection and biopsy” and if metastatic deposit is found in the lymph node (which is the case with 30 % of the patients) a complete axillary lymphadenectomy is performed. This is the most significant outcome of this study.

Keywords:

Breast carcinoma, “sentinel lymph node biopsy”, estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67, HER-2.

Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на sentinel лимфната жлезда (жлезда стражар) кај пациенти со ран малигном на дојка

I. Вовед

Воведувањето на радикалната мастектомија од Ser. Halsted во 1893 година, базирана врз концептот кој тој самиот го поставил, концепт на локално ширење на малигномот на дојката, овозможи радикален третман со радикално отстранување на болеста – отстранување на дојката во која е туморот, на обата пекторални мускули и лимфните јазли од пазувната јама. Оваа операција беше златен стандард на третман на малигномот на дојката во период кога не постоеше хемотерапијата, а воедно не постоеше примена на зрачна терапија во медицината. (99)

Со развојот на медицината, осознавање на биологијата на туморите, воведување во терапијата на хемиски терапевтски средства и зрачна терапија, значајно се промнени пристапот кон овие болни. Во втората половина на минатиот век Fischer, осознавајќи дека малигномот е системска болест во моментот на дијагностицирање, го предложил револуционерно новиот концепт на лекување на малигномот на дојката со отстранување само на дел од дојката каде што е туморот и регионалните лимфни жлезди од пазувната јама. (66, 67) Секако, надополнето со локална зрачна терапија и системска хемиотерапија. Резултатите од воведувањето на лампектомијата со лимфаденектомија на пазувната јама од Fischer, и квадрантектомијата со лимфаденектомија на пазувната јама од страна на Veronesi, биле идентични, дури и подобри споредено со мутилантната Халстедова-та операција на дојката. (66, 67, 135, 137, 257)

Но и тука не било крај. Се увидело дека аксиларната лимфаденектомија има пред сè дијагностичко значење, во одредување на стадиумот на болеста, а помалку терапевтски ефект, а била проследена со голем број компликации, како лимфедем, невралгии, нервни испади на раката, ограничена подвижност во рамото и др. (4, 10, 69, 198, 203, 210, 217, 265) Krag во 1993 г. со радиоколоид, Guliano во 1994 г. со боја (vital blu due) и Albertini во 1996 г. со комбинација од претходните две техники ги објавиле првите резултати од детекција на жлезда стражар кај малигном на дојка. (84, 87, 139, 261) Концептот кој бил тогаш применет значел одредување на жлезда стражар, прва дренажна жлезда на лимфа од дојката, и нејзино патохистолошко иследување, па доколку таа не е зафатена со метастатски депозит, се претпоставува дека и останатите лимфни жлезди во пазувната јама се незафатени со метастатски депозит и не се изведувала лимфаденектомија на пазувната јама. (84, 139, 261)

Детекцијата на жлезда стражар се изведува со предоперативно давање на радиоколоид периареоларно; понатаму, во текот на операцијата, со гама детекторска сонда се детектира жлездата стражар,

како и со користење на боја (метиленско сино, Viatl blue dye) која се дава непосредно пред операцијата. (4, 10, 87, 128, 157, 219, 262, 265, 267)

Неколку рандомизирани студии укажуваат дека кај пациентите кои немаат метастази во оваа жлезда (жлездата стражар) може да се избегне правење на лимфаденектомија на пазувната јама, што го подобрува квалитетот на животот. (74, 75, 78, 100, 138, 140, 164, 183, 198, 217, 250, 263) Тоа е причина процедурата на детекција на жлездата стражар и неизведувањето на лимфаденектомија на пазувната јама да влезе во повеќето национални препораки (водичи) за хируршки третман на ран малигном на дојка.

Поновите студии укажуваат дека кај 40–60 % од пациентите кај кои е изведена детекција на жлезда стражар, позитивна е само таа жлезда, па и кај нив е непотребна лимфаденектомија на пазувната јама. (7, 44, 57, 74, 91, 140, 162, 200, 227)

Се прават голем број испитувања за да се утврди кои фактори би влијаеле врз позитивитетот на жлездите во пазувната јама, врз позитивитетот на жлездата стражар, како и кои фактори влијаат врз тоа другите жлезди од пазувната јама да бидат негативни ако е позитивна жлездата стражар, со единствена цел да се избегнат непотребни радикални лимфаденектомии на жлезди во пазувната јама. (17, 20, 35, 36, 47, 56, 60, 77, 93, 107, 114, 129, 152, 159, 162, 174, 180, 186, 188, 196, 206, 241, 243, 252)

I.1. Малигном на дојка

Малигномот на дојката е најчесто малигно заболување кај жената, со застапеност од 25 до 125 случаи на 100 000 жени. (276)

Малигните заболувања се пред сè заболувања на постарата возраст, меѓутоа може да се јават и во помлада возраст, кога имаат изразито лоша прогноза. Испитувајќи ја состојбата кај пациентите во земјите во развој, Вhikoо утврдил дека во овие земји тој се јавува во порана возраст и има поголема агресивност. (16)

Главна манифестација на малигномот на дојката е присуство на тврдина, грутка, тумор во градата, најчесто без болка. Присуството на зголемени лимфни јазли во пазувната јама укажува на понапреднат стадиум на болеста.

Дијагностицирањето се изведува со преглед на пациентката од страна на лекар, ехотомографско снимање на дојките, рендгенско снимање на дојките (мамографија), аспирациона биопсија (FNA) или ткивна биопсија (“core” биопсија) и испитување на добиениот материјал под микроскоп. Точна дијагноза се поставува во над 99 % од случаите. Познавајќи ја биологијата на малигните тумори, и малигномот на дојката треба да се смета за системско заболување во моментот на дијагностицирањето, па треба и да се третира како такво.

Епидемиологија на малигномот на дојка

Малигномот на дојката е втор по зачестеност малигном во светот, веднаш по малигномот на белите дробови. Малигномот на дојката е најчест малигном кај жената. Според податоците на сајтот на International Agency for Research on Cancer (IARC) - World Health Organisation (www.globcan.irc.fr) во 2012 година биле откриени нови 1,67 милиони случаи со малигном на дојката, што претставува 25% од сите малигноми. Инциденцијата варира од 27 случаи на 100 000 во средна Африка и Источна Азија до 92 случаи на 100.000 во Северна Америка. (117, 277, 278)

Малигномот на дојката се рангира како петти причинител за смртен исход од малигна болест (522 000 смртни исходи годишно). (277, 278)

Земја	Број	Crude Rate	ASR (W)
Белгија	10.337	188.0	111.9
Данска	5.224	185.4	105.0
Холандија	13.895	165.2	99.0
Исланд	225	138.1	96.3
Велика Британија	52.399	164.5	95.0
Ирска	2.899	126.8	92.3
Германија	71.623	171.5	91.6
Италија	50.658	162.9	91.3
Франција	48.763	149.8	89.7
Финска	4.477	162.9	89.4
Луксембург	360	137.0	89.1
Малта	314	148.7	85.9
Швајцарија	5.750	146.4	83.1
Шведска	6.624	139.1	80.4
Кипар	604	109.3	78.4
Македонија	1.152	111.7	76.2
Норвешка	2.887	116.6	73.1
Чешка	6.854	127.5	70.3
Србија	5.422	109.1	69.0
Австрија	5.254	121.9	68.0
Португалија	6.088	110.4	67.6
Шпанија	25.215	106.6	67.3
Словенија	1.258	120.8	66.5
Хрватска	2.641	116.1	60.9
Црна Гора	261	81.0	59.7
Бугарија	3.928	102.7	58.5
Словачка	2.643	93.9	57.5
Унгарија	5.094	97.5	54.5
Албанија	1.022	63.3	53.9
Полска	17.259	87.0	51.9

Табела 1. Број на новооткриени случаи со малигном на дојка по земји (бројките за Р Македонија се добиени со проекција од околните земји) (277, 278) Crude rate - годишна стапка на 100.000 жители, ASR (W) – стандардизирана стапка според возраста.

Според овие податоци, можностите жената да добие рак на дојка во текот на животот изнесуваат 5-13 % (секоја 8-ма до 10-та жена има ризик да добие рак на дојката во тек на животот). Се појавува средно на возраст меѓу 50-60 години.

Етиологија

До денес не е утврден предизвикувачот на малигномот на дојката.

Од многубројните испитувања откриени се можните фактори кои би влијаеле врз појавата на малигномот на дојката, и тоа:

1. Генски фактори
2. Ендокрини фактори
3. Фактори на средината.

1. Генски фактори

Денеска, познавајќи ја мапата на гените на човекот, утврдено е дека малигномот на дојката почесто се појавува кај лица со одредени генски малформации. Од друга страна, присуство на промени во одредени генски локуси, кај заболените од малигном на дојка може да укаже на поагресивен тумор, полоша прогноза, потреба од примена на посебни протоколи на терапија и др. Притоа од детектираните 60.000 гени кај човекот во регулацијата на туморите влегуваат само 200.

Нормално функцијата на клетката е во една хомеостаза. Функцијата е строго контролирана, од фактори на диференцијација и фактори на делба, од една страна; тумор-супресорски фактори, фактори на апоптоза, регулатори на метаболизмот од друга страна; а во крајна линија и од клеточниот имунитет. Сите овие фактори се детерминирани од гени во наследниот материјал на клетката. Во вакви услови клетката се множи, се развива и диференцира под контрола.

Во одредени услови нормалната клетка може да претрпи промени и да се трансформира во малигно алтерирана клетка, која ја губи способноста за диференцијација и за контролирана делба, и се создава клон на малигно алтерирани клетки кои неконтролирано се делат, формирајќи го малигниот тумор.

Малигната алтерација најчесто е последица на фактори кои се детерминирани од алтерирани гени.

Протоонкогените се нормални делови од гените, кои под дејство на одредени фактори алтерираат во онкогени. Онкогените преку своите продукти условуваат малигна алтерација на клетката и нивно развивање во малигни тумор.

Кај малигномот на дојката е утврдено дека почесто се детектираат онкогените од групите: c Ha ras, c myc, c erb b (HER-1), c erb b2 (HER-2), int-2, Rb. (70, 178, 219, 270)

Една група на гени, протоонкогени, се гени кои најчесто ја контролираат синтезата на факторите на раст и нивните рецептори, како и факторите на транскрипција. Овие гени влијаат врз растот и диференцираноста на клетките. Алтерацијата на овие протоонкогени во онкогени условува малигна алтерација на клетката и нејзина неконтролирана делба. Во оваа група влегуваат: GFR (фактор на раст), рецептор на фактор на раст c erb b (HER-1), c erb b2 (HER-2), ras, myc, bcl 1, bcl 2. Типичен претставник на оваа група протоонкогени е мутацијата на c erb b2 (HER-2) neu. Овој протоонкоген го кодира рецепторот на факторот на раст (EGFR). Во нормални услови овој рецептор овозможува трансмисија на сигналот за раст од факторот на раст однадвор во внатрешноста на клетката. Амплификацијата и/или доминацијата на овој протоонкоген во онкоген, кај малигномот на дојка, е асоцирано со поагресивно однесување на туморот и полоша прогноза.

Другата група на гени се тумор-супресорски гени, кои најчесто ја контролираат синтезата на: фактори на транскрипција, адхезиони молекули, кинази, регулатори на сигналот на транскрипција, ензими за поправка на ДНК, фактори кои стимулираат клеточна диференцијација, фактори кои негативно влијаат врз клеточниот мотилитет, клеточна инвазија и способност за метастазирање, фактори кои негативно дејствуваат врз ангиогенезата и др. Алтерацијата на овие тумор-супресорски гени резултира со неутрализација на факторите кои ги контролираат. Па во такви случаи недостига супресија на формирање на тумори, инхибиција на клеточен мотилитет, инвазија и метастазирање и инхибитори на ангиогенезата. Во оваа група влегуваат Rb, BRCA1, BRCA2, p53, maspin ген. (23, 146, 223, 270, 274)

Промените на гените може да настанат со вродена мутација на генско ниво или со здобиена мутација на гените во текот на животот. Во пракса многу ретко се детектира вродената мутација, а многу почесто придобиената мутација на гените. Здобиената мутација на генско ниво може да настане со изложување на човекот (генскиот материјал) на зрачење, хемиски карциногени или спонтанно во тек на репликација на клетката.

Некогаш е доволно да настане само примарна алтерација на клетката во малигна, а понатамошниот развој да се детерминира од фактори кои нормално стимулираат раст (естрогени), кои сега ќе го стимулираат развојот на малигниот тумор.

За да се развие малигниот тумор, неопходно е тој да ја избегне контролата на имуниот систем.

Шематски, нормалната функција на клетката и настанокот на малигномот се прикажани на Графикон 1.

2. Ендокрини фактори

Веќе со сигурност е докажано дека рана појава на менарха, доцна појава на менопауза, нулипарност, доцна возраст на прва бременост се асоцирани со зголемен ризик од појава на малигномот на дојка. Физичките оптоварувања и диетите влијаат, преку промени во циклусот кај жената, врз појава на малигномот на дојка кај жени со различни стилови на живот.

Со ендокрината теорија се објаснува протективното дејство на раната прва бременост. Особено е значајна хипотезата за протективната улога од појава на малигном кај жени со краток период помеѓу менархата и првата бременост.

Со исти образложенија се толкува ризикот од појава на малигном на дојка кај жени кои примале орални контрацептиви или естрогенски препарати во третманот на постменопаузните симптоми, особено ако таа примена била подолготрајна.

Внесот на хормони како терапија го зголемува благо ризикот за добивање на малигном на дојка. Ризикот од примена на хормон-заменската терапија во моментот е контроверзен и сè уште не е доволно испитан.

Зголеменото ниво на естрогени, особено во постменопаузниот период, е асоцирано со зголемен ризик од појава на малигном на дојка.

3. Фактори на средината

Дејството на радиоактивното зрачење врз појавата на малигном на дојка е докажано со атомската бомба во Хирошима, каде е зголемен бројот на жени кои добиле малигном на дојката, кои во тој период биле на возраст од 10 до 14 години или на возраст меѓу 30 и 49 години.

Влијанието на средината, пред сè преку зголеменото внесување на масти во исхраната, како што е кај богатиот свет, доведува до почеста појава на малигном на дојката.

Намалениот внес на масти во средната возраст го намалува ризикот од појава на малигном на дојка. Високиот внес на овошје и зеленчук го намалува ризикот од појава на малигном.

Зголемената физичка активност (четири часа неделно) го намалува ризикот за добивање малигном на дојка.

Биологија

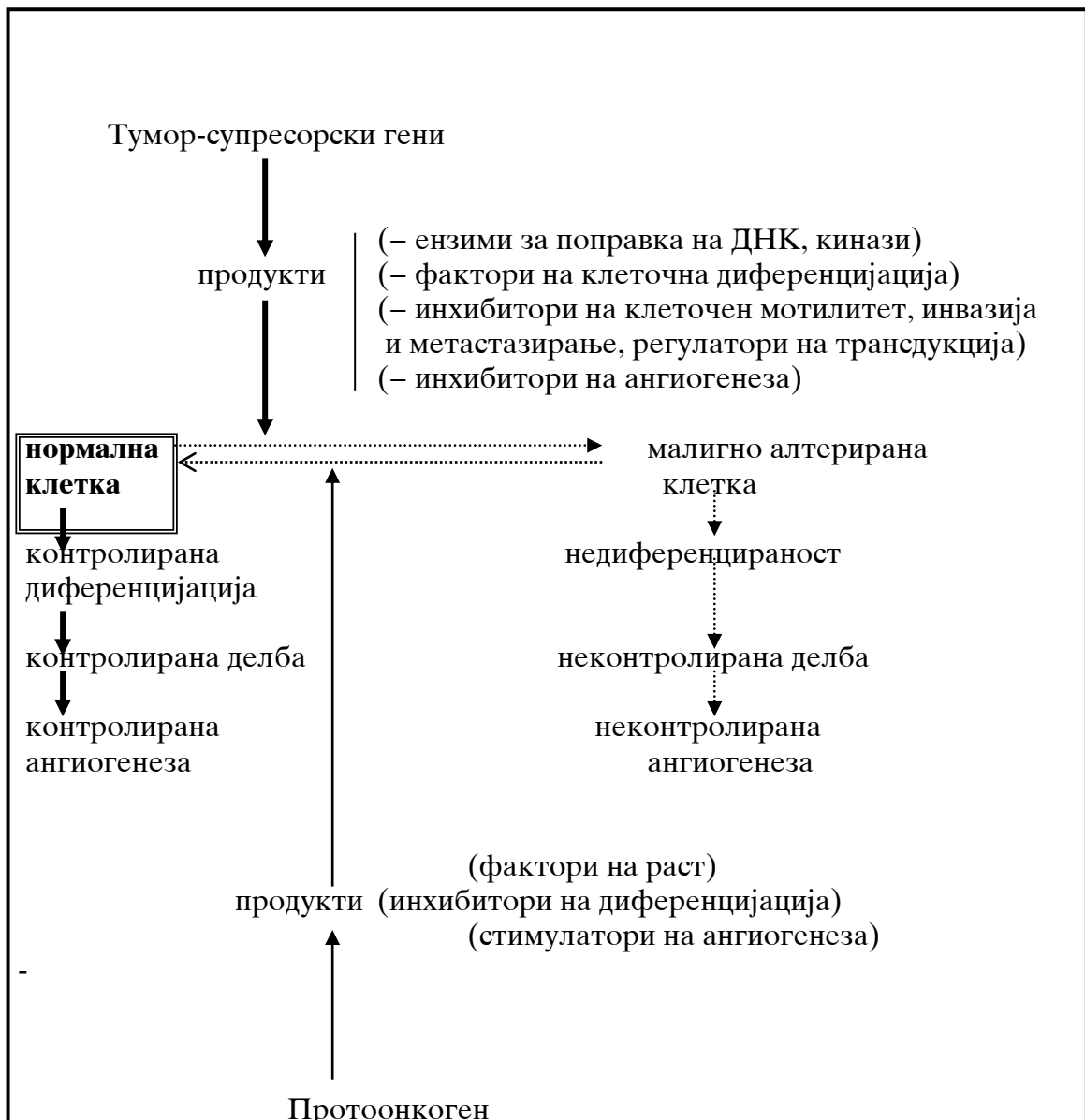
Групата малигном на дојка е хетерогена група на заболувања, со различна прогноза.

Малигномот на дојката потекнува од генски промени во една клетка, која делејќи се понатаму создава клон на малигни клетки. Развојот на малигномот е независен и вон од контролата на нервните, хуморалните и биохемиските фактори. Постои разлика во клеточната градба, за разлика од нормалното ткиво. Канцерозните клетки имаат способност за дисеминација на други делови од телото и раст на тие делови во вид на нови тумори. (66, 67)

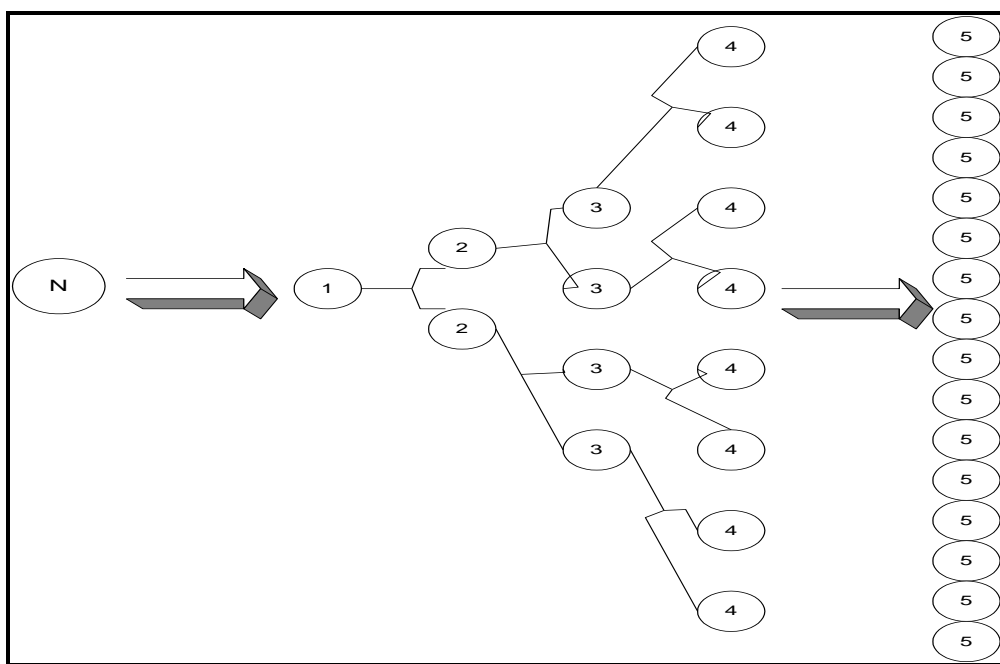
Како што веќе рековме, малигномот на дојката потекнува од една клетка која малигно алтерира, бегајќи од контролата на организмот, контролата на имуниот систем, и почнува да се множи забрзано, независно од останатите клетки, создавајќи клон на клетки со идентични карактеристики. Најчесто малигната алтерација на примарната клетка е од клетка на епителот на дуктусите (терминален дуктус), пред влез во

ацинусот, и на тој начин се создава дуктален карцином (над 80 % од малигномите на дојка). Поретко малигно алтерирана клетка од жлездениот паренхим, ацинусот, создавајќи лобуларен карцином (до 10 % од малигномите на дојка). Многу ретки се тумори од сврзоткивната строма на дојката – саркоми.

Од примарната малигно алтерирана клетка се создава клон на малигно алтерирани клетки, кои прогресивно се делат по геометриска прогресија и создаваат туморска маса, кои ги имаат сите карактеристики на малигномите.



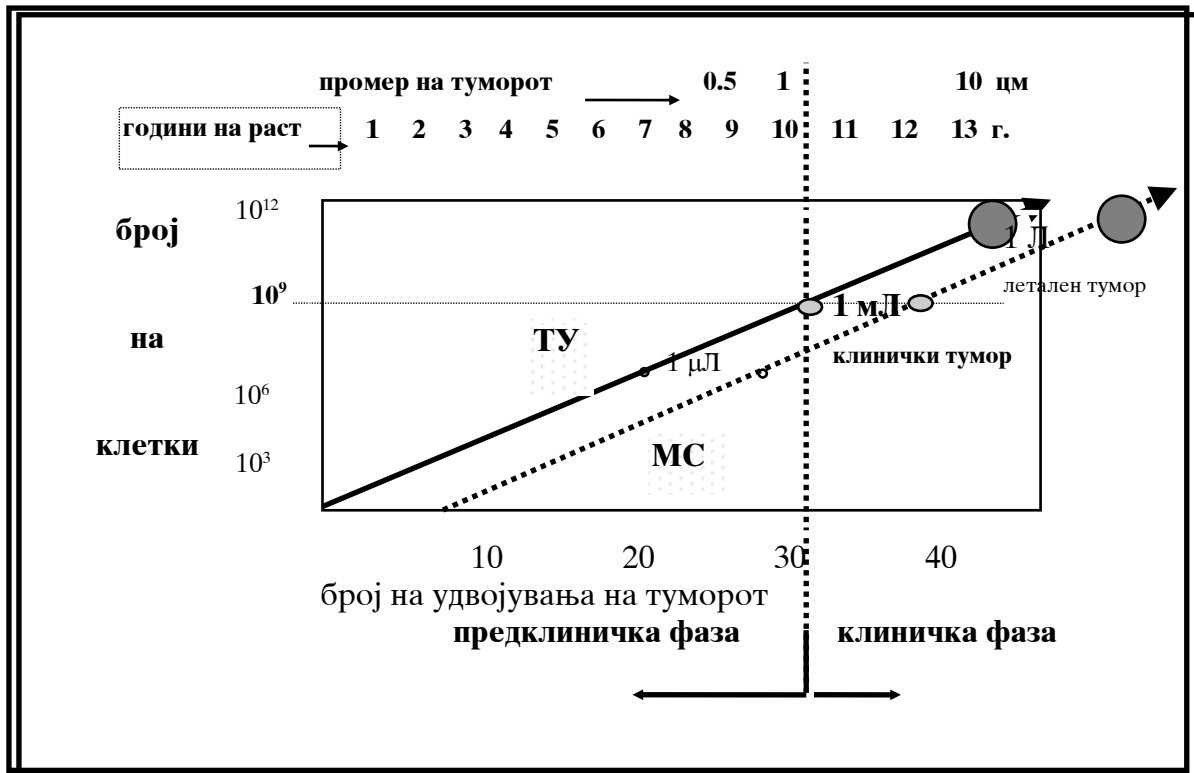
Графикон 1. Функција на нормална клетка и нејзина генска регулација



Графикон 2. Шемајски приказ на анализа на една клетка никулец од нормална клетка и нејзин понајмошен развој во малиген тумор

Фазата во која туморот се развива, до момент на негова детектибилност (тумор од 1 сантиметар), е означена како претклиничка, латентна фаза. Знаејќи дека времето потребно да се дуплира туморот на дојката е во опсег од 23 до 904 дена, просечно 100 дена, за да стане еден тумор, потекнувајќи од една клетка, палпабилна маса од 1 сантиметар во пречник, потребно е тој да има 10^9 клетки, односно да поминат 30 временски периоди на дуплирање, односно да поминат 10 години – што претставува претклиничка фаза.

Кога во туморот ќе се развијат доволен број клетки, со сите карактеристики на малигном (тоа кај поголем број тумори се јавува веќе при четвртото или петтото удвојување), кога туморот не е уште детектабилен, одредена група клетки преку лимфната или преку венската циркулација се расејува низ организмот и на новите места формира жаришта на микрометастази. Микрометастазите, како и примарниот тумор, потекнуваат од една клетка која со интензивна делба и клонирање создава нови туморозни маси. Поради тоа што туморите во метастатските жаришта доцнат во развојот зад примарниот тумор со 4 до 5 циклуси, во моментот на откривање на туморот (големина од 1 до 2 см) жариштата на метастазите се сè уште во претклиничка фаза, клинички недектабилни. Доколку малигномот се третира само локорегионално, најчесто по 2 до 3 години од третманот се развиваат клинички метастазите.



Графикон 3. Шемајски приказ на развој на малигниот тумор

Секако, ин vivo процесите кои се одвиваат во малигниот се многу посложени и сè уште не се доволно испитани. Пред сè, развојот е во зависност од генската кодираност на клетката на малигниот, нејзиниот генски потенцијал за делба, нејзината анаплазија, способноста на имуниот систем да ја препознае малигната неоплазма и да дејствува врз неа. Тука се и локалните фактори во градата, развојот на новата васкуларизација во туморот, локални крварења, некрози. Значаен е и малигниот потенцијал на туморот за давање на далечни метастази, како и способноста тие да се вгнездат во органите и понатаму да се развиваат. (67)

Средното време за појава на системски метастази е зависно од повеќе фактори, пред сè од агресивноста на туморот, односно од биологијата на туморот. Соодветно, просечно пациентите со негативни лимфни жлезди со метастатски депозит, може да добијат системски метастази по 5 години. Доколку се позитивни повеќе од 4 лимфни жлезди со метастатски депозит или ако имаат лошо диференциран тумор (градус III), системски метастази може да добијат просечно по 2 години. (137)

Ширење

Метастазирањето е една од основните карактеристики на малигните тумори и претставува сложен процес на трансмисија и раст на клетка од примарниот малиген тумор, надвор од неговата локализација, на други локализации, каде што клетките стасуваат по лимфоген, по хематоген или по друг пат на ширење, во нови тумори. (158, 179)

Поради ваквото својство, малигномот на дојката во моментот на дијагностицирање најчесто има дадено системски метастази и претставува системско заболување. (22, 88, 89, 101)

Растот и развојот на метастазите, особено доколку се локализирани во виталните органи, е причина за смртен исход на ова заболување.

Ширењето на малигномот може да е:

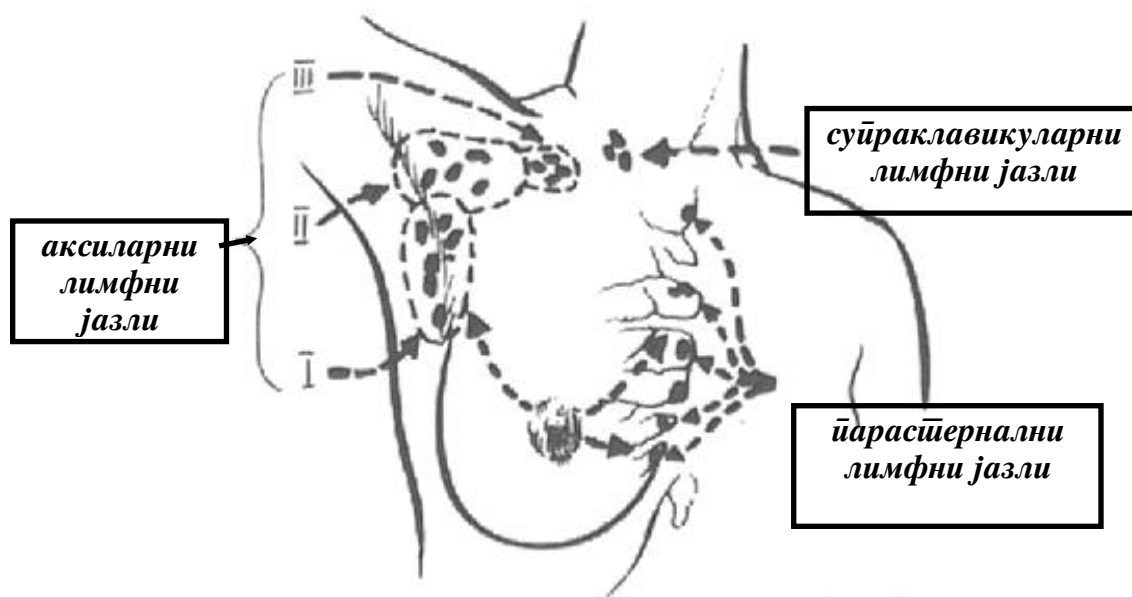
1. Локално
2. Регионално
3. Далечно

Локално ширење на малигномот на дојката

Локалното ширење во дојката може да е локално ширење во околното ткиво на дојката, кое е непосредно до туморот. Ова ширење е по пат на инфилтрација на околното ткиво, од примарниот тумор, кое се одвива во сите правци, па на пресек туморот има ѕвздолика форма (централно поставен тумор и периферно лентовидни сенки).

Регионално ширење

Регионалното ширење на метастазите е најчест начин на нивно ширење, при што малигните клетки што навлегле во лимфните садови, преку лимфната циркулација, се упатуваат кон дренажните лимфни жлезди. Лимфните жлезди се првиот филтер каде што малигните клетки може да се задржат и да создадат жариште на малигни клетки, кое ќе се манифестира како микро или макро метастаза во момент на дијагностицирање на примарниот тумор. (155, 179) Колку и кои лимфни јазли ќе бидат зафатени со метастази, зависи од локализацијата на туморот.



Графикон 4. Шемаџски џриказ на реџионално ширење на метастазиие од малиџномой на дојка

Зафатеноста на лимфните јазли во **аксиларнайџа јама** зависи од локализацијата на туморот, од неговата хистолошка диференцираност, од големината на туморот и од други фактори. (134, 135)

Лимфните јазли во аксиларната јама се најчесто првото место на ширење на малигномот на дојката. Знаејќи дека лимфните јазли во аксиларната јама се поделени на три ката во зависност од локацијата, и дека најчесто ширењето на метастазите е постапно по катови, дисекцијата на аксиларната јама со отстранување на сите жлезди од неа е куративно, со локорегионално дејствување на болеста, а истовремено се добива драгоценa информација за стадиумот и прогнозата на болеста. (220)

Далечно ширење на малигномот на дојката

Покрај локалното и регионалното ширење на малигномите, тие имаат карактеристика и за далечинско ширење, за појава на далечни метастази.

Ширењето од примарниот тумор во метастазите најчесто настанува со навлегување на малигни клетки во лимфната циркулација – *лимфоџена дисеминација*. Притоа, било директно преку анастомозирачките лимфни садови на белиот дроб или на црниот дроб со лимфните садови на дојката, или преку венската циркулација во која се влеваат лимфните патишта, настанува ширење на метастазите во органите.

Ширењето на малигномот на дојката низ телото, метастазирањето, може да настане и преку крвната циркулација – *хемаџоџена дисеминација*.

Клиника

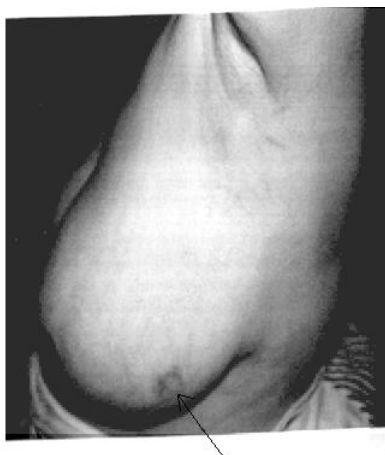
Познавајќи ги општите карактеристики на малигните тумори, малигномот на дојката може да се манифестира со:

1. Локални симптоми – што произлегуваат од присуството на тумор во градата.
2. Регионални симптоми – што произлегуваат од присуство на метастази во регионалните лимфни јазли.
3. Системски симптоми – што произлегуваат од присуство на метастази од примарниот тумор по телото. (18, 98, 101, 118, 178, 219)

Во групата на локални симптоми се вбројуваат клинички симптоми што произлегуваат од присуство на туморот во градата, и тоа:

- палапабилен безболан тумефакт
- болно осетлива тумефакција
- ретракција на кожата над тумефактот
- црвенило на кожата
- зголемена температура на градата
- ретракција на мамилата
- ерозија на брадавицата
- секреција од брадавицата (која може да биде серозна, пурулентна, млечна и крвава, каква што е најчесто при малигните тумори на дојката)
- фиксираност на дојката за подлогата, за пекторалниот мускул (особено присутна кај напреднати форми на малигни тумори на дојката)
- деформација на дојката
- улцерација на дојката
- распаѓање на дојката, која е целосно претворена во тумор во распад.

Најчесто малигномот на дојката се манифестира како безболна тумефакција лоцирана во горниот надворешен квадрант на дојката. На второ место може да е лоциран во долниот надворешен квадрант, по што следува ретромамиларната локализација, па горновнатрешниот и, на крајот, долновнатрешниот квадрант.



Слика 1. Малигном на дојка

Во групата на регионални симптоми, што се должат на ширење на малигномот во регионалните лимфни јазли, во аксиларната јама спаѓаат:

- безболни тумефакти во аксиларната јама
- болно осетливи тумефакти во аксиларната јама
- голем тумефакт, полулобулиран, лоциран во аксиларната јама, кој најчесто е фиксиран во неа
- болна осетливост, отрпнатост вдолж раката, од страната во чија пазувна (аксиларна) јама постои тумефакт
- оток на раката, од страната во која пазувна (аксиларна) јама постои тумефакт.

Во групата на системски клинички манифестации се вбројува разновидна група на манифестации кои се должат на присуство на метастази во телото. Симптомите се зависни од локацијата на метастатскиот депозит. Во оваа група на симптоми влегуваат:

- општа слабост
- вртоглавица
- гадење со повраќање
- главоболки
- невролошки испади (хемипарези, хемиплегии, сензорни отстапувања и др.)
- нарушување на видот
- болки по телото
- диспнеа
- гушење
- оток на стомакот
- појава на жолтица
- појава на отоци
- појава на тумефакти по телото и др.

Дијагностика

Раната детекција на малигномот на дојката е основен предуслов за успешен третман.

Со својата достапност за преглед, дојката овозможува релативно рано дијагностицирање на малигномот. Од друга страна, и развојот на современата технологија овозможи развој на многубројни нови дијагностички постапки.

За дијагностицирање на промени на дојката, во смисла на малигном, на располагање ни се следниве иследувања:

1. Сампореглед
2. Клинички преглед
3. Радиодијагностика (мамографија и/или ехотомографија)
4. Фина тенкоиглена биопсија со цитолошка анализа
5. Хируршка екцизија со хистолошка анализа
6. СТ
7. NMRI
8. Дијафаноскопија
9. Термографија
10. Доплер ултрасонографија
11. Позитронско емисиона томографија
12. Радиоизотопски иследувања
13. Ендоскопија на дуктуси
14. Аспирациона биопсија на ткивен цилиндар (core биопсија)
15. Водена биопсија
 - ◆ ултразвучно
 - ◆ стереотаксичка (137).

Иако на располагање ни е целата оваа палета на испитувања, сепак, секојдневно рутински се применуваат:

1. клинички преглед
2. радиолошко иследување (мамографија и ехографија на дојки) и
3. фина тенкоиглена биопсија или ткивна биопсија (core биопсија).

Примената на други дијагностички постапки е индицирана во селективни случаи, во кои не е успеано да се постави дијагноза со стандардните дијагностички постапки, а притоа се сака да се избегне примена на хируршка екцизија и хистолошка анализа; како и во состојби кога не постои палпабилна лезија на дојката.

При постоење на непалпабилна лезија на дојката, детектирана било со ултразвук или со мамографија, есенцијална важност имаат водените биопсии со ултразвук или под мамографија (стереотаксична), било да е фина тенкоиглена или аспирациона биопсија на ткивен цилиндар – core биопсија. (134)

Стејџинг (одредување стадиум на болест)

Во дијагностичкиот протокол на малигномот на дојката особено значајно е стејдирањето на малигномот на дојка во постоперативниот период, каде за стејџинг се користат сите претходно добиени податоци, а се надополнуваат со податоци од хистолошката анализа, како што се големиот број имунохистохемиски анализи на препаратот добиен со хируршката интервенција.

Во постоперативниот период се применуваат следниве дијагностички постапки:

1. Макроскопска анализа на препаратот
2. Микроскопска анализа на маргините на препаратот
3. Детекција на хистолошкиот тип на туморот
4. Одредување на pTNM
5. Детекција на естрогенски и прогестеронски рецептори на туморот
6. ДНК – flow citometrija
 - одредување с фаза
 - одредување плоидија на клетки
7. Одредување катепсин Д
8. Одредување на Ki-67 индекс
9. Одредување на p53
10. Одредување на HER-2.

TNM стадиум

Следната фаза е дефинирање на pTNM стадиумот, кој се одредува со дефинирање на вредности за T, N, M добиени од препаратот, со негова хистолошка анализа.

1. Големината на туморот (T)

Во зависност од големината на туморот – измерениот најголем пречник изразен во милиметри, туморите се поделени на:

Tx – не е овозможено иследување на карактеристики на тумор

T0 – не може да се открие примарен тумор

Tis – тумор во in situ форма, M.Paget без детектибилен тумор

T1 – тумор со големина до 20 милиметри

T1a – тумор до 5 милиметри

T1b – тумор од 6 до 10 милиметри

T1c – тумор од 11 до 20 милиметри

T2 – тумор со големина од 21 до 50 милиметри

T3 – тумор со големина поголема од 50 милиметри

T4 – тумор кој ги инфилтрира околните структури

T4a – тумор кој ја инфилтрира пекторалната мускулатура

T4b – тумор кој ја инфилтрира кожата (вклучително улцерации, едем на кожата – peau de orange, сателитски нодуси на кожата на истостраната дојка.

T4c – тумор кој ги инфилтрира кожата и мускулатурата

T4d – инфламаторен карцином.

2. Хистолошка диференцираност на туморот (G), каде во зависност од диференцираност на клетките на туморот, туморите се поделени на:

G1 – добро диференцирани тумори

G2 – средно диференцирани

G3 – лошо диференцирани и

G4 – анапластични тумори.

3. Статус на зафатеност на лимфните жлезди – за да се даде одговор дека е извршено испитување на пазувните (аксиларните) лимфни јазли, потребно е да се извадени и испитани најмалку 10 лимфни јазли од пазувната јама.

Nx – не може да се испитаат аксиларните лимфни јазли

N0 – нема зафатени лимфни јазли со метастатски депозит

N1 – зафатени се лимфните јазли во истостраната аксиларна јама

N1a – само микрометастаза не поголема од 0,2 цм

N1b – метастаза во лимфен јазол поголема од 0,2 цм

N1bi – метастаза во 1-3 лимфни жлезди, која било поголема од 0,2 цм и сите помали од 2 цм

N1bii – метастази во 4 или повеќе лимфни жлезди, која било поголема од 0,2 цм и сите помали од 2 цм во најголем пречник

N1biii – пробив на капсула на лимфна жлезда од метастаза во жлезда помала од 2 цм во пречник

N1biv – метастаза во лимфна жлезда поголема од 2 цм во најголем пречник

N2 – зафатени се лимфните јазли, во ипсилатералната аксиларна јама која е фиксирана за околните структури

N3 – зафатени се парастерналните ипсилатерални лимфни јазли со метастатски депозит

4. Присуство на системски метастази

Mx – не може да се детерминира постоење на метастази

M0 – не е докажано присуство на системски метастази во телото

M1 – докажано е присуство на ситемски метастази во телото, при што во зависност од тоа кои органи се зафатени, се додава ознака на соодветниот орган. (134)

Според вредностите на оваа класификација, користејќи ја класификацијата на UICC и AJCC од 1997, туморите се поделени во четири клинички стадиуми на кои се наоѓа болеста, и тоа: (221)

0	стадиум	Tis	N0	M0
I	стадиум	T1	N0	M0
IIA	стадиум	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
IIB	стадиум	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
IIIA	стадиум	T0	N2	M0
		T1,2	N2	M0
		T3	N2	M0
IIIB	стадиум	T	N3	M0
		T4	N	M0
IV	стадиум	T	N	M1

Дефинирајќи го стадиумот на заболувањето врз основа на големината на туморот, зафатеноста на лимфните јазли и раширеноста на болеста низ телото, всушност, се одредува прогнозата на болеста и воедно се одредува терапискиот протокол за понатамошен третман.

Според тоа, во 0 стадиум се оние пациенти кај кои постои малигна алтерација на клетки, меѓутоа целиот процес е лоциран исклучиво во ацинусите или каналчињата на дојката, без да настане пробивање на базалната мембрана. При овој стадиум нема пробив во околината, ниту локално ниту регионално, а уште помалку далечно ширење на малигните клетки. Болеста е фатена на самиот почеток. Прогнозата е најдобра.

Во I стадиум се пациенти кај кои постои инвазивен тумор во дојката, но неговиот најголем дијаметар не ја преминува границата од 20 мм. Тој тумор е локализиран. Не постои детектабилно ширење на болеста кон регионалните лимфни јазли, а уште помалку системско ширење во далечните органи. Болеста е во почетна фаза, станува збор за локализирана болест и со соодветна терапија прогнозата е добра.

Во IIA стадиум се наоѓаат пациенти кај кои:

– не постои детектабилен тумор во дојката, но постојат променети лимфни јазли во аксиларната јама со метастатски депозит од малигном на дојката, кои не ги зафаќаат околните структури.

– постои тумор во дојката со најголем дијаметар до 20 мм, но постојат и променети лимфни јазли во аксиларната јама со метастатски депозит, кои не ги зафаќаат околните структури.

– постои тумор во дојката со пречник од 20 мм до 50 мм, без промени на лимфните јазли во аксиларната јама.

Кај сите овие пациенти не постојат детектабилни метастази во органите. Болеста овде е локализирана и бара како локорегионална така и системска терапија.

Во IIВ стадиум се наоѓаат пациенти кај кои:

– постои тумор во дојката со пречник од 20 мм до 50 мм, но постојат променети лимфни јазли во аксиларната јама со метастатски депозит од малигном на дојката, кои не ги зафаќаат околните структури.

– постои тумор во дојката со пречник поголем од 50 мм, но нема промени на лимфните јазли во аксиларната јама.

Кај сите овие пациенти не постојат детектабилни метастази во органите. Овде станува збор за локализирана болест која бара сериозен локорегионален и системски третман.

Во IIIА стадиум се наоѓаат пациенти кај кои постои малигном во дојката со која било големина, но воедно постои зафатеност на лимфните јазли во аксиларната јама со метастатски депозит, при што жлездите ги инфилтрираат околните структури. Кај сите овие пациенти не постојат детектабилни метастази во органите. Овде станува збор за локално напредната болест кај која е потребен сериозен локорегионален и системски третман.

Во IIIВ стадиум влегуваат пациенти кај кои постои малигном на дојката со која било големина и постои зафатеност на парастерналните ипсилатерални лимфни јазли со метастатски депозит, или постои тумор во дојката со која било големина кој ги инфилтрира околните структури. Кај сите овие пациенти не постојат детектабилни метастази во органите. Овде станува збор за локално напредната болест која, доколку не може хируршки да се третира, се третира со системска терапија.

Во IV стадиум влегуваат пациенти со која било големина на малигном во дојката, со кој било статус на зафатеност на аксиларните лимфни јазли со метастатски депозит, но со детектабилни системски метастази. Болеста овде е во напредната фаза, метастатска болест. Болеста бара третман со системска терапија. Прогнозата е неповолна.
(137)

Терапија

Терапискиот пристап на болните со малигно заболување на дојка треба да биде тимски и комплексен, при што потребно е секој случај посебно да се разгледа и индивидуално да се донесе одлука за третманот.

На располагање на тимот му стојат следниве тераписки модалитети:

1. Хируршка терапија
2. Зрачна терапија
3. Хемиотерапија
4. Хормонотерапија
5. Имунотерапија
6. Психотерапија. (18, 54, 117, 165, 174, 213, 267)

1. Хируршка терапија

Хируршката терапија е една од најзначајните алки во третманот на малигните заболувања на дојката. Во оваа група спаѓаат:

1. Хируршки интервенции на малигномот на дојката (радикални мастектомија, квадрантектомија со аксиларна лимфаденектомија).
2. Хирургија на аксиларната јама (земање примерок – sampling), парцијална лимфаденектомија, радикална лимфаденектомија).
3. Реконструктивни операции на дојката по радикална операција на дојката (инплантација на протеза, реконструкција на дојката со мускул, реконструкција на дојката со транспозиција на флеб). (18, 55, 118, 135, 168, 179, 220, 276)

1.1. Хируршки интервенции на малигномот на дојка

Хируршкото лекување е само дел од локорегионалниот третман на малигномот на дојката. Најчесто малигномот на дојката може да се третира хируршки. Исклучок (контраиндикација за хируршко лекување) претставува: напреднат малигном, малигном со локална инфилтрација на околните структури, инфламаторен тип на малигном на дојка, како и постоење на метастази во органите.

Основна цел на хируршката терапија е локорегионална контрола на болеста. Имено, со хируршката терапија треба да се отстрани туморот и најчесто локорегионалните лимфни јазли во аксиларната јама. (18, 55, 67, 118, 135, 168, 179, 220, 276)

Во пракса стандардни хируршки процедури во третманот на малигномот на дојката се: радикалната мастектомија по Madden и квадрантектомија со аксиларна лимфаденектомија.

При Маденовата радикална операција се отстранува ткивото на дојката со дел од кожата која ја покрива, пекторалната фасција на големиот пекторален мускул и во продолжеток се отстранува аксиларното масно ткаење со лимфните јазли во него. При оваа операција се сочувуваат обата пекторални мускули.

При квадрантектомијата се отстранува туморот и квадрантот каде тој е лоциран (барем 3 цм од околното ткиво на туморот од градата). Естетскиот резултат е значително подобар, во однос на радикалните мастектомии и парцијалната мастектомија, особено кај поголеми дојки. Оваа метода, комбинирана со зрачната терапија, дава задоволителна локорегионална контрола на болеста. Денеска големината на туморот не претставува ограничувачки фактор за примена на конзервирачка операција, освен што го влошува естетскиот резултат. Соодветно, како горна граница каде може да се примени конзервирачка операција се смета тумор од 4-5 цм во дијаметар.

Треба да се истакне дека со намалување на отстранетото здраво ткиво околу малигниот тумор се зголемува опасноста од појава на локален рецидив (повторување на болеста локално), а се подобрува естетскиот резултат. Притоа, доколку маргините на отстранетото ткиво се зафатени со дел од туморот локален рецидив може да се појави кај 20-30 %, споредено со 5-10 % доколку рабовите на отстранетото ткиво не се зафатени со дел од туморот (free margins), во период од 10-годишно следење. Токму заради тоа ја сметаме квадрантектомијата со аксиларната лимфаденектомија, каде маргините на отстранетото ткиво се секогаш без присуство на туморски клетки, доволно радикална операција со релативно задоволителни естетски резултати. Уште повеќе, доколку оваа терапија се надолжни со зрачна терапија, особено доколку дополнително се озрачи местото на туморот, појавата на локални рецидиви е практично незначителна. (5, 18, 55, 110, 118, 135, 168, 179, 202, 220, 236, 257, 258, 260, 276)

1.2. Хирургија на аксиларната јама

Аксиларната лимфаденектомија сè уште е стандардна терапевска процедура во сите модификации на третман на малигномот на дојката.

Водени од фактите дека малигномот на дојката е системско заболување, аксиларната лимфаденектомија е само дел од локорегионалната терапија. Аксиларната лимфаденектомија е пред сè значајна за стејдинг на заболувањето. Сè почесто се поставува прашањето за потреба од аксиларната лимфаденектомија и нејзината екстензивност. (18, 55, 118, 135, 168, 179, 220, 276)

Во моментов аксиларната лимфаденектомија на сите три ката на аксиларната јама, како и аксиларна лимфаденектомија на I и II кат од аксиларната јама, доколку не постојат знаци за макроскопски метастатски депозит се стандардни терапевски постапки. (18, 54, 117, 133, 165, 174, 214, 268)

Сè поинтензивни се заложбите за детекција на жлездата стражар (sentinel lymph node) со интраоперативна апликација на боја (vital blue dye) и радиоколоид, кој исталожен во жлездата стражар, интраоперативно се детектира со гама-камера. Притоа, доколку во таа жлезда не се детектира метастатски депозит, се препорачува да не се прави аксиларна лимфаденектомија, а да се направи доколку во истата жлезда се најде присуство на метастатски депозит.

Зафатеност на аксиларните лимфни јазли со метастатски депозит се детектира кај 61,6 % од пациентите. Во средини каде се спроведува мамографски скрининг за рана детекција на малигном на дојка аксиларните лимфни јазли се поретко зафатени со метастатски депозит, кај 20-30 % од пациентите. Појава на скокачки метастази (skip metastasis), прескокнување на цел кат лимфни јазли, се детектира кај 1-3 % од пациентите. (112, 113, 130, 153, 182, 190)

Едем на рамото и раката после аксиларна лимфаденектомија е застапен кај 5-10 %, а тој процент се зголемува на 30-40 % доколку после аксиларната лимфаденектомија, аксиларната и супраклавикуларната (натклучната) јама се зрачат. (4, 69, 198, 203, 210, 217, 218)

Третман на ран стадиум на болеста

Ран стадиум на малигномот (Стадиум I, II)

Хируршкиот третман на раниот малигном на дојката подразбира отстранување на туморот и аксиларните лимфни јазли, што може да е модифицирана радикална мастектомија или конзервирачка операција – квадрантектомија со аксиларна лимфаденектомија. (276)

Голем број студии укажуваат дека преживувањето и локалната контрола на болеста со примена на конзервирачка операција е идентична со онаа на радикалната операција. Индикациите за примена на конзервирачки операции се точно дефинирани. Пациенти со единечен тумор, дефиниран клинички и мамографски, тумори до 4 цм кои се лоцирани периферно, со адекватен сооднос дојка–тумор се идеални кандидати за примена на конзервирачка операција. Сепак, изборот е индивидуализиран за секој случај во кој ќе се земат предвид карактеристиките на туморот, козметичкиот ефект и желбата на пациентот.

При изведување на каква било хируршка интервенција на дојката, неопходно е да се отстрани туморот доволно во здраво ткиво, за рабовите на отстранетото ткиво да бидат чисти од малигни клетки. (105, 110, 135, 145, 202, 236, 257, 258, 260, 276)

Аксиларната лимфаденектомија е стандардна опција во клиничката пракса. Аксиларна лимфаденектомија на сите три ката е стандардна опција при присуство на палпабилни ресектибилни лимфни јазли (N1) и кај пациенти каде се планира реконструкција на дојката веднаш. (275) Аксиларна лимфаденектомија на I и II кат при постоење на непалпабилни лимфни јазли е применливо за индивидуална клиничка употреба. Земање примерок, биопсија на жлездата стражар (sentinel lymph node) и доколку е негативна, неизведување на аксиларна лимфаденектомија, е во фаза на иследување. Третман на аксиларната јама само со радикална зрачна терапија е можен за индивидуални клинички случаи. Неизведување на аксиларна лимфаденектомија кај многу мали тумори на дојка (до 5 мм, или тумор на дојка до 1 цм кај постари од 40 години), каде не би се очекувала зафатеност на аксиларните лимфни јазли со метастатски депозит, е во фаза на иследување.

Локалните рецидиви се појавуваат кај 30-40 % доколку маргините се позитивни и постои екстензивна интрадуктална компонента, 20-30 %

доколку маргините се позитивни и само 5-10 % доколку маргините се негативни. Додатното зрачење на лежиштето на туморот го намалува процентот на локални рецидиви. (276)

Неоадјувантната хемиотерапија, дадена во 4-6 циклуси, може да го намали туморот (особено при поголеми тумори) и да овозможи примена на конзервирачка операција, иако не е евидентно продолжувањето на преживувањето. Токму поради тоа, давањето на неоадјувантната терапија кај оваа група на пациенти е соодветно за нестандартна клиничка употреба. Слично, употребата на неоадјувантна хормонотерапија – тамоксифен, кај постари со тумор со естроген позитивни рецептори е исто така погодно за нестандартна клиничка употреба. (20, 64, 251, 268)

Реконструктивната хирургија во оваа група, особено доколку се примени радикална мастектомија, потребно е да се изведе веднаш секаде каде што е можно. Реконструкција веднаш не се препорачува кај пациенти со висок ризик од рецидив, кој бара адјувантна зрачна терапија на сидот на градниот кош. (3, 13, 142, 276)

Адјувантната зрачна терапија влијае врз локорегионална контрола на болеста, а индиректно, иако тој процент е мал, и врз преживувањето, па соодветно се препорачува како стандардна клиничка пракса. Стандардната зрачна терапија кај пациентите со конзервирачка операција подразбира примена на 50 Gy, надополнета со зрачење на лежиштето на туморот во вкупна доза на 60 Gy. Зрачната терапија после операција може да не се спроведе кај пациенти со: мал тумор, ако не постои екстензивна интрадуктална компонента и рабовите на отстранетото ткиво се без малигни клетки (free margins), кај постари пациенти. Адјувантната зрачна терапија кај пациенти со радикална мастектомија се препорачува кај пациенти со голем ризик од појава на локален рецидив. Па така, се препорачува кај пациенти кај кои: се најдени малигни клетки на ресекциониот раб, постои голем тумор (поголем од 5 cm), зафатени се лимфните јазли во аксиларната јама (повеќе од 3), постои инвазија во лимфните садови и постои лошо диференциран тумор. Соодветно, зрачењето на сидот на градниот кош, супраклавикуларната јама и лежиштето на внатрешната мамарна атерија се смета како постапка употреблива за индивидуална нестандартна клиничка употреба. (39, 48, 71, 105, 185, 211, 254, 276)

Адјувантна системска терапија влијае врз продолжување на животот и затоа треба да се дава особено кај помлади пациенти. Процентот на појава на рецидиви и системски метастази годишно, споредено со пациенти каде е дадена и каде не е дадена хемиотерапија, изнесува 25 % наспроти 36 % кај жени помлади од 50 години; 10 % наспроти 20 % кај жени на возраст меѓу 50 и 69 години. Обратна е состојбата при администрација на тамоксифен, каде е детектирано појава на рецидив и метастази кај 12 % наспроти 6 % доколку е даван кај лица помлади од 50 години, наспроти лица после 50 години. Редукцијата на појава на рецидив или метастаза после системска терапија е 18 %.

Соодветно кај пациенти од I стадиум, пред и постменопаузни, со добри прогностички фактори (хормон-рецептор позитивни, тумор помал од 1 cm), не е потребна системска хемиотерапија.

Пациенти од I стадиум, предменопаузни, со лоши прогностички фактори (хормон-рецептор негативни, тумор поголем од 1 cm, со инвазија

на лимфатични или крвни садови, лоша диференцираност (градус 3), висок пролиферативен индекс) имаат потреба од примена на хемиотерапија како стандардна процедура. Хормонална терапија, како оваријална аблација, е индицирана кај хормон позитивни предменопаузни жени, што се смета за соодветно за индивидуална клиничка употреба.

Пациенти од I стадиум, постменопаузни пациенти со лоши прогностички фактори (хормон-рецептор негативни, тумор поголем од 1 cm, со инвазија на лимфатични или крвни садови, лоша диференцираност (градус 3), висок пролиферативен индекс) бараат примена на системска хемиотерапија, што се смета како постапка соодветна за индивидуална клиничка употреба. Кај пациенти хормон позитивни, примената на тамоксифен (5 години) е стандарден третман. За постари пациенти чиј хормонски статус не е познат, третманот со тамоксифен се смета за стандарден третман.

Кај пациенти од II стадиум во предменопауза, системската хемиотерапија (6 месеци) е стандарден клинички третман. Хормоналната терапија, како оваријална аблација, е индицирана кај хормон позитивни предменопаузни жени, што се смета за соодветно за индивидуална клиничка употреба. Примената на тамоксифен би требало да го зголеми хормонскиот ефект, но во моментот е во фаза на иследување. Примената на високи дози на хемиотерапевтици, кај пациенти кои имаат зафатени повеќе од 10 лимфни јазли, може да се смета како соодветно за нестандартна клиничка употреба. Примената на високи дози на хемиотерапевтици, кај пациенти што имаат зафатени повеќе од 3 лимфни јазли, е во фаза на иследување.

Кај пациенти од II стадиум во постменопауза хормон позитивни, примената на тамоксифен (5 години) е стандардна клиничка постапка. Кај овие пациенти комбинацијата на хемиотерапија и тамоксифен го подобрува преживувањето и е погодна за индивидуална клиничка употреба. Кај хормон негативни пациенти примената на системска хемиотерапија (6 месеци) е процедура погодна за индивидуална клиничка примена. Кај возрасни пациенти со непознат хормонален статус, примената на тамоксифен е стандардна терапевска процедура. (45, 81, 88, 89, 101, 167, 235, 276)

I.2. Фактори кои влијаат врз позитивитетот на лимфните јазли во пазувната јама кај малигном на дојка

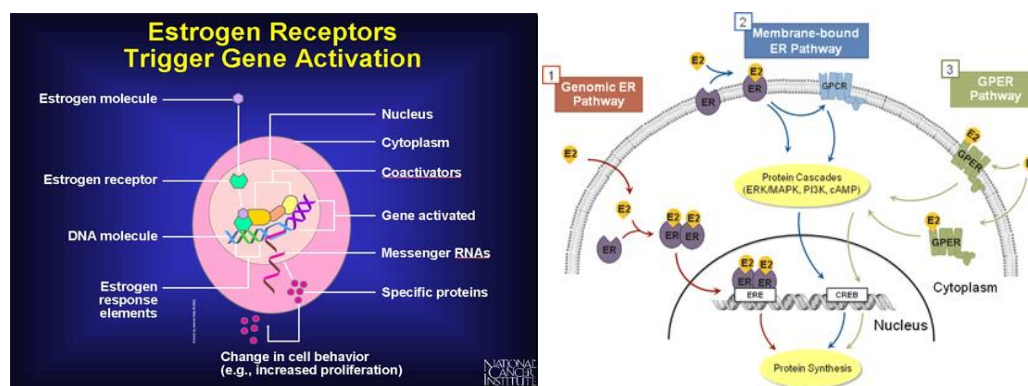
Големина на тумор

Големината на туморот е еден од најважните прогностички фактори и најзначаен фактор кој го детерминира позитивитетот на пазувната јама. Големината на туморот може да се одреди на различни начини: клинички, мамографски, макроскопски или микроскопски, кој е најпрецизен начин, при што се мери најголемиот дијаметар на инвазивната компонента, кое е особено важно за стејџингот на болеста (одредување на стадиум на болеста) (83, 129, 194). Секако, големината на туморот и зафатеноста на лимфните јазли со метастази се едни од најзначајните фактори за одредување на стадиумот на болеста и прогнозата на болеста. (32, 135)

Естрогенски рецептори

Тоа се група на протеини најдени во внатрешноста на клетката. Тоа се рецептори кои се активираат со хормонот естроген (17 бета естрадиол). Еднаш активиран, естрогенскиот рецептор е способен да се транслоцира во јадрото и да услови ДНК на клетката да регулира активности на различни гени (транскрипција на ДНК-условувачки транскрипционен фактор). Исто така, активираниот рецептор има дополнителни независни функции. (11, 51, 149, 272, 273, 280)

Естрогенот (17 бета естрадиол) е стероиден хормон кој се синтетизира во овариумите и другите ткива и е посебно значаен за развојот на ткивото на дојката, како и за процесот на лактација. Естрогенот исто така има влијание врз настанокот и развојот на малигномот на дојката, па модулација на нивото на естроген е клучен тераписки модалитет во онколошкиот третман на малигномот на дојката. Естрогенот дејствува селективно врз ткивата преку активирање на естрогенските рецептори. Механизмот на дејствување може да биде на самите рецептори, кои се локализирани на мембраната на клетката (негенска сигнална активност) и со транскрипција на ниво на гени (генска сигнална активност). Генската активност се врши на ниво на строго дефинирани локации на гените, при што се олеснува пролиферацијата на жлезденото ткиво на дојката. Ваквата активност се сретнува и при процесот на прогресија на малигните клетки. Има два типа на естрогенски рецептори: естрогенски рецептор α и естрогенски рецептор β , чиј развој е детерминиран од различни гени. Најчесто при малигном на дојка е застапен ER α (70 %). Тој се детектира со стандардните имунохистохемиски анализи и најчесто врз овие рецептори се дејствува со хормонска терапија. Во литературата се смета дека туморите со присуство на естрогенски рецептори имаат подобра прогноза на болеста. Сегашните информации укажуваат дека присуството на естрогенските рецептори на малигната клетка не дозволува нејзин пролиферативен развој на тој начин што продуцираат протеини што инхибираат раст. Пролонгираната експозиција на естроген има удел во настанувањето и развојот на малигните клетки на тој начин што се создава зголемена пролиферација на мамарни епителни клетки, со што се зголемува ризикот за појава на мутации.



Слика 2. Дејствието на естрогенот и тамоксифенот врз естрогенскиот рецептор (11)

Активноста на естрогенот може да се блокира со примена на тамоксифен, кој ги блокира линиите на малигните клетки што се стимулирани од естроген, да се наруши синтезата на естроген со примена на ароматаза инхибитори и да се супримира оваријалната функција. (11, 83, 129, 194, 273, 280)

Прогестеронски рецептор

Тоа е клеточен рецептор, протеин, кој се наоѓа во внатрешноста на клетките. Тој се активира со стероиден хормон – прогестерон. Кај луѓето прогестеронскиот рецептор е кодиран од генот PGR. (11, 27, 41, 148, 151, 273, 280)

Прогестеронот е стероиден хормон кој се синтетизира од овариумите, одговорен е за развојот на ткивото на дојките, а воедно ги подготвува дојките за доење по бременоста. Експресијата на прогестеронскиот рецептор е управувана од транскрипционата активност на естрогенскиот рецептор. Токму затоа од малигномите на дојка само 5 % имаат позитивни прогестеронски рецептори, а негативни естрогенски рецептори. Постојат две форми на прогестеронски рецептори – PR-A и PR-B. Прогестерон B е поспецифичен за малигномот на дојка. Сè уште не е доволно позната улогата на присуството на прогестеронските рецептори во настанокот и прогресот на малигномот на дојката. Естрогенот и прогестеронот условуваат развој на дуктусите и нивна диференцијација. Овој процес може да биде потенциран со присуство на епидермален фактор на раст (epidermal grow factor, EGFR). (11, 41, 83, 129, 194, 273, 280)

Ki-67

Ki-67 е клеточен протеин чие создавање е кодирано од генот MKI-67, кој се детектира со моноклонално антителио Ki-67. Овој протеин е асоциран со клеточна пролиферација, како и со рибозомална RNK транскрипција. Ki-67 е клеточен маркер за туморска пролиферација. (25, 215, 216)

Ki-67 е најчесто користен маркер за одредување на пролиферативната активност на малигните клетки. Тој е нуклеарен антиген кој е изразен само во пролиферативните клетки и ткива, и тоа во G1, S, G2, M-фаза од клеточниот циклус, но не и во G0 или фаза на мирување. Експресијата на Ki-67 се намалува кога клетката навлегува во непролиферативна состојба, додека воопшто нема експресија на Ki-67 во периодот на ДНА репарација. (83, 129, 193, 214, 272)

HER-2

ERBB-2 (human) е протеин кој е кодиран кај луѓето од ERBB-2 ген обично означуван како HER-2 (од групата на хумани епидермални фактори на раст). Амплификацијата или оверекспресијата на овој онкоген е значајна во појавата и прогресијата на агресивни типови на карцином на дојка. Ова е значаен биомаркер, а воедно и цел на целна терапија, кај 30 % од малигномите на дојка кај кои постои активност на овој ген. (170, 273)

Рецептори на фактори на раст (ЕГФР)

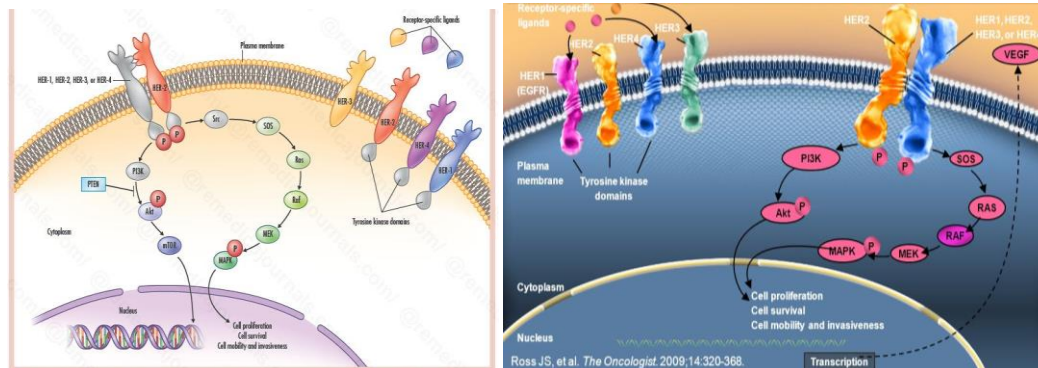
Епителните клетки на дојката се под влијание на разни хормони и фактори на раст. Во рецепторите на фактори на раст (EGFR рецептори) спаѓаат рецептори на епидермален фактор на раст HER-2/neu, HER-3 и HER-4.

Нивната улога во растот и диференцијацијата на клетките е комплексна. Факторите на раст се протеини кои го стимулираат растот и делбата на клетката.

HER-2/neu (c-erbB-2) – Рецептор 2 за хуман епидермален фактор на раст (human epidermal growth factor receptor 2). Хуманиот HER-2/neu е протеин кој во литературата се сретнува и под името c-erbB-2, HER-2/neu протеин или p185 HER-2. HER-2/neu генот е лоциран на долгиот крак од хромозомот 17q11.

HER-2/neu е еден од членовите на EGFR фамилијата рецептори за епидермален фактор на раст (Epidermal Growth Factor Receptor) кои се одговорни за продукција на рецептори за раст со тирозин киназна активност. HER-2/neu или ERBB-2 генот дава инструкции за создавање на протеин наречен ERBB-2 рецептор на фактор на раст. Овој рецептор е лоциран на површината на клетките, каде заедно со други рецептори формира комплекс. Факторите на раст, соединети со слични рецептори, го иницираат рецепторниот комплекс да следи сигнали во клетката. HER-2 рецепторот се состои од 3 домена (дела):

1. Екстрацелуларен домен (ECD-extracellular domain) кој врзува лиганд (врзувачки дел);
2. Трансмембрански хидрофобичен домен;
3. Интрацелуларен домен (со тирозин киназна активност).

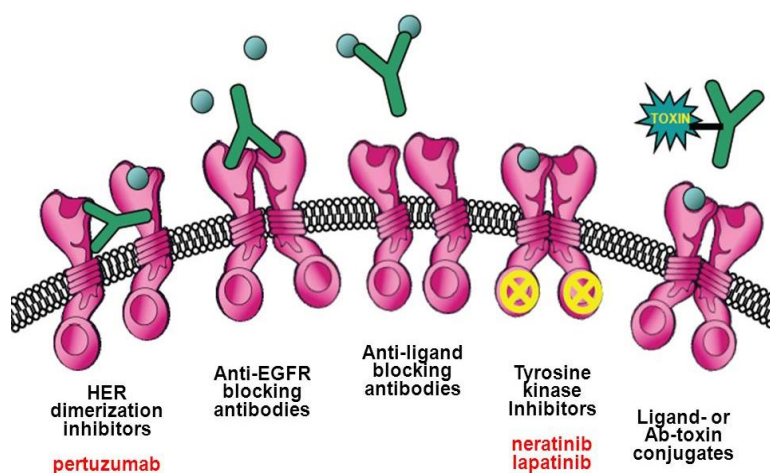


Слика 3. ХЕР-2 рецептор, градба и начин на активација (231)

Активацијата на рецепторите (врзување со лиганди) поттикнува многу процеси кои ја воведуваат клетката во S фаза на клеточниот циклус. (231)

Оваа дисрегулација настанува како резултат на зголемена експресија на протеински рецептори или нивно несоодветно активирање, кои може да доведат до зголемена синтеза на ДНК, намалена апоптоза, зголемена пролиферација и ангиогенеза. Амплификација на HER-2/neu онкогенот доведува до прекумерна експресија на HER-2 гликопротеинот, кој е член на фамилијата трансмембрански рецептори на епидермален фактор на раст, со функција на тирозин киназа. Една од четири жени со карцином на дојка има HER-2 позитивна болест. HER-2 дејствува така што го стимулира растот на туморот, а возможно е да дејствува и врз зголемување на моталитетот на туморските клетки. Прекумерна експресија на HER-2/neu постои кај послабо

диференцирани тумори, кај поголеми тумори, тумори со негативни хормонски рецептори и кај оние со зафатени лимфни жлезди со метастази, што укажува на брза прогресија, рана појава на рецидиви и метастази и лоша прогноза на болеста. Со рекомбинација е добиено моноклонално антителио (анти HER-2 антителио) познато како Trastuzumab (Herceptin), кое се врзува за рецепторите на HER-2/neu протеинот кои се наоѓаат на површината на клеточната мембрана и ја блокира нивната активност. Моноклоналното антителио Trastuzumab има антипролиферативна и апоптотична активност, со што го инхибира растот на туморските клетки со зголемена експресија на HER-2/neu протеинот. Trastuzumab има синергистичко дејство со хемотераписки лекови, особено антрациклини и таксани, со што настанува инхибиција на растот на малигните клетки. Покрај Transtuzumab, се користи Lapatinib инхибитор на тирозин киназен рецептор и Pertuzumab (моноклонално антителио), кое ја инхибира димеризацијата помеѓу членовите на HER фамилијата. (83, 129, 194, 231)



Слика 4. Начин на блокада на херцетински рецептори (231)

Детекцијата на естрогенските рецептори, прогестеронските рецептори, Ki-67, HER-2 во клиничката пракса се изведува рутински со примена на имунохистохемиски иследувања на туморските клетки, со комерцијални китови.

Притоа вообичаено со имунохистохемиска анализа се мери количината на HER-2 протеинот, присутен во примерокот. Алтернативно, доколку вредностите се гранични за да се прогласи дека туморот е HER-2 позитивен, се изведува FISH (флуоресценција на ин ситу хибридизација), при што се одредува бројот на копии на ген кој е присутен.

Од претходно кажаното јасно произлегува дека овие рецептори се генски детерминирани во самата клетка. Тоа дало за право да се детерминираат 5 генски типови на карцином на дојка кои имаат одреден начин на биолошко однесување и клиничка манифестација. Генски типови на карцином на дојка се:

- Luminal A	ER +	и/или	PR+	HER-2-	Ki-67<14
- Luminal B	ER +	и/или	PR+	HER-2+	Ki-67>14
- Luminal HER-2	ER +	и/или	PR+	HER-2+	
- HER-2 overekspresija	ER -		PR-	HER-2+	
- Tripl negative	ER-		PR-	HER-2-	

Секој од овие генски типови, покрај различното клиничко однесување, има различно влијание врз позитивноста на лимфните јазли во пазувната јама за метастатски депозит. (49, 64, 131, 163, 193, 203, 204, 212, 273)

Тумор-супресорен ген p53

Генот p53 припаѓа на групата тумор-супресорни гени и е локализиран на хромозомот 17. Поврзан е со фосфопротеин од јадрото и учествува во регулација на клеточната пролиферација. Мутација на генот p53 е најдена кај сите хистолошки видови на тумори. Се сретнува кај околу 50 % од пациентите со карцином на колон, желудник, дојка, бели дробови. Протеинскиот продукт на овој ген има функција во процесот на транскрипција и се врзува за молекулот на ДНК во облик на тетрамер. Овој ген дејствува како заштитник на геномот, чувствува оштетување на ДНК и притоа ги активира механизмите било преку блокирање на клеточниот циклус или преку апоптоза на оштетените клетки. Од испитувањата е утврдено дека туморите со мутација на овој ген се резистентни на хемотерапија. (83, 129, 194, 273)

Токму затоа денес како стандардни патохистолошки резултати кои го дефинираат стадиумот на болеста, покрај хистолошкиот тип на туморот, стандардно се дефинира TNM стадиумот, но и резултатите од имунохистохемиските анализи за естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори, Ki-67 и присуство на HER-2 рецептори, со дефинирање и на генетскиот суптип. На тој начин се одредува прогнозата и се дефинира понатамошниот тераписки пристап. (8)

Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз прогнозата на болеста и терапискиот пристап при нивен позитивитет, е дефинирано во литературата, но не и влијанието на позитивитетот на жлездата стражар, односно позитивитетот на лимфните жлезди во пазувната јама. (17, 39, 40, 56, 61, 180, 186, 188, 218, 231, 233, 243)

Актуелноста на проблемот условила да се воведат испитувања и на дополнителни фактори на генско ниво, кои би влијаеле врз позитивноста на лимфните жлезди во пазувната јама. Такви фактори се: AGFR-C, metastazin, Fabp1, сур2A13, p53, кои сè уште се во фаза на иследување. (150, 192, 256)

Сето ова укажува на актуелноста на проблемот на зафатеност на аксиларната јама со метастатски депозит и нејзин хируршки третман во светската наука.

I.3. Детекција на жлезда стражар

Во последниве две децении, наместо комплетна дисекција на аксиларната јама, сè почесто во третманот на раниот малигном на дојката се користи детекцијата на жлезда стражар, како минимално инвазивна процедура која, доколку е негативна, не се изведува аксиларна лимфаденектомија. (78) Оваа процедура во хируршкиот третман на

малигномот на дојка се користи во услови на постоење на ран малигном на дојка со клинички негативна аксиларна јама.

За првпат концептот на детекција на жлезда стражар почнал да се применува од Gould во 1960, кај карцином на паратиroidна жлезда. Следела применета од Cabanas во 1960 кај карцином на пенис, а во 1994 г. Armando Guliano ја применил кај карцином на дојка. (78, 202)

Се смета дека, доколку хистолошки се докаже дека првата дренажна жлезда, жлезда стражар, не е зафатена со метастатски депозит, може да го претскаже статусот на останатите жлезди во пазувната јама. Веќе стандардизирано е прикажувањето и детекцијата на жлезда стражар да се изведува со примена на радиоколоид и боја (метиленско сино). (78, 80, 157)

Не се препорачува изведување на детекцијата на жлезда стражар при клинички позитивна аксила, постоење на мултицентричен тумор, постоење на дуктален карцином во *in situ* форма, претходни хируршки интервенции во аксиларната јама и др. (78, 157, 202)

Со примената на детекцијата на жлезда стражар се смета, а во пракса и се докажува, дека се избегнуваат голем број несакани ефекти на аксиларната лимфаденектомија. (78, 202)

Последните години детекцијата на жлезда стражар е влезена во поголем број на препораки во различни земји на светот. (137, 157)

II. Мотив за изработка на студијата

Воведувањето на помалку мутилантна метода во третман на раниот малигном на дојката, каде наместо примена на радикална лимфаденектомија на пазувната јама, би се применила само биопсија на жлезда стражар, метода која е оптоварена со помал број компликации, беше основниот мотив на оваа студија. Од претходно направените анализи на нашиот оперативен материјал очекувавме дека оваа метода би можела да се примени кај 50 % од пациентите кои хируршки се третираат на Универзитетската клиника за торакална и васкуларна хирургија.

Одредувањето на големината на влијанието на одредени прогностички фактори врз позитивитетот на жлездата стражар, а и врз позитивитетот на останатите лимфни жлезди во пазувната јама, ни овозможи да предвидиме дали кај одреден пациент е индицирана примена на методата биопсија на жлезда стражар и што да се направи понатаму доколку таа е негативна или позитивна. Вредностите за овие фактори би можеле да се добијат од хистолошка и имунохистохемиска анализа на материјал добиен со биопсија на цилиндар (core биопсија), која може и се користи во предоперативна дијагностика на малигномот на дојка.

III. Цели на студијата

1. Воведување на методата на детекција на жлездата стражар во секојдневната клиничка пракса.
2. Испитување на влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на жлездата стражар во пазувната јама кај пациенти со ран малигном на дојка.
3. Испитување на влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на нежлездата стражар во пазувната јама кај пациенти со ран малигном на дојка, кај кои жлездата стражар е позитивна.

IV. Материјал и методи

Пациенти влезени во студијата беа пациенти на Универзитетската клиника за торакална и васкуларна хирургија при Клиничкиот центар „Мајка Тереза“, кои ги исполнуваа инклузионите критериуми. Студијата траеше од 01.08.2015 до 10.05.2017 година.

Инклузиони критериуми за пациенти со ран малигном на дојка се пациенти со T1, 2; N0 и M0, односно со клиничка големина на тумор во дојката до 5 cm, и клинички негативна аксила – не се палпираат зголемени лимфни јазли во пазувната јама.

Во студијата се обработени 80 пациенти со ран малигном на дојка, кај кои е спроведена детекција на жлезда стражар – испитувана група.

Во студијата се вклучени уште 81 пациент со ран малигном на дојка, оперирани во истиот период, кај кои беше изведена комплетна аксиларна лимфна дисекција – контролна група.

Пациентите од контролната група се оперирани во истиот период и се со слични карактеристики на стадиум и возраст со пациентите од испитуваната група.

Дијагнозата кај сите пациенти беше предоперативно поставена со клинички преглед, ултрасонографија на дојка, мамографија и фина тенкоиглена биопсија или ткивна биопсија (core биопсија).

Ултрасонографија и мамографија беше изведувана на Универзитетската клиника за радиологија при Клиничкиот центар во Скопје или во друга сертифицирана рендгенско-дијагностичка институција во Скопје или во Република Македонија.

Фината тенкоиглена биопсија под контрола на ултразвук се изведуваше на Институтот за цитопатологија и патолошка анатомија при Универзитетската клиника за онкологија и радиотерапија и ПЗУ Хистолаб, каде се изведуваше цитодијагностиката на добиениот материјал.

Ткивна биопсија (core биопсија) се изведуваше на Институтот за цитопатологија и патолошка анатомија при Универзитетската клиника за онкологија и радиотерапија, Универзитетската клиника за радиологија при Клиничкиот центар Скопје, Рендгенскиот институт при Градската општа болница „8 Септември“, ПЗУ Хистолаб, како и во приватна болница „Систина Аџибадем“.

Хистолошката анализа на добиениот материјал се изведуваше пред сè на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет Скопје, Институтот за цитопатологија и патолошка анатомија при Универзитетската клиника за онкологија и радиотерапија, а само мал дел во ПЗУ Хистолаб. Во овие установи се изведуваа и имунохистохемиските анализи на оперативниот материјал.

По потреба, кај одреден број пациенти, особено знаејќи дека во студијата влегуваа пациенти со ран малигном на дојката, беше направен НМРИ на дојка. НМРИ се изведуваше на Рендгенскиот институт при Градската општа болница „8 Септември“ и во приватната болница „Систина Аџибадем“.

Кај сите пациенти беа направени рутински иследувања, комплетни лабораториски иследувања на крвта со туморски маркери, РТГ на белите дробови, ехо на абдомен, РТГ на коските; а со цел да се исклучи постоење на далечни метастази.

Дента на операцијата, во 08 часот, на пациентките им беше давано mTc^{99} -SENTI-SCINT (MEDI-RADIOPHARMA LTD. Hungary; human serum albumin nano sized colloid; 100-600 nm) во доза од 4 mCi (150 MBq), поделена во 4 поединечни дози (секоја доза по 1 mCi / 37 MBq соодветно), дадени на 4 точки периареоларно супкутано. Потоа следуваше изведување на статички скенови со двоглава СПЕКТ гама-камера од типот Mediso DHV Nucline Spirit, на 2 и 4 часа по апликацијата. По тој период, доколку имаше приказ на жлезда стражар, се вршеше одбележување со радиоактивен маркер на жлездата стражар под статичка гама-камера. (Фотографии)



Слика 5. Четири инјекции радиоколоид



Слика 6. Инјектирање на радиоколоид во дојка



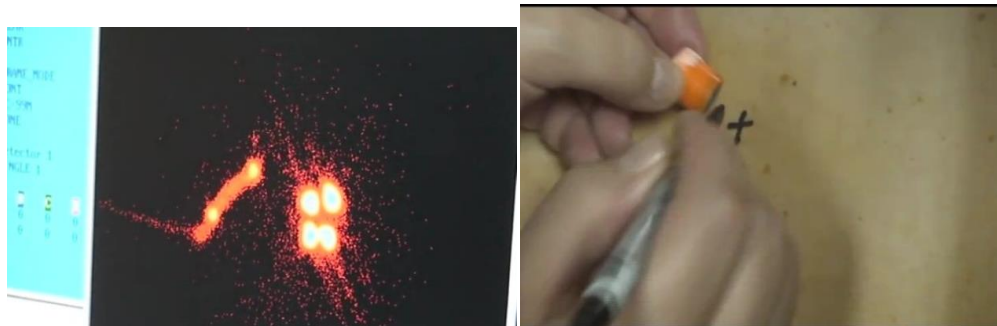
Слика 7. Приказ на жлезда сѝражар со сѝајѝична г̃ама-камера ѝо 2 часа



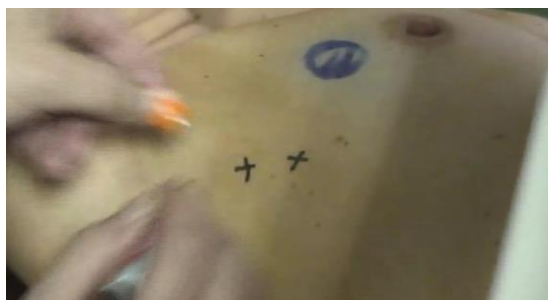
Слика 8. Приказ со сѝајѝичка г̃ама-камера ѝо 4 часа. Приказ на две жлезди сѝражар



Слика 9. Маркирање на жлезда сѝражар со радиоакѝивен маркер



Слика 10. Маркирање на жлезда стражар со радиоактивен маркер



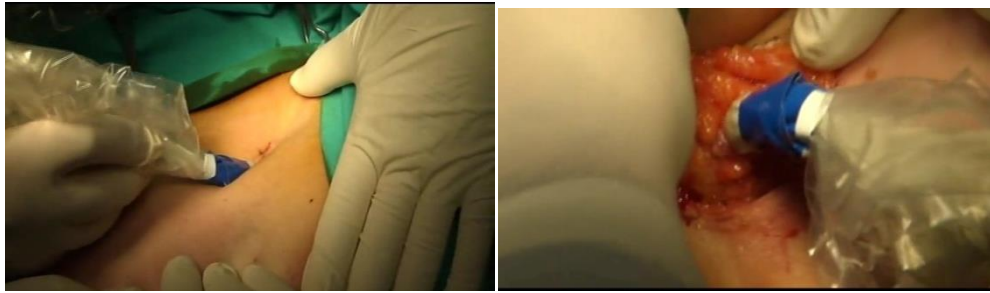
Слика 11. Маркирани две жлезди стражар

Потоа пациентите беа носени во операциона сала. Како анестезија се аплицираше по 20 мл 0,005 % раствор на метиленско сино во внатрешната медијална точка на ареолата, по што дојката механички се масираше. Интервенцијата започнуваше по 10 минути. Локализирањето на жлездата стражар интраоперативно се изведуваше со користење на рачна гама детекторска сонда EUROPROBE SYSTEM CE 0459.

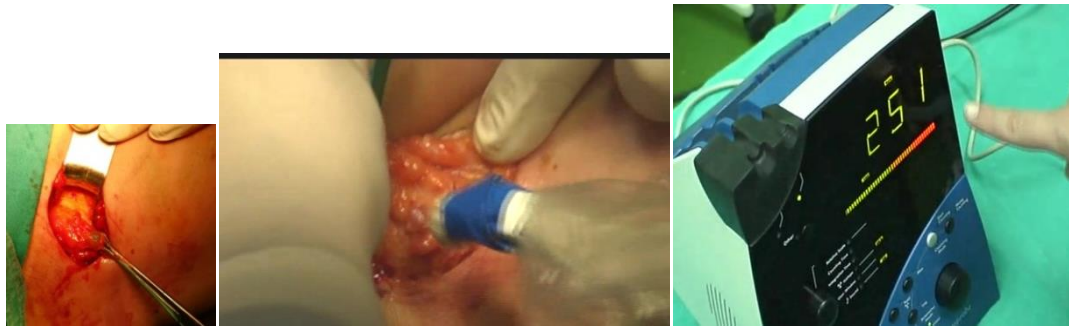
Преку мал рез од 1,5-2 цм во пазувната јама над претходно маркираната жлездата стражар, се навлегуваше во длабочина, барајќи активност во жлездата, а воедно и пребоеност со метиленско сино. По точната локација, таа се отстрануваше надвор и со рачната гама детекторска сонда се проверуваше дали во неа има кумулација на радиотрасерот. Потоа се проверуваше дали сè уште има активност во пазувната јама – повеќе од 10 % од активност во жлездата стражар (втора сентинел жлезда), и доколку имаше, тогаш таа се бараше.



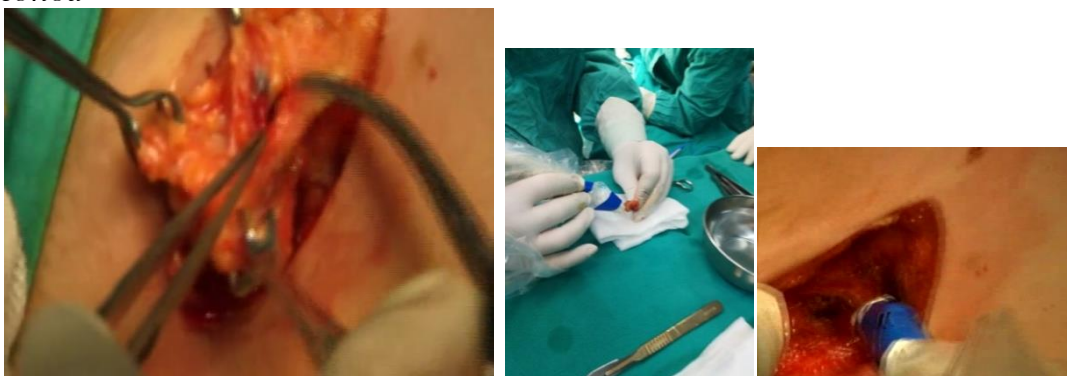
Слика 12. Инјектирање на метиленско сино во дојка



Слика 13. Барање на жлезда ѕиражар со рачна гама дејекторска сонда



Слика 14. Барање на жлезда ѕиражар со рачна гама дејекторска сонда



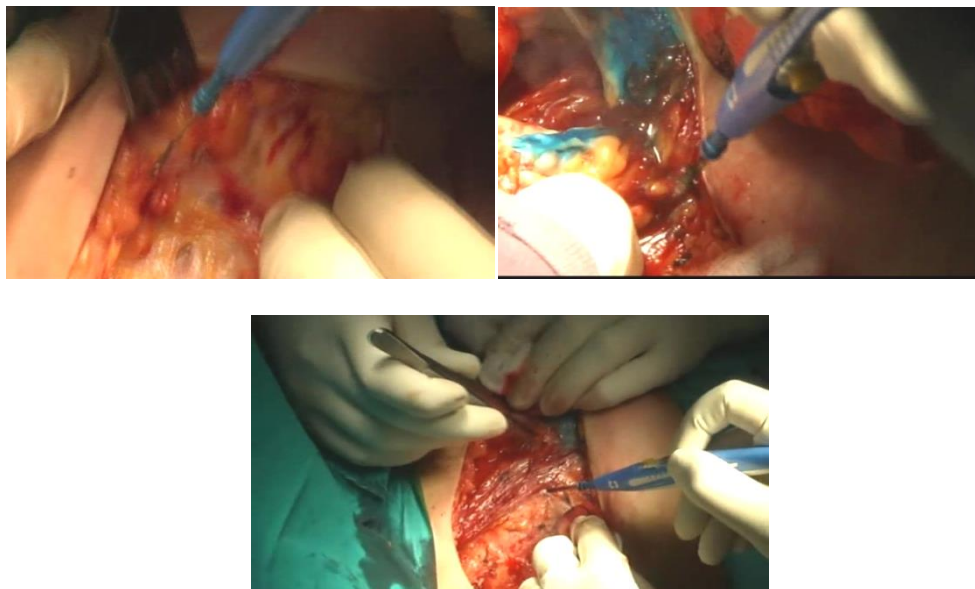
Слика 15. Извадена жлезда ѕиражар и проверка со сонда надвор. Контрола на лежишето со сонда по вадење на жлездата ѕиражар

Следуваше патохистолошка анализа на извадената жлезда стражар, користејќи анализа веднаш (ex tempore) на смрзнати и изрежани препарати од жлездата (frozen section) обоени со hematoxin и eosin. Резултатот кој може да го добиеме е:

- Жлездата стражар да е негативна за метастатски депозит – при што не се изведува лимфаденектомија.
- Во жлездата стражар да се детектирани поединечни метастатски клетки (Nc) – при што се препорчува изведување на лимфаденектомија на пазувната јама.
- Во жлездата стражар да е детектирана микрометастаза, од малигни клетки, каде најголемата метастаза е до 2 мм (Nmi) – при што се препорачува изведување на лимфаденектомија на пазувната јама.
- Жлездата стражар да има макрометастаза – детектирани групирани малигни клетки во промена поголема од 2 мм во аксиларната јама. (Nma или N1) – при што се препорчува изведување на лимфаденектомија на пазувната јама.

Следуваше комплетно вкалапување на жлездата во парафински калап и дополнителна класична анализа на парафински и обоен препарат, како и по потреба имунохистохемиска анализа за цитокератинин.

Додека се чекаше резултат од анализата на жлездата стражар, се извршуваше операцијата на туморот на дојка (квадрантектомија, мастектомија).



Слика 16. Квадрантектомија на дојката

По добивање на резултатот од анализата на жлездата стражар се третираше аксиларната јама. Доколку жлездата стражар беше позитивна за метастатски депозит, се изведуваше комплетна лимфаденектомија на пазувната јама, а доколку жлездата стражар беше негативна за метастатски депозит, се затвораше оперативната рана од биопсијата. Доколку на наредните испитувања на парафинските препарати се детектираа малигни клетки, дополнително се изведуваше комплетна аксиларна лимфаденектомија. Целокупниот материјал од извадениот дел од дојката или целата дојка, со или без лимфните јазли од пазувната јама, се проследуваше за патохистолошка анализа на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет Скопје.

Воедно, на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет Скопје беа изведувани и имунохистохемиските анализи на туморите.

Пациентите кои беа третирани во контролната група имаа слични карактеристики како пациентите од тест-групата. Патохистолошката анализа на препаратот, како и имунохистохемиските анализи, се изведуваа на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет Скопје, Лабораторијата за цитодијагностика и патологија при Универзитетската клиника за онкологија и радиотерапија и кај други приватни лиценцирани патоанатомски лаборатории (Хистолаб, Клиничка болница „Аџибадем Систина“).

Инклузиони критериуми

Во иследувањето беа вклучени пациенти со ран малигном на дојка, односно пациенти со T1, 2; N0 и M0 (максимална големина на тумор до 5 цм, клинички незголемени лимфни јазли во пазувната јама, со недектибилни метастатски промени).

Ексклузиони критериуми

Во студијата не беа опфатени пациенти со:

- напреднат стадиум на болеста
- тумор поголем од 5 цм
- клинички позитивна пазувна јама
- воспалителен тип на малигном
- бремени жени со малигном на дојка
- жени со малигном кои примале неоадјувантна хемиотерапија
- нема приказ на жлездата стражар на статична гама-камера
- пациентки со претходна операција на дојка
- пациентки кои не беа согласни да влезат во студијата.

Дизајн на истражувањето

Студијата беше рандомизирана проспективна.

Кај сите пациенти детекцијата на жлезда стражар се изведуваше со радиоколоид и употреба на метиленско сино.

Кај сите пациенти се следеа несакани ефекти интра и постоперативно и истите се нотираа во специјално дизајниран прашалник.

Кај сите пациенти хистопатолошкото иследување се вршеше во една установа (Институт за патологија при Медицинскиот факултет Скопје), каде покрај иследување на смрзнати пресеци, се вршеа иследувања и на парафински препарати со примена на стандардни боења и со имунохистохемиски анализи.

Кај сите пациенти анализата на препаратот од дојката се вршеше во една установа (Институт за патологија при Медицинскиот факултет Скопје), каде покрај иследувања на парафински препарати со примена на стандардни боења, се вршеа и имунохистохемиски анализи на карактеристики на туморот (присуство на естрогенски рецептори, присуство на прогестеронски рецептори, вредност на Ki-67, присуство на p53, присуство на HER-2 рецептори).

Понатамошниот онколошки третман на овие пациенти беше на Институтот за радиотерапија и онкологија, во согласност со прифатените протоколи, во зависност од стадиумот на болеста, типот на операција на дојка и биолошките карактеристики на туморот. Пациентите беа под постојани контроли на 3 месеци, на кои покрај стандардните контролни иследувања, кај пациентите кај кои беше изведена само детекција на жлезда стражар, посебно клинички и ултрасонографски се контролираше пазувната јама.

Статистичка анализа

Сите податоци беа складирани во база на податоци, изработена во програмата Статистика 10.

Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички униваријантни и мултиваријантни методи. Статистичката обработка се изведуваше со компјутерските програми Ексел и Статистика 10.

Атрибутивните статистички серии се анализираа со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и се утврдуваше статистичката значајност меѓу откриените разлики – Pearson Chi-square.

Нумеричките серии се анализираат со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Кај нумеричките серии кај кои постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тестираше со Студентов т-тест (Student's t-test). Кај оние кај кои постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата меѓу две нумерички варијабли се тестираше со Ман-Витни тест (Mann-Whitney).

Се користеше и статистичката програма SPSS.

За CI (confidence interval \pm) се дефинира статистички значајност за ниво на грешка помало од 0.05 (p).

Резултатите се прикажани табеларно и графички.

V. Резултати

На Универзитетската клиника за торакална и васкуларна хирургија спроведена е контролирана клиничка студија во периодот 01.08.2015 – 10.05.2017г. Во клиничката студија обработени се пациенти со ран стадиум со малигном на дојка (T1N0M0, T2N0M0), односно пациенти со клиничка големина на туморот до 5 цм, и клинички негативна аксила (не се палпираат зголемени лимфни јазли во пазувната јама). Во студијата се обработени 80 пациенти со ран стадиум на малигном на дојка кај кои е спроведена детекција на жлезда стражар (испитувана тест-група, SLND), и 81 пациент со ран малигном на дојка кај кои, покрај операција на дојката, беше изведена и комплетна аксиларна дисекција (контролна група). Детекцијата на жлезда стражар се спроведуваше со пласирање на радиоколоид во дојката и негова визуализација на статична гама-камера и рачна гама детекторска сонда и инјектирање на метиленско сино во самата дојка. Во испитуваната група се исклучени случаите кај кои нема приказ на жлезда стражар на статичка гама-камера.

V.1. Дескриптивни резултати

Во испитуваната група средната возраст е 54 години, а во контролната група 57 години, и не постои статистички значајна разлика (табела 2).

Табела 2. Возраси на пациентите во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група

Возраст (год.)	Тест-група SLND N = 80	Контролна група N = 81
Средна вредност (x) год.	54,14	56,86
Минимум (min) год.	28	31
Максимум (max) год.	78	73
Стандардна девијација (δ) год.	12,79	9,46

$$t = 1,56 \quad df = 159 \quad p = 0.121 \quad ns$$

Во однос на дистрибуција на страната на туморот (десно, лево), не постои значителна разлика (табела 3).

Табела 3. Дистрибуција на пациентите во испитуваната и контролната група според страната на дојката на туморот

Страна	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Десно	36 (45,00 %)	37 (45,68 %)
Лево	44 (55,00 %)	44 (54,32 %)

$$H^2 = 0,007308 \quad p = 0,931874 \quad df = 1 \quad ns$$

Во однос на локализација на туморот во самата дојка, тој е најчесто локализиран во горнолатералниот квадрант во двете групи (58 %), па потоа следува централна застапеност, но и тука се констатира дека не постои статистички значајна разлика (табела 4).

Табела 4. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната иесџ-група (SLND) и во контролната група според квадрантиот на локализација на туморот во дојката

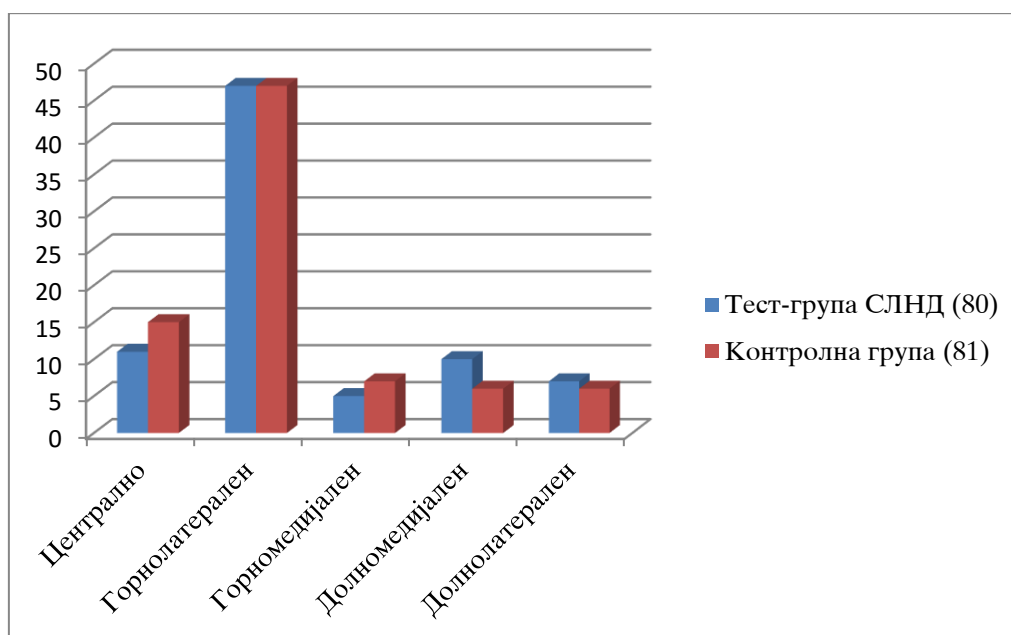
Квадрант	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Централно	11 (13,75 %)	15 (18,52 %)
Горнолатерален	47 (58,75 %)	47 (58,02 %)
Горномедијален	5 (6,25 %)	7 (8,64 %)
Долномедијален	10 (12,50 %)	6 (7,41 %)
Долнолатерален	7 (8,75 %)	6 (7,41 %)

$\chi^2 = 2.018345$

$p = 0,7324$

$df = 4$

ns



Графикон 5. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната иесџ-група (SLND) и во контролната група според квадрантиот на локализација на туморот во дојката

На следната табела прикажана е дистрибуцијата на пазувната јама предоперативно во двете групи.

Табела 5. Дисџрибуција на пациентише во испитуваната шесџ-група (SLND) и во контролната група според клиничките карактеристики на асимилниот наод во аксиларната јама

Клинички наод	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Негативен	75 (93,75 %)	72 (88,88 %)
Суспектен	5 (6,25 %)	8 (9,87 %)
Позитивен	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Непознато	0 (0,00 %)	1 (1,23 %)

$\chi^2 = 4.46$ $df = 3$ $p = 0.215887$ ns

Средната големина на туморот во тест-групата изнесува 18 мм, додека во контролната група изнесува 20 мм. И во овој случај не се забележува статистички значајна разлика.

Табела 6. Големина на туморите во испитуваната шесџ-група (SLND) и во контролната група

Големина на тумор (mm)	Тест-група SLND N = 80	Контролна група N = 81
Средна вредност (x) mm	18,15 mm	20,33 mm
Минимум (min) mm	6 mm	7 mm
Максимум (max) mm	53 mm	30 mm
Стандардна девијација (δ) mm	8,02 mm	6 mm

$t = 1,9566$ $df = 159$ $p = 0,052$ ns

Во поглед на извадени лимфни јазли утврдено е дека во тест-групата (СЛНД) извадени се 6,57 жлезди, додека во контролната група 14. Во овој случај постои статистички значајна разлика (табела 7).

Извадените лимфни јазли од аксилата очекувано се значајно статистички поголеми по број во контролната група поради тоа што кај контролната група рутински се изведува комплетна лимфаденектомија, додека во испитуваната тест-група (SLND) рутински се вадат само жлездите стражар 1-4, а комплетна лимфаденектомија се изведува само доколку некоја од жлездите стражар е позитивна. Доколку се пресмета само на 24 пациенти кај кои е направена лимфаденектомија, просечно се извадени 21,90 жлезди.

Табела 7. Број на извадени лимфни јазли од њазувнајќа јама во испитиуваната иесит-група (SLND) и во контролна група

Извадени лимфни јазли	Тест-група SLND N = 80	Контролна група N = 81
Средна вредност (x)	6,57	14,00
Минимум (min)	1	5
Максимум (max)	25	32
Стандардна девијација (δ)	6,30	5,19

$$t = 8,17 \quad df = 159 \quad p = 0,0005 \quad ss$$

На следната табела е прикажан бројот на позитивни извадени лимфни жлезди во двете групи (табела 8).

Табела 8. Број на позитивни лимфни јазли во њазувнајќа јама во испитиуваната иесит-група (SLND) и во контролна група.

Број на позитивни лимфни јазли во аксилата	Тест-група SLND N = 80	Контролна група N = 81
Средна вредност (x)	0,99	0,70
Минимум (min)	0	0
Максимум (max)	12	7
Стандардна девијација (δ)	2,31	1,26

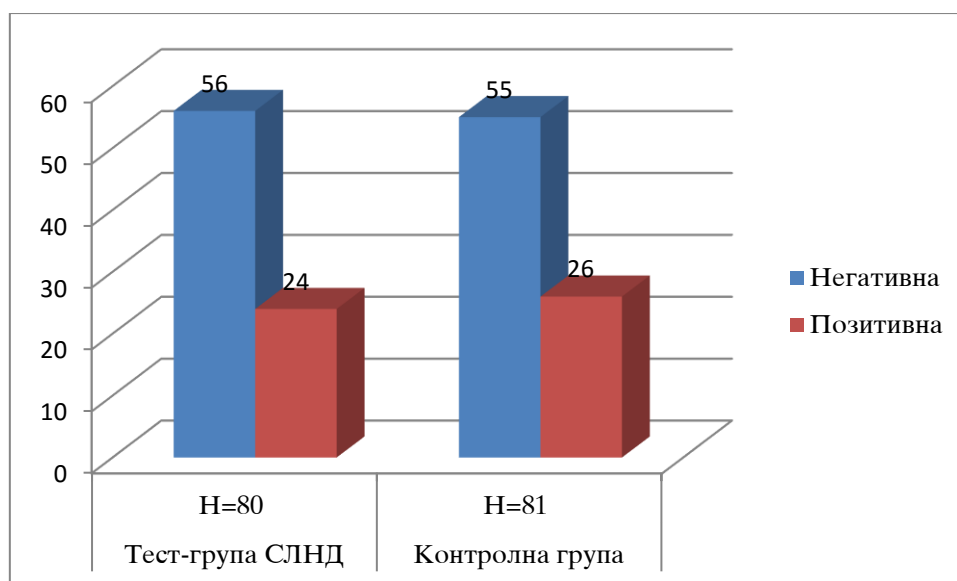
$$t = 0,97 \quad df = 159 \quad p = 0,33 \quad ns$$

На следната табела е прикажана зафатеноста на аксиларните жлезди со метастатски депозит, при што се гледа дека во тест-групата (SLND) зафатени биле кај 30 % од пациентите, а во контролната група кај 32 %. Интересен е фактот дека кај 30 % се среќава зафатеност на жлездите со метастатски депозит кај селектирана група на пациенти со ран стадиум на болеста и клинички негативна аксиларна јама. Од друга страна, се уидува дека не постои статистички значајна разлика меѓу групите во поглед на зафатеноста со метастатски депозит (табела 9).

Табела 9. Диситрибуција на пациенти во испитиуваната иесит-група (SLND) и во контролна група според позитивност на њазувнајќа јама

Позитивна аксила	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Негативна	56 (70.00 %)	55 (67,90 %)
Позитивна	24 (30.00 %)	26 (32,10 %)

$$Hi^2 = 0,08188 \quad df = 1 \quad p = 0,775 \quad ns$$



Графикон 6. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната шест-група (SLND) и во контролната група според позитивноста на пазувната јама

Во поглед на фактот дека лимфаденектомија е направена само кај 30 % од пациентите со позитивна жлезда стражар, се гледа дека бројот на извадени лимфни жезди од врвот на пазувната јама значително е помал од бројот во тест-групата. Извадените лимфни јазли од врвот на аксилата очекувано се значајно статистички поголеми по број во контролната група поради тоа што кај контролната група рутински се изведува комплетна лимфаденектомија, додека во испитуваната тест-група рутински се вадат само жлезда стражар 1-4, а комплетна лимфаденектомија се изведуваше само доколку некоја од жлездите стражар е позитивна. Доколку се пресмета само на 24 пациенти кај кои е направена лимфаденектомија, просечно од врвот се извадени 4,00 жлезди, па разликата не е статистички значајна (табела 10).

Табела 10. Извадени лимфни јазли од врвот на аксилата во шест-групата (SLND) и во контролната група

Извадени жлезди од врвот на аксилата	Тест-група SLND N = 80	Контролна група N = 81
Средна вредност (x)	1,20	2,68
Минимум (min)	0	1
Максимум (max)	5	12
Стандардна девијација (δ)	1,75	1,79

t = 5,29 df = 159 p = 0,00 ss

На следната табела е прикажана вредноста на позитивните жлезди од врвот на пазувната јама. Доколку се пресмета дека само кај 24 пациенти кај кои е направена лимфаденектомија, просечно се извадени позитивни 0,47 жлезди, и тоа кај пациенти со позитивна жлездата стражар (табела 11).

Табела 11. Извадени позитивни жлезди од врвот на аксилата во испитуваната исцед-група (SLND) и во контролната група

Извадени позитивни жлезди од врвот на аксилата	Тест-група SLND N = 80	Контролна група N = 81
Средна вредност (x)	0,14	0
Минимум (min)	0	0
Максимум (max)	4	0
Стандардна девијација (δ)	0,59	0

t = 2,098 df = 159 p = 0,04 s

Во анализата на жлезда стражар, таа е изведена само на тест-групата (SLND), каде е спроведена анализа на 80 пациенти. Од анализата се гледа дека минимум е извадена една, а максимум 7 жлезди стражар, средно 2,3 (табела 12).

Табела 12. Извадени жлезди стражар во испитуваната исцед-група (SLND)

Извадени SLND	Тест-група SLND N = 80
Средна вредност (x)	2,30
Минимум (min)	1
Максимум (max)	7
Стандардна девијација (δ)	1,46

Од извадените жлезди стражар позитивни на смрзнати пресеци биле минимум 1, а максимум 6, средно 0,38; при што 56 негативни, 17 со една позитивна, 7 со две позитивни или повеќе (табела 13).

Табела 13. Извадени позитивни жлезди стражар во испитуваната исцед-група (SLND), анализирани на смрзнатите пресеци

Позитивни SLND на смрзнати пресеци	Тест-група SLND N = 80
Средна вредност (x)	0,38
Минимум (min)	1
Максимум (max)	6
Стандардна девијација (δ)	0,64

Иста е состојбата и со анализата на жлезда стражар на парафински препарати и со имунохемиска анализа со цитокератинин (табела 14 и табела 15).

Табела 14. Извадени позитивни жлезди сѝражар во испиѝуваната шест-група (SLND), анализирани на парафински пресек

Позитивни SLND на парафински пресек	Тест-група SLND N = 80
Средна вредност (x)	0,38
Минимум (min)	1
Максимум (max)	6
Стандардна девијација (δ)	0,64

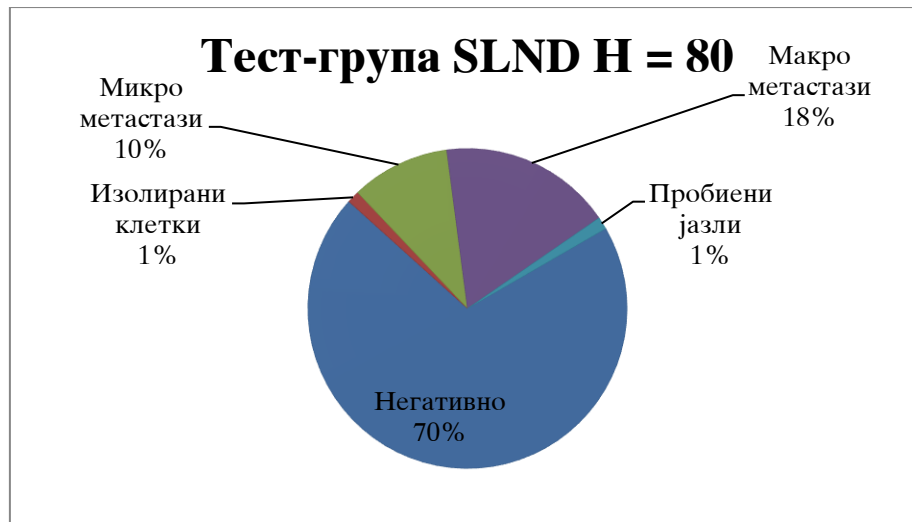
Табела 15. Извадени позитивни жлезди сѝражар во испиѝуваната шест-група (SLND), анализирани со имунохистохемски анализи за цитокераѝин

Позитивни SLND на цитокераѝински пресек	Тест-група SLND N = 80
Средна вредност (x)	0,38
Минимум (min)	1
Максимум (max)	6
Стандардна девијација (δ)	0,64

Според типот на метастази, во тест-групата (SLND) најчесто се детектирани макрометастази – 17,5 %, микрометастази кај 8 случаи (10 %) и кај 1 случај детектирани се изолирани клетки, пробиени се лимфните јазли и детектиран е метастатски депозит (табела 16).

Табела 16. Тип на метастази во испиѝуваната шест-група (SLND)

Тип на метастази	Тест-група SLND N = 80 (100 %)
Негативно	56 (70,00 %)
Изолирани клетки	1 (1,25 %)
Микрометастази	8 (10 %)
Макрометастази	14 (17,50 %)
Пробиени јазли	1 (1,25 %)



Графикон 7. Тип на метастази во испитуваната тест-група (SLND)

На статичка гама-камера како жлезда стражар најчесто се прикажани 2 жлезди кај 29 случаи (36,25 %). Кај 28 случаи е прикажана 1 жлезда стражар (35%), додека кај 23 случаи се прикажани повеќе од 2 жлезди стражар (28,75 %).

Табела 17. Дискусибуција на пациенти во испитуваната тест-група (SLND) според визуализација на бројот на жлезди стражар на статичка гама-камера

Визуализација на жлезди со статичка гама-камера	Тест-група SLND N = 80 (100 %)
Прикажана 1 жлезда	28 (35,00 %)
Прикажани 2 жлезди	29 (36,25 %)
Прикажани повеќе жлезди	23 (28,75 %)

Кај 38 случаи (47,5 %) жлезда стражар е прикажана во првите 2 часа, додека кај останатите случаи прикажана е по 4 часа од времето на апликација на радиоколоидниот раствор (табела 18).

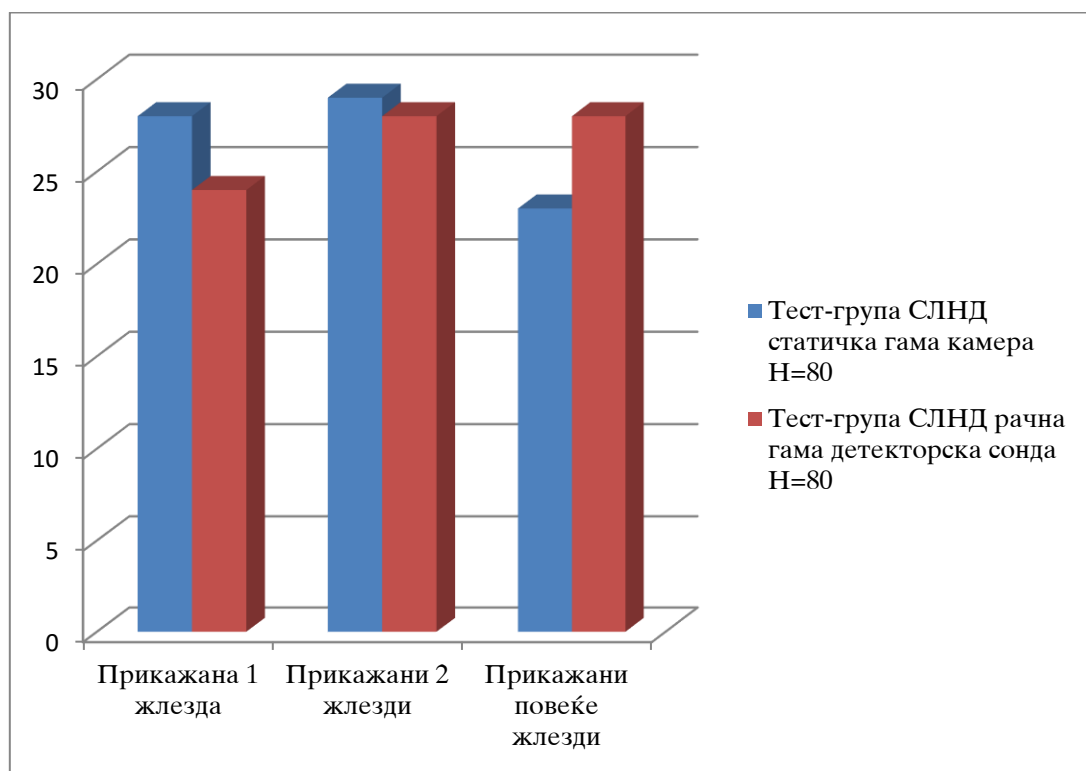
Табела 18. Дискусибуција на пациенти во испитуваната тест-група (SLND) според времето на визуализација на жлезда стражар на статичка гама-камера

Приказ по часови	Тест-група SLND N = 80 (100 %)
Непознато	2 (2,50 %)
По 1 час	6 (7,50 %)
По 2 часа	38 (47,50 %)
По 3 часа	2 (2,50 %)
По 4 часа	32 (40,00 %)

Во поглед на детекцијата на жлезда стражар со гама детекторска сонда, приказот на жлезда стражар е сличен како кај статичка гама-камера. Односно 1 жлезда е прикажна кај 24 случаи, додека кај статичка гама-камера се прикажале 28 случаи. Кај 28 случаи прикажани се 2 жлезди со гама детекторска сонда и кај исто толкав број случаи се детектирани повеќе од 2 жлезди. Кај сите 80 случаи се доби приказ и со статичка гама-камера и со гама детекторска сонда.

Табела 19. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната истражувачка група (SLND) според визуализација на бројот на жлезди стражар на рачна гама детекторска сонда

Приказ со рачна гама детекторска сонда	Тест-група SLND N = 80 (100 %)
Прикажана 1 жлезда во аксилата	24 (30,00 %)
Прикажани 2 жлезди во аксилата	28 (35,00 %)
Прикажани повеќе жлезди во аксилата	28 (35,00 %)



Графикон 8. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната истражувачка група (SLND) според визуализација на бројот на жлезди стражар со статичка гама-камера и рачна гама детекторска сонда

Во однос на детекција на жлезда стражар се користеше техника и со пребојување на сентинел жлездата со метиленско сино, како би се олеснила интраоперативната визуализација. Кај 4 случаи (5 %) не се доби приказ со метиленско сино, додека кај останатите 76 случаи се визуализираа сентинел жлездите и со метиленско сино (табела 20).

Табела 20. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната псџ-група (SLND) според визуализација на бројот на жлезди сџражар со боја (метиленско сино)

Приказ со метиленско сино	Тест-група SLND N = 80 (100 %)
Нема приказ	4 (5,00 %)
Прикажана 1 жлезда во аксилата	24 (30,00 %)
Прикажани 2 жлезди во аксилата	34 (42,50 %)
Прикажани повеќе жлезди во аксилата	18 (22,50 %)

Во поглед на хистолошката градба на туморот, најчесто беше застапен дукталниот инвазивен карцином, а меѓу групите не постои статистички значајна разлика (табела 21).

Табела 21. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната псџ-група (SLND) и во контролната група според хистолошката градба на малигномот на дојка

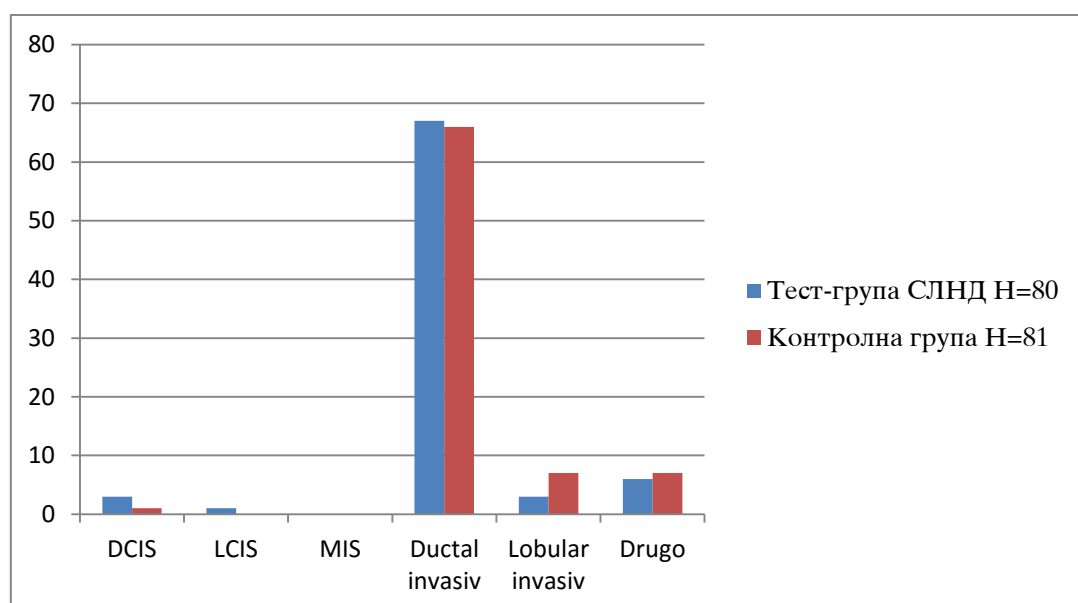
Хистологија на туморот	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81(100 %)
Непознато	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
DCIS	3 (3,75 %)	1 (1,23 %)
LCIS	1 (1,25 %)	0 (0,00 %)
MIS	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Ductal inv	67 (83,75 %)	66 (81,49 %)
Lobular inv	3 (3,75 %)	7 (8,64 %)
Друго	6 (7,5 %)	7 (8,64 %)

$\chi^2 = 3.57445$

df = 4

p = 0.73404

ns



Графикон 9. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната псџ-група (SLND) и во контролната група според хистолошката градба на малигномот на дојка

Во однос на големината на туморот изразена преку pT во тест-групата најчесто беа застапени пациенти со T1c големина (47,5 %), додека во контролната група со T2 стадиум (59,26 %).

Табела 22. Дисциплибуција на пациенти во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група според големина на туморот

pT	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
In situ	1 (1,25 %)	1 (1,23 %)
1a	10 (12,50 %)	3 (3,70 %)
1b	5 (6,25 %)	8 (9,89 %)
1c	38 (47,50 %)	21 (25,92 %)
2	25 (31,25 %)	48 (59,26 %)
3	1 (1,25 %)	0 (0,00 %)
4a	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
4b	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
4c	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

$H_i^2 = 17.58016$ $df = 5$ $p = 0,024604$ s

И во двете групи најчесто хистолошкиот наод на пазувната јама беше pN0 (нема проширување на болеста во пазувната јама), односно 70 % во тест-групата (SLND) и 67,9 % во контролната група, по што следуваше pN1 – 18,75 % наспроти 30,86 %.

Табела 23. Дисциплибуција на пациенти во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група според зафатеноста на лимфните јазли со метастатски дејозии (pN)

pN	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
pNo	56 (70,00 %)	55 (67,90 %)
pN1m	5 (6,25 %)	0 (0,00 %)
pN1	8 (10,00 %)	25 (30,86 %)
pN1a	3 (3,75 %)	0 (0,00 %)
pN1b	3 (3,75 %)	0 (0,00 %)
pN1c	1 (1,25 %)	0 (0,00 %)
pN2	2 (2,50 %)	1 (1,24 %)
pN2a	2 (2,50 %)	0 (0,00 %)
pN2b	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
pN3	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

$H_i^2 = 23,12718$ $df = 9$ $p = 0.001947$ ss

Во тест-групата (SLND), и покрај тоа што беа селектирани пациенти со ран малигном на дојка и со клинички негативна пазувна јама, сепак, метастатски депозит во пазувната јама е детектиран кај 30 %, што е сличен процент со контролната група со 32,1 %, па и тука нема статистички значајна разлика.

Табела 24. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната и контролната група според зафатеноста на лимфните жлезди

N1	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Негативна аксила	56 (70,00 %)	55 (67,90 %)
Позитивна аксила	24 (30,00 %)	26 (32,10 %)

$\chi^2 = 0,081878$ $df = 1,0$ $p = 0,957$ ns

Зафатеност на само една лимфна жлезда во пазувната јама во тест-групата беше детектирано кај 17 пациенти (21,25 %), наспроти 8 кај контролната група. Теоретски, доколку би можело да се предвиди дека во останатите лимфни жлезди нема метастатски депозит, со користење на различни предиктивни табели, би можело да се избегне лимфаденектомија и кај овие 17 пациенти (Табела 25).

Табела 25. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната и контролната група според зафатеноста на само една лимфна жлезда

Само N1	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Негативна аксила	56 (70,00 %)	55 (67,90 %)
Само 1 позитивна жлезда	17 (21,25 %)	8 (9,90 %)
Повеќе од 1 позитивна жлезда	7 (8,75 %)	18 (22,20 %)

$\chi^2 = 8,0822$ $df = 2$ $p = 0,017578$ s

Во поглед на хистолошката диференцираност на туморот, најчесто беше средно диференциран со 53,79 % во тест-групата (SLND) наспроти 87,65 % во контролната група. Интересен е податокот што во тест-групата, иако се работи за релативно мали тумори – до 2 см, сепак лошо диференциран тумор е детектиран кај 28,75 % (табела 26).

Табела 26. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната и контролната група според диференцираноста на туморите на дојката

G	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
G1	14 (17,50 %)	6 (7,40 %)
G2	43 (53,75 %)	71 (87,65 %)
G3	23 (28,75 %)	4 (4,95 %)

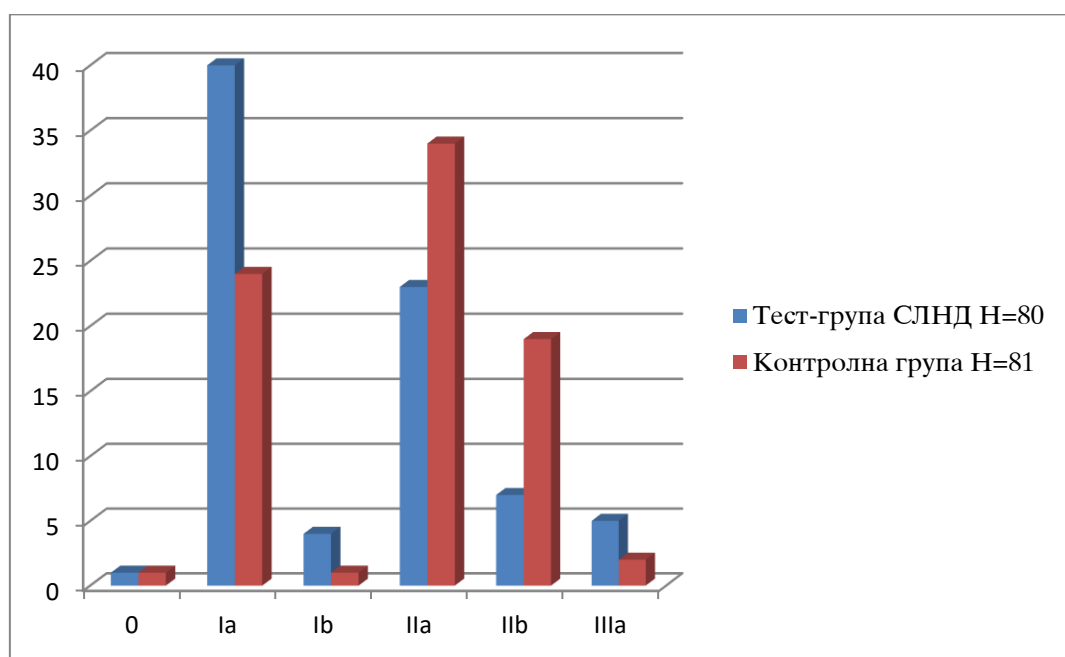
$\chi^2 = 23,43170$ $df = 2$ $p = 0,00001^*$ ss

Со оглед на тоа дека се работи за малигном на дојка во ран стадиум, со клинички негативна аксиларна јама, јасно е дека и во двете групи доминираат пред сè рани стадиуми на болеста. Во тест-групата најчесто е Ia стадиум – 50 %, па следува IIa кај 28,75 %. Слична е состојбата и во контролната група – Ia стадиум кај 29,63 %, па IIa кај 42,5 % (табела 27).

Табела 27. Дисџибуција на џациенџиџе во исџиџуванаџа џесџ-џруџа (SLND) и во конџролнаџа џруџа сџоред сџадиумоџи на џумороџи на дојкаџа

Стадиум	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
0	1 (1,25 %)	1 (1,23 %)
Ia	40 (50,00 %)	24 (29,63 %)
Ib	4 (5,00 %)	1 (1,23 %)
IIa	23 (28,75 %)	34 (41,98 %)
IIb	7 (8,75 %)	19 (23,47 %)
IIIa	5 (6,25 %)	2 (2,46 %)

$\chi^2 = 14.75$ $df = 5$ $p = 0.012$ s



Графикон 10. Дисџибуција на џациенџиџе во исџиџуванаџа џесџ-џруџа (SLND) и во конџролнаџа џруџа сџоред сџадиумоџи на џумороџи на дојкаџа

На следната табела е прикажана дистрибуцијата на естрогенски рецептори во тест-групата (SLND) и во контролната група. Од табелата се гледа дека се присутни естрогенски рецептори кај 87, 5 % во тест-групата и кај 82,7 % во контролната група. И во овој случај не постои статистички значајна разлика.

Табела 28. Дисџрибуција на њациенџиџе во исџиџувананиџа џесџ-џруџа (SLND) и во конџролниџа џруџа сџоред џрисусџвоџо на есџроџенски реџџиџори на џовршинаниџа на џуморскиџа клеџка

Присусџво на естрогени реџџџори (EP)	Тест-џрупа SLND N = 80 (100 %)	Конџролна џрупа N = 81 (100 %)
Нег.	10 (12,50 %)	14 (17,29 %)
+	1 (1,25 %)	3 (3,70 %)
++	6 (7,50 %)	0 (0,00 %)
+++	63 (78,75 %)	64 (79,01 %)

$\text{Hi}^2 = 7.668625$ $\text{df} = 3$ $\text{p} = 0.05338$ ns

На следнатиџа табела е прикажана дисџрибуџиџата на проџестеронски реџџџори во тест-џрупата (SLND) и во конџролниџа џрупа. Од табелата се гледа дека се присутни проџестеронски реџџџори каџ 80 % во тест-џрупата и каџ 79,01% во конџролниџа џрупа.

Табела 29. Дисџрибуџиџа на џациенџиџе во исџиџувананиџа џесџ-џруџа (SLND) и во конџролниџа џруџа сџоред џрисусџвоџо на џроџесџтеронски реџџиџори на џовршинаниџа на џуморскиџа клеџка

Присусџво на (PR) проџестеронски реџџџори	Тест-џрупа SLND N = 80 (100 %)	Конџролна џрупа N = 81 (100 %)
Нег.	16 (20,00 %)	22 (27,16 %)
+	3 (3,75 %)	17 (20,99 %)
++	9 (11,25 %)	6 (7,41 %)
+++	52 (65,00 %)	36 (44,44 %)

$\text{Hi}^2 = 14.25080$ $\text{df} = 3$ $\text{p} = 0,00258^*$ ss

Ki-67 е значаен фактор коџ укажува на агресивноста на туморот. На табелата е прикажана дисџрибуџиџата на Ki-67 во двете џрупи.

Табела 30. Дисџрибуџиџа на џациенџиџе во исџиџувананиџа џесџ-џруџа (SLND) и во конџролниџа џруџа сџоред џрисусџвоџо на Ki-67 во џуморскиџа клеџка

Ki-67	Тест-џрупа SLND N = 80 (100 %)	Конџролна џрупа N = 81 (100 %)
Нег.	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
+	48 (60,00 %)	60 (74,08 %)
++	15 (18,75 %)	9 (11,11 %)
+++	17 (21,25 %)	12 (14,81 %)

$\text{Hi}^2 = 3.68271$ $\text{df} = 3$ $\text{p} = 0.29878$ ns

На следната табела се прикажани вредностите на Ki-67 изразени во % на клетки што се во фаза на делба. Се гледа дека средната вредност во тест-групата е 21,44 %, додека во контролната група изнесува 27,32 %. Користејќи го Т-тестот за разлика на средните вредности, се гледа дека не постои статистички значајна разлика меѓу групите.

Табела 31. Вредности на Ki-67 во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група

Ki-67 %	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Средна вредност (x)	21,44 %	27,32 %
Минимум (min)	1,00 %	10,00 %
Максимум (max)	80,00 %	75,00 %
Стандардна девијација (δ)	22,06	17,65 %

t = 1,87 df = 159 p = 0,063 ns

На следната табела прикажана е дистрибуцијата на присуството на херцептински рецептори на површината на туморската клетка. Присуството на херцептински рецептори укажува на поагресивен тип на малигном на дојка. Од табелата се гледа дека застапеноста на херцептинските рецептори е слично и во двете групи и е во границата на очекуваните 20-30 %.

Табела 32. Дистрибуција на пациенти во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група според присуството на херцептински рецептори на површината на туморската клетка

Присуство на HER-2	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Нег.	42 (52,50 %)	47 (58,02 %)
+	12 (15,00 %)	13 (16,05 %)
++	8 (10,00 %)	2 (2,47 %)
+++	18 (22,50 %)	19 (23,46 %)

$\chi^2 = 3.941867$ df = 3 p = 0,2678 ns

На следната табела е прикажана дистрибуцијата на мутација на генот p53. Од табелата може да се забележи дека не постои мутација во тест-групата кај 75%, во контролната група кај 54,32 %.

Табела 33. Дисџрибуџија на џациенџиџе во исџиџуванџија џесџ-џруџа (SLND) и во конџролнаџа џруџа сџоред џрисусџвоџо на p53 во џуморскаџа клеџка

P53	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Her.	60 (75,00 %)	44 (54,32 %)
+	3 (3,75 %)	25 (30,86 %)
++	3 (3,75 %)	4 (4,94 %)
+++	14 (17,50 %)	8 (9,88 %)

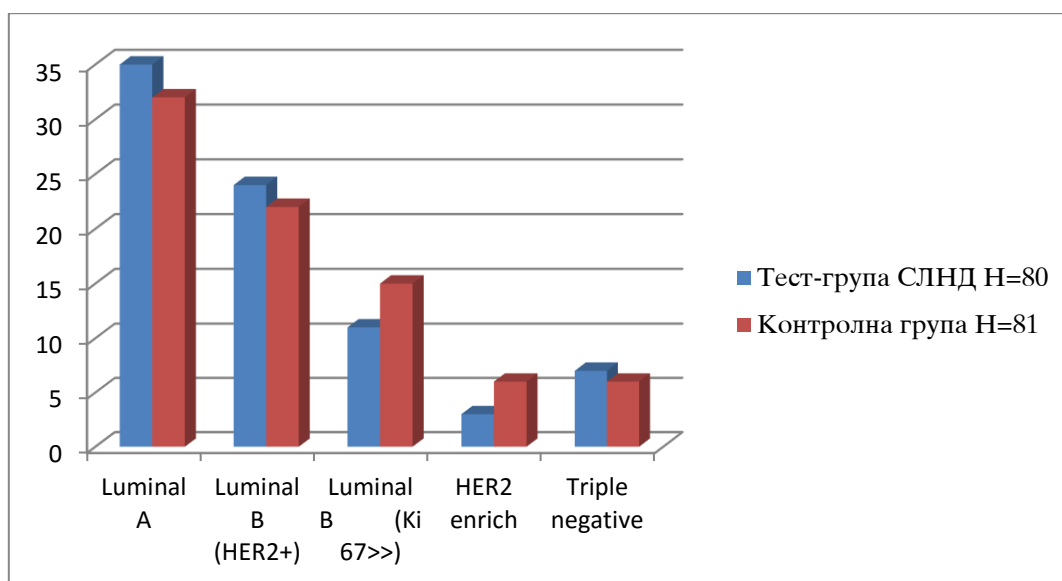
$\text{Hi}^2 = 21.52109$ $\text{df} = 3$ $p = 0.00008$ ss

На следната табела е прикажана дисџрибуџијата на различните супџипови на генски детерминирани малигноми на доџка. Од табелата се гледа дека не постои статистички значајна разлика меџу тест-групата и контролната група.

Табела 34. Дисџрибуџија на џациенџиџе во исџиџуванџија џесџ-џруџа (SLND) и во конџролнаџа џруџа сџоред џрисусџвоџо на генски детерминирани суџиџиџи на малиџен џумор на доџка

Генотип	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Luminal A	35 (43,75 %)	32 (39,51 %)
Luminal B (Her)	24 (30,00 %)	22 (27,16 %)
Luminal B (Ki-67)	11 (13,75 %)	15 (18,51 %)
Her enrich	3 (3,75 %)	6 (7,41 %)
Triple negative	7 (8,75 %)	6 (7,41 %)

$\text{Hi}^2 = 5.961693$ $\text{df} = 4$ $p = 0,202027$ ns



Графикон 11. Дисџрибуџија на џациенџиџе во исџиџуванџија џесџ-џруџа (SLND) и во конџролнаџа џруџа сџоред џрисусџвоџо на генски детерминирани суџиџиџи на малиџен џумор на доџка

Присуството на туморски клетки во лимфоваскуларните простори (лимфоваскуларна инвазија) се смета како мошне неповолен прогностички фактор и многу често влијае врз позитивитетот на аксиларните лимфни јазли. Од испитувањата е утврдено дека позитивна васкуларна инвазија има кај 21,25 % во тест-групата и кај 24,69 % во контролната група. Од прикажаните резултати следува дека нема статистички значајна разлика. Релативно нискиот процент на лимфоваскуларна инвазија се должи на фактот што во студијата се обработени пациенти со ран стадиум на малигном на дојка.

Табела 35. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група според присуството на лимфоваскуларна инвазија во малигн тумор

Лимфоваскуларна инвазија	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Негативна	63 (78,75 %)	61 (75,31 %)
Позитивна	17 (21,25 %)	20 (24,69 %)

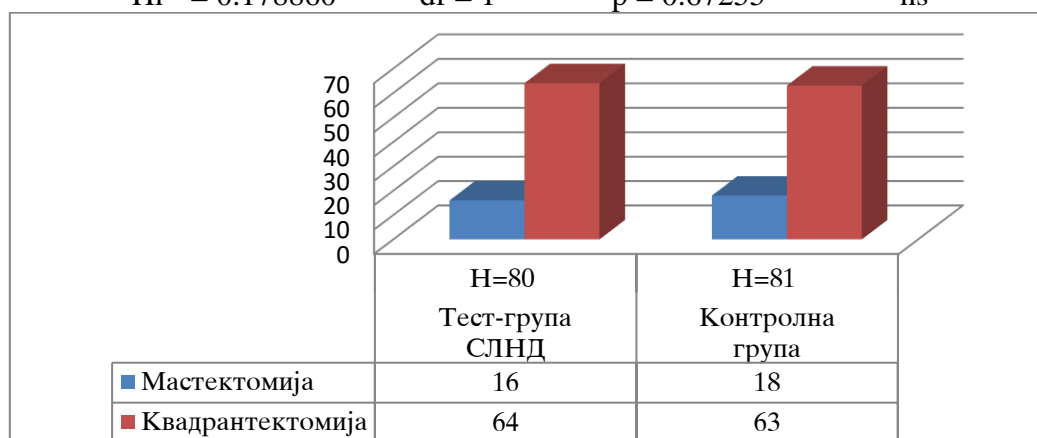
$\chi^2 = 0.271211$ $df = 1$ $p = 0.6025$ ns

На следната табела е прикажана дистрибуцијата на типот на операција што е применет кај пациентите со малигном на дојка во двете групи. Со оглед на фактот дека и во двете групи се инкорпорирани пациенти со ран стадиум на болеста, најчесто се пристапуваше кон презервирачка операција на дојката. Притоа во тест-групата квадрантектомијата е застапена со 80 %, додека во контролната група со 77,78 %. Притоа, не постои статистички значајна разлика.

Табела 36. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група според типот на операција применет во припреманите на малигном на дојка

Тип на операција	Тест-група SLND N = 80 (100 %)	Контролна група N = 81 (100 %)
Мастектомија	16 (20,00 %)	18 (32,22 %)
Квадрантектомија	64 (80,00 %)	63 (77,78 %)

$\chi^2 = 0.178860$ $df = 1$ $p = 0.67255$ ns



Графикон 12. Дисџрибуција на пациенти во испитуваната и контролната група (SLND) и во контролната група според типот на операција применет во припреманите на малигном на дојка

V.2. Споредба на групите

По анализата на досегашните резултати, можеме да заклучиме дека се работи за две хомогени и компарабилни групи.

Табела 37. Карактеристики кај итесни-групата и контролната група

Карактеристики	Тест-група (СЛНД)	Контролна група	P
1. Возраст	54.14	56.86	t = 1,56; df = 159; p = 0.121; ns
2. Страна	36;44	37;44	Hi ² = 0,007308; p = 0,931874; ns
3. Квадрант	11;47;5;10;7	15;47;7;6;6	Hi ² = 2.018345; p = 0,7324; ns
4. Клинички наод	75;5;0;0	72;8;0;1	Hi ² = 4.46; p = 0.215887; ns
5. Големина на тумор	18.5	20.33	t = 1,9566; df = 159; p = 0,052; ns
6. Извадени лимфни јазли	6.57	14.0	t = 8,17; df = 159; p = 0,001*; ss
7. Број на позитивни лимфни јазли	0.99	0.7	t = 0,97; df = 159; p = 0,33; ns
8. Позитивна аксила	56;24	55;26	Hi ² = 0,08188; p = 0,775; ns
9. Хистологија	0;3;1;0;67;3;6	0;1;0;0;66;7;7	Hi ² = 3.57445 p = 0.734; ns
10. Извадени лимфни жлезди од врв	1.2	2.68	t = 5,29; df = 159; p = 0,001*; ss
11. Позитивни лимфни жлезди од врв	0.14	0.0	t = 2,098; df = 159; p = 0,04; s
12. pT	1;10;5;38; 25;1;0;0;0	1;3;8;21; 48; 0;0;0;0	Hi ² = 17.58016; p = 0,0246; s
13. pN	56;5;8;3;3;1;2; 2;0;0	55;0;25;0; 0;0;1;0;0;0	Hi ² = 23,12718; p = 0.002; ss
14. N1	56;24	55;26	Hi ² = 0,081878; p = 0,957; ns
15. само N1	56;17;7	55;8;18	Hi ² = 8,0822; p = 0,018; s
16. G	14;43;23	6;71;4	Hi ² = 23.43170; p = 0,001*; ss
17. Стадиум	1;40;4;23;7;5	1;24;1;34;19;2	Hi ² = 14.75; p = 0.012; s
18. ER	10;1;6;63	14;3;0;64	Hi ² = 7.668625; p = 0.05338; ns
19. PR	16;3;9;52	22;17;6;36	Hi ² = 14.25080; p = 0,003; ss
20. Ki-67	0;48;15;17	0;60;9;12	Hi ² = 3.68271; p = 0.29878; ns
21. Ki-67 %	21.44	27.32	t = 1,87; df = 159; p = 0,063; ns
22. HER-2	42;12;8;18	47;13;2;19	Hi ² = 3.941867; p = 0,2678; ns
23. p53	60;3;3;14	44;25;4;8	Hi ² = 21.52109; p = 0.0001*; ss
24. Генотип	35;24;11;3;7	32;22;15;6;6	Hi ² = 5.961693; p = 0,20203; ns
25. Лимфоваскуларна инвазија (LVI)	63;17	61;20	Hi ² = 0.271211; p = 0.6025; ns
26. Тип на операција	16;64	18;63	Hi ² = 0.178860; p = 0.67255; ns

Притоа се гледа дека не постои статистички значајна разлика меѓу основните параметрите на групите, па тие може да се споредуваат. За некои параметри е јасно зошто се различни (во контролната група изведена е комплетна лимфаденектомија), па јасно е дека ќе постои разлика во бројот на извадени лимфни јазли; но по анализата на биолошките карактеристики на туморите, се откри дека постојат разлики меѓу групите.

V.3. Несакани ефекти од операцијата

Во студијата беше извршено испитување на појавата на несакани ефекти од хируршката интервенција во тест-групата (SLND) и во контролната група. Несаканите ефекти беа поделени во три групи во зависност од времето на настанување:

- интраоперативни компликации
- рани постоперативни компликации
- доцни постоперативни компликации.

V.3. A. Интраоперативни компликации

Табела 38. *Интраоперативни компликации кај шест-групата и контролната група*

Тип на компликација	SLND група	Контролна група	P
Крвање	0	0	$H^2 = 0,00000$ p = 1,000 ns
Лезија на v. axilaris	0	0	$H^2 = 0,00000$ p = 1,000 ns

V.3. B. Рани постоперативни компликации

Табела 39. *Рани постоперативни компликации кај шест-групата и во контролната група*

Тип на компликација	Тест-група (SLND)	Контролна група	P
Хематом	0	2	$H^2 = 2,000125$ p = 0.157 ns
Сером	7	59	$H^2 = 68.34507$ p = 0.001* ss
Инфекција	1	3	$H^2 = 1.000197$ p = 3172 ns
Болка во пазувната јама	3	31	$H^2 = 28.79388$ p = 0.001* ss
Сензорен дефицит	3	67	$H^2 = 102.1274$ p = 0.001* ss
Болка во рамото	1	8	$H^2 = 5.675294$ p = 0.17 s
Краткотраен моторен дефицит	1	4	$H^2 = 1.8195$ p = 0.1774 ns
Оток во раката	0	6	$H^2 = 6.155317$ p = 0.0131 s

V.3. С. Доцни постоперативни компликации

Табела 40. Доцни постоперативни компликации кај тесно-групата и во контролната група

Тип на компликација	Тест-група (SLND)	Контролна група	P
Болка во пазувната јама	0	8	$Hi^2 = 8.314371$ p = 0.004 ss
Сензорен дефицит	0	49	$Hi^2 = 69.5679$ p = 0,001 ss
Болка во рамото	0	36	$Hi^2 = 45.79556$ p = 0,001 ss
Моторен дефицит	0	0	$Hi^2 = 0,00000$ p = 1,000 ns
Оток во раката	0	4	$Hi^2 = 1.8195$ p = 0.1774 ns

Аксиларната лимфаденектомија претставува дел од радикалната операција на малигнумот на дојка. При аксиларната лимфаденектомија се отстранува целокупното масно ткиво, заедно со сите лимфни јазли од пазувната јама. При тоа се лигираат мали артериски и венски крвни садови, гранки на а. и в. axilaris, при што се прекинуваат мали лимфни патишта. При лимфаденектомијата може да се оштетат и мали сензорни нерви кои поминуваат низ пазувната јама. Ретко поради онколошки радикалитет може да бидат повредени и моторни нервни гранки. Тука станува јасно зошто кај аксиларната лимфаденектомија, која рутински се изведуваше кај сите пациенти во контролната група, се присутни поголем процент на рани и доцни постоперативни компликации. Наспроти овој факт, во тест-групата (SLND) се отстрануваа 1-3 жлезди (први дренажни жлезди), па јасно е зошто има значително помал процент на компликации. Притоа, во стапката на компликации кај тест-групата (SLND) треба да се имаат предвид и оние пациенти кај кои е добиен позитивен наод и притоа е направена целосна аксиларна лимфаденектомија.

V.4. Корелациони анализи (види табели на страна 153)

Според анализата на **корелациониот матрикс** (каде се иследувани зависности на сите фактори влезени во анализата, како влијаат едни врз други, изразени со вредност на (r), добиени се следниве резултати:

Контролна група:

Во поглед на возраста постои корелација со големината на туморот ($r = 0.22$) и со позитивитетот на естрогенските рецептори ($r = 0.25$), што и би се очекувало.

Иако би се очекувало дека локализацијата на туморот по квадранти (лоциран во горнолатералниот квадрант) ќе влијае врз позитивитетот на аксилата, сепак не е забележана значајна корелација.

Клиничкиот наод на аксилата (пазувната јама) и позитивитетот на аксиларната јама се сметаат за значаен фактор кој директно би влијаел врз прогнозата на заболувањето. Се гледа дека постои позитивна корелација со големината на туморот изразена во мм ($r = 0.25$), што е очекувано, и негативна корелација со хистолошкиот тип на туморот ($r = -0.28$).

Во поглед на големината на туморот изразен во мм (кој е суштински фактор кој го детерминира туморот, влијае врз можноста за ширење и го дефинира стадиумот на болеста), се гледа дека постои позитивна корелација со клиничкиот наод на пазувната јама, позитивитетот на аксилата, позитивните лимфни жлезди во пазувната јама ($r = 0.28$), големината на туморот изразена со pT, позитивноста на аксилата изразена со pN, позитивноста на првата извадена жлезда, диференцираноста на туморот. Посебно е значајна корелацијата со стадиумот на болеста, што е очекувано ($r = 0.72$). Исто така, постои значајна корелација со позитивитетот за естрогенски рецептори и со постоењето на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.36$).

Во поглед на извадените позитивни лимфни жлезди во аксилата, утврдено е дека постои корелација со: големината на туморот изразен во мм ($r = 0.28$), големината на туморот (pT), силна корелација со позитивитетот на жлездите pN ($r = 0.82$), зафаќањето на првата жлезда во аксилата ($r = 0.82$), како и зафаќањето на само првата жлезда во аксилата ($r = 0.89$). Позитивна корелација постои со диференцираноста на туморот ($r = 0.26$), стадиумот на болеста ($r = 0.64$), присуството на прогестеронски рецептори ($r = 0.21$), присуството на херцептински рецептори ($r = 0.21$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.49$).

Слична е состојбата и со севкупниот позитивитет на аксиларната јама. Постои силна корелација со позитивитетот на аксиларните лимфни јазли ($r = 1,0$), статусот на лимфните јазли (pN) ($r = 0.82$), позитивноста на првата жлезда во аксиларната јама ($r = 0.82$), позитивноста на само првата жлезда во аксиларната јама ($r = 0.89$). Корелација постои и со диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.26$), стадиумот на болеста ($r = 0.69$) и постоењето на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.52$).

Големината на туморот изразена со (pT) е во корелација со возраста ($r = 0.22$), позитивноста на аксиларниот статус ($r = 0.33$), вредностите за аксиларен статус изразени за pN ($r = 0.31$), како и позитивноста на првоизвадената лимфна жлезда ($r = 0.33$). Големината на туморот изразена со (pT) е во корелација и со диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.37$), а постои силно изразена корелација со стадиумот на болеста ($r = 0.77$), како и со присуството на естрогенски рецептори на туморската клетка ($r = 0.28$) и со постоењето на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.33$).

Статусот на лимфните жлезди во аксиларната јама изразен преку (pN) е во корелација со големината на туморот изразена во мм ($r = 0.30$), а постои и силно изразена корелација со позитивитетот на аксилата ($r = 0.92$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.31$). Статусот на лимфните жлезди во аксиларната јама изразен преку (pN) е во корелација со првата дренажна аксиларна лимфна жлезда ($r = 0.89$), диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.24$), стадиумот на болеста ($r = 0.68$), присуството на херцептински рецептори ($r = 0.23$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.42$).

Позитивитетот на првата лимфна жлезда во пазувната јама е во корелација со: големината на туморот изразена во мм ($r = 0.29$), позитивитетот во аксилата ($r = 0.95$) и со големината на туморот изразена со pT ($r = 0.32$). Позитивитетот на првата лимфна жлезда во пазувната јама има силна корелација со позитивитетот на аксилата ($r = 0.89$),

диференцираноста на туморот изразена со (G) ($r = 0.30$), стадиумот на болеста ($r = 0.67$), присуството на херцептински рецептори ($r = 0.21$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.51$).

Во поглед на диференцираноста на туморот (G), постои корелација со големината на туморот изразена во мм ($r = 0.21$), како и со позитивитетот во аксилата ($r = 0.27$). Корелација постои и со големината на туморот изразена со pT ($r = 0.27$), позитивитетот на аксилата изразен со (pN) ($r = 0.24$), со позитивитетот на првата дренажна жлезда ($r = 0.30$) и со стадиумот на болеста ($r = 0.35$). Корелација постои и со генотипот на туморот ($r = 0.27$) и со лимфоваскуларната инвазија ($r = 0.27$).

Стадиумот на болеста е еден од најзначајните фактори кои ја одредуваат прогнозата на болеста и понатамошниот тераписки пристап. Во поглед на стадиумот на болеста, тој е во силна корелација со: големината на туморот изразена во мм ($r = 0.72$), позитивитетот на аксилата ($r = 0.69$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.77$), извадените позитивни лимфни јазли од пазувната јама изразени со pN ($r = 0.68$), извадената позитивна прва дренажна жлезда ($r = 0.67$), диференцираноста на туморот изразена со G ($r = 0.35$), и со присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.48$).

Присуството на естрогенски рецептори на туморската клетка е фактор кој укажува на подобро прогностички тумор кој додатно може да се третира со цела палета на лекови блокатори на естрогенското дејство. Нивното присуство е во корелација со: возраста ($r = 0.25$), големината на туморот изразена во мм ($r = 0.25$), присуството на прогестеронски рецептори ($r = 0.55$), а има негативна корелација со вредностите на Ki-67 ($r = -0.69$), p53 ($r = -0.43$), присуството на херцептински рецептори ($r = -0.34$) и генотипот ($r = -0.71$).

Слична е состојбата и со прогестеронските рецептори, каде постои негативна корелација со позитивните извадени лимфни јазли ($r = -0.43$), присуството на естрогенски рецептори ($r = 0.55$), вредностите на Ki-67 ($r = -0.37$), присуството на p53 ($r = 0.20$), присуството на херцептински рецептори ($r = -0.33$), генотипот ($r = -0.53$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = -0.22$). Негативната корелација кај прогестеронските и естрогенските рецептори со одредени фактори укажува на тоа дека со раст на вредностите на естрогенските и прогестеронските рецептори, кои се протективни фактори, се намалуваат вредностите на факторите кои укажуваат на агресивност на туморот.

Во поглед на вредностите на Ki-67 фактор кој укажува на агресивноста на туморот (односно број на делби на туморот), тој е во негативна корелација со присуството на естрогенски ($r = -0.69$) и прогестеронски рецептори ($r = -0.37$), присуството на p53 ($r = 0.46$), херцептинските рецептори ($r = 0.30$) и генотипот ($r = 0.74$).

Присуството на p53 е во корелација со присуството на естрогенски ($r = -0.43$) и прогестеронски рецептори ($r = -0.20$), вредностите на Ki-67 ($r = 0.46$) и генотипот ($r = 0.45$).

Присуството на херцептински рецептори на туморската клетка, фактор кој укажува на агресивност на туморот, е во корелација со: извадените позитивни лимфни јазли во пазувната јама ($r = 0.21$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.23$), присуството на

естрогенски рецептори ($r = -0.34$), присуството на прогестеронски рецептори ($r = -0.33$), зголемените вредности на Ki-67 ($r = 0.30$), генотипот ($r = 0.46$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.28$).

Комбинацијата на присуство на естрогенски, прогестеронски рецептори и херцептински рецептори, во комбинација со вредности на Ki-67, го дефинираат генотипот на туморот. Генотипот е во корелација со: присуството на естрогенски рецептори ($r = -0.71$), прогестеронски рецептори ($r = -0.53$), вредност на Ki-67 ($r = -0.74$), присуството на херцептински рецептори ($r = 0.45$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.22$).

Лимфоваскуларната инвазија е фактор кој укажува на агресивност и можност за ширење во пазувната јама. Таа е во корелација со: големината на туморот изразена во мм ($r = 0.36$), извадените позитивни лимфни јазли во пазувната јама ($r = 0.49$), односно позитивноста на аксилата ($r = 0.55$). Лимфоваскуларната инвазија е во корелација со големината на туморот изразена со pT ($r = 0.33$), статусот на аксиларната јама изразен со pN ($r = 0.42$), позитивитетот на првата дренажна лимфна жлезда ($r = 0.52$), диференцираноста на туморот изразена со G ($r = 0.27$), стадиумот на болеста ($r = 0.48$), присуството на херцептински рецептори ($r = 0.28$) и генотипот ($r = 0.22$).

Тест-група

Во тест-групата, група кај која е изведена детекција и биопсија на жлезда стражар (SLND), исто така е направен корелационен матрикс на испитување на меѓусебното влијание на факторите, а секако се испитани и факторите за детекција на жлездата стражар.

Во поглед на возраста, постои корелација само со големината на туморот ($r = 0.25$).

Иако би се очекувало дека локацијата на туморот по квадранти (лоциран во горнолатерален), како и клиничкиот наод на аксиларната јама ќе влијае врз позитивитетот на аксилата, сепак, не е забележана значајна корелација.

Во поглед на приказот на статичката гама-камера на жлездата стражар, се гледа дека постои силна корелација со приказот со рачна гама детекторска сонда ($r = 0.94$), со приказот со метиленско сино ($r = 0.62$), големината на туморот изразена во мм ($r = -0.20$), бројот на извадени жлезди стражар ($r = 0.63$) и големината на туморот изразена со pT ($r = -0.20$).

Во поглед на приказот на рачна гама детекторска сонда на жлездата стражар, се гледа дека постои силна корелација со приказот на статичка гама-камера ($r = 0.94$), приказот со метиленско сино ($r = 0.72$) и бројот на извадени жлезди стражар ($r = 0.74$).

Во поглед на приказот на метиленско сино на жлездата стражар, се гледа дека постои силна корелација со приказот на статичка гама-камера ($r = 0.62$), приказот со рачна гама детекторска сонда ($r = 0.72$), големината на туморот ($r = -0.20$), бројот на извадени жлезди стражар ($r = 0.81$) и присуството на естрогенски рецептори ($r = 0.23$).

Во поглед на големината на туморот изразен во мм (што е суштински фактор кој го детерминира туморот, влијае врз можноста за ширење и го дефинира стадиумот на болеста), се гледа дека постои позитивна корелација со клиничкиот наод на пазувната јама, извадените позитивни жлезди стражар ($r = 0.20$), позитивитетот на аксилата ($r = 0.32$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.60$), позитивноста на аксилата изразена со pN ($r = 0.32$), позитивноста на првата извадена жлезда, диференцираноста на туморот. Посебно е значајна корелацијата со стадиумот на болеста, што е очекувано ($r = 0.72$). Значајна е корелацијата со Ki-67 и генотипот ($r = 0.22$).

Во поглед на бројот на извадени жлезди стражар, утврдено е дека постои корелација со детекцијата со статичка гама-камера ($r = 0.63$), детекцијата со рачна гама детекторска сонда ($r = 0.74$) и со метиленско сино ($r = 0.81$). Исто така, утврдено е дека постои корелација со извадените позитивни жлезди стражар ($r = 0.24$), присуството на естрогенски ($r = 0.26$) и прогестеронски ($r = 0.28$) рецептори.

Во поглед на извадените позитивни жлезди стражар, утврдено е дека постои корелација со големината на туморот изразена во мм ($r = 0.20$), бројот на извадени жлезди стражар ($r = 0.24$), позитивната аксила ($r = 0.90$), големината на туморот изразена како pT ($r = 0.22$), статусот на аксиларната јама изразен преку pN ($r = 0.74$) и статусот на првата дренажна жлезда ($r = 0.86$). Исто така, утврдено е дека постои корелација со диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.25$), стадиумот на болеста ($r = 0.66$), присуството на естрогенски рецептори ($r = 0.20$) и лимфоцитна инвазија ($r = 0.32$).

Во поглед на извадените позитивни лимфни жлезди во аксилата, утврдено е дека постои корелација со: големината на туморот изразена во мм ($r = 0.32$), како и со големината на туморот (pT) ($r = 0.25$). Исто така, постои силна корелација со позитивитетот на жлездите pN ($r = 0.73$), зафаќањето на првата жлезда во аксилата ($r = 0.94$), со диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.22$), како и со стадиумот на болеста ($r = 0.68$), присуството на естрогени рецептори ($r = 0.20$), присуството на p53 ($r = 0.21$), како и со присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.26$).

Во поглед на хистолошката градба на туморот, иако знаеме дека хистолошкиот тип на туморот е значаен за прогнозата на болеста, сепак не е утврдено дека постои каква било корелација со кој било фактор.

Големината на туморот изразена со pT е во корелација со клиничкиот статус на аксиларната јама ($r = 0.20$), приказот на статичката гама-камера ($r = 0.20$), големината на туморот изразена во мм ($r = 0.60$), извадените позитивни жлезди стражар ($r = 0.20$), вредностите за аксиларниот статус изразени за pN ($r = 0.24$), како и позитивноста на првоизвадената лимфна жлезда ($r = 0.20$). Големината на туморот изразена со pT е во корелација и со диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.37$), а постои силно изразена корелација и со стадиумот на болеста ($r = 0.59$), како и со вредностите на Ki-67 ($r = 0.29$) и со генотипот ($r = 0.33$).

Статусот на лимфните жлезди во аксиларната јама изразен преку pN е во силна корелација со позитивитетот на аксилата ($r = 0.73$), извадената позитивна жлезда стражар ($r = 0.74$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.24$). Статусот на лимфните жлезди во аксиларната

јама изразен преку pN е во корелација со првата дренажна аксиларна лимфна жлезда ($r = 0.20$), диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.25$), стадиумот на болеста ($r = 0.73$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.30$).

Позитивитетот на првата лимфна жлезда во пазувната јама е во корелација со: големината на туморот изразена во мм ($r = 0.21$), извадените позитивни жлезди стражар ($r = 0.86$), позитивната аксила ($r = 0.94$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.20$), аксиларниот статус изразена со pN ($r = 0.77$), диференцираноста на туморот (G) ($r = 0.23$), стадиумот на болеста ($r = 0.66$), присуството на херцептински рецептори ($r = 0.26$) и присуството на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.30$).

Во поглед на диференцираноста на туморот (G), утврдено е дека постои корелација со позитивноста на жлездата стражар ($r = 0.25$), позитивноста на аксиларната јама ($r = 0.22$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.37$), позитивноста на аксиларната јама изразена со pN ($r = 0.25$) и зафатеноста на првата дренажна жлезда ($r = 0.23$). Соодветно, утврдено е дека постои корелација со стадиумот на болеста ($r = 0.37$), присуството на естрогенски рецептори ($r = -0.23$), присуството на прогестеронски рецептори ($r = -0.29$) и вредностите на Ki-67 ($r = 0.43$). Исто така, утврдено е дека постои корелација со генотипот ($r = 0.43$) и лимфоваскуларната инвазија ($r = 0.23$).

Во поглед на стадиумот на болеста, утврдено е дека постои корелација со големината на туморот изразена во мм ($r = 0.52$), позитивната жлезда стражар ($r = 0.66$), како и со позитивната аксила ($r = 0.68$). Силно изразена корелација постои со големината на туморот изразена со pT ($r = 0.59$), позитивитетот на аксилата изразен со pN ($r = 0.73$), зафатеноста на првата дренажна жлезда ($r = 0.66$), со диференцираноста со туморот изразена со G ($r = 0.37$) и постоењето на лимфоваскуларна инвазија ($r = 0.44$).

Присуството на естрогенски рецептори на туморската клетка е фактор за кој е утврдено дека покажува корелација со возраста на пациентите ($r = 0.21$), големината на туморот изразена во мм ($r = 0.22$), позитивната жлезда стражар ($r = 0.20$) и позитивната аксила ($r = 0.20$). Исто така, утврдена е корелација со диференцираноста на туморот G ($r = -0.23$), присуството на прогестеронски рецептори ($r = 0.76$), вредностите на Ki-67 ($r = -0.31$), позитивитетот на p53 ($r = -0.32$) и генотипот на туморот ($r = -0.78$).

Кај прогестеронските рецептори постои корелација со диференцираноста на туморот изразена со G ($r = -0.29$), присуството на естрогенски рецептори ($r = 0.76$), вредностите на Ki-67 ($r = -0.40$), позитивитетот на p53 ($r = -0.36$) и генотипот на туморот ($r = -0.67$).

Во поглед на вредностите на Ki-67, утврдено е дека постои корелација со возраста на пациентите ($r = -0.27$), големината на туморот изразена во мм ($r = 0.23$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.29$), диференцираноста на туморот G ($r = 0.43$), присуството на естрогенски рецептори ($r = -0.31$), присуството на прогестеронски рецептори ($r = -0.40$), позитивитетот за p53 ($r = 0.29$) и генотипот ($r = 0.63$).

Присуството на p53 е во корелација со диференцираноста на туморот изразена со G ($r = 0.23$), присуството на естрогенски рецептори ($r = -0.32$) и прогестеронски рецептори ($r = -0.36$), вредностите на Ki-67 ($r = 0.40$) и генотипот ($r = 0.38$).

Присуството на херцептински рецептори на туморската клетка, фактор кој укажува на агресивноста на туморот, е само во корелација со: позитивитетот на аксилата ($r = 0.21$) и позитивитетот на првата дренажна жлезда ($r = 0.26$).

Генотипот е во корелација со: возраста на пациентите ($r = -0.37$), големината на туморот изразена во мм ($r = 0.22$), големината на туморот изразена со pT ($r = 0.33$), диференцираноста на туморот изразена со G ($r = 0.43$), присуството на естрогенски рецептори ($r = -0.78$) и прогестеронски рецептори ($r = -0.67$), вредностите на Ki-67 ($r = 0.63$) и позитивитетот на p53 ($r = 0.38$).

Лимфоваскуларната инвазија е фактор за кој е утврдено дека е во корелација со позитивитетот на жлездата стражар ($r = 0.32$), позитивитетот на аксилата ($r = 0.26$), диференцираноста на туморот G ($r = 0.23$) и стадиумот на болеста ($r = 0.44$).

V.5. Униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа на фактори кои може да детерминираат позитивитет на жлездата стражар, нежлездата стражар и позитивитет на аксиларната јама

Основна цел на оваа студија беше да се утврди како одредена група на фактори (големина на тумор, присуство на естрогенски рецептори, присуство на прогестеронски рецептори, присуство на Ki-67 и присуство на херцептински рецептори) влијаат врз:

- позитивитетот (зафатеноста со метастатски депозит) на жлездата стражар (SLND),
- позитивитетот на другите нежлезди стражар (NSLND) во тест-групата,
- позитивитетот на аксиларните жлезди во контролната група.

За таа цел беа изведени униваријантна и мултиваријантна факторска анализа, со кои се тестираше дејството на секој од горенаведените фактори. Во првите пет табели е прикажана униваријантна анализа на големина на тумор, присуство на естрогенски рецептори, присуство на прогестеронски рецептори, присуство на Ki-67 и присуство на херцептински рецептори и како тие влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар во тест-групата.

Табела 41. Приказ на униваријантна логистичка анализа на влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори и прогестеронски рецептори на туморската клетка, HER-2 позитивноста и вредноста на Ki-67 врз позитивноста на жлездата стражар

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
Големина	-.045	.023	3.660	1	.056	.956	.913	1.001
Constant	.848	.476	3.181	1	.074	2.336		

a. Variable(s) entered on step 1: големина.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
ER			1.292	3	.731			
ER(+)	-.762	1.227	.386	1	.534	.467	.042	5.166
ER(++)	21.539	16408.711	.000	1	.999	2261664810.129	.000	.
ER(+++)	.321	.450	.507	1	.476	1.378	.570	3.332
Constant	-.336	.414	.660	1	.416	.714		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно присуство на естрогени рецептори на туморската клетка

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
PR			11.981	3	.007			
PR(+)	-1.416	.707	4.010	1	.045	.243	.061	.970
PR(++)	.724	.621	1.359	1	.244	2.062	.611	6.967
PR(+++)	.686	.394	3.038	1	.081	1.986	.918	4.296
Constant	-.318	.329	.939	1	.332	.727		

Референтна категорија е негативно присуство на прогестеронските рецептори на туморската клетка

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
HER-2			3.381	3	.337			
HER-2(1+)	.032	.453	.005	1	.943	1.033	.425	2.511
HER-2(2+)	1.499	.819	3.352	1	.067	4.476	.900	22.269
HER-2(3+)	.058	.392	.022	1	.881	1.060	.492	2.284
Constant	-.112	.212	.281	1	.596	.894		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно за херцептински рецептори,

Со униваријантна анализа како поединечни статистички ризични фактори кои влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар се испитуваа предикторите: присуство на естрогенски и прогестеронски рецептори на туморската клетка, HER-2 позитивитет и вредност на Ki-67, како и големина на туморот. **Во текот на истражувањето се докажа статистички сигнификантната предикторска улога кај Ki-67 2+ (p = 0.012) вредностите и прогестеронските рецептори (+) на туморската клетка (p = 0.045) врз позитивитетот на жлездата стражар.**

Табела 42. Приказ на мултиваријантна логистичка анализа на ризик-факторите за позитивитет на жлездата стражар

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	Големина	.006	.029	.047	1	.828	1.006	.951	1.065
	ER			.511	3	.916			
	ER (1+)	.865	1.813	.228	1	.633	2.374	.068	82.868
	ER (2+)	21.570	15916.175	.000	1	.999	2333180804.733	.000	.
	ER (3+)	-.224	.774	.084	1	.772	.799	.175	3.646
	PR			7.284	3	.063			
	PR (1+)	-1.497	1.253	1.426	1	.232	.224	.019	2.611
	PR (2+)	1.083	.921	1.383	1	.240	2.953	.486	17.946
	PR (3+)	1.066	.717	2.209	1	.137	2.903	.712	11.834
	Ki-67			8.535	3	.036			
	Ki-67 (1+)	20.848	8539.287	.000	1	.998	1132948233.189	.000	.
	Ki-67 (2+)	-1.232	.548	5.052	1	.025	.292	.100	.854
	Ki-67 (3+)	.087	.675	.017	1	.897	1.091	.290	4.100
	HER-2			2.229	3	.526			
	HER-2 (1+)	-.153	.505	.092	1	.762	.858	.319	2.309
	HER-2 (2+)	-.454	.672	.456	1	.500	.635	.170	2.372
	HER-2 (3+)	1.200	1.116	1.155	1	.283	3.319	.372	29.603
Constant	-.087	.818	.011	1	.915	.916			

a. Variable(s) entered on step 1: големина, ER, PR, Ki-67, HER-2

Во мултиваријантната логистичка анализа се внесени сите испитувани ризични фактори кои се тестирани со униваријантната метода и со кои правиме процена (кои се предиктори) за позитивитет на жлездата стражар.

Со анализата – мултиваријантната анализа, се потврди дека само Ki-67 има статистички значајно влијание врз жлездата стражар ($p = 0.025$)

Следуваше иследување на униваријантна и мултиваријантна факторска анализа, со кое се тестираше јачината на секој од горенаведените фактори врз позитивитетот на нежлездата стражар (NSLND) во тест-групата. Во наредните пет табели е прикажана униваријантна анализа на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, присуството на прогестеронски рецептори, присуството на Ki-67 и присуството на херцептински рецептори и начинот на кој тие влијаат врз позитивитетот на нежлездата стражар (NSLND) во тест-групата.

Табела 43. Приказ на униваријантна логистичка анализа на влијанието на големина на туморот, присуството на естрогенски рецептори и прогестеронски рецептори на туморската клетка, ХЕР-2 позитивноста и вредноста на Ки-67 врз позитивноста на нежлезда сиражар

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a големина	.063	.028	5.130	1	.024	1.064	1.008	1.124
Constant	-2.653	.611	18.827	1	.000	.070		

a. Variable(s) entered on step 1: големина.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a ER			.049	3	.997			
ER(+)	.236	1.259	.035	1	.851	1.267	.107	14.949
ER(2+)	-19.868	16408.711	.000	1	.999	.000	.000	.
ER(3+)	-.022	.549	.002	1	.968	.978	.334	2.867
Constant	-1.335	.503	7.055	1	.008	.263		

Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно присуство на естрогени рецептори на туморската клетка

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a PR			2.447	3	.485			
PR(+)	.323	.619	.272	1	.602	1.381	.410	4.650
PR(2+)	-.216	.750	.083	1	.773	.806	.185	3.502
PR(3+)	-.495	.480	1.063	1	.303	.610	.238	1.562
Constant	-1.170	.382	9.403	1	.002	.310		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно присуство на прогестеронски рецептори на туморската клетка

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Ki-67			7.193	3	.066			
Ki-67(1+)	.868	.964	.811	1	.368	2.382	.360	15.759
Ki-67(2+)	1.245	.779	2.552	1	.110	3.471	.754	15.981
Ki-67(3)	2.092	.845	6.122	1	.013	8.100	1.545	42.476
Constant	-2.603	.733	12.614	1	.000	.074		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е Ки-67 највисоката вредност 4

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a HER-2			4.922	3	.178			
HER-2(1+)	-.396	.677	.342	1	.558	.673	.178	2.538
HER-2(2+)	.210	.840	.062	1	.803	1.233	.238	6.396
HER-2(3+)	.862	.451	3.651	1	.056	2.368	.978	5.733
Constant	-1.596	.283	31.769	1	.000	.203		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно за херцептински рецептори

Со униваријантната анализа како поединечни статистички ризик-фактори кои влијаат врз позитивитетот на нежлезда стражар се испитуваа предикторите: присуство на естрогенски и прогестеронски рецептори на туморската клетка, ХЕР-2 позитивитет и вредност на Ki-67, како и големина на туморот. **Во текот на истражувањето се докажа статистички сигнификантната предикторска улога на големината на туморот ($p = 0.024$) и Ki-67 3+ ($p = 0.013$), дека влијаат врз позитивитетот на нежлезда стражар.**

Табела 44. Приказ на мултиваријантна логистичка анализа на ризик-факторите за позитивитет на нежлезда стражар

Variables in the Equation		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Големина	.063	.032	3.963	1	.047	1.065	1.001	1.134
	ER			.926	3	.819			
	ER (1+)	-.510	1.618	.099	1	.753	.601	.025	14.305
	ER (2+)	-19.578	14878.406	.000	1	.999	.000	.000	.
	ER (3+)	.542	.884	.376	1	.540	1.719	.304	9.717
	PR			3.304	3	.347			
	PR (1+)	-.111	.927	.014	1	.905	.895	.145	5.509
	PR (2+)	-.639	1.019	.393	1	.531	.528	.072	3.888
	PR(3+)	-1.077	.792	1.852	1	.174	.341	.072	1.607
	Ki-67			5.428	3	.143			
	Ki-67 (1+)	1.793	1.123	2.549	1	.110	6.007	.665	54.273
	Ki-67 (2+)	1.351	.855	2.497	1	.114	3.859	.723	20.609
	Ki-67 (3+)	2.107	.932	5.112	1	.024	8.228	1.324	51.132
	HER-2			2.003	3	.572			
	HER-2 (1+)	-.746	.538	1.921	1	.166	.474	.165	1.362
	HER-2 (2+)	-.707	.790	.801	1	.371	.493	.105	2.318
	HER-2 (3+)	-.520	.969	.288	1	.591	.594	.089	3.970
	Constant	-3.292	1.107	8.846	1	.003	.037		

a. Variable(s) entered on step 1: големина, ER, PR, Ki-67, HER-2.

Во мултиваријантната логистичка анализа се внесени сите испитувани ризик-фактори кои се тестирани со униваријантната метода и со кои правиме процена (кои се предиктори) за позитивитет на нежлездата стражар.

Со мултиваријантната регресиона анализа се потврди дека големината на туморот ($p = 0.047$) и Ki-67 ($p = 0.024$) се статистички значајни ризик-фактори за позитивитет на нежлездата стражар.

На крајот, следува анализа на факторите кои влијаат врз позитивитетот на аксиларната јама во контролната група. За таа цел беа изведени униваријантна и мултиваријантна факторска анализа, со кои се тестираше силината на секој од горенаведените фактори. Во наредните пет табели е прикажана униваријантна анализа на големина на тумор, присуство на естрогенски рецептори, присуство на прогестеронски рецептори, присуство на Ki-67 и присуство на херцептински рецептори и начинот на кој влијаат врз позитивитетот на лимфните жлезди во контролната група.

Табела 45. Приказ на униваријантна логистичка анализа на влијанието на големина на туморој, на присуството на естрогенски рецептори и прогестеронски рецептори на туморската клетка, HER-2 позитивноста и вредноста на Ki-67 врз позитивноста на жлездата кај контролната група

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a големина	.120	.053	5.214	1	.022	1.128	1.017	1.251
Constant	-3.838	1.219	9.914	1	.002	.022		

a. Variable(s) entered on step 1: големина.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ER			.665	2	.717			
ER(1+)	.223	1.360	.027	1	.870	1.250	.087	17.975
ER(3+)	-.451	.668	.455	1	.500	.637	.172	2.361
Constant	-.916	.592	2.399	1	.121	.400		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно присуство на естрогени рецептори на туморската клетка.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a PR			3.739	3	.291			
PR(+)	.156	.683	.052	1	.819	1.169	.306	4.462
PR(2+)	-20.441	16408.711	.000	1	.999	.000	.000	.
PR(3+)	-1.062	.665	2.555	1	.110	.346	.094	1.272
Constant	-.762	.458	2.772	1	.096	.467		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно присуство на прогестеронски рецептори на туморската клетка.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Ki-67			.846	2	.655			
Ki-67(2+)	.324	.836	.151	1	.698	1.383	.269	7.113
Ki-67(3+)	.916	1.049	.763	1	.382	2.500	.320	19.529
Constant	-1.609	.775	4.317	1	.038	.200		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е Ki-67 највисоката вредност 4

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a HER-2			4.974	3	.174			
HER-2(1+)	-.121	.861	.020	1	.889	.886	.164	4.793
HER-2(2+)	-19.619	28420.722	.000	1	.999	.000	.000	.
HER-2(3+)	1.266	.605	4.370	1	.037	3.545	1.082	11.615
Constant	-1.584	.388	16.658	1	.000	.205		

a. Variable(s) entered on step 1: Референтна категорија е негативно за херцептински рецептори,

Со униваријантна анализа како поединечни статистички ризик-фактори кои влијаат врз позитивитетот на лимфните жлезди во пазувната јама, се испитуваа предикторите: присуство на естрогенски и прогестеронски рецептори на туморската клетка, HER-2 позитивитет и вредност на Ki-67, како и големина на туморот во контролната група. **Во текот на истражувањето се докажа статистички сигнификантната предикторска улога на големината на туморот ($p = 0.022$) и HER-2 +++ ($p = 0.037$) во контролната група.**

Табела 46. Приказ на мултиваријантна логистичка анализа на ризик-фактори за позитивитет на лимфните жлезди во контролната група
Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a	Големина	.153	6.069	1	.014	1.165	1.032	1.315
	ER		1.211	2	.546			
	ER (1+)	-2.330	2.117	1.211	1	.271	.097	6.170
	ER (2+)	-.708	1.257	.317	1	.573	.493	5.785
	PR		4.406	3	.221			
	PR (1+)	.963	1.220	.622	1	.430	2.619	28.627
	PR (2+)	-20.210	14529.241	.000	1	.999	.000	.
	PR (3+)	-.829	1.144	.525	1	.469	.437	4.113
	Ki-67		1.927	2	.382			
	Ki-67 (1+)	1.326	1.089	1.481	1	.224	3.765	31.835
	Ki-67 (2+)	1.650	1.275	1.676	1	.196	5.209	63.391
	HER-2		3.123	3	.373			
	HER-2 (1+)	-1.487	.847	3.078	1	.079	.226	1.190
	HER-2 (2+)	-.956	1.186	.650	1	.420	.384	3.928
	HER-2 (3+)	-21.859	25784.956	.000	1	.999	.000	.
	Constant	-3.906	1.643	5.650	1	.017	.020	

a. Variable(s) entered on step 1: Големина, естрогенски рецептори (ER), прогестеронски рецептори (PR), Ki-67, HER-2.

Во мултиваријантната логистичка анализа се внесени сите испитувани ризични фактори кои се тестирали со униваријантната метода, со кои правиме процена за позитивитетот на лимфните жлезди во пазувната јама кај контролната група.

Со анализата, мултиваријантна регресиона анализа, се потврди дека големината на туморот е статистички значаен фактор за позитивитет на лимфните жлезди во пазувната јама кај контролната група ($p = 0.014$).

Во заклучок на резултатите од мултиплната регресиона анализа, може да заклучиме:

- дека за позитивитет на жлездата стражар во тест-групата (SLND) влијае присуството на повисоки вредности на Ki-67.
- за позитивитет на нежлездата стражар на NSLND влијаат големината на туморот и повисоките вредности на Ki-67.
- за позитивитет на лимфните жлезди во пазувната јама во контролната група влијае големината на туморот.

VI. Дискусија

Малигномот на дојка е најчесто малигно заболување кај жената. Се претпоставува дека годишната инциденца в Република Македонија е околу 1.000 случаи. Третманот на малигномот на дојка е мултимодалитетен. Основна цел на хируршкиот третман е локорегионален третман на болеста, кој се состои од хируршки третман на самата дојка и на аксиларната јама.

Во однос на хируршкиот третман на дојката се применува:

- конзервирачки операции на дојката (лумпектомија, квадрантектوميја),
- радикални операции на дојката, односно комплетно отстранување на дојката (радикална мастектомија).

Во однос на хируршкиот третман на аксиларната јама се изведува:

- комплетна аксиларна лимфаденектомија, која подразбира отстранување на сите лимфни жлезди во аксиларната јама,
- детекција и биопсија на жлездата стражар (SLND), при што се отстранува првата дренажна жлезда во пазувната јама. Притоа, доколку таа е зафатена со метастатски депозит, се изведува аксиларна лимфаденектомија.

Според современите сфаќања, аксиларната лимфаденектомија има пред сè дијагностичко значење, со цел да го одреди точниот стадиум на болеста, но аксиларната лимфаденектомија има и тераписко значење, со цел да се отстранат метастатски променетите лимфни жлезди во аксиларната јама. Од друга страна, аксиларната лимфаденектомија е проследена со многубројни компликации како што се: нарушен осет и болки во рамото, нарушен осет на надлактицата, нарушена мобилност на раката, лимфедем. (4, 69, 164, 198, 203, 210, 217, 218)

Со појавата на тезата на Fisher и Veronesi дека малигномот на дојката е системско заболување и треба да се третира и со системски лекови (цитостатици, антихормонски лекови, имунотерапија), значајно се промени размислувањето за аксиларната лимфаденектомија. (65, 66, 67, 68, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263) Високата стапка на негативна аксила (40-70 %) е причина плус да се размислува за модалитетот на аксиларниот третман. Секако, свој придонес во детекција на раниот стадиум на малигномот на дојката има мамографскиот скрининг, кој е застапен во повеќето земји. (29)

Предикција на аксиларниот статус претставува претскажување на статусот на аксиларната јама, претскажувања на позитивитетот на првата дренажна жлезда стражар (sentinel lymph node), како и претскажување на статусот на другите жлезди, доколку првата дренажна жлезда е позитивна. Претскажувањето на аксиларниот статус е значајно за да се избегне комплетна аксиларна дисекција секогаш кога е тоа возможно. Кај 30-70 % од пациентите со малигном на дојка процесот е локализиран само во примарното жариште во дојката, без притоа да бидат зафатени жлездите од аксиларната јама. Кај 40-50 % од пациентите кај кои е докажано дека

немаат негативен аксиларен статус, утврдено е дека позитивна е само првата дренажна жлезда. Теоретски кај сите овие пациенти утврдено е дека може да се избегне аксиларна лимфаденектомија. (12, 107, 200, 232)

Во нашата студија при детекција на метастази во првата дренажна жлезда (без оглед на фактот дали станува збор за микро или макрометастази) беше изведена комплетна аксиларна дисекција.

Голем број автори за претскажување на аксиларниот статус ги користеле стандардните методи на испитување: клинички преглед, мамографија, ултрасонографија на пазувната јама, како и нови дијагностички методи, како биопсија водена под ултразвук, компјутерска томографија на аксиларната јама, NMRI, PET КТ, SPEКТ КТ. Во голем број случаи овие иследувања покажуваат мала сензитивност, односно докажуваат само морфолошко зголемување на самите жлезди, но не и дали има присуство на метастази. (1, 26, 108, 190) Употребата на овие методи овозможува да се намали бројот на лажно негативни резултати, како и да ни го олесни наоѓањето на точната локација на жлездата стражар. (109)

Само детекцијата на првата дренажна жлезда по претходно радиоизотопско маркирање и нејзина хируршка екстирпација и патолошка обработка претставува високосензитивна метода за одредување на статусот на аксиларната јама. Уште повеќе, примената на имунохистохемиски анализи со цитокератин на жлездата стражар, како и примената на OSNA (анализа на амплификација на RNA копии на CA-19) се високосензитивни методи кои, надополнети со патолошката анализа, може со сигурност да го одредат присуството на микрометастази и малигни клетки во првата дренажна жлезда. (85, 92, 115, 160, 229)

VI.1. Детекција и биопсија на жлездата стражар (SLND)

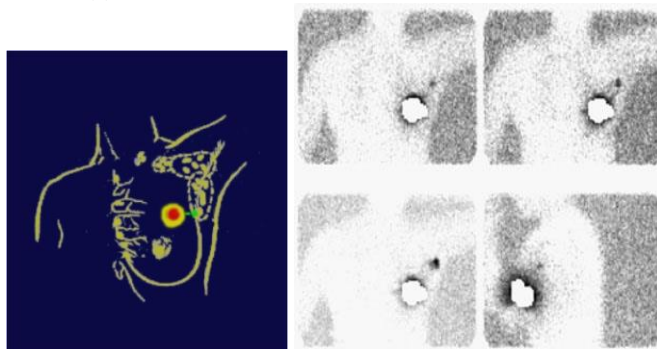
Воведувањето на детекцијата и биопсијата на жлездата стражар кон крајот на минатиот век ни даде моќна алатка за одредување на статусот на првата дренажна жлезда, а со тоа и на статусот на целата аксиларна јама.

Процедурата на детекцијата на жлездата стражар е опишана за малигном на паратироиден малигном од Gould во 1960 година, и за малигном на пенис од Cabanas во 1977 година. Хипотезата на Cabanas е дека ширењето на малигните клетки во лимфните садови има одреден ред, така што прво зафаќа една жлезда, која ја нарекува жлезда стражар, па потоа се шири во останатите лимфни жлезди од дренажниот базен. Со детектирање и хистолошко иследување на таа жлезда (жлезда стражар) може да се претскаже состојбата на останатите жлезди од тој базен. За дојка првпат клинички е употребена во 1992 година, од страна на Krag, кој за мапинг на жлездата стражар користел радиоактивен технициум врзан со сулфурен колоид. Со оваа метода жлездата стражар е детектирана во 83 %. Во 1994 г. за првпат Armando Gojuliano ја опишува оваа метода како сигурна за одредување на статусот на пазувната јама, при што користел isosulfan vital blue боја, со која била детектирана жлездата стражар кај 89 % од случаите. Истово ова подоцна било потврдено и од Umberto Veronesi. Albertini ги користи обете методи и степенот на идентификација го

зголемува на 92 %. (78, 202) Veronesi во 2005 г. ги објавува првите долгорочни резултати по детекција на жлезда стражар, кои што укажува на корисноста на оваа метода до таа мера што веќе во 2006 г. ја предлага за метода за одредување на стадиумот на болеста. (264, 265, 284) Veronesi во 2010 г. ги објавува 10-годишните резултати на рандомизирана контролна студија, кои уште повеќе ја потврдуваат сигурноста и безбедноста на оваа метода како стејдинг метода. (274)

Детекцијата на жлезда стражар може да се изведе со метиленско сино (vital blue dye), користење на радиоизотоп Tc поврзан со колоид или со комбинација на двете техники. Користењето на двете методи во детекција на првата дренажна жлезда има успешност од 98 % (74-99 %) и појава на лажно негативни резултати помалку од 5 % (0-19 %). (78, 83, 84, 85, 91, 113, 120, 124, 138, 139, 140, 141, 143, 157, 161, 162, 170, 173, 200, 208, 210, 219, 284, 285)

Кај нас на пациентките им беше давано во 8 часот на денот на операцијата mTc^{99} -SENTI-SCINT (MEDI-RADIOPHARMA LTD. Hungary; human serum albumin nano sized colloid; 100-600 nm), во доза од 4 mCi (150 MBq) поделена во 4 поединечни дози (секоја доза по 1mCi / 37 MBq соодветно), дадени на 4 точки периареоларно супкутано. Потоа следуваше изведување на статички скенови со двоглава SPECT гама-камера од типот Mediso DHV Nucline Spirit, на 2 и 4 часа по апликацијата. По тој период, доколку имаше приказ на жлезда стражар, се вршеше нејзино маркирање. Потоа пациентките беа носени во операциона сала. По воведувањето во анестезија се аплицираше по 20 мл 0,05 % раствор на метиленско сино внатрешно во медијалната точка на ареолата, по што дојката механички се масираше. Интервенцијата започнуваше по 10 минути. Локализирањето на жлезда стражар интраоперативно се изведуваше со користење на рачна гама детекторска сонда „EUROPROBE SYSTEM SE 0459“.



Слика 17. Приказ на жлездата стражар на статичка гама-камера



Слика 18. Интраоперативен приказ на жлездата стражар со рачна гама детекторска сонда



Слика 19. Извадена жлезда стражар која е обоена, а воедно и иоизивна (иоила) на рачна гама детекторска сонда

Во нашата студија жлездата стражар беше прикажана и детектирана во сите 80 случаи (основен услов пациентот да влезе во студијата беше да имаме приказ на жлездата стражар на статичка гама-камера). Од студијата беа исклучени пациенти кај кои немаше приказ на статичка гама-камера, најчесто како резултат на претходна хируршка интервенција на дојката (поради нарушената лимфна дренажа).

Во литературата се поставува прашањето каде, кога и како да се даде радиоизотопот и бојата. Некои автори користат дводневен протокол со давање на радиоизотопот претходната вечер пред операцијата, некои користат давање на радиоколоидот и бојата перитуморски, некои користат интрадермална инјекција, некои супдермална, некои длабоко во ткивото. Различни се количините и концентрацијата на боја која се користи, како и локацијата на апликацијата.

Со техниката која ја користиме, треба да се каже дека за успешен приказ на жлезда стражар потребно е да има усогласен тим, тим кој ја поминал кривата на учење (да се направат најмалку 20 детекции) и почитување на протокол на работа кој е усвоен. Имено, радиоколоидот се дава 4-5 часа пред операција, во доза од 4mCi поделено во 4 дози, кои се даваат во 4 точки околу мамилата супкутано. Се прават статични скенови на 2 часа, а по приказот на жлездата стражар се прави нејзино маркирање. За маркирање користиме и метиленско сино, во доза од 20 мл 0,05 % раствор во една точка (долномедијален квадрант на мамилата, во длабина во сите правци, 10 минути пред операцијата, откако пациентката е воведена во општа анестезија. По давање на бојата интензивно се масира дојката. На овој начин кај сите пациенти, 80 (100 %), кај кои беше прикажана жлезда стражар на статичен скен, се детектира жлездата стражар интраоперативно со рачна гама детекторска сонда, од кои кај 76 (95 %) таа беше и сино обоена. Факт е дека некогаш, и покрај приказ на 1 жлезда стражар на статичка гама-камера, интраоперативно се детектираат 2, 3 или повеќе топли жлезди со радиоизотоп, кои беа отстранувани и хистолошки иследувани. Со ваква примена на техниката, детектирано е дека кај 56 случаи (70 %) не се детектирани малигни клетки во извадените жлезди и кај тие пациенти не е направена аксиларна лимфаденектомија (биле поштедени од непотребна лимфаденектомија). Ahmed во метаанализа на над 8.000 случаи со детекција на жлезда стражар укажува дека стапката на идентификација на жлезда стражар изнесува 96 %, со стапка на лажно негативни резултати од 7,3 %. Ваквите резултати укажуваат на сигурноста на оваа метода и се препорака за нејзина рутинска примена во секојдневната пракса. Воедно се испитуваат нови

техники на детекција на жлездата стражар, како примена на флуоресцентна индоцианин зелена (ICG) како контрастно средство, употреба на микронеурчиња со комбинација на ултразвучна детекција (CEUS) или користење на супермагнетичен железен оксид нанопартикли како контраст (SPIO). Но овие нови техники сè уште не се покажале како супериорни над досегашната техника со метиленско сино и радиоколоид. (1)

Посебно значаен момент е воведувањето на детекција на жлезда стражар во масовна употреба кај пациенти со ран малигном на дојка, и неизведување на аксиларна лимфаденектомија доколку жлездата стражар е негативна. Токму затоа van Wely извршил испитување на појавата на локален рецидив кај пациенти со незафатена жлезда стражар со малигна болест и кај кои не се направила лимфаденектомија. Заклучокот на неговата студија на 929 пациенти, со средно следење од 77 месеци, е дека локален рецидив се појавил кај 1,6 %. За рецидивот се обвинува младата возраст на пациентите и некористењето на локална зрачна терапија во постоперативниот третман. (252)

Ghosh укажува на значајноста на детекцијата на жлезда стражар како реална техника за детекција на обележани жлезди со радиоколоид, интраоперативно. (80)

Во литературата најчесто како боја се користи isosulfan vital blue dye, која се продава комерцијално. Во нашата студија користевме метиленско сино. Fatahi направил студија во која споредува давање на isosulfan vital blue споредено со метиленско сино. Утврдено е дека метиленското сино е исто така ефективно во детекција на жлездата стражар, а дава помалку локални и системски реакции (анафилакса, локална инфламација, масна некроза на кожата и др.). Воедно, тоа е многу поевтино. Приказот на жлезда стражар кај метиленско сино е 77,5 %, а кај исофсулфан vital blue dye е 80,1 %. (63, 83)

Заклучок од дискусијата на овој дел е дека кај пациенти со ран малигном на дојка со клинички негативна аксила треба да се планира изведување на методата детекција и биопсија на жлезда стражар (SLND), да се изведува од искусна екипа, која претходно има извршено барем 20 процедури и задолжително да се користат двете методи на детекција на жлезда стражар: со боја (метиленско сино или vital blue dye) и радиоколоид трасер, со користење на рачна гама детекторска сонда. Притоа строго да се придржуваме до дефинираните протоколи за работа. Само на овој начин успешноста на детекција на жлезда стражар ќе биде над 98 %. (120, 124, 138, 141, 154, 157, 160, 162, 165, 170, 208, 210, 218, 219, 228, 261, 263, 264, 265, 284)

VI.2. Метиленско сино

За детекција на жлездата стражар може да се користи боја или радиотрасер. Најевтино и најдостапно е користењето на боја. За разлика од тоа, користењето на радиотрасер е поврзано со употреба на колоид обележан со радиоактивна материја, со потреба од постоење на статична

гама-камера, како и мобилна гама детекторска сонда, која се користи во операциона сала.

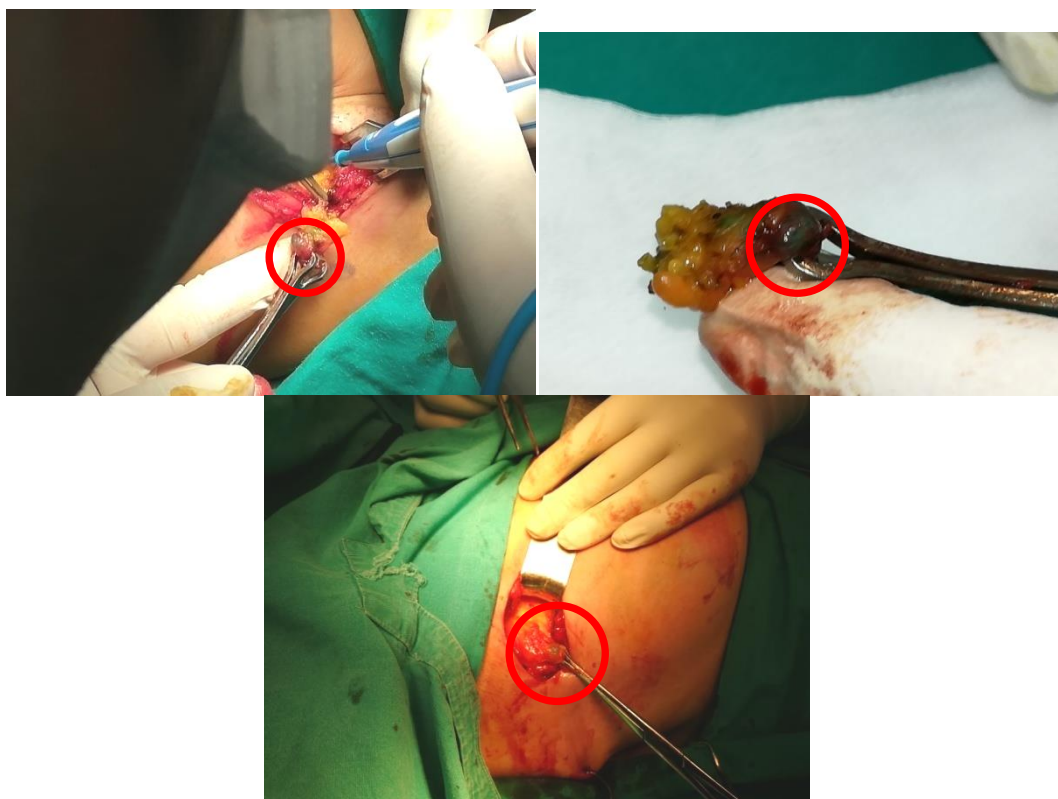
Како боја се користи Patent blue V (disulfan blue dye) или Patent blue violet (isosulfan blue dye). Ние користевме метиленско сино (methylene blue dye), што е исто така опишано во литературата. Scherer K., Bircher A. и Tsopelas C. ја анализирале структурата на боите кои се користат и утврдиле дека сите влегуваат во група на триарилметан бои. (214, 239)

Patent blue V и isosulfan blue dye имаат во својата структура сулфонантна група (SO_3H) која е значајна за врзување со протеини. Врзувањето со протеинот е посебно значајно за понатамошна дисперзија на бојата. Имено, бојата врзана со протеин навлегува во лимфните патишта и се шири по нив. На тој начин се бојат лимфните садови кои потоа навлегуваат во првата дренажна жлезда. Со оглед на фактот дека лимфните јазли претставуваат филтри преку кои се дренира лимфата, врз тој механички принцип се добива зголемена концентрација на протеин со боја – сина жлезда. Ова е најлесниот начин за визуализација на жлездата стражар – сина жлезда. Несаканите ефекти на овие две бои се можност од добивање на алергиски реакции, масна некроза и некроза на кожата. Врзувањето за протеин ја насочува бојата да се влева во лимфните патишта и да се задржува во дренажниот лимфен јазол.

Наспроти ова, метиленското сино не се врзува со протеин, па ширењето е со дифузија, и дел од бојата влегува во крвните садови во циркулацијата. Сепак, и оваа боја се користи за детекција на жлезда стражар, како во литературата така и кај нас. (63) Се користи заедно со радиоколоид кој го детектираме со гама детекторска сонда. Обоените патишта и лимфен јазол можат полесно да се визуализираат. Партиклите се мали и брзо се движат, па неопходно е непосредно пред операцијата (10 минути пред резот), најчесто по интубација на пациентот, да се вбрига разреденото метиленско сино, длабоко во ткивото во медијалниот долен дел на брадавката. Се инјектира длабоко за да се избегне масна некроза на кожата и површни некрози на кожата. Интензивно се масира дојката и по 10 минути се прави рез во аксиларната јама. Притоа се бараат обоени лимфни патишта и, понатаму, обоена жлезда стражар.

Во литературата многу автори (Kokreidere, Asouoglu, Fatahi, Simson, Zakaria, Blesing, White) ја анализирале примената само на боја во детекцијата на жлездата стражар и утврдиле дека точноста се движи од 77,5 до 99,7 %, со висока специфичност и сензитивност, а различна е во зависност од тоа кој тип на боја се користел и како се аплицирала. (19, 63) Во литературата Fattahi укажува дека и со метиленско сино се постигнуваат добри резултати во приказ на жлезда стражар, со многу помали системски компликации. (63) Како непогодност се опишува брзото движење во лимфните садови и уште повеќе поради малата големина на честичките може првата бариера да ја прескокнат и да прикажат сини жлези од следното ниво. Во нашата студија имавме убав приказ на жлезда стражар (обоена жлезда), особено бидејќи беа детектирани и со сонда, зашто имаа депозит од радиоколоид. Мошне значајно беше што пласманот на бојата беше 10 минути пред интервенцијата, потоа интензивно се масираше дојката и се правеше рез во пазувната јама. Немаше ниедно несакано дејство на бојата, нити локално нити системско. Во поглед на приказот со боја, жлездата стражар се прикажа кај 76

пациенти (95 %), а кај 4 (5 %) не се обоеи ни една жлезда, па беше детектирана со примена на радиоколоид. Поради ова, неопходно е да се користат двете методи во детекција на жлездата стражар. (63)



Слика 20. Приказ на жлездата стражар со метиленско сино

VI.3. Радиоколоид

Детекцијата на жлездата стражар со радиоколоид е стандардизирана метода при која основниот принцип е колоид со одредена големина на честички да биде маркиран со радиоизотоп и да се аплицира периареоларно, по што се следи неговото движење на статичка гама-камера, а подоцна и на рачна гама детекторска сонда. Притоа се визуализираат дренажните лимфни патишта и на крајот, првата дренажна лимфна жлезда – жлездата стражар. Методата кај нас е стандардизирана од д-р Сениша Стојановски на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина и е објавена во неговата докторска дисертација. (224)

Истражувањето се изведуваше секој петок. Пациентот во 8 часот беше на Институтот за патофизиологија, каде му беше давано mTc^{99} -SENTI-SCINT (MEDI-RADIOPHARMA LTD. Hungary; human serum albumin nano sized colloid; 100-600 nm) во доза од 4 mCi (150 MBq) поделена во 4 поединечни дози (секоја доза по 1mCi / 37 MBq соодветно). По 2 и 4 часа од апликацијата се вршеа снимања на статичка гама-камера. Доколку се верифицираше жлезда стражар, таа се маркираше на кожата. Следуваше транспорт во операциона сала, каде што се почнуваше со општа ендотрахеална анестезија. Следуваше апликација на 20 мл разредено

метиленско сино (5 %), во долномедијалниот раб на мамилата, по што доаѓаше масажа на дојката од 10 минути. Следувааше пристап во пазувната јама со рез од 1-2 цм, над обележаното место, водени со рачна гама детекторска сонда, и остранување на 1, 2 или повеќе жлезди стражар, кои веднаш се иследуваа на смрзнати пресеци. Додека траеше хистопатолошкото иследување, се изведуваше операцијата на дојката. Доколку резултатот од жлездите беше негативен, се завршуваше со интервенцијата, а доколку беше позитивен, се изведуваше лимфаденектомија. Пациентите беа хоспитализирани најчесто 3 дена.



Слика 21. Дейекција на жлезда стражар со радиокоolid

Примената на рачната гама детекторска сонда е посебно практично бидејќи таа интраоперативно нè води во наоѓање на вистинската жлезда стражар. Во таа смисла се и резултатите на Ghosh. (80)

Основен услов пациентката да влезе во студијата беше да има приказ на жлезда стражар на статичка гама-камера. Кај сите пациенти кај кои беа исполнети другите критериуми (ран стадиум на болеста, клинички негативна аксиларна јама, немање на претходна операција на дојка, немање на зрачна терапија), имаше приказ на жлезда стражар. Додека траеше студијата се направи обид за детекција на жлезда стражар кај две пациентки, кои претходно имале туморектомија, и кај една пациентка со напредната болест, но кај сите три немаше приказ на жлезда стражар и затоа не влегоа во студијата. Објаснувањето зошто нема приказ на жлезда стражар кај претходно оперирани пациенти е логично – со хируршката интервенција, особено доколку е во горнолатералните квадранти, се пресекуваат и лимфните патишта за дренажа. Кај пациентката со напредната болест нема приказ поради тоа што метастатските малигни клетки влегуваат во лимфните садови и ги затнуваат, па уште повеќе ги опструираат лимфните јазли со метастатски депозит и затоа тие не се прикажуваат. Во согласност со ова, доколку се придржуваме кон препораките за примена на оваа метода, секогаш сме имале добар приказ на жлезда стражар.

Во поглед на приказот на жлезда стражар, кај сите случаи има приказ во пазувната јама (една, две или повеќе), во еден случај дополнително е прикажана жлезда стражар и во базенот на артерија мамарија интерна, а кај една пациентка е прикажано движење на радиотрасерот кон црниот дроб.

Посебно значајно е да се нотира постоење на приказ на жлезда стражар надвор од базенот на пазувната јама, особено доколку е во регионот на артерија мамарија, што е важно за понатамошен онколошки третман. (58, 62, 102, 121)

Во литературата се опишуваат различна големина на колоидни честички, различна количина на радиотрасер, различно место на апликација (перитуморално, периареоларно), различна длабина на апликацијата, еднокдневен и двокдневен протокол и др. (42, 122, 228) Успешноста на приказ на жлезда стражар се движи од 92 до 99 %. (2, 42, 228)

Дополку повеќе, Cordero и Kawase препорачуваат и изведување на лимфосцинтиграфија кај сите пациенти, како би се зголемила точноста во приказот на жлезда стражар, иако процедурата го продолжува времетраењето на операцијата. (42, 121)

Kern ја иследува сензитивноста и специфичноста на детекцијата на жлезда стражар доколку радиокоolid и боја се дава периареоларно. Идентификационата стапка е 98,4 %, со лажно негативна стапка од 0 %, со предикциона вредност од 100 %. (122)

Во нашата студија строго се држеме до протоколот кој беше стандардизиран и претходно опишан. Имавме 100 % приказ на жлезда стражар кај пациентите селектирани во согласност со критериумите за влез во студијата. Во литературата голем број автори испитувале дали трасерската активност на радиокоolidот во жлездата стражар може да ја претскаже позитивноста на жлезда стражар, при што резултатите се контроверзни. Thangarajah во својата студија утврдува дека не постои асоцираност меѓу трасерската активност на жлездата стражар и позитивноста на жлездата. (234)

VI.4. Други методи за одредување на аксиларниот статус

Голем број автори за претскажување на аксиларниот статус ги користат стандардните методи на испитување: клинички преглед, мамографија, ултрасонографија на аксиларната јама, како и нови дијагностички методи, како што се биопсија водена под ултразвук, компјутерска томографија на аксиларната јама, NMRI, PET КТ, SPEКТ КТ. Во голем број случаи овие иследувања покажуваат мала сензитивност, односно докажуваат само морфолошко зголемување на самите жлезди. (1, 26, 108, 190, 226) Употребата на овие методи овозможува да се намали бројот на лажно негативни резултати, како и да ни го олесни одредувањето на точната локација на жлездата стражар. (109)

Noguchi испитувал дали со примена на лимфосцинтиграфија може да се предвиди позитивитет на жлездата стражар. И покрај тоа што во голем број на случаи може да се претскаже позитивитет на жлездата стражар, се

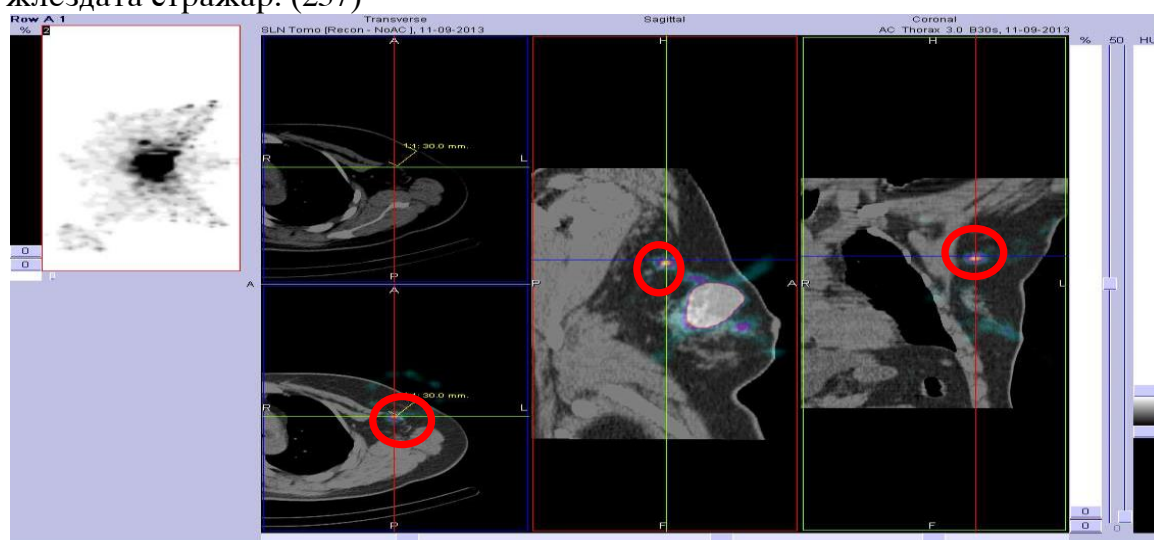
детектира помал број на импулси кај позитивните жлезди, а кај негативните се детектираат поголем број на импулси. Но сепак, детекцијата и биопсијата на жлездата стражар е единствената сигурна метода. (181)

Самата детекција на првата дренажна жлезда по претходно радиоизотопско маркирање и нејзина хируршка екстирпација и патолошка обработка претставува високосензитивна метода за одредување на статусот на аксиларната јама. Уште повеќе примената на имунохистохемиски анализи со цитокератин на жлездата стражар, како и примената на OSNA (анализа на амплификација на RNA копии на CA-19) се високосензитивни методи кои, надополнети со патолошката анализа, можат со сигурност да го одредат присуството на микрометастази и малигни клетки во првата дренажна жлезда. (85, 92,115, 160, 229)

Досега стандардно детекцијата на жлездата стражар се изведуваше и се изведува со примена на радиоколоид и метиленско сино. Ahmed врши испитување на примената на индоцијан зелена флуоресцентна боја, контрасна ултрасонографија со микромеурчиња и супермагнетен железен оксид нанопартикли во детекција на жлезда стражар. Иако биле применети кај 8.000 пациенти, во заклучокот се истакнува дека овие методи не може да се користат во рутинска пракса за идентификација на жлезда стражар. (1)

VI.5. SPECT (single photon emission computed tomography)

Во текот на последните години, наместо класична статична гама-камера, сè почесто во детекцијата на жлезда стражар се користи SPECT камера, која претставува комбинација на гама-камера со компјутерска томографија. SPECT испитувањето ја подобрува анатомската идентификација на жлездата стражар, но не и зголемувањето на процентот на детекција, а уште помалку може да ја одреди состојбата на жлездата стражар. (237)



Слика 22. SPECT на жлезда сѝражар

VI.6. OSNA (one-step nucleic acid amplification)

Во речиси сите студии во поново време детекцијата и биопсијата на жлезда стражар се смета како стандардна процедура во услови на ран стадиум на карцином на дојка (клинички негативна аксила). Со стандардизирање на процедурата (радиоколоид и метиленско сино) точноста на детекција на жлезда стражар се движи од 95 до 100 %. Основен проблем со кој се соочуваме во секојдневната пракса претставува хистолошката верификација на постоење на метастатски депозит во жлездата стражар, обработена со техниката на смрзнување (frozen section), а обоена со Н&Е. Проблемот особено се потенцира доколку постојат микрометастази, односно изолирани малигни клетки во жлездата стражар. Секако, читањето од искусен патолог, особено од областа на дојка, надминува дел од овие проблеми. Сепак, во литературата се реферира намалена сензитивност во детекција на микрометастазите наспроти макрометастазите (84 %), со специфичност 72 % vs 100 % (210). За да се надмине овој проблем, почнати се голем број испитувања на многу методи кои ќе овозможат поголема сензитивност на откривање на микрометастазите и изолираните малигни клетки во жлездата стражар. Една од тие методи е OSNA (one-step nucleic acid amplification). При оваа метода се одредува бројот на r-RNK копии од СК 19. Методата се изведува за 35-40 мин. на дел од жлездата стражар, при што ткивото на жлездата се хомогенизира, а потоа се одредува амплификација на цитокератин 19 користејќи метода на реверзна транскрипциона амплификација, по што се чита со ген-амплификационен детектор. Притоа, во зависност од добиените вредности, се врши интерпретација на резултатите. Доколку вредноста е од 0-100 копии во микролитар, тестот се смета за негативен (нема метастази). Доколку вредноста е од 100-250 копии во микролитар, се смета дека постојат изолирани малигни клетки. Доколку вредноста е помеѓу 250-5.000 копии, тестот се смета за позитивен, односно постојат микрометастази, а над 5.000 копии тестот е позитивен со постоење на макрометастази. Токму поради тоа голем број студии го користат во секојдневната клиничка пракса при детекција на жлезда стражар. (92, 115, 154, 183, 222, 229). Gullen- Paredes во својата студија за OSNA укажува на значењето на OSNA како метода која го намалува бројот на денови на лежење, времетраење на хируршката интервенција и заштеда на материјални средства по пациент. (92)

Користејќи ја OSNA технологијата, Ogura воведува NCS score кој може со голема веројатност да претскаже позитивитет на нежлезда стражар. Употребувајќи го овој скор, може да се одредат случаите кај кои овој скор е низок и може да се избегне аксиларна лимфаденектомија (183).

VI.7. Крива на учење

Изведувањето на детекција, биопсија и анализа на жлездата стражар е сложена постапка во која учествуваа лекари од повеќе различни профили: специјалист по нуклеарна медицина, специјалист хирург,

специјалист патолог и специјалист анестезиолог. Пред да се отпочне со работа неопходно беше да се направи протокол, во кој ќе се одредат задачите и активностите на секој член во тимот. Потоа следувахе период во кој беше изведена пилот-студија која опфати 20 пациенти, во која се тестираа и коригираа сите постапки од протоколот. Тој период беше означен како крива на учење, а по него следувахе клиничката студија. По пилот-студијата точно се дефинираа постапките кои го опфаќаа целиот процес:

- апликација на радиоколоидниот раствор
- правење статички скенови
- маркирање на жлезда стражар
- апликација на метиленско сино
- екстирпација на првата дренажна жлезда
- патохистолошка анализа
- завршување на оперативниот третман.

Во рамки на пилот-студијата беа согледани слабостите кај одредена група на пациенти, пред сè пациенти кај кои беше претходно изведена туморектомија (екстирпација само на примарното жариште, без лимфна дисекција), поради фактот дека кај овие пациенти беа нарушени лимфните патишта и самиот проток на радиоколоден раствор беше отежнат и нарушен. Во подоцнежниот период овој профил на пациенти не беа вклучени во студијата. По стандардизација на секоја точка од протоколот, се почна со клиничката студија и резултатите од неа се прикажани во овој труд. Во литературата посебно внимание се посветува на кривата на учење, при што се смета дека секој учесник во овој процес мора да има претходно искуство од минимум 20 процедури, како би можело добиените резултати да се сметаат за релевантни. (34, 165) Со почитување на кривата на учење се овозможува висок процент на точност на детекција на жлезда стражар и низок процент на лажно негативна жлезда.

VI.8. Фактори кои влијаат врз позитивитетот на првата дренажна жлезда

Во литературата многу автори користеле множество фактори за да ја претскажат позитивноста на аксиларната јама, позитивитетот на првата дренажна жлезда, позитивитетот на другите нежлезди стражар доколку жлездата стражар е позитивна. Факторите може да се поделат во неколку категории:

- епидемиолошки фактори: возраст, раса, локализација на туморот, страна (која дојка е зафатена);
- клинички фактори: палпабилност на туморот, палпабилност на аксиларната јама, локација на лимфните жлезди;
- патолошки фактори: хистологија на туморот, диференцираност на клетките, неоваскуларизација на туморот, васкуларна и лимфоваскуларна инвазија (LVI), изразена интрадуктална компонента, присуство на рецептори на малигните клетки (естрогенски, прогестеронски и HER-2 neu), присуство на p53, присуство на фактор на пролиферација Ki-67.

Познавањето на овие параметри овозможува во следната фаза да се одреди суптипот на карциномот на дојката;

– биохемиски фактори: СЕА, СА 15-3;

– генетски фактори: BRCA 1, BRCA 2, VEGF-C, MIBI, CCR 7, CXR 4. (6, 24, 28, 31, 33, 38, 42, 46, 47,52, 68, 72, 73, 76, 85, 86, 92, 94, 95, 111, 114, 125, 144, 166, 174, 177, 191, 192, 194, 195, 198, 201, 212, 226, 230, 232, 238, 242, 247, 248, 269, 275, 281, 282)

Некои од испитувањата може да се изведат на материјал добиен пред хируршката интервенција (добиен со core биопсија), што е многу значајно за понатамошно планирање на дијагностичките и тераписките постапки. (281)

Wasuhiti 2011 анализираше кои фактори влијаат врз позитивитетот на аксиларната јама, па утврдил дека како значајни фактори се јавуваат: помлада возраст, голем тумор, присуство на лимфоваскуларна инвазија, мал дензитет на мамографија и суспектност на мамографија. (269)

Посебно значајна е студијата на Sapadet, кој во 2009 г. испитувал кои фактори влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар, кој на серија од 1.416 пациенти со T1 детектирал дека за позитивитет на жлездата стражар се издвојуваат следниве фактори: големина на тумор, локација на тумор, хистолошки тип и лимфоваскуларна инвазија. (31) Во поголем број трудови големината на туморот е еден од најзначајните фактори кои влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар и појавата на метастази во аксиларните лимфни жлезди. Меѓутоа во праксата при големи малигноми на дојка секогаш не постојат зафатени лимфни жлезди во аксиларната јама. (283) Min Yi испитувал кои карактеристики треба да ги имаат малигномите (дуктален *in situ* и микроинвазивен) за првата дренажна жлезда да биде позитивна. Утврдил дека кај *in situ* малигноми поголеми од 5 цм потребно е да се направи биопсија на жлездата стражар, како и кај помали тумори, доколку се детектира инвазивна компонента. Patani 2007 направил анализа на 290 трудови кои испитувале фактори што влијаат врз позитивитетот на аксиларната јама, при што заклучокот бил дека ни еден фактор сам по себе не може со висока сензитивност и специфичност да го предвиди аксиларниот статус. Затоа укажува на важноста од изведување на детекција на жлездата стражар како минимално инвазивна метода која со голема сензитивност може да го детерминира аксиларниот статус. (190) Perez испитувал како вредностите на серумскиот VEGF-C влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар, при што утврдил дека не постои корелација. (191) Ashwin во својата студија испитувал кои фактори влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар кај пациенти со ран карцином на дојка и утврдил дека значајни фактори се големината на туморот, присуството на лимфоваскуларна инвазија и периневрална инвазија. Во оваа студија се утврдило дека хистолошкиот тип, диференцираноста на туморот, присуството на естрогенски и прогестеронски рецептори, присуството на херцептински рецептори не влијае врз позитивитетот на жлездата стражар. Во нашата студија како значајни фактори се издвојуваат присуството на прогестеронски рецептори и високите вредности на Ki-67. (135)

Susini иследуваат кои фактори може да претскажат високоризична група на позитивни аксиларни лимфни жлезди и, наспроти тоа, група со

низок ризик. (226) **Лимфоваскуларната инвазија** се истакнува како значаен предиктор на позитивитетот на жлездата стражар и во студијата на Parekh, каде покрај лимфоваскуларната инвазија биле испитувани и Ki-67, EGFR, однос лимфоцити, HER-2 и присуство на прогестеронски и естрогенски рецептори на туморската клетка, и се покажало дека тие не влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар. (188) Повеќе иследување кои фактори се значајни за позитивитетот на аксиларните лимфни жлезди, Yoshihara ги издвојува големината на туморот и лимфоваскуларната инвазија. (282) Спротивно на ова, Јао испитувајќи кои фактори влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар, докажал дека меѓу другите фактори (големина на тумор, локација на тумор, хистопатолошки карактеристики, состојба на естрогенски и прогестеронски рецептори), Ki-67 посебно се истакнува како фактор кој влијае врз позитивитетот на жлездата стражар. (114) Тргувајќи од фактот дека лимфоваскуларната инвазија е значаен предиктор на позитивитет на жлездата стражар, односно позитивитет на лимфните жлезди во аксиларната јама, Ugras правел испитувања кои фактори влијаат врз појавата на лимфоваскуларна инвазија. Од студијата спроведена на 11.596 малигноми, тој утврдил дека големината на туморот, диференцираноста на туморот, возраста, присуството на естрогенски и прогестеронски рецептори, како и статусот на HER-2 се асоцирани со појава на лимфоваскуларна инвазија. (242) Gajdos испитувал кои фактори се значајни за позитивитет на лимфните јазли при T1 тумор и утврдил дека лимфоваскуларната инвазија, големината на туморот и возраста се посебно значајни фактори за позитивитет на аксилата. (73) Postaci 2013 иследувал фактори кои влијаат врз позитивитетот на аксиларните лимфни јазли и аксиларните нежлезди стражар. Во неговата студија како значајни фактори се истакнуваат големината на туморот, хистолошката градба на туморот и лимфоваскуларната инвазија. (195) Perez го испитувал значењето на вредностите на VEGF- C врз појавата на позитивитет на жлездата стражар, при што утврдил дека нема влијание, иако зголемените вредности укажуваат на поагресивен тумор. (191)

Присуството на **естрогенски рецептори** на површината на малигната клетка се покажале како посебно значајни предиктори на прогнозата на малигномот на дојката. Од денешен аспект е познато како естрогенот, кој е главен сексуален хормон кај жената, влијае врз растот и развојот на малигните тумори. Имено, естрогенот се поврзува со естрогенските рецептори кои се наоѓаат на површината на малигните клетки. Овие малигноми се викаат естрогенски позитивни. Токму врската меѓу естрогенот и естрогенскиот рецептор активира низа процеси во малигната клетка и фаворизира раст и брза делба на малигните клетки. Тоа е доказ дека естрогенот го фаворизира растот на малигните клетки. Соодветно давање на лекови кои ги блокираат естрогенските рецептори или лекови кои ја блокираат синтезата на естроген, ќе влијае врз стопирање на растот на туморот. Оттука произлегува дека точно се знае какво е значењето на присуството на естрогенските рецептори на површината на туморската клетка и што значи тоа за растењето, развојот и ширењето на малигномот во организмот. Но и покрај тоа, малку се знае за тоа дали присуството на естрогени влијае врз појава на метастази во

жлездата стражар, односно метастази во пазувните лимфни јазли. Во поголем број студии испитувано е ова влијание, но резултатите се контроверзни и спротивни; кај едни е докажано дека постои силно влијание на ширење на болеста кон пазувните лимфни јазли, особено во склоп на суптиповите на малигном на дојка, па сè до немање на никакво влијание. Во нашата студија, ниту во униваријантната ниту во мултиваријантната анализа, не се докажа влијание на ширење на болеста како во жлездата стражар така и во другите нежлезди стражар. (114, 132)

Слична е состојбата и со присуството на **HER-2 рецептор** на површината на туморската клетка. Имено, HER-2 е мембранска тирозин киназа, а се должи на оверекспресија на онкоген HER-2 neu, која се детектира кај 20-30 % од пациентите со малигном на дојка. Кога овој рецептор е активиран, имаме агресивен тип на тумор со изразена пролиферативна активност на малигните клетки, со продукција на антиапоптоичен сигнал, па соодветно е промотор на настанок и брз раст на малигниот тумор на дојката. Имено постоењето на овој рецептор активира многубројни интрацелуларни дејства кои условуваат неконтролирана делба и раст на туморот, кој е без контрола. Давањето на целен лек – моноклонално антители – Trastuzimab (Херцептин), ќе се поврзе со соодветниот рецептор на површината на малигната клетка, и соодветно ќе го блокира рецепторот, соодветно ќе го блокира неконтролираниот раст на туморската клетка, давајќи можност на другата терапија (хемиотерапијата) да дејствува на уништување на малигните клетки. (96) Tvedskov во својата студија анализираше дали и како влијаат вредностите на TIMP-1, Ki-67 и HER-2 врз позитивитетот на нежлездите стражар (NSLND) во аксиларната јама при позитивитет на првата дренажна жлезда (жлездата стражар) со микрометастази. Се утврдило дека нема значајна разлика во вредностите на TIMP-1, Ki-67 за пациенти со или без микрометастази во првата дренажна жлезда. Од друга страна, 6 од 7 пациенти со HER-2 позитивитет немаат зафаќање на нежлезди стражар, но не е статистички сигнификатно значењето. (241)

Ngo испитувал како HER-2 статусот и статусот на естрогенски и прогестеронски рецептори влијаат изразено преку нормограм. Преку анализа на 755 случаи утврдил дека врз позитивитетот на жлездата стражар влијаат возраста, големината на туморот, лимфоваскуларната инвазија и соодносот меѓу статусот на естрогенски и прогестеронски рецептори, со што може да се детерминира веројатноста на позитивитет на жлездата стражар. Од студијата е утврдено дека естрогенски позитивни малигноми имаат најголем ризик од метастатска зафатеност на аксиларните лимфни жлезди. Спротивно на ова тврдење, естрогенските и HER-2 негативните тумори имаат мал процент на зафатеност на аксиларните лимфни јазли, а висок процент на далечни метастази. Во студијата, исто така, се утврдува дека асоцијацијата меѓу HER-2 и позитивноста на жлездата стражар е статистички значајна, додека нема сигнификантна значајност меѓу позитивноста на естрогенски рецептори и позитивноста на првата дренажна жлезда. Овие резултати се спротивни на резултатите на нашата студија, во која утврдивме дека за позитивитетот на жлездата стражар значајни се присуството на прогестеронски рецептори и зголемени вредности на Ki-67. Иследувањето на сите овие

фактори има апликативно значење при изготвување на нормограми кои би помогнале во полесно носење на одлуката за примена на самата метода. (177)

Посебно е значајно присуството на високи вредности на **Ki-67**, кој е маркер за биолошката активност на туморот. Имено, вредноста на Ki-67 е во корелација со S фазата на клетките и со митотичката активност на клетките. Нормалната пролиферативна активност на клетките на дојката е до 3 % (3 % од клетките се во фаза на делба). Поголеми вредности на Ki-67 од 20 % укажуваат на агресивен тумор, со можност за брза делба и брзо ширење во телото, лоша прогноза и кратко преживување. Тоа е причина за туморите со високи вредности на Ki-67 да се третираат со хемиотерапија, независно од големината на туморот. (249) Испитувајќи ја важноста на Ki-67, Ozemir утврдил дека неговите вредности се значајни за позитивитет на жлездата стражар (186). Посебно значајна е студијата на Dabritz, кој испитувал како вредностите на Ki-67 влијаат врз појава на метастази во аксиларната јама. Оваа студија е значајна бидејќи еден од факторите кои го иследуваме во нашата студија е токму Ki-67, фактор кој укажува на агресивноста на туморот преку детерминирање на процент на клетки кои се во фаза на делба. Оваа студија укажува дека поголемите вредности на Ki-67 почесто даваат метастази во аксиларната јама, но кај најголем процент на пациенти со позитивна аксиларна јама вредноста на Ki-67 е помеѓу 26 и 50 %, а со зголемување на вредностите позитивитетот во аксилата опаѓа. Па заклучокот би бил дека само вредноста на Ki-67 не е доволна за претскажување на аксиларниот статус. (50, 216) Наспроти ова, Thangarajah, кој испитувал корелации на позитивитет на жлездата стражар и Ki-67, утврдил дека воопшто нема влијание. Покрај тоа, утврдил дека и интраоперативната активност на трасерот во жлездата стражар не влијае врз позитивитетот на жлездата стражар. (234) Слична е студијата на Yerushalimi, кој укажува на значењето на Ki-67 како прогностички и предиктивен фактор, фактор кој укажува на агресивноста на туморот, потребата од третман со хемиотерапевтици, но во однос на предиктивност на позитивитетот на жлездата стражар нема влијание. Уште почудно е бидејќи ниски вредности на Ki-67 се најдени кај мали тумори, добро диференцирани тумори, суптипови со подобра прогноза. Tvedskov укажува дека во неговата студија Ki-67 и TIMP-1 не влијаат врз позитивитетот на аксиларните жлезди (нежлездата стражар). (241)

Tawfik и Jing во своите студии испитувале кои фактори влијаат врз позитивитетот на аксиларните лимфни јазли и утврдиле дека значајни фактори претставуваат возраста, големината на туморот, диференцираноста на туморот, присуството на естрогенски и прогестеронски рецептори, присуството на прекумерна активност на p53, како и статусот на HER-2. Авторите ја испитувале вредноста на Ki-67, како во туморот така и во метастазите на лимфните јазли, и утврдиле позитивна корелација меѓу зголемување на вредностите и прогнозата од исходот на болеста. (116, 233)

VI.9. Лимфоваскуларна инвазија

Според теоријата за настанок и развој на малигномот на дојка, се смета дека малигномот на дојка настанува со анаплазија на една нормална клетка од ткивото на дојката. За да стане туморот палпаторно детектабилен (1 цм) потребно е таа една анапластична клетка да претрпи 30 удвојувања, односно 6-10 години. За жал, малигните тумори по 5-6 делби стекнуваат својство за далечно ширење, односно метастазирање преку лимфните патишта и крвните садови. Денес е можно со добра патохистолошка анализа под микроскоп да се детектира присуство на малигни клетки во лимфните садови (перитуморски). Оваа состојба претставува лимфоваскуларна инвазија. Присуството на лимфоваскуларната инвазија укажува на една поголема агресивност на туморот. Кај овие пациенти многу почесто се детектирани метастатски депозити, како во жлездата стражар така и кај останатите лимфни јазли. Навлегувањето на малигни клетки во лимфните садови практично е првиот чекор за метастатско ширење преку лимфните патишта. Првата следна станица на ширење е првата дренажна жлезда во пазувната јама, односно останатите лимфни жлезди во пазувната јама. По ова станува јасно зошто позитивната лимфоваскуларна инвазија е значаен предиктивен фактор за позитивитет на жлездата стражар, а и на аксиларната јама во целост. Слични се резултатите и во нашата студија. Според корелациониот матрикс, присуството на лимфоваскуларна инвазија е во корелација со позитивитетот на аксилата, односно првата дренажна жлезда. (31, 188, 230, 238, 242, 269, 282)

Како заклучок на овој дел може да се каже дека постојат голем број студии кои испитувале кои фактори влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар и на лимфните жлезди во аксиларната јама. Различни студии утврдуваат дека различни фактори се значајни за позитивноста на жлездата стражар. Некои студии се дури и контроверзни меѓу себе. **Најчесто се истакнуваат големината на туморот, вредностите на Ki-67 и присуството на лимфоваскуларна инвазија, локацијата на туморот, хистологијата и диференцираноста на туморот.** Но одредени автори истакнуваат дека врз позитивноста на аксиларните жлезди може да влијаат и следните фактори: возраст, присуство на естрогенски, прогестеронски и HER-2 пеп на површината на клетката, суптипови на малигном на дојка, вредности на Ki-67, мултифокалност на туморот, присуство на изразита интрадукталност на туморот и други. Во само неколку студии како значајни фактори за зафатеност на аксиларната јама се реферираат следниве фактори: VEGF-C, MIB 1, SEA, SEA 15-3, CCR7, CX CR 4 и други. (6, 24, 28, 31, 33, 38, 52, 73, 76, 111, 114, 125, 177, 194, 195, 198, 212, 226, 232, 238, 242, 269, 275, 281) Во повеќето студии главно присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори и херцептински рецептори на туморската клетка не влијае врз позитивитетот на жлездата стражар, иако има и спротивни студии кои го тврдат обратното. Интересно е што различни фактори во различни студии се издвојуваат како посебно значајни фактори што ја преткажуваат зафатеноста на аксиларните лимфни јазли со метастатски депозит. На пример, во

студијата на Jiao, Pijnappel, Sawaki, Gangi, Qiu како есенцијални фактори се истакнуваат присуството на хормонски рецептори и HER-2 рецептори на туморската клетка, уште повеќе дефинирано како луминал и HER-2 тумори, каде лимфните жлезди се многу почесто зафатени со метастатски депозит. Од друга страна, кај triple negative тумори ретко има зафаќање на лимфните јазли со метастатска болест, иако овој тип на тумори даваат далечни метастази и имаат многу лоша прогноза. Од друга страна, во многу студии присуството на хормонските рецептори, како и на HER-2 рецептори на површината на туморската клетка, нема никакво влијание врз зафатеноста на аксиларните лимфни јазли со метастази. Интересно е да се процени што влијае врз тоа еден фактор во една студија да е главен фактор на влијание, а во друга студија да нема толкаво значење. (76, 114, 194, 198, 212)

Во нашата студија се издвоија постоење на прогестеронски рецептори и вредности на Ki-67 како фактори кои влијаат врз позитивноста на жлездата стражар.

Во нашата студија цел на испитување беше да се утврди влијанието на: присуство на естрогенски рецептори, присуство на прогестеронски рецептори, големина на тумор, присуство на херцептински рецептор и вредности на Ki-67 во однос на позитивитетот на првата дренажна жлезда, како и на друите аксиларни жлезди. Од студијата утврдивме дека со примена на униваријантна анализа како фактори кои влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар се извојуваат вредностите на Ki-67 и присуството на прогестеронски рецептори. Со мултиваријантната анализа како значаен фактор се издвојуваат вредностите на Ki-67. Во поглед на позитивитетот на нежлездата стражар со примена на униваријантна и мултиваријантна анализа се издвојуваат големината на туморот и вредностите на Ki-67.

Во литературата голем број автори правеле испитувања на позитивитетот на жлездата стражар и нежлездата стражар. Како значајни фактори кои се истакнуваат за позитивитет на жлездата стражар се истакнуваат големината на тумор, вредностите на Ki-67 и постоењето на лимфоваскуларна инвазија во примарниот тумор. Во поглед на естрогенски, прогестеронски и херцептински рецептори и нивното влијание врз жлездата стражар се појавуваат контроверзни резултати. Gulben, Marrazzo, Jaime Jans, Sawaki, Yoo тврдат дека овие фактори значително влијаат врз позитивитетот на жлездата стражар, а авторите како Bhatia и Howland во своите испитувања утврдиле дека овие фактори немаат никакво влијание врз позитивитетот на жлездата стражар. (9, 15, 93, 106, 111, 163, 212, 281)

VI.10. Нежлезда стражар (NSLD)

Последните години сè поактуелно е иследувањето на зафатеноста на нежлездата стражар во услови кога жлездата стражар е позитивна. Имено, се смета дека кај 40 % од пациентите кај кои жлездата стражар е позитивна, позитивна е само таа, па кај истите пациенти

лимфаденектомијата е непотребна. Од таа гледна точка направени се безброј студии кои трагале по факторите што влијаат врз позитивитетот на нежлездата стражар, а наедно направени се многу нормограми кои предвидуваат позитивитет на нежлездата стражар. (35, 36, 46, 47, 53, 56, 57, 60, 72, 77, 93, 107, 150,166, 186, 188, 209, 241, 248, 251)

Особено значајно се променија ставовите по објавување на студијата Z0011(85) на Morow и Van Zee, во која јасно истакнуваат дека еднакво е преживувањето кај пациенти третирани заради малигном на дојка со позитивна жлезда стражар (1-2), во групата кај која е направена комплетна лимфаденектомија надополнета со терапија соодветна на стадиумот, и во групата кај која не е правена лимфаденектомија, а се третирани со зрачна и системска терапија. Теоријата била дека и со 1-2 позитивни жлезди пациентите ќе се третираат локално со зрачна терапија и со системска терапија на болеста. (86, 173, 253)

Vernet Tomas иследуваат кои фактори влијаат врз позитивитетот на нежлездата стражар и утврдил дека експресијата на p53 укажува на незафаќање на нежлездата стражар. (256) Gao иследуваат кои фактори влијаат врз позитивитетот на нежлездата стражар, доколку се позитивни 1-2 жлезди стражар. (77) Во тој правец и Noda испитувал кои фактори влијаат врз позитивитетот на повеќе од 4 жлезди од нежлездата стражар, доколку е позитивна жлездата стражар, кај естрогенски позитивни и HER-2 негативни тумори; притоа се издвојуваат Т-стадиум и однос на позитивни и негативни отстранети жлезди стражар. (179,180)

Freedman иследуваат кои фактори влијаат врз позитивитетот на нежлездата стражар и утврдил дека, доколку има позитивни 1-2 жлезди стражар, може да се предвиди дали NSLD се позитивни (0-38 %) во зависност од генотипот на малигномот на дојка. (72)

Pal изготвил модел за претскажување на нежлезди стражар доколку жлездата стражар е позитивна. (187)

Денес се дефинирани многу **номограми** за претскажување на аксиларниот статус и посебно на претскажување на нежлезди стражар во случаи кога жлездата стражар е позитивна. Овие номограми вклучуваат 3-9 фактори што влијаат со различни комбинации, а се добиени со статистички анализи на клинички студии на голем број пациенти. Соодветно на ова, денес актуелен став за третман на аксиларната јама е: да не се извршува аксиларна лимфаденектомија доколку жлездата стражар е негативна, но исто така да не се извршува аксиларна лимфаденектомија во услови кога имаме позитивност на само 1-2 жлезди стражар и со помош на номограм се предвидува дека нема прогрес на болеста на останатите лимфни жлезди во аксиларната јама. Секако, во вториот случај е неопходно пациентите да се третираат локално со радиотерапија, а системски да се даде соодветна онколошка терапија. (86) Во нашата студија се користеше ставот дека, доколку се детектира метастатски депозит и во една лимфна жлезда, дури и кога станува збор за микрометастаза, во сите случаи се правеше аксиларна лимфаденектомија. Во рамките на нашата студија, во групата каде беше извудувана детекција и биопсија на жлезда стражар од 80 пациенти позитивна жлезда стражар беше детектирана кај 24 (30 %), а подоцна се докаже дека жлездата стражар била позитивна само кај 17 (21 %) од пациентите.

Фактори кои најчесто се користат во повеќето номограми се: големина на тумор, диференцираност на тумор, присуство на лимфоваскуларна инвазија во туморот, број на позитивни жлезди стражар, број на негативни жлезди стражар, големина на метастаза во жлездата стражар, тип на детекција на жлездата стражар, тип на хистолошко иследување на жлездата стражар, вредност на СК 19 испитано со примена на OSNA, вредности на Ki-67 и др. (42, 46, 47, 72, 93, 94, 95, 107, 144, 166, 174, 178, 247, 248, 253)

Најпопуларни номограми се:

– MSKCC (номограм на Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ги опфаќа следниве фактори: големина на тумор, диференцираност на тумор G, број на позитивни жлезди стражар, број на негативни жлезди стражар, тип на детекција на жлезда стражар, присуство на лимфоваскуларна инвазија, присуство на мултицентричност на тумор и присуство на естрогенски рецептори на туморската клетка. Овој номограм може да се пресметува на веб-страницата: <http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastSLNodeMetastasisPage.aspx>; <http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>

Овој номограм е најчесто користен и има најдобри перформанси за претскажување на аксиларниот статус.

– Исто така, многу често се користи и номограмот на Stanford, кој ги вклучува следниве параметри: големина на тумор, големина на метастаза во жлездата стражар и присуство на лимфоваскуларна инвазија.

– Во праксата се користи и номограмот на Tenon, кој опфаќа: големина на тумор, сооднос помеѓу позитивни и негативни жлезди стражар и големина на метастаза во жлездата стражар.

– Номограмот на Boston вклучува големина на тумор, присуство на лимфоваскуларна инвазија и големина на метастаза во жлездата стражар.

– Номограмот на Cambridge вклучува диференцираност на тумор G, сооднос меѓу позитивни и извадени жлезди стражар и големина на метастаза во жлезда стражар.

– Номограмот на MDA вклучува големина на метастаза во жлездата стражар, големина на тумор, присуство на лимфоваскуларна инвазија и број на извадени жлезди стражар.

– Номограмот на Mayo вклучува големина на метастази во жлездата стражар, број на позитивни жлезди стражар, број на негативни жлезди стражар и големина на тумор.

– Номограмот на Љубљана вклучува големина на метастаза во жлездата стражар, број на негативни жлезди стражар, број на позитивни жлезди стражар, големина на тумор, присуство на лимфоваскуларна инвазија и наод на ултрасонографија на аксилата.

Постојат и други номограми кои се применуваат, а кои користат разни комбинации на фактори, а некои од нив се користат и онлајн. Еден од тие е на Kohrt, кој користи големина на тумор, лимфоваскуларна инвазија и позитивитет на жлезда стражар. (126)

Ngo изготвил номограм во кој биле искористени вредностите на возраст, големина на тумор, лимфоваскуларна инвазија, присуство на херцептински рецептор и присуство на естрогенски рецептори. Со примената на овој номограм е овозможено да се претскаже позитивноста на жлездата стражар. (178)

Голем број автори ги тестирале факторите што влијаат врз зафатеноста на нежлезда стражар во услови кога жлездата стражар е зафатена: Choraria, Metini, Xiang Bi, Miao, Naden, Van Der Hoven, Jao, Lung Kuo, Kordero, Pepeles, Gur, Gserini, Fredman, Gullen, Sawaki, Van La Paar, Viliјams, Yoo. (17, 37, 42, 46, 47, 60, 72, 93, 94, 95, 144, 167, 174, 199, 212, 247, 248, 281) Некои од нив ги тестирале горенаведените номограми во соодветните серии и сугерираат кои од нив најдобро ја претскажуваат состојбата на жлезда стражар, нежлезди стражар и состојбата на жлездите во аксиларната јама во целост. (199) Во литературата се сретнуваат и други номограми, на пример, номограмот на Ogura, кој се базира врз добиените резултати од OSNA тестирањето на жлездата стражар. (183)

Од овие испитувања може да се донесат неколку заклучоци:

- најчесто користен и најчесто тестиран номограм кој дал и најдобри резултати е номограмот на MSKCC;

- ниеден од номограмите не може да ја претскаже со апсолутна сигурност состојбата на аксиларните лимфни жлезди или состојбата кај жлездата стражар кај сите пациенти. Затоа е неопходно во денешни услови да се направи детекција и биопсија на жлездата стражар, која понатаму ќе се испита. Со хистолошка верификација на жлездата стражар може со сигурност да се претскаже состојбата на аксиларниот статус. Впрочем, и во нашата студија и во студиите што се цитирани, методата на детекција на жлездата стражар е индицирана кај пациенти T1, T2 стадиум (до 5 cm) и со клинички негативна аксила. Но сепак, со хистолошко испитување на жлездата стражар се детектира постоење на метастази кај 20-35 % од пациентите. (84, 85, 157, 160, 162, 170, 200, 208, 210, 219, 228, 263, 264, 275, 284) Во нашата студија детектирани се метастази кај 24 пациенти, односно 30 %.

Централно прашање што се поставува е зошто се бара претскажување на аксиларниот статус. Секако, воведувањето на детекција и биопсија на жлездата стражар овозможува да се избегне изведување на комплетна лимфаденектомија. Познавањето на состојбата на аксиларните лимфни јазли пред да се започне третманот ни овозможува:

- Кај пациенти со ран статим на малигном на дојка (T1, T2 стадиум) може да се планира детекција и биопсија на жлезда стражар. Притоа, доколку хистолошки се докаже дека не постои метастатски депозит во жлездата стражар, може да се избегне аксиларна лимфаденектомија. (154, 163) Во литературата Но ја опишува состојбата во Холандија; тој реферира дека методата на детекција и биопсија на жлездата стражар е индицирана и се изведува кај 70,6 % од пациентите со малигном на дојка, и уште повеќе кај 64,9 % од нив жлездата стражар е негативна, па понатамошниот хируршки третман на аксиларната јама не е потребен. Секако, ова е во земји каде што функционира мамографски скрининг. (104)

- Може да се планира да не се изведе ниту аксиларна лимфаденектомија ниту детекција и биопсија на жлезда стражар во ретки случаи, кај добро диференцирани тумори во ран стадиум на болеста, кај постари пациенти, кај кои, според номограмите, постои многу мала можност за метастази во аксиларната јама.

- Може да се планираат други терапевски пристапи, како примена на системска терапија или радиотерапија пред хируршкиот третман, или

по хируршкиот третман, или хируршкиот третман да се замени со радиотерапија. (87)

VI.11. Суптипови

Присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на површината на туморската клетка, херцептински рецептори, како и одредување на вредностите на Ki-67, поради своето значење во дијагностиката на малигните тумори на дојката за одредување на прогнозата на болеста, го дефинираат генски детерминираниот суптип на малигном на дојка. Испитувањето може да се изврши предоперативно на материјал добиен со core биопсија, или постоперативно, на материјал од самата туморска промена. Најчесто испитувањето се врши со имунохистохемиски анализи, при што се користење на посебни бои под микроскоп се детектира постоењето на рецептори на туморската клетка. Во основа, постоењето на рецепторите на површината на туморската клетка е детерминирано со генски условена експресија (хиперекспресија, мутација на одредени генски локуси во туморот). Присуството или отсуството на овие рецептори ги детерминира молекуларните суптипови (генотипови на малигном на дојка). Спред препораките во Sent Galen, на консензус-конференција, детерминирани се следните суптипови на малигном на дојка:

– Luminal A – има присуство на естрогенски рецептори и/или прогестеронски рецептори, отсуство на херцептински рецептори и вредности на Ki-67 под 14 %. (64, 163, 203, 204)

– Luminal B со високи вредности на Ki-67 – има присуство на естрогенски рецептори и/или прогестеронски рецептори, отсуство на херцептински рецептори и вредности на Ki-67 поголеми од 14 %. (64, 163, 203, 204)

– Luminal B со HER-2 positive – има присуство на естрогенски рецептори и/или прогестеронски рецептори, присуство на херцептински рецептори и било кои вредности на Ki-67. (64, 163, 203, 204)

– HER-2 enriched – отсуство на естрогенски и прогестеронски рецептори, присуство на херцептински рецептори и кои било вредности на Ki-67. (64, 163, 203, 204)

– Basal like (triple negative) отсуство на естрогенски, прогестеронски и херцептински рецептори, позитивност на CK 5/6 и/или позитивност на EGFR. (64, 163, 203, 204)

Секој од овој суптипови е генски детерминиран и има свое биолошко однесување. Соодветно на тоа развиени се и посебни протоколи на третман.

– Најчесто застапен е типот Luminal A, кој се сретнува кај 50-72 % кај пациентите со малигном на дојка. Во нашата серија со Luminal A се детектирани 43,75 % во тест-групата, односно 39,51 % во контролната група. Пациентите со овој суптип имаат најдобра прогноза, мал пролиферативен индекс, добра диференцираност, со најмал потенцијал за локални рецидиви и релапс. За овие пациенти се сугерира терапија со трета генерација на ароматаза инхибитори кај постменопаузните жени,

селективни естрогенски модулатори (Tamoksifen), селективни регулатори на естрогенските рецептори како Fulvestone. (54, 64, 151, 163, 171, 197, 203, 243, 281)

– Luminal B поттипот се претставува како агресивен поттип и покрај присуството на естрогенски рецептори, поради фактот дека се застапени високи вредности на Ki-67. Овој суптип има полоша прогноза од Luminal A суптипот. Во литературата овој суптип се јавува кај 10-20 % од малигномите на дојка. Во нашата серија детектирани се 43,75 % во тест-групата, односно 45,67 % во контролната група. Овој суптип се карактеризира со голема агресивност, лоша диференцираност и честа застапеност на метастази во коските, кои ја влошуваат прогнозата. Сугерираниот третман е со примена на Tamoxifen, како во неoadјувантен така и во адјувантен протокол. (54, 64, 151, 163, 171, 197, 203, 245, 281)

– HER-2 enriched во литературата се детектира кај 15-20 %. Кај овој суптип во нашата серија детектирани се 3,75 % во тест-групата, односно 7,41 % во контролната група. Овој суптип се карактеризира со висок пролиферативен индекс и лоша диференцираност кај поголем процент од пациентите. Овој суптип е многу агресивен – само 12 % преживуваат 10 год. Препорачан третман е со целна HER-2 терапија со моноклонални антитела – Trastuzumab (Herceptin), кој значително ја подобрува прогнозата. Овие пациенти може да се третираат и со DM 1 (комбинација на Trastuzumab (Herceptin) и хемотерапевтик). (64, 123, 163, 197, 203)

– Суптипот triple negative се карактеризира со поголеми тумори од останатите, лоша диференцираност, голем митотички индекс и туморска некроза. Овој суптип се детектира во литературата во 10-20 %. Тој во нашата серија е застапен со 8,75 % во тест-групата, односно 7,41 % во контролната група. Кај овој суптип многу често се детектираат метастази во висцералните органи, белите дробови и CNS. Овој суптип има лоша прогноза со многу честа појава на релапси на болеста во првите 3 години. Многу често се детектира мутација на p53. Сугерираната терапија е хемотерапија, PARP инхибитори (poli-ADP-ribose-polimeraza инхибитори – Olaparib). (54, 64, 76, 123, 147, 151, 163, 171, 197, 203, 245, 255, 281)

Во поглед на влијанието на суптипот на зафатеноста на аксиларните лимфни јазли со метастатски депозит, односно зафатеност на жлездата стражар, во литературата постојат контроверзни ставови, од трудови кои укажуваат дека суптипот директно влијае врз позитивитетот на жлездите (Gulben, Marrazzo, Jaime Jans, Sawaki, Yoo), па до трудови кои укажуваат дека нема никакво влијание (Bhatia, Howland). (9, 15, 93, 106, 111, 163, 212, 281) Но сепак, преовладува мислењето дека значително поголем процент на зафатеност на лимфни жлезди има во суптиповите каде што има позитивност (присуство на естрогенски и херцептински рецептори). Наспроти тоа, кај triple negative малигномите, и покрај тоа што се исклучително агресивни и даваат далечни метастази, сепак во многу мал процент се зафатени лимфните јазли. За оваа група на тумори се претпоставува дека ширењето е хематогено, а не лимфогено. (43, 106, 111, 123, 163) За разлика од нив, triple positive туморите многу почесто покажуваат позитивност на аксиларните лимфни јазли. (246)

Noda иследува колкави се шансите за N2-N3 болест кај пациенти со Er позитивен рецептор и HER-2 негативни рецептори. Он утврди дека T

стадиумот и односот на позитивни/негативни жлезди стражар може да го предвидат во оваа група N2-N3 статусот. (180)

Кап иследувајќи дистрибуција на одредени суптипови во различни популации, при што детектирал дека меѓу тие суппопулации постојат разлики, за кои се претпоставува дека се причина за различни однесувања на туморите, различни преживувања и различни прогнози. (120)

Во нашата студија 28,6 % од пациентите со Luminal A имаа позитивни жлезди, 37,1 % со Luminal B и 33,3 % со HER-2 enriched. Најголем процент на зафаќање на аксиларната јама има кај суптипот Luminal B (HER-2 positiv) – 41,7 %. И во нашата студија кај triple negative групата кај ниту еден од вкупно 7 од сентинел групата не беше позитивен.

Но сепак, мораме да истакнеме дека познавањето на суптипот е неопходно поради:

- можеме да ја предвидиме биологијата на туморот и неговото однесување
- можеме да ја предвидиме прогнозата на заболувањето (163)
- може да се предвиди дали нежлездите стражар NSLD ќе се позитивни (72)
- можеме да планираме целна терапија при одредени суптипови
- може да се предвиди појава на рецидив кај одредени суптипови. (49, 163)

Од анализата на нашите резултати може да заклучиме дека:

- постои значајна разлика во застапеноста на одредени суптипови кај нашата студија и резултатите цитирани во литературата (значително помала застапеност на Luminal A и HER-2 enriched, а значително поголема застапеност на Luminal B). Претпоставка за ваквата состојба е дека ова може да се должи на случајноста на избраниот примерок, односно реална позастапеност на одредени генски суптипови во популацијата.
- Со анализата на корелацијата утврдено е дека типот на суптипот на малигномот на дојка е во корелација со возраста, големината на туморот, диференцираноста на туморот и присуството на естрогенски, прогестеронски и херцептински рецептори, како и поголеми вредности на Ki-67 кои го дефинираат суптипот.
- Со примена на униваријантна и мултиваријантна анализа во нашата студија не е утврдено влијание на позитивноста на жлездата стражар, останатите жлезди и позитивитет на аксиларните жлезди во целина со суптипот на малигномот на дојка.

VI.12. Приказ на лимфна дренажа

Во минатото се направени голем број студии за евалуација на лимфната дренажа на дојката. Особено со воведувањето на колоидни супстанции обележани со радиоизотоп, односно радиоколоид, и примената на метиленско сино, се овозможи визуализација на движењето на лимфата низ лимфните садови, како и визуализација на движењето на лимфата во

лимфните јазли. (30, 112, 113, 190, 240) Од многуте студии се докажа дека 90 % од лимфната дренажа на дојката е насочена кон аксиларните лимфни јазли. Лимфните јазли треба да се сфатат како филтри на лимфата. Притоа, утврдено е дека и во пазувната јама постои одреден след на движење на лимфата од прв до трет кат. Кај 10 % од пациентите, особено кај туморите во медијалните квадранти, утврдено е движење на лимфата кон ретростерналните лимфни јазли вдоль артерија мамарија интерна. (58, 62, 102, 112, 113, 190, 244) Кај мал процент на пациенти визуализирани се аберантни движења на лимфата кон абдоминалниот кавитет. (2) Користејќи ги овие сознанија, воведена е методата на детекција и биопсија на жлездата стражар. Neuts вршел испитување на прикажаните жлезди вдоль артеријата мамарија интерна, при што докажал дека 22 % од прикажаните се позитивни, што е значајно за планирање на системската терапија, како и за прогнозата на заболувањето. (103) Pasta ја испитувал лимфната дренажа и прикажал аберантни лимфни садови кои одат во контралатералната дојка. (189) Со користењето на радиоколоидот и метиленското сино во клиничката пракса секојдневно ја потврдуваме теоријата на лимфната дренажа. (2) Во нашата студија кај сите 80 пациенти беше детектирана и прикажана жлезда стражар во пазувната јама, што воедно беше и основен услов да бидат вклучени во самата студија. Кај сите 80 случаи беше биопсирана првата дренажна жлезда, која потоа беше подложна на хистопатолошка и имунохистохемиска анализа. Кај 2 случаи кај кои туморот беше лоциран во горнолатералниот квадрант, покрај жлездата стражар во пазувната јама беа детектирани и лимфни јазли и ретростернално на статичка гама-камера. Кај овие пациенти не беше интраоперативно екстрипирана лимфна жлезда од медијастинумот. Во овие случаи, доколку туморот беше лоциран во медијалните квадранти, би требало да се биопсира ретростернална жлезда, која во суштина би претставувала прва дренажна жлезда на малигномот. Кај 1 случај, покрај детектираната лимфна жлезда во пазувната јама, детектиран е аберантен лимфен пат кон црниот дроб.

VI.13. Видови на метастази во аксиларните лимфни јазли

За успешна детекција, биопсија и анализа на жлезда стражар неопходно е да постои тим на лекари (специјалист по нуклеарна медицина, хирург и патолог) кои рутински ја изведуваат целата процедура. Особено значење има патологот, кој треба да биде добро запознат со патологијата на дојка бидејќи е неопходно за краток временски интервал да одговори за статусот на доставениот биопсиран материјал.

Според микроскопските карактеристики на метастатските промени на жлездата стражар, тие може да се поделат на:

- присуство на изолирани метастатски клетки
- присуство на микрометастази (големина до 2 мм)
- присуство на макрометастази (поголеми од 2 мм)
- присуство на макрометастази со пробив на капсулата на лимфната жлезда. (176, 209, 227)

Van Rijk во својата студија детектирал 23 % пациенти со микрометастази и 16 % со изолирани малигни клетки. При анализа на останатите лимфни жлезди кај овие пациенти открил макрометастази кај 15 % и 4 % кај другите жлезди. (251)

Во нашата студија кај 56 пациенти не е детектирана метастаза во жлездата стражар, кај 1 најдени се изолирани малигни клетки, кај 8 микрометастази, кај 14 макрометастази и кај 1 пациентка макрометастази со пробив на капсула. Кај сите пациенти рутински беа испитувани жлездите со боење со еозин на смрзнати пресеци при самиот процес на биопсирање на жлездата стражар. Дополнително беа иследувани имунохистохемиски анализи со цитокератин на жлездите. Притоа секогаш кога ќе беше детектирана метастаза во каков било облик, се изведуваше комплетна лимфаденектомија. (13, 227)

Во литературата, при постоење на изолирани метастатски клетки и присуство на микрометастази, се применуваат дополнителни методи на иследување (OSNA) и номограми за предвидување на аксиларниот статус, со цел да се избегне аксиларна лимфаденектомија. (42, 46, 47, 72, 93, 94, 95, 107, 144, 166, 174, 178, 247, 248, 253)

VI.14. Скокачки метастази (skip metastasis)

Основниот концепт на детекција и биопсија на жлезда стражар се заснова врз проучувањата на лимфната дренажа на дојката. Имено, од многуте испитувања е утврдено дека 90 % од лимфната дренажа на дојката е насочена кон аксиларните лимфни јазли. Дел од лимфата од медијалните квадранти се дренира од лимфните жлезди кон ретростерналните лимфни жлезди. Притоа се смета дека постои одредено правило на движење на лимфата во аксиларната јама, кое подразбира дренирање во првата дренажна жлезда. Понатамошниот тек на лимфното дренирање е проследено по катови (од прв до трет кат). Притоа лимфните јазли се однесуваат како филтри коишто ја филтрираат лимфата. Од друга страна, познат е фактот дека малигните клетки кои ќе се одвојат од примарниот тумор се движат со лимфата по лимфните патишта. Оттука станува јасно колкаво е значењето на првата дренажна жлезда и зошто е битна нејзина детекција и биопсија. Овој факт укажува на заклучокот дека, доколку првата дренажна жлезда не е зафатена со метастази, малигниот процес е лоциран локоно. Меѓутоа во реалноста овој процес не е секогаш таков и можно е првата дренажна жлезда да биде негативна, а понатамошните жлезди да бидат зафатени со метастази. Оваа состојба е претставена како скокачки метастази (skip metastasis). Објаснувањето за скокачки метастази може да се должи на:

- метастазите ја поминале бариерата на првата дренажна жлезда без да дадат метастази во неа,
- доколку метастазите циркулираат низ други лимфни патишта кои не поминуваат преку првата дренажна жлезда,
- доколку постојат аберантни лимфни патишта кои ја прескокнуваат првата лимфна дренажна жлезда. (112, 113, 130, 153, 175, 190)

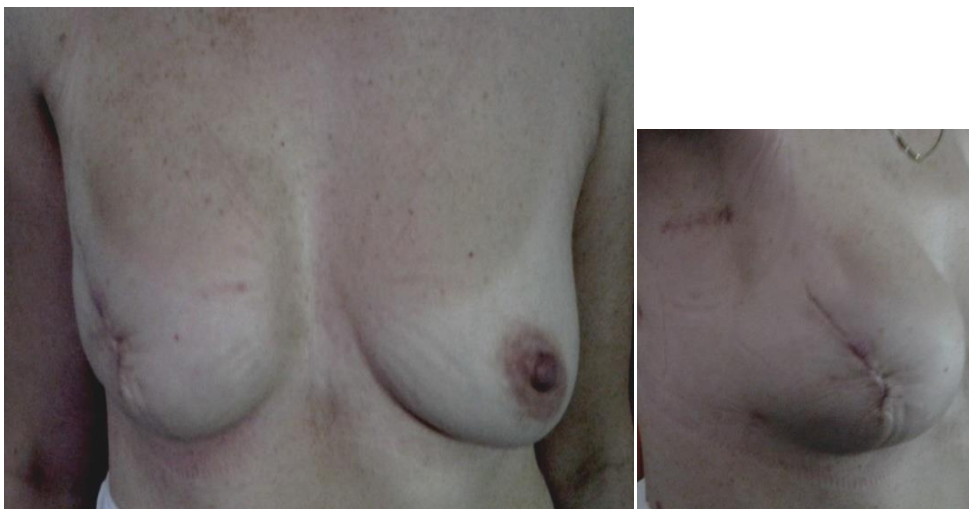
Појавата на скокачки метастази во основа ја компромитира точноста на методата на визуализација и биопсија на првата дренажна жлезда давајќи лажно негативни резултати (првата дренажна жлезда е негативна, а некоја или повеќе од останатите жлезди можат да бидат позитивни). Овој проблем особено се актуализира кога во литературата се појавија трудови што опишуваа присуство на скокачки метастази меѓу 10-15 % (Sun 14,6 %). (112, 113, 130, 153, 225) Во последните десетина години проблемот на скокачки метастази се маргинализира откако беа објавени поголем број студии во кои појавата на скокачки метастази беше детектирана во помалку од 3 % од случаите (Rosen 1,6 %). (206) Во клиничката студија изведена на нашата клиника кај пациенти со ран стадиум на малигном на дојка, беа детектирани скокачки метастази кај 1,38 % од пациентите. Кај сите нив беше изведена комплетна аксиларна лимфаденектомија кај сите три ката, со одбележување на жлездите по катови. Притоа во само 2 случаја од вкупно 144 анализирани беше детектиран метастатски депозит во третиот кат (врвот на аксилата), а не беше детектиран метастатски депозит во вториот кат (притоа беше верификуван метастатски депозит во првиот кат). Вака нискиот процент на детектирани скокачки метастази, како и резултатите од студиите од последните 10 години, укажува на фактот дека методата на одбележување и биопсија на првата дренажна жлезда е сигурна метода. (131)

VI.15. Примарна реконструкција на дојка

Современиот хируршки пристап на третман на малигномот на дојка подразбира презервирачки операции на дојката. Тоа подразбира зачувување на жлезденото ткиво на дојката. Доколку станува збор за централна поставеност на туморската промена, неопходно е да се почитуваат онколошките принципи, што подразбира комплетно отстранување на ткивото на дојката. Современите тенденции укажуваат дека, доколку се работи за ран стадиум на малигном на дојката, а притоа да се биде доволно радикален, се изведува поткожна мастектомија со примарна реконструкција. (142) Целата процедура се изведува со општа анестезија, а реконструкцијата може да се изведе со сопствено ткиво или со силиконска протеза. На овој начин се почитуваат онколошките принципи на радикалност, а се постигнува и задоволителен естетски ефект. Во нашата студија имаме од 12 од 16 пациентки кај кои е изведена детекција и биопсија на жлезда стражар со мастектомија со примарна реконструкција со силиконска протеза. Како протеза е користена силиконска контурирана рапава протеза од фирмата Ментор, со волумен зависно од големината на дојката, од 120 до 260 мл. Естетските резултати беа подобри во споредба со оние што би се добиле доколку би се изведувала радикална мастектомија, која е изведена кај 13 пациенти. (133)



Слика 23. Сосіојба њред оїераціја



Слика 24. Сосіојба њо радикална масіекіоміја со реконсірукціја веднаш со њроїеза



Слика 25. Преїарай на оїсіранейіо њкиво

VI.16. Локални рецидиви

Од досега кажаното се заклучува дека детекцијата на жлезда стражар е сигурна метода која во голема мера може да ја предвиди состојбата на лимфните жлезди на пазувната јама. Притоа, доколку се докаже дека жлездата стражар е зафатена со метастатски депозит, според нашиот алгоритам на работа се изведува комплетна аксиларна лимфаденектомија. Секако постои можност од скокачки метастази, превидување на постоење на изолирани малигни клетки или микрометастази, односно појава на таканаречени лажно негативни резултати. Во литературата максимално толерантна вредност на лажно негативни резултати е до 5 %. Дел од овие пациенти ќе бидат покриени со понатамошната локорегионална (зрачна терапија), односно со системска терапија. Но можеби позначајно е мерењето на појава на локални рецидиви во пазувната јама, по примена на детекцијата на жлезда стражар. Lowery испитувал кои фактори влијаат врз локални рецидиви, особено корелирајќи ги со генотипот на туморот, при што утврдил дека луминалните тумори се многу малку оптоварени со рецидиви споредено со HER-2 позитивните и triple negative туморите (156). Weley вршел иследувања за тоа колкав е процентот на локални рецидиви и утврдил дека тој е 1,6 % за 5 години, што е навистина мал процент (за радикална мастектомија се детектира просечно по 1 % на годишно ниво). Ова потврдува дека методата на детекцијата на жлезда стражар е точна и сигурна метода, пред сè за здравјето на пациентите. Уште повеќе испитувајќи кои се предиспонирачки фактори за појава на локален рецидив, утврдиле дека тоа се млади пациенти и пациенти на кои не им била зрачена дојката, а била направена конзервирачка операција. (250, 252) Naik на серија од 4.008 пациенти, со средно следење од 31 месец, детектирал локален рецидив кај само 10 пациенти (0,25 %). Оттука следува дека методата детекција и биопсија на жлезда стражар е нискоризична метода за појава на локални рецидиви и во услови кога е негативна, не е непходна лимфаденектомија. (177) Слични резултати реферира и Ogiya. (183)

VI.17. Компликации

Како што веќе беше наведено, актуелен рутински третман претставува радикалната мастектомија по Madden и квадрантектомија со аксиларна лимфаденектомија. И во двете оперативни техники се изведува радикална лимфаденектомија, при која се отстранува целокупното масно ткиво од аксиларната јама и аксиларните лимфни јазли. Притоа се подврзуваат мали артериски и венски садови гранки на аксиларната вена. Се прекинуваат и мали лимфни патишта кои имаат дренажна улога при дренирање на лимфата. При изведување на аксиларната лимфаденектомија може да се оштетат сензорните нерви кои поминуваат во аксиларната јама. Ретко поради онколошки радикалитет може да се повредат и моторни гранки. Од сето горенаведено јасно е зошто при аксиларната лимфаденектомија се појавува релативно голем процент на

рани и подоцнежни компликации. (198) Varmuth укажал на постоење на нарушен сензибилитет кај 35 % од пациенти, болка кај 30 %, нарушена подвижност во рамото кај 8 %. (268) Hack и Shrenk ги испитувале физичките и психолошките проблеми кои се јавуваат кај пациенти со аксиларна лимфаденектомија, при што утврдиле дека се мошне често присутни. (97, 203, 217, 218) Наспроти овој факт, во тест-групата (SLND групата) се отстрануваат 1-3 жлезди без опасност да се повредат крвни, нервни и лимфни садови. Оттука е сосема јасно зошто кај 70 % од пациентите од тест-групата, кај кои првата дренажна жлезда беше негативна, стапката на рани и доцни компликации беше минимална. Имено, во нашата серија, интраоперативни компликации не се детектирани и во двете групи. Во поглед на рани компликации во контролната група значајно почести и сигнификантна разлика е детектирана во поглед на постоење на сером ($H_i^2 = 68,3$; $p = 0,001$), болка во пазувната јама ($H_i^2 = 28,8$; $p = 0,001$), сензорен дефицит ($H_i^2 = 102,1$; $p = 0,001$), болка во рамото, оток во раката. Дел од овие компликации остануваат пролонгирано, па постојат значајни разлики меѓу контролната група и тест-групата во поглед на постоење на болка во пазувната јама ($H_i^2 = 8,3$; $p = 0,001$), сензорен дефицит ($H_i^2 = 69,6$; $p = 0,001$) и болка во рамото ($H_i^2 = 45,8$; $p = 0,001$). Оваа разлика реално е уште поголема ако го земеме предвид фактот дека во тест-групата кај која е спроведена детекција и биопсија на жлезда стражар, доколку се откриеше дека таа е зафатена со метастатски депозит (кај 30 % од пациентите), кај нив беше изведена комплетна аксиларна лимфаденектомија. Прикажувајќи ги резултатите од ALMANAC студијата, Flessing укажува на компликации при аксиларната лимфаденектомија споредено со детекција и биопсија на жлезда стражар, и тоа појава на болки во рамото 14 % наспроти 7 %, губење на осетот на раката 19 % наспроти 8,7 %. (69)

Посебно интересна е студијата на Goyal, кој испитувал процент на морбидитет при примарна лимфаденектомија и секундарна лимфаденектомија кај пациенти кај кои претходно е изведена детекција на жлезда стражар. Притоа утврдил дека процентот на компликации кај пациенти со реоперација е поголем од компликациите кај оние пациенти кај кои е направена само детекција на жлезда стражар, поголем и од оние кај пациентите со примарна лимфаденектомија, иако е приближно сличен со истиот. Кај овие пациенти, со секундарна операција, времето на хируршка интервенција е продолжено, како и времето на хоспитализација. (90)

Токму овој факт е најголемиот придонес на метадата детекцијата, биопсијата и евалуацијата на првата дренажна жлезда (СЛНД). Слични резултати реферираат и авторите Fleissing, Shrenk, Schulze во литературата. (4, 69, 198, 203, 210, 217, 218)

VI.18. Улогата на неоадјувантната терапија

Еден од основните постулати за да се пристапи кон детекција и биопсирање на првата дренажна жлезда е пациентката да биде во ран стадиум на болеста (T1, T2), со клинички негативни аксиларни јазли.

Денес сè почесто се поставува прашањето дали е возможно да се пристапи кон детекција на првата дренажна жлезда кај пациенти со напреднат стадиум на болеста кои претходно биле третирани со неадјувантна терапија; на ова прашање е добиен позитивен терапевски одговор, при што туморот станал помал од 5 цм, а аксиларните лимфни јазли се клинички негативни. Голем број студии укажуваат дека кај овие пациенти е можно да се примени детекција на жлездата стражар, но со напомена дека стапката на лажно негативни резултати е поголема од онаа кај пациенти кои претходно не биле третирани со неoadјувантна терапија. (82, 161, 205, 285) Takamoto укажува дека примената на OSNA методата ќе ја зголеми точноста на детекцијата на жлезда стражар. (229)

VII. Заклучоци

1. Воведена е методата детекција и биопсија на жлезда стражар на Клиниката за торакална и васкуларна хирургија како рутинска метода.
2. За детекција на жлезда стражар користени се две техники, примена на радиоколоид и боја – метиленско сино.
3. Методата детекција и биопсија на жлезда стражар се покажа како сигурна метода која кај сите 80 пациенти (100 %) (пациенти од тест-SLND групата) ја детектира жлездата стражар.
4. Кај 24 пациенти (30 %) со ex tempore патохистолошка анализа детектирано е постоење на метастази во жлездата стражар, што подоцна е докажано и со стандардни и имунохистохемиски анализи на парафински препарат.
5. Во текот на истражувањето се докажа статистички сигнификантната предикторска улога на Ki-67 2+ ($p = 0.012$) вредностите врз позитивитетот на жлездата стражар.
6. Во текот на истражувањето се докажа статистички сигнификантната предикторска улога на големината на туморот ($p = 0.024$) и Ki-67 3+ ($p = 0.013$) и нивното влијание врз позитивитетот на нежлезда стражар.
7. Со мултипла регресиона анализа се потврди дека големината на туморот е статистички значаен фактор за позитивитет на лимфните жлезди во пазувната јама кај контролната група ($p = 0.014$).
8. Факторската анализа ги издвои само големината на туморот и повисоките вредности на Ki-67 како фактори кои влијаат врз позитивитетот на аксиларната јама.
9. Процентот на рани и доцни компликации е значајно помал во тест-групата (SLND), и тоа е најголемата придобивка за пациентите од примената на оваа метода.
10. Во раниот стадиум на малигном на дојка, со клинички негативна аксиларна јама секогаш се препорачува примена на детекција и биопсија на жлезда стражар.

VIII. Литература

1. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. - Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014 Jul; 15(8):e351-62.
2. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996 Dec 11; 276(22):1818-22.
3. Ames F.C- Prophylactic mastectomy. Breast cancer-MD Anderson solid tumor oncology series. Springer. New York. 1999
4. Anees B. Chagpar. The axilla: current management including sentinel node and lymphoedema; Breast Surgery Fifth Edition J. Michael Dixon Fifth Edition. Elsevier 2014. 7, 109-126.
5. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institute Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14 (5): 1558-64. 1996.
6. Ashturkar AV, Pathak GS, Deshmukh SD, Pandave HT. Factors predicting the axillary lymph node metastasis in breast cancer: is axillary node clearance indicated in every breast cancer patient?: factors predicting the axillary lymphnode metastases in breast cancer. *Indian J Surg.* 2011 Oct; 73(5):331-5.
7. Assi H., Sbaity E., Abdelsalam M., and Shamseddine A. - *Controversial Indications for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 405949. Published online 2015 Mar 3. doi: 10.1155/2015/405949.
8. Bagaria SP, Ray PS, Sim MS, Ye X, Shamonki JM, Cui X, Giuliano AE. - Personalizing breast cancer staging by the inclusion of ER, PR, and HER-2. *JAMA Surg.* 2014 Feb; 149(2):125-9.
9. Bhatia J.K., Metzger D., Ashamalla H., Katsoulakis E., Mattes MD. - Breast Cancer Molecular Subtype as a Predictor of Lymph Node Metastasis - *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* Volume 90 Number 1S Supplement 2014; p 267-268.
10. Baker M. - Breast; Cancer Current Surgical Therapy, Eleventh Edition - John L. Cameron and Andrew M. Cameron, Saunders Elsevier 2014. Page 584-587.
11. Baird RD., Carroll J.S. - Understanding Oestrogen Receptor Function in Breast Cancer and its Interaction with the Progesterone Receptor. *New Preclinical Findings and their Clinical Implications.* *Clinical Oncology* 28 (2016) 1-3.
12. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer.* 1997;79:1918-22.
13. Barreau-Pouhaer L, Le M, Rietjens M, et all. Risk factors for failure of immediate breast reconstruction with prosthesis after mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1992; 70: 1145-51. 1992.
14. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and falsenegative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2001;88:1644-1648.

15. Bhatia, J.K.; Metzger, D.; Ashamalla, H.; Katsoulakis, E.; Mattes, M.D. Breast Cancer Molecular Subtype as a Predictor of Lymph Node Metastasis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Volume 90 (1) – Sep 1, 2014.
16. Bhikoo R., Srinivasa S., Yu T.C., Moss D., Hill A.G. - Systematic Review of Breast Cancer Biology in Developing Countries (Part 1): Africa, the Middle East, Eastern Europe, Mexico, the Caribbean and South America - *Cancers (Basel)*. 2011 Jun; 3(2): 2358–2381.
17. Bi X., Wang Y., Li M., Chen P., Zhou Z., Liu Y., Zhao T., Zhang Z., Wang C., Sun X., and Qiu P. - Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 487–493. Published online 2015 Feb. 23. doi: 10.2147/OTT.S78903.
18. Blackwell R., Grotting J. - *Breast diseases*. Blackwell science. Masacusec. 1996.
19. Blessing WD¹, Stolier AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. - A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. - *Am J Surg.* 2002 Oct; 184(4):341-5.
20. Boler D.E., Uras C., Ince U., Cabioglu N. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases. *The Breast* 21 (2012) 518-523.
21. Bonadonna G. Veronesi U. Brambilla C. Ferrari L. Luini A. Greco M. Bartoli C. Coopmans De Yoldi G. Zucali R. Rilke F. et al.: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *Journal of the National Cancer Institute.* 82(19): 1539-45, 1990.
22. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *J Am Med Ass* 273:542-547, 1995.
23. Borgen PI: BRCA 1 gene update. Book of papers of ESO Advance Seminar of breast cancer - Milano 1995.
24. Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Ditkoff BA, Kinne D - Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* - June 1, 2001; 8 (5); 432-7.
25. Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. "Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells". *J. Cell. Physiol* 2006, 206 (3): 624–35.
26. Byon W., Kim E., Kwon J., Song BJ., Park C. - FDG-PET, MRI and USG in the assessment of axillary lymph node metastases in breast cancer - *The Breast* 24S1 (2015) S67.
27. Butnor KJ, Burchette JL, Robboy SJ. "Progesterone receptor activity in leiomyomatosis peritonealis disseminata". *Int. J. Gynecol. Pathol* 2002. 18 (3): 259–64.
28. Cabioglu N, Yazici MS, Arun B, Broglio KR, Hortobagyi GN, Price JE, Sahin A. CCR7 and CXCR4 as novel biomarkers predicting axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Aug 15;11 (16):5686-93
29. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA & Lavin PT 1996 The new era in breast cancer: invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Archives of Surgery* 131 301–308.

30. Campisi C., Boccardo B., Lavagno R., Larcher L., Campisi CA., Amore M. - Lymphatic drainage of mammary gland and upper extremities: From anatomy to surgery to microsurgery - *Journal of the American College of Surgeons*, 2012-09-01, Volume 215, Issue 3, Pages S124-S125, Copyright © 2012 American College of Surgeons.
31. Capdet J, Martel P, Charitansky H, Lim YK, Ferron G, Battle L, Landier A, Mery E, Zerdoub S, Roche H, Querleu D. Factors predicting the sentinel node metastases in T1 breast cancer tumor: an analysis of 1416 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Dec; 35(12):1245-9. doi: 10.1016/j.ejso.2009.06.002.
32. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63:181–187.
33. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer*. 1994 Jan. 15; 73(2):350-3.
34. Chao C, Wong SL, Tuttle TM, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J*. 2004;10:337-44.
35. Chen JY, Chen JJ, Xue JY, Chen Y, Liu GY, Han QX, Yang WT, Shen ZZ, Shao ZM, Wu J. Predicting Non-sentinel Lymph Node Metastasis in a Chinese Breast Cancer Population with 1-2 Positive Sentinel Nodes: Development and Assessment of a New Predictive Nomogram. *World J Surg*. 2015 Sep. 1.
36. Chen K, Zhu L, Jia W, Rao N, Fan M, Huang H, Shan Q, Han J, Song E, Zeng Y, Su F. Validation and comparison of models to predict non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. - *Cancer Sci*. - February 1, 2012; 103 (2); 274-81
37. Choraria A., Agrawal S., Arun I., Chatterjee S., Ahmed R. - Predicting Sentinel and Non-sentinel Lymph Node Metastasis e are MSKCC Nomograms Valid for Non-screened Breast Cancer Patients? *Clinical Oncology* 29 (2017) e72ee83.
38. Chung MJ, Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Choi HJ Simple Prediction Model of Axillary Lymph Node Positivity After Analyzing Molecular and Clinical Factors in Early Breast Cancer. - *Medicine (Baltimore)* - May 1, 2016; 95 (20); e3689.
39. Clark RM., McCulloch PB., Levine MN., Lipa M., Wilkinson RH., Mahoney LJ., Basrur VR., Nair BD., Mcdermot RS., Wong CS. et al: Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 84(9):683-9, 1992.
40. Clemons M, Danson S, Howell A. - "Tamoxifen ("Nolvadex"): a review". *Cancer Treat. Rev*. 2002, 28 (4): 165–80.
41. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, Lydon JP. - "Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms". *Steroids* 2004, 68 (10–13): 771–8.
42. Cordero JM, Bernet L, Cano R, Bustamante M, Vila R, Ballester B, González PJ. Study of the sentinel node in breast cancer using lymphoscintigraphy and a fast method for cytokeratin. *Rev Esp Med Nucl*. 2004 Jan-Feb; 23(1):9-14.
43. Crabb SJ., Cheang MC., Leung S., Immonen T., Nielsen TO., Huntsman DD., Bajdik CD. and Chia SK. - Basal Breast Cancer Molecular Subtype Predicts for Lower Incidence of Axillary Lymph Node Metastases in Primary Breast Cancer - *Clinical Breast Cancer*, 2008-06-01, Volume 8, Issue 3, Pages 249-256.

44. Croshaw RL., Erb KM., Shapiro- Wright HM., Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep.* 2011 Feb; 13(1):5-10.
45. Crown J., Raptis J., Hamilton M., et all. High dose chemotherapy of breast cancer: current status and development strategies. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 809-11. 1995.
46. Cserni G, Bori R, Maráz R, Leidenius MH, Meretoja TJ, Heikkila PS, Regitnig P, Luschin-Ebengreuth G, Zgajnar J, Perhavec A, Gazic B, Lázár G, Takács T, Vörös A, Audisio RA. Multi-institutional comparison of non-sentinel lymph node predictive tools in breast cancer patients with high predicted risk of further axillary metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2013 Jan; 19 (1):95-101.
47. Cserni G., Boross G., Maráz R., Leidenius M.H.K., Meretoja T.J., Heikkila P.S., Regitnig P., Luschin-Ebengreuth G., Zgajnar J., Perhavec A., Gazic B., Lázár G., Takács T., Vörös A., Audisio R.A. Multicentre validation of different predictive tools of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer. *Surgical Oncology* 21 (2012) 59-65.
48. Cutuli B., Delozier T., Mauriac L - The impact of radiotherapy on the survival of breast cancer patients. *EJC* 36-15: 1895-1909, 2000.
49. 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(32):4273–8.
50. Dabritz G., Miswan A., Rowe N., Absar M. - "KI-67 expression and axillary lymph node metastases (ALN) in invasive breast cancer". *International Journal of Surgery*, 2011 Volume 9, Issue 7, Pages 559–560.
51. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson JA (2006). "International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors". *Pharmacol. Rev.* 58 (4): 773–81.4.
52. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, Marks JR, Olson JA Jr. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. *J Am Coll Surg.* 2010 May; 210(5):797-805.e1, 805-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.045.
53. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. (2005) Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: Assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 190:543–550.
54. Del Casar J.M., Martín A., García C., Corte M.D., Alvarez A., Junquera S., González L.O., Bongera M., García-Muñiz J.L., Allende M.T. and Vizoso F. - Characterization of breast cancer subtypes by quantitative assessment of biological parameters: Relationship with clinicopathological characteristics, biological features and prognosis -*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008-12-01, Volume 141, Issue 2, Pages 147-152.
55. De Vita Vt., Hellman S., Rosenberg S.: *Cancer. Principle and practice of oncology.* Lippincott JB., Philadelphia 1989.
56. Dingemans SA, de Rooij PD, van der Vuurst de Vries RM, Budel LM, Contant CM, van der Pool AE. Validation of Six Nomograms for Predicting Non-

- sentinel Lymph Node Metastases in a Dutch Breast Cancer Population. *Ann Surg Oncol.* 2015 Sep 14. [Epub ahead of print].
57. Dominici L., Golshan M. Can axillary lymph node dissection be omitted in patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Minerva Chir* 2010 Oct; 65(5) 47-54.
 58. Donegan W.L.: The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977; 39: pp. 533-538.
 59. Eroles P., Bosch A., Pérez-Fidalgo JA. and Lluch A. - Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways - *Cancer Treatment Reviews*, 2012-10-01, Volume 38, Issue 6, Pages 698-707.
 60. Espinosa-Bravo M., Sansano I., Perez-Hoyos S., Ramos M., Sancho M., Xercavins J., Rubio I.T., Peg V. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *EJSO* 39 (2013) 766-773.
 61. Fabian CJ, Kimler BF. "Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer". *J. Clin. Oncol.* 2005, 23 (8): 1644–55.
 62. Farrus B., Vidal-Sicart S., Velasco M., et al: Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: pp. 715-721.
 63. Fattahi AS, Tavassoli A, Rohbakhshfar O, Sadeghi R, Abdollahi A, Forghani MN. Can methylene blue dye be used as an alternative to patent blue dye to find the sentinel lymph node in breast cancer surgery? *J Res Med Sci.* 2014 Oct;19(10):918-22.
 64. Fernández A. G., Giménez, Fraile M., González S., Chabrera C., Torras M., González C., Salas A., Barco I., Cirera L., Cambra M.J., Veloso E. and Pessarrodona A. - Survival and clinicopathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour subtypes as determined by hormone receptor and Her-2 immunohistochemistry. A single institution survey spanning 1998 to 2010 - *Breast, The*, 2012-06-01, Volume 21, Issue 3, Pages 366-373.
 65. Fisher B., Brown A., Mamounas E., et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 2483-2493. 1997.
 66. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002; 347:567–75.
 67. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. *Cancer.* 1993; 71:2141–50.
 68. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124:966–78.
 69. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Postoperative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 95:279–293.

70. Ford D., Easton DF: The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 72:805-812, 1995.
71. Fowble B.: Radiotherapeutic considerations in the treatment of primary breast cancer. *Monograf National cancer institut* 11: 49-58. 1992.
72. Freedman GM, Fowble BL, Li T, Hwang ES, Schechter N, Devarajan K, Anderson PR, Sigurdson ER, Goldstein LJ, Bleicher RJ. Risk of positive nonsentinel nodes in women with 1-2 positive sentinel nodes related to age and molecular subtype approximated by receptor status. *Breast J.* 2014 Jul-Aug; 20(4):358-63.
73. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss JJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg.* 1999 Nov;230(5):692-6.
74. Galimberti V., Cole BF., Zurrada S., Viale G., Luini A., Veronesi P., Baratella P., Chifu C., Sargenti M., Intra M., Gentilini O., Mastropasqua MG., Mazzarol G., Massarut S., Garbay JR., Zgajnar J., Galatius H., Recalcati A., Littlejohn D., Bamert M., Colleoni M., Price KN., Regan MM., Goldhirsch A., Coates AS., Gelber RG., Umberto Veronesi, for the 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; www.thelancet.com/oncology Vol 14 April 2013.
75. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, Corso G, Salazar Moltrasio L, Intra M, Gentilini O, Veronesi P, Pagani G, Rossi E, Bottiglieri L, Viale G, Rotmensz N, De Cicco C, Grana CM, Sangalli C, Luini A. - Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Oct; 40(10):1203-8. doi: 10.1016/j.ejso.2014.07.041. Epub 2014 Aug 20.
76. Gangi A, Mirocha J, Leong T, Giuliano AE. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014 Dec; 21(13):4098-103. doi: 10.1245/s10434-014-3989-7.
77. Gao Y, He Y, Fan Z, Ouyang T. [Risk factors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph node ≤ 2]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014 Aug 13; 94(30):2355-8.
78. Gherghe M, Bordea C, Blidaru A. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) vs. axillary lymph node dissection (ALND) in the current surgical treatment of early stage breast cancer. *J Med Life.* 2015 Apr-Jun; 8(2):176-80.
79. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. - Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World - *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17 Spec No.: 43-6.
80. Ghosh D., Michalopoulos N., Davidson T., Wickham F., Williams NR., Keshtgar MR. - Sentinel node detection in early breast cancer with intraoperative portable gamma camera: UK experience. *The Breast* 32 (2017) 53e59.
81. Gianni AM, Bonadonna G.: High dose chemo-radiotherapy for sensitive tumors: is sequential better than concurrent drug delivery? *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:1027-1030, 1989.
82. Gimbergues, P., Abrial, C., Durando, X., Le Bouedec, G., Cachin, F., Penault-Llorca, F. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 1316-1321.

83. Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M., and Statman R.: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: pp. 2345-2350.
84. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., and Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: pp. 391-401.
85. Giuliano AE, Han SH. Local and regional control in breast cancer: role of sentinel node biopsy. *Adv Surg.* 2011; 45:101-16.
86. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010 Sep; 252(3):426-32.
87. Glehner A., Woëckel A., Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M., Griebler U., Kreienberg R. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis; *European Journal of Cancer* (2013) 49, 812–825.
88. Goldhirsch A., Norton L.: The search for new prognostics factors that will be useful in clinical practice continues. *Global shifts in adjuvant breast cancer treatment II. Meniscus health care communication*; 9, 1995.
89. Goldhirsch A., Norton L.: An international panel during the 5 th International conference on adjuvant therapy, and update consensus recommendations were proposed. *Global shifts in adjuvant breast cancer treatment II. Meniscus health care communication*: 10-11, 1995.
90. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:262–7.
91. Grube B.J., Giuliano A. - Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. Chapter 55. *Current Concepts and Management of Early Breast Carcinoma (Tis, Tmic, T1). Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, The, Chapter 55, 971-1006. Fourth Edition. 2009 Saunders, an imprint of Elsevier Inc.*
92. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrillo A, Aguayo-Albasini JL. One-step nucleic acid amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis. *Cir Esp.* 2011 Aug-Sep; 89(7):456-62. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.04.013.
93. Gülben K., Berberoğlu U., Aydoğan O., and Kınaş V. - Subtype Is a Predictive Factor of Nonsentinel Lymph Node Involvement in Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients *J Breast Cancer.* 2014 Dec; 17(4): 370–375. Published online 2014 Dec 26.
94. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, Soran A. Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb; 208(2):229-35.
95. Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydogan F, Gokgoz S, Gulluoglu BM, Aksaz E, Ozbas S, Baskan S, Koyuncu A, Soran A; Turkish Federation of Breast Disease Associations Protocol MF08-01 investigators.- Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases

- after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Jan; 36(1):30-5.
96. Gutierrez C, Schiff R.- HER-2: Biology, Detection, and Clinical Implications; *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jan; 135(1): 55–62.
 97. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17:143–9.
 98. Hagensen C. D.: Diseases of the breast. second edition. W. B. Saunders. Philadelphia. London. Toronto 1971.
 99. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894; 20(5):497–555.
 100. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg.* 2005; 241:48–54.
 101. Hayes DF- Atlas of breast cancer- Wolfe London, 1993.
 102. Heuts E.M., van der Ent F.W.C, van der Pol H.A., et al: Evaluation of early versus delayed lymphoscintigraphic imaging in detecting internal mammary sentinel lymph nodes in breast cancer: a multicenter study to establish an optimal lymphatic mapping protocol. *Nucl Med Commun* 2006; 27: pp. 677-681.
 103. Heuts E.M., van der Ent F.W.C., von Meyenfeld M.Ft and Voogd A.C. - Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer – A study on 1008 patients - *European Journal of Surgical Oncology*, 2009-03-01, Volume 35, Issue 3, Pages 252-257.
 104. Ho VK, van der Heiden-van der Loo M, Rutgers EJ, et al. Implementation of sentinel node biopsy in breast cancer patients in the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2008;44:683–91.
 105. Horiot JG, Collette L, Fourquet A, et all. Impact of a boost dose of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC "boost vs. no boost" trial, *fur J Cancer.* 2000; 36(suppl 5):S93. Abstract 251. 2000.
 106. Howland NK, Driver TD, Sedrak MP, Wen X, Dong W, Hatch S, Eltorky MA, Chao C, Lymph Node Involvement in Immunohistochemistry - Based Molecular Classifications of Breast Cancer. *J Surg Res.* 2013 December; 185(2): 697–703.
 107. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(3):248–54
 108. Hwang SO., Lee SW., Kim HJ., Kim WW., Park HY., Jung JH. - The Comparative Study of Ultrasonography, Contrast-Enhanced MRI, and (18) F-FDG PET/CT for Detecting Axillary Lymph Node Metastasis in T1 Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2013 Sep; 16(3):315-21.
 109. Hyun SJ, Kim EK, Yoon JH, Moon HJ, Kim MJ. Adding MRI to ultrasound and ultrasound-guided fine-needle aspiration reduces the false-negative rate of axillary lymph node metastasis diagnosis in breast cancer patients. *Clin Radiol.* 2015 Jul; 70(7):716-22. doi: 10.1016/j.crad.2015.03.004.

110. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. - Ten years results of comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-911. 1995.
111. Jaime Jans B, Nicolás Escudero M, Dahiana Pulgar B, Francisco Acevedo C, César Sánchez R, Camus AM - Clinicopathologic subtypes and compromise of lymph nodes in patients with breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2014 Jul 23; 8:448. doi: 10.3332/ecancer.2014.448. eCollection 2014.
112. Jakub JW, Cox CE, Pippas AW, Gardner M, Pendas S, Reintgen DS. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol*. 2004; 31:324–32.
113. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: facts and controversies. *Oncologist*. 2003; 8:59–68.
114. Jiao D, Qiao J, Lu Z, Li L, Zhang H, Liu H, Cui S, Liu Z. [Analysis of predictive factors affecting sentinel lymph node status in early breast cancer patients]. 2014.02.006. Epub 2014 Mar 2. 2014 Mar; 36(3):198-201.
115. Jimbo K, Kinoshita T, Suzuki J, Asaga S, Hojo T, Yoshida M, Tsuda H. Sentinel and nonsentinel lymph node assessment using a combination of one-step nucleic acid amplification and conventional histological examination. *Breast*. 2013 Dec; 22(6):1194-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.08.003.
116. Jing N, Fang C, Williams D S, Validity and reliability of Ki-67 assessment in oestrogen receptor positive breast cancer, *Pathology* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.001>
117. Justo N., Wilking N., Jönsson B., Luciani S., Cazap E. - A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America - *Oncologist*. 2013 Mar; 18(3): 248–256.
118. Kaftandziev D. *Rak na dojkata- Prosveta*, Kumanovo 1996,
119. Kan C., Patel RB. and Biswas T. - Distribution of Newly Diagnosed Breast Cancers by Subtype and Race Using the SEER Database - *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015-11-01, Volume 93, Issue 3, Pages E24-E24.
120. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24:427–30.
121. Kawase K, Gayed IW, Hunt KK, et al. Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2006; 203:64–72.
122. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg*. 2002; 195:467–75.
123. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. - Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her-2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol*. 2006 Sep; 37(9):1217-26. Epub 2006 Jul 18.
124. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106.
125. Ko BS, Lim WS, Kim HJ, Yu JH, Lee JW, Kwan SB, Lee YM, Son BH, Gong GY, Ahn SH. - Risk factor for axillary lymph node metastases in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan; 19(1):212-6.
126. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2008;8:66.

127. Koyama Y., Hasegawa M., Tatsuda K., Sakata J., Kobayashi T., Minagawa M., Kosugi SI., Wakai T. - Association between non-sentinel lymph node metastasis and clinicopathological factors in sentinel lymph node metastasis positive breast cancer. *J Am Coll Surg* Vol. 219, No. 4S, October 2014 e. 172-173.
128. Kondov B., Milenković Z., Spirovski Z., Popgorceva D., Stojanovski S., Petrusavska G., Ivković Lj., Jovanovski-Srceva M., Kondov G. - Application of "sentinel lymph node detection" in axilla in patients surgically treated for early breast cancer - *Physioacta*. vol 10-N2. 2016. p. 53-62.
129. Kondov B., Kondov G., Spirovski Z., Milenković Z., Colanceski R., Petrusavska G., Pesevska M. - Prognostic factors on the positivity for metastases of the axillary lymph nodes from primary breast cancer - *Прилози. Одд. за мед. науки, XXXVIII 1, 2017, Contributions. Sec. of Med. Sci., XXXVIII 1, 2017.* p. 1-10.
130. Kondov B, Spirovski Z, Karapetrov I, Ferati I, Ognenovska B, Ivković Lj, Srceva M, Kokareva A, Milenković Z, Crvenova S, Kondov G-Presence of the skip metastasis in the axillary pit, detected in patients treated with axillary lymphadenectomy due to primary breast carcinoma. *MJA (Macedonian journal of anesthesia* N2. Nov 2017, p 55-62.
131. Kondov B, Kondov G, Spirovski Z, Peterusavska G, Baseska N- Presentation of the genetic subtypes of breast cancer in surgically treated patients. – in press.
132. Kondov B., Isijanovska R., Milenković Z., Kondov G. - Impact of persistence of estrogen receptors, progesteron receptors, HER-2 neu receptors and Ki-67 values on positivity of axilar lymph nodes at patients with early breast cancer with clinically negative axilar examination - *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017 Dec 15; 5(7):825-830
133. Kondov B., Spirovski Z., Milenković Z., Dzonov B., Kondov G. - Radical mastectomy with prosthetic reconstruction as treatment of early breast cancer, a case report. *Physioacta* 2015.
134. Kondov G.: Indikacii za konzervativna hirurska terapija na rakot na dojkata, nasi rezultati. *Makedonski medicinski preglad suppl.* 20. p:39-42. 1995.
135. Kondov G.: Vrednosta na kvadrantektomijata so aksilarnata limfadenektomija vo tretman na raniot malignom na dojkata. *Doktorska disertacija*. Skopje 1997.
136. Кондов Г., Ивковски Љ., Манева Л., Јовев С., Јашар Џ., Смилевски Д., Васов Н. - Фактори кои може да ја претскажат појавата на метастази во аксиларните лимфни јазли кај пациенти со малигном на дојка - *МСМ* 43 (1-2) 53- 62, 1997.
137. Kondov G. *Zaboluvanja na dojkata*. Makavej 2001. Skopje.
138. Krag D. N., Anderson S. J., Julian T. B., Brown A. M., Harlow S. P., Costantino J. P., Ashikaga T., Weaver D. L., Mamounas E. P., Jalovec L. M., Frazier T. G., Noyes R. D., Robidoux A., Scarth H. M., Wolmark N. 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. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(10):927–933.
139. Krag D., Weaver D., Ashikana T., et all. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *New Engl J Med* 1998; 339: pp. 941-946.
140. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., et all. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: pp. 881-888.

141. Krag DN, Harlow S., Current status of sentinel node surgery in breast cancer. *Oncology (Williston Park)*2003; 17:1663–6.
142. Krizek T. Breast reconstruction after mastectomy - Breast disease. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.
143. Kuehn T, Vogl FD, Helms GV, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multiinstitutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30:252–259.
144. Kuo YL, Chen WC, Yao WJ, Cheng L, Hsu HP, Lai HW, Kuo SJ, Chen DR, Chang TW. Validation of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram for prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer patients an international comparison. *Int J Surg.* 2013; 11(7):538-43.
145. Kurtz JM, Kinkel K.:Breast conservation in 21 st century *EJC* 36-15: 1919-1924, 2000.
146. Langston AA, Malone KE, Thompson TD, Dating TR, Ostrander EA. - BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:137-142. 1996.
147. Lee JH, Suh YJ, Shim BY, Kim SH. - The incidence and predictor of lymph node metastasis for patients with T1mi breast cancer who underwent axillary dissection and breast irradiation: an institutional analysis. - *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Oct; 41(10):1162-7. doi: 10.1093/jjco/hyr128. Epub 2011 Sep 8.
148. Leonhardt SA, Boonyaratanakornkit V, Edwards DP. "Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms". *Steroids* 2004, 68 (10–13): 761–70.
149. Levin ER. "Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen". *Mol. Endocrinol.* 2005, 19 (8): 1951–9.
150. Liang F, Qu H, Lin Q, Yang Y, Ruan X, Zhang B, Liu Y, Yu C, Zhang H, Fang X¹⁰, Hao X -Molecular biomarkers screened by next-generation RNA sequencing for non-sentinel lymph node status prediction in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes. *World J Surg Oncol.* 2015 Aug 28; 13:258. doi: 10.1186/s12957-015-0642-2.
151. Liedtke C. and Kiesel L. - Breast cancer molecular subtypes – Modern therapeutic concepts for targeted therapy of a heterogeneous entity - *Maturitas*, 2012-12-01, Volume 73, Issue 4, Pages 288-294.
152. Liu M., Wang S., Pan L., Yang D., Xie F., Liu P., Guo J., Zhang J., and Zhou B. - A New Model for Predicting Non-Sentinel Lymph Node Status in Chinese Sentinel Lymph Node Positive Breast Cancer Patients *PLoS One.* 2014; 9(8): e104117. Published online 2014 Aug 11.
153. Lloyd LR, Waits RK, Schroder D, Hawasli A, Rizzo P, Rizzo J - Axillary dissection for breast carcinoma. The myth of skip metastasis. - *Am Surg* - June 1, 1989; 55 (6); 381-4
154. Listorti C., Rulli A., Prosperi E., Covarelli P., Barberini F. - Preoperative identification of early breast cancer patients for safely avoiding axillary surgery. *The Breast* 24:S134- S135. March 2015.
155. Lawrence RA. and Lawrence RM. - Anatomy of the Breast Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession, Chapter 2, 34-55.
156. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ - Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. - *Breast Cancer Res. Treat.* - June 1, 2012; 133 (3); 831-41.

157. Lyman GH, Somerfield MR, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2017 Mar;13(3):196-198. doi: 10.1200/JOP.2016.019992. Epub 2017 Jan 24.
158. Madden JL.: Modified radical mastectomy. *Surg. Ginekol Obstet* 121: 1221, 1965.
159. Madsen EV., Elias SG., van Dalen T., van Oort PV, Gobardhan PD., Bongers V. Predictive factors of isolated tumor cells and micrometastases in axillary lymph nodes in breast cancer. *The Breast* 22 (2013) 748-752.
160. Mamounas ET. Optimal Management of the Axilla: A Look at the Evidence. *Adv Surg*. 2016 Sep; 50(1):29-40.
161. Mamounas E.P., Brown A., Smith R., Julian T., Miller B., Bear H.D. et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: updated results from NSABP B-27. *J Clin Oncol*. 2005 Apr; 23: 2694–2702.
162. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., 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: pp. 599-609.
163. Marrazzo A., Boscaino G., Marrazzo E., Taormina P. and Toesca A. - Breast cancer subtypes can be determinant in the decision making process to avoid surgical axillary staging: A retrospective cohort study-*International Journal of Surgery*, 2015-09-01, Volume 21, Pages 156-161.
164. Maunsell E, Brisson J & Deshenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Canadian Journal of Surgery* 1993 Aug, 36(4) 315–20.
165. McMasters KM, Wong SL, Chao C, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg*. 2001; 234:292–9.
166. Meattini I, Saieva C, Bertocci S, Francolini G, Zei G, De Luca Cardillo C, Scotti V, Greto D, Bonomo P, Orzalesi L, Bianchi S, Livi L. Predictive factors for additional non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node. *Tumori*. 2015 Jan-Feb; 101(1):78-83.
167. Menard S. C-erb-B2/neu and response to CMF and hormonal manipulation. *fur J Cancer*. 2000; 36(suppl 5):S48. Abstract 19. 2000.
168. Miller WR, Ellis IO, Sainsbury JRC, Dixon JM. ABC of Breast Diseases: Prognostic factors. *BMJ* 1994; 309: 1573-1576. 1994.
169. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. "The HER-2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy". *Chemother Res Pract* 2012: 743193.
170. Moncayo VM, Aarsvold JN, Grant SF, Bartley SC, Alazraki NP. Status of sentinel lymph node for breast cancer. *Semin Nucl Med*. 2013 Jul; 43(4):281-93. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2013.02.004.
171. Morrow M. - Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes - *Breast, The*, 2013-08-01, Volume 22, Pages S106-S109.
172. Morrow M¹, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamtani A, Barrio AV, Capko D, El-Tamer M, Gemignani ML, Heerdt AS, Kirstein L, Pilewskie M, Plitas G, Sacchini VS, Sclafani LM, Ho A, Cody HS. Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be

Avoided for Most Node-positive Z0011-eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. *Ann Surg.* 2017 Sep; 266(3):457-462.

173. Morton DL, Bostick PJ. Will the true sentinel node please stand? *Ann Surg Oncol.* 1999; 6:12–14.
174. Nadeem RM, Gudur LD, Saidan ZA. - An independent assessment of the 7 nomograms for predicting the probability of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in a cohort of British patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014 Aug; 14(4):272-9.
175. Naidoo K, Pinder S. - Micro- and macro-metastasis in the axillary lymph node: A review - *The surgeon* 15 (2017) 7 6e8 2.
176. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004; 240:462–8.
177. Ngô C, Mouttet D, De Rycke Y, Reyal F, Fourchette V, Hugonnet F, Falcou MC, Bidard FC, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Alran S. Validation over time of a nomogram including HER-2 status to predict the sentinel node positivity in early breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Dec; 38(12):1211-7.
178. Nikolic S., Opric M. - Proliferativne bolesti dojke, Komerc print, Beograd 1990.
179. Noda S., Onoda N., Asano Y., Kurata K., Kashiwagi S., Kawajiri H., Takashima T. and Hirakawa K. - T-stage and positive sentinel nodes ratio are the useful factors to predict non-sentinel node metastasis in breast cancer patients with macro-metastasis in the sentinel node. *International Journal of Surgery Volume 14 2015. Pages 56-60.*
180. Noda S., Onoda N., Asano Y., Kurata K., Tokumoto M., Morisaki T., Kashiwagi S., Takashima T., Hirakawa K.- Predictive factors for the occurrence of four or more axillary lymph node metastases in ER-positive and HER2-negative breast cancer patients with positive sentinel node: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery* 26 (2016) 1-5.
181. Noguchi A, Onoguchi M, Ohnishi T, Hashizume T, Kajita A, Funauchi M, Katsuda T, Motomura K - Predicting sentinel lymph node metastasis in breast cancer with lymphoscintigraphy. *Ann Nucl Med* - April 1, 2011; 25 (3); 221-6 -
182. Ogiya A, Kimura K, Nakashima E, Sakai T, Miyagi Y, Iijima K, Morizono H, Makita M, Horii R, Akiyama F, Iwase T. Long-term prognoses and outcomes of axillary lymph node recurrence in 2,578 sentinel lymph node-negative patients for whom axillary lymph node dissection was omitted: results from one Japanese hospital. *Breast Cancer.* 2014 Nov 7. [Epub ahead of print].
183. Ogura T., Kinoshita T., Jimbo K., Hojo T. - A new predictive score for axillary lymph node metastases in breast cancer patients, *The Breast* 24:S134 · March 2015.
184. Overgaard M, Hansen PS, Rose C, et all. Postmastectomy radiotherapy and adjuvant systemic treatment in high-risk breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1994; 30A suppl. 2: S28 1994.
185. Ozbas S., Ozmen V., Igci A., Muslumanoglu M., Ozcinar B., Balkan B., Aydogan F., Canda T., Harmancioglu O., Aksaz E., Gulluoglu BM., Kayahan M., Ozaslan C., Canturk NZ., Mersin H., Utkan Z, KocakS., Ulufil N., Kamali Polat A., Andacoglu O., Soran A. Predicting the Likelihood of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Triple Negative Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Lymph Node: *Turkish Federation of Breast Disease*

- Associations Protocol MF09-01. *Clinical Breast Cancer*, 2012, Vol. 12, No. 1, 63-7.
186. Ozemir IA, Orhun K, Eren T, Baysal H, Sagiroglu J, Leblebici M, Ceyran AB, Alimoglu O - Factors affecting sentinel lymph node metastasis in Turkish breast cancer patients: Predictive value of Ki-67 and the size of lymph node. *January 1, 2016; 117 (8); 436-41.*
 187. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg - March 1, 2008; 95 (3); 302-9.*
 188. Parekh T., Mcnamara K., Absar S. -Lympho-vascular invasion (LVI) is a powerful predictor for nodal metastasis and should be considered in the decision-making for further axillary surgery. *European Journal of Surgical Oncology*, 2015-06-01, Volume 41, Issue 6, Pages S74-S74.
 189. Pasta V, Monteleone F, D'Orazi V, Del Vecchio L, Sottile D, Iacobelli S, Monti M -Typical and atypical lymphatic flows in breast carcinoma. - *Ann Ital Chir - July 1, 2015; 86 (4); 311-6.*
 190. Patani NR, Dwek MV, Douek M. Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2007 May; 33(4):409-19.
 191. Pérez D, Rohde A, Callejón G, Pérez-Ruiz E, Rodrigo I, Rivas-Ruiz F, Ramos B, Medina F, Villatoro R, Redondo M, Zarcos I, Maañón C, Rueda A. Correlation between serum levels of vascular endothelial growth factor-C and sentinel lymph node status in early breast cancer. *Tumour Biol.* 2015 Dec; 36(12):9285-93. doi: 10.1007/s13277-015-3663-0. Epub 2015 Jun 24.
 192. Perou C., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406(6797):747–52. doi: 10.1038/35021093.
 193. Peshevska M. Prognosticka i prediktivna vrednost na Her-2 neu proteinot kaj operabilen rak na dojkata – Magisterski trud. Skopje 2011.
 194. Pijnappel EN, Bhoo-Pathy N, Suniza J, See MH, Tan GH, Yip CH, Hartman M, Taib NA, Verkooijen HM. - Prediction of lymph node involvement in patients with breast tumors measuring 3-5 cm in a middle-income setting: the role of Cancer Math. *World J Surg.* 2014 Dec; 38(12):3133-7
 195. Postacı H, Zengel B, Yarabaş U, Uslu A, Eliyatkin N, Akpınar G, Cengiz F, Durusoy R-Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: predictors of axillary and non-sentinel lymph node involvement. *Balkan Med J.* 2013 Dec; 30(4):415-21.
 196. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M -Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. - *Breast.* 2015 Nov; 24 Suppl 2:S26-35.
 197. Purushotham A.D., Upponi S., Klevesath M.B., et all. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: pp. 4312-4321.
 198. Qiu PF, Liu JJ, Wang YS, Yang GR, Liu YB, Sun X, Wang CJ, Zhang ZP. Risk factors for sentinel lymph node metastasis and validation study of the MSKCC nomogram inbreast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Nov; 42(11):1002-7.
 199. Rachna Ram, Jasprit Singh, and Eddie McCaig - Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer:

- Systematic Review and Meta-Analysis *Int J Breast Cancer*. 2014; 2014: 513780. Published online 2014 Oct 14. doi: 10.1155/2014/513780.
200. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86:1771–75.
 201. Rayter Z., Gazet JC., Ford HT., Easton DF., Coombes RC.: Comparison of conservative surgery and radiotherapy with mastectomy in the treatment of early breast cancer. *Eur J Surgical Oncology* 16(6): 486-92. 1990.
 202. Reintgen M, Kerivan L, Reintgen E, Swaninathan S, Reintgen D. Breast Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy: State of the Art: 2015. *Clin Breast Cancer*. 2016 Jun; 16(3):155-65. Epub 2016 Feb 11.
 203. Reis-Filho J S, Pusztai L, Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378: 1812–23.
 204. Reitsamer, R., Peitinger, F., Rettenbacher, L., and Prokop, E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2003; 84: 63–67.
 205. Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga JY, Alran S, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *PLoS One*. 2011; 6:e20297.
 206. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ - Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. - *Ann. Surg.* - March 1, 1983; 197 (3); 276-83.
 207. Rovera F., Frattini F., Marelli M., Dionigi Corben A., Dionigi G., Boni L., Dionigi R. -Axillary sentinel lymph node biopsy: An overview 2008 Volume 6, Supplement 1, Pages S109–S112.
 208. Rutgers EJ. Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *J Clin Oncol*. 2008; 26:698–702.
 209. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, et al. (2004) Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 70:101–105.
 210. Salem A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Surg Educ*. 2009 Sep-Oct; 66(5):267-75.
 211. Sauer R., Walgreen A., Kurtz JM. Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery for breast cancer. *EJC* 36: 1073-1084. 2000.
 212. Sawaki M., Idota A., Ichikawa M., Gondo N., Horio A., Kondo N., Hattori M. - Impact of intrinsic subtype on predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer-*Oncol Lett*. 2014 Oct; 8(4): 1707–1712. Published online 2014 Jul 10.
 213. Shaheen Zakaria MBBS, Amy C. Degnim MD, Celina G. Kleer MD, Kathleen A. Diehl MD, Vincent M. Cimmino MD, Alfred E. Chang MD, Lisa A. Newman MD, Michael S. Sabel MD Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: How many nodes are enough? *Journal of surgical oncology*. Volume 96, Issue 7, 1 December 2007; Pages 554–559
 214. Scherer K, Bircher A, Figueiredo V. Blue dyes in medicine – a confusing terminology *Contact Dermatitis* Volume 54, Issue 4, pages 231–232, April 2006.

215. Scholzen T, Gerdes J. "The Ki-67 protein: from the known and the unknown". *J. Cell. Physiol.* 2000, 182 (3): 311–22.
216. Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen E, van Dalen CH, Geurts van Kessel AH, Verheijen R, Ramaekers FC. "Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10". *Hum. Genet* 1989. 83 (3): 297–9.
217. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2000; 88:608–14.
218. Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol.* 2006; 93:109–19.
219. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. The consensus conference committee. In: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, PA. *Cancer* 2002; pp. 2542–51.
220. Singletary E.S. - Breast cancer - MD Anderson solid tumor oncology series. Springer. New York. 1999.
221. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3628–36. Nov staging.
222. Smolarz B, Krawczyk T, Westfal B, Maciejczyk R, Zadrozny M, Samulak D, Michalska MM, Mojs E, Wilczak M, Romanowicz-Makowska H. Comparison of one-step nucleic acid amplification (OSNA) method and routine histological investigation for intraoperative detection of lymph node metastasis in Polish women with breast cancer. *Pol J Pathol.* 2013 Jun; 64(2):104-8.
223. Stnrewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, Mcadams M, Timmerman MM, Broucker MA. - The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ash Jews. *New Engl J Med* 1997; 336:1401-1408. 1997.
224. Стојановски С. Концепт на откривање на сентинелен лимфен јазол со радиоколоид одбележан со ⁹⁹Tc кај карцином на дојка, малигни меланома и короректален карцином. Воведување и стандардизирање на методот - Медицински факултет Скопје 2017.
225. Sun J, Yin J, Ning L, Liu J, Liu H, Gu L, Fu L - Clinicopathological characteristics of breast cancers with axillary skip metastases. - *J Invest Surg* - February 1, 2012; 25 (1); 33-6.
226. Susini T, Nori J, Olivieri S, Molino C, Marini G, Bianchi S, Vezzosi V, Livi L, Mascacchi M, Scarselli G. Predicting the status of axillary lymph nodes in breast cancer: a multiparameter approach including axillary ultrasound scanning. *Breast.* 2009 Apr; 18(2):103-8.
227. Suyoi a A., Bains S.K., Kothari A., Douek M., Agbaje O., Hamed H., Fentiman I., Pinder S., Purushotham A.D. When is a completion axillary lymph node dissection necessary in the presence of a positive sentinel lymph node? *European Journal of Cancer* (2014) 50, 690–697.
228. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg.* 2001; 233.
229. Takamoto K, Shimazu K, Naoi Y, Shimomura A, Shimoda M, Kagara N, Kim SJ, Tamaki Y, Noguchi S. One-Step Nucleic Acid Amplification Assay for

- Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan; 23(1):78-86.
230. Tan LG, Tan YY, Heng D, Chan MY Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore. *Singapore Med J.* 2005 Dec; 46(12):693-7.
 231. Tan M, Yu D. "Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance". *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007, 608: 119–29.
 232. Tan YY, Wu CT, Fan YG, et al. Primary tumor characteristics predict sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer. *Breast J.* 2005; 11:338–43.
 233. Tawfik K., Kimler BF., Davis M., Fan F., Tawfik O. Ki-67 expression in axillary lymph node metastases in breast cancer is prognostically significant; *Human Pathology* (2013) 44, 39–46.
 234. Thangarajah F, Malter W, Hamacher S, Schmidt M, Krämer S, Mallmann P, Kirn V. Predictors of sentinel lymph node metastases in breast cancer-radioactivity and Ki-67. *Breast.* Published December 1, 2016. Volume 30, Issue; Pages 87-91.
 235. Thurliman B. – The international St gallen consensus 1998 an update. *Oncology in practice* 3:4-7. 1998.
 236. Touboul E., Pene F., Blazska-Jaulerry B., Vitu-Loas L., Schwartz L., Schlienger M., Laugier A.: [Review of results and clinical analysis of conservative partial surgery associated with postoperative radiotherapy in operable breast cancers stages I and II]. [Review] [French] *Bulletin du Cancer.* 79(4):315-46, 1992.
 237. Tomiguchi M, Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Fujisue M, Shiraishi S, Inao T, Murakami K, Honda Y, Yamashita Y, Iyama K, Iwase H. Prediction of sentinel lymph node status using single-photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT) imaging of breast cancer. *Surg. Today.* Published February 1, 2016. Volume 46, Issue 2; Pages 214-23.
 238. Tseng HS, Chen LS, Kuo SJ, Chen ST, Wang YF, Chen DR. Tumor characteristics of breast cancer in predicting axillary lymph node metastasis. *Med Sci Monit.* 2014 Jul 7; 20:1155-61.
 239. Tsopelas C, Sutton R Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med.* 2002 Oct; 43(10):1377-82.
 240. Turner-Warwick R.T.: The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959; 46: pp. 574-582.
 241. Tvedskov TF, Bartels A, Jensen MB, Paaschburg B, Kroman N, Balslev E, et al. Evaluating TIMP-1, Ki-67, and HER-2 as markers for non-sentinel node metastases in breast cancer patients with micrometastases to the sentinel node. *APMIS.* 2011; 119(12):844–52.
 242. Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol.* 2014 Nov; 21 (12):3780-6.
 243. Unal B; Gur A S; Kayiran O. Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. *International journal of clinical practice.* November 2, 2008; 62(11):1785-91.
 244. Uren RF, Howman-Giles R, Chung D, Thompson JF. Nuclear medicine aspects of melanoma and breast lymphatic mapping. *Semin Oncol.* 2004; 31:338–48.
 245. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, Suazo JF, Neciosup SP, León M, de la Cruz MA, Vigil CE. - Breast cancer classification

- according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010 Aug 1; 10(4):294-300.
246. Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijkoningen M, Pochet N, Cheng J, Van Huffel S, Hendrickx W, Decock J, Huang HJ, Leunen K, Amant F, Berteloot P, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, Weltens C, Timmerman D, Van Gorp T, Smeets A, Van den Bogaert W, Vergote I, Christiaens MR, Neven P. - Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. - *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jan; 113(1):181-7.
 247. van den Hoven I, Kuijt G, Roumen R, Voogd A, Steyerberg EW, Vergouwe Y. A head to head comparison of nine tools predicting non-sentinel lymph node status in sentinel node positive breast cancer women. *J Surg Oncol*. 2015 Aug; 112(2):133-8.
 248. van den Hoven I, van Klaveren D, Voogd AC, Vergouwe Y, Tjan-Heijnen V, Roumen RM. A Dutch Prediction Tool to Assess the Risk of Additional Axillary Non-Sentinel Lymph Node Involvement in Sentinel Node - Positive Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2016 Apr; 16(2):123-30.
 249. van Diest P J, van der Wall E., and Baak J P A. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol*. 2004 Jul; 57(7): 675–681.
 250. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34:1277–84.
 251. van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer*. 2006; 107:467–71.
 252. van Wely BJ, van den Wildenberg FJ, Gobardhan P, van Dalen T, Borel Rinkes IH, Theunissen EB, Wijsman JH, Ernst M, van der Pol CC, Madsen EV, Vles WJ, Wauters CA, de Wilt JH, Strobbe LJ. "Axillary recurrences after sentinel lymph node biopsy: a multicentre analysis and follow-up of sentinel lymph node negative breast cancer patients". *Eur J Surg Oncol*. 2012 Oct; 38(10):925-31. doi: 10.1016/j.ejso.2012.04.016. Epub 2012 May 26.
 253. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(10):1140–51.
 254. Vanuytsel L.: Breast cancer, changing role of radiotherapy:DCIS, early invasive cancer, postmastectomy. Book of papers for Advanced course for Breast cancer - Milano October 1995.
 255. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, Schoenegg W.- The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast*. 2016 Oct; 29:181-5.
 256. Vernet-Tomás M, Baños N, Sabadell D, Corominas JM⁴, Mestre-Fusco A, Suárez-Piñera M, Carreras R.p53 expression in breast cancer predicts tumors with low probability of non-sentinel nodes infiltration. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Jul; 41(7):1115-21. doi: 10.1111/jog.12670. Epub 2015 Feb 6.

257. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1981; 305(1):6–11.
258. Veronesi U., Salvadori B., Luini A., Banfi A., Zucali R., Del Vecchio M., Saccozzi R., Beretta E., Boracchi P., Farante G. et al: Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Annals of Surgery*. 211(3):250-9, 1990.
259. Veronesi U., Bonadonna G., Zurrada S., Galimberti V., Greco M., Brambilla C., Luini A., Andreola S., Rilke F., Raselli R. et al: Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast [see comments]. *Annals of Surgery*. 222(5):612-8, 1995.
260. Veronesi U., Costa A.: Conservative surgery in breast cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 698:212-8, 1993.
261. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: pp. 1864-1867.
262. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: pp. 368-373.
263. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New Engl J Med* 2003; 349: pp. 546-553.
264. Veronesi, U., Galimberti, V., Mariani, L., Gatti, G., Paganelli, G., Viale, G. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 231–237.
265. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al: Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7: pp. 983-990.
266. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010; 251:595–600.
267. Visioni A. and Kim JA. - Mastectomy - *Netter's Surgical Anatomy and Approaches*, Chapter 46; *Netter's Surgical Anatomy and Approaches* Conor P. Delaney – Saunders Elsevier 2014. Page 541-546.
268. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer*. 1998;83:1362–8.
269. Wasuthit Y, Kongdan Y, Suvikapakornkul R, Lertsithichai P, Chirappapha P. Predictive factors of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *J Med Assoc Thai*. 2011 Jan; 94(1):65-70.
270. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast can and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *A Hum Genet* 1997; 60:496-504.1997.
271. Whooley B., Borgen P. - Heredity breast cancer. *Breast cancer-MD Anderson solid tumor oncology series*. Springer. New York. 1999.

272. Williams C. and Yo Lin C. - Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications; *Ecancermedicalsecience*. 2013; 7: 370.
273. Wolff A C, Domchek S M., Davidson N E., Sacchini V, McCormick B - Cancer Of The Breast Book Chapter - Abeloff's Clinical Oncology, 91, 1630-1692.E9. Fifth Edition. Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc.
274. Wooster R, Neuhausen S, Manigion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Av Fields P, Marshall G, Narod S, Lenoir GM, Lynch FL, Feunteun J, Devilee P, Cornelisse CJ, Menko F PA, Ormiston W, Mcmanus R, Pye C, Lewis CM, Cannon-Albright LQ Pete J, Ponder BAJ, Skolnic Easton DF, Goldgar DE, Stratton MR. Localisation of a breast cancer susceptibility gene (BRCA2) to chromosome 13q by genetic linkage analysis. *Science* 1994; 265:2088-2090. 1994.
275. Wu SG, He ZY, Ren HY, Yang LC, Sun JY, Li FY, Guo L, Lin HX. Use of CEA and CA15-3 to Predict Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Breast Cancer. *J Cancer*. 2016 Jan 1; 7(1):37-41.
276. www.cancerworld.org/progetti/cancerworld/start/pagine/breast/framebreast.htm
277. www.gco.iarc.fr. - Global cancer observatory.
278. www.globocan.iacr.fr.International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organisation.
279. <http://nomograms.mskcc.org/breast/BreastSLNodeMetastasisPage.aspx>
280. Yee D., Potter D. - Steroid Receptors in Breast Cancer - book chapter. *Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, The, chapter 27, 485-497 Fourth Edition, 2009, Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
281. Yoo SH, Park IA, Chung YR, Kim H, Lee K, Noh DY, Im SA, Han W, Moon HG, Lee KH, Ryu HS. A histomorphologic predictive model for axillary lymph node metastasis in preoperative breastcancer core needle biopsy according to intrinsic subtypes. *Hum Pathol*. 2015 Feb; 46(2):246-54.
282. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Reynders A, Soens J, Van Ongeval C, Moerman P, Paridaens R, Wildiers H, Neven P, Christiaens MR. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast*. 2013 Jun; 22(3):357-61.
283. Yu KD., Jiang YZ., Chen S., Cao ZG., Wu J., Shen ZZ. and Shao ZM. - Effect of Large Tumor Size on Cancer - Specific Mortality in Node - Negative Breast Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(12):1171-1180.
284. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg*. 2008; 247:207-13.
285. Zervoudis S, Iatrakis G, Tomara E, Bothou A, Papadopoulos G, Tsakiris G. Main controversies in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10; 5(3):359-73.

IX Додатоци

IX. 1.

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Медицински факултет Скопје

Универзитетска клиника за торакална и васкуларна хирургија

Формулар за информирана согласност за пациентот за пристапување во студијата „Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ки-67 и ХЕР-2 позитивноста врз позитивитетот на sentinel лимфната жлезда (жлезда стражар) кај пациенти со ран малигном на дојка“

- Согласен сум да учествувам во студијата „Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ки-67 и ХЕР-2 позитивноста врз позитивитетот на жлездата стражар кај пациенти со ран малигном на дојка“.
- Ја разбрав суштината на студијата „Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ки-67 и ХЕР-2 позитивноста врз позитивитетот на жлездата стражар кај пациенти со ран малигном на дојка“.
- Согласен сум дека болничката документација, овој формулар за согласност и целокупната документација од онкологот, можат во кое било време да бидат анализирани од страна на авторизирани доверливи лица вклучени во студијата „Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ки-67 и ХЕР-2 позитивноста врз позитивитетот на жлездата стражар кај пациенти со ран малигном на дојка“.
- Ги потврдувам горенаведените искази и согласен сум да учествувам во студијата.
- Моето учествување во целост е волонтерско и со алтруистички намери, а информиран сум и за можноста во секое време доброволно да се повлечам од студијата без никакво објаснување, а притоа тој факт да не влијае врз моето лекување.

Име на пациентот
потпис

датум

(ден/месец/година)

Име на службеното лице
потпис

датум (ден/месец/година)

„Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на sentinel лимфната жлезда (жлезда стражар) кај пациенти со ран малигном на дојка“

Студијата „Влијанието на големината на туморот, присуството на естрогенски рецептори, прогестеронски рецептори на туморската клетка, вредностите на Ki-67 и HER-2 позитивноста врз позитивитетот на жлездата стражар кај пациенти со ран малигном на дојка“ е проспективна студија која се изведува на Универзитетската клиника за торакална и васкуларна хирургија.

Се планира кај пациентите да се користи детекција и биопсија на жлезда стражар, метода стандардизирана за хируршки третман на малигном на дојка, влезена во препораките на Министерство за здравство (Упатства за медицина базирана врз докази за третман на рак на дојка).

Детекцијата ќе се изведе на Институтот за патофизиологија и на Клиниката за торакална и васкуларна хирургија со користење радиотрасер врзан за колоид, а воедно и боја (метиленско сино) која се дава непосредно пред операцијата. Оваа процедура е стандардизирана, безболна и без несакани ефекти за пациентот.

Извадената жлезда стражар ќе биде анализирана на Институтот за патолошка анатомија при Медицинскиот факултет или во друга лиценцирана лабораторија за патохистолошка анализа.

Доколку жлездата стражар е негативна (незафатена со метастатски депозит), процедурата на третман на пазувната јама се запира на тоа ниво. Доколку жлездата стражар е позитивна (зафатена со метастатски депозит), се продолжува со изведување на комплетна лимфаденектомија на пазувната јама.

Неизведувањето на аксиларна лимфаденектомија кај пациенти со незафатена жлезда стражар не ги изложува на никакви последици подоцна, а овозможува да не се изложат на голем број несакани ефекти од изведување на лимфаденектомија на пазувната јама, како што се отоци на раката, отрпнатост на надлактицата, болки во рамото, ограничена подвижност на раката и др.

Независно се врши хируршки третман на примарниот тумор во дојката и материјалот за анализа се праќа во Институтот за патолошка анатомија или во друга лиценцирана лабораторија за патохистолошка и имунохистохемиска анализа.

Локорегионалниот и системскиот третман на овие пациенти е во согласност со веќе усвоените препораки за третман на пациенти со рак на дојката.

За анализа во студијата се земаат исклучиво резултати добиени од патохистолошка анализа на жлезда стражар и од патохистолошка и имунохистохемиска анализа на примарниот тумор.

Резултатите од секој поединечен пациент нема да се објавуваат поединечно, туку како збирна анализа на сите пациенти во студијата.

Во кој било дел од студијата пациентот може да се откаже без никакви последици за неговото здравје и понатамошното лекување.

IX. 2. Формулар за пополнување

Карцином на дојка

Тумор: непалпабилен палпабилен

Клинички преглед:

Големина на тумор _____ мм

Локација: ГЛ ДЛ ДМ ГМ Ц

Аксиларна јама (клинички) - +

Постоење на други лезии: нема има (Б М)

Пункција (тенкоиглена): I II III IV V

Кор биопсија: DCIS LCIS DCI LCI

Ултрасонографија

Ултрасонографија: БИРАДС 0 1 2 3 4 5 6

Големина на тумор: _____мм

Постоење на други лезии: не да (Б М)

Лимфни јазли во аксилата: нема има непроменети
има променети

Мамографија:

Мамографија БИРАДС: 0 1 2 3 4 5 6

Постоење на други лезии: нема има (Б М)

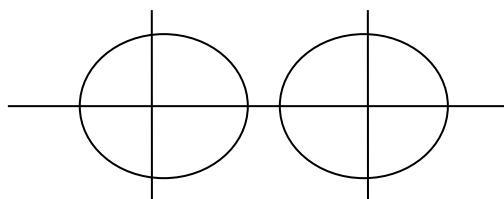
Аксиларна јама (мамографски) - +

НМРИ:

НМРИ БИРАДС: 0 1 2 3 4 5 6

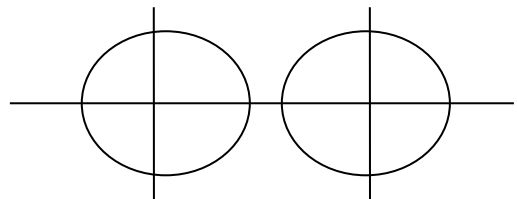
Постоење на други лезии: нема има (Б М)

Аксиларна јама (НМРИ) - +



Препорака:

1. **Радикална мастектомија Халстед**
2. **Радикална мастектомија Мадден +АЛНД**
3. **Мастектомија со СЛНД**
4. **Мастектомија со СЛНД+АЛНД**
5. **ССМ+АЛНД+протеза**
6. **С+НСМ+АЛНД+протеза**
7. **ССМ+СЛНД+протеза**
8. **С+НСМ+СЛНД+протеза**
9. **ССМ+СЛНД+АЛНД+протеза**
10. **С+НСМ+СЛНД+АЛНД+протеза**
11. **Мастектомија симплек**
12. **Квадрантектомија+АЛНД**
13. **Квадрантектомија со СЛНД**
14. **Квадрантектомија со СЛНД+АЛНД**
15. **Туморектомија на два тумора во двете дојки**
16. **Туморектомија на два тумора во иста дојка**
17. **Тумор**
18. **Туморектомија со жица**
19. **ЛНД**
20. **СЛНД**
21. **Ревизија**
22. **Екцизија на локална метастаза**
23. **Инцизија на апсцес на дојка**



Хистологија:

pTNM = pT___ G___ pN___ pM___ стадиум ___

Хистологија:DCIS LCIS DCI LCI друго

Тумор: ___ mm

Лимфни јазли: SLND - + извадени: ___

позитивни: _____

Имунохистохемија:

ErR - + ++ +++

PrR - + ++ +++

HER-2- + ++ +++ (FISH - +)

Ki-67_____ p53 - +

Несакани појави:

присутно

отсутно

А. Интраоперативно

1. Крварење
2. Лезија на вена аксиларис

Б. Непосредно по операција (ран постоперативен период)

1. Хематом локално
2. Сером
3. Инфекција на оперативната рана
4. Болка во пазувната јама
5. Сензорни лезии на надлактицата
6. Болка во рамото
7. Моторни испади на раката (транзиторни)
8. Моторни испади на раката (подолготрајни)
9. Оток на раката

Ц. Подоцнежни, трајни промени

1. Болка во пазувната јама
2. Сензорни лезии на надлактицата
3. Болка во рамото
4. Моторни испади на раката (подолготрајни)
5. Оток на раката
 - а. шака
 - б. шака и подлактица
 - ц. шака, подлактица и надлактица
6. Оток на раката
 - а. благ
 - б. среден
 - ц. голем

IX. 3. Кратенки

BRCA1, BRCA2	Мутација на гени кои условиуваат појава на малигном на дојка
CA 15-3	Туморски маркер за дојка
CCR7, CXCR4, MIB1	Туморски детерминаторни гени
CEA	Општ туморски маркер
CK19	Цитокератинин 19
СТ	Компјутеризирана томографија
DNK DNA	= Дезоксирибонуклеинска киселина
EGFR	Epidermal grow factor = Епидермални фактори на раст на туморот
ER (α , β)	Естрогенски рецептор (α , β)
HER-2	(human epidermal grow factor receptor 2) рецептор (протеин) на површината на клетката кодиран од ген HER-2 (ERBB2 gen). Еден од факторите на раст на туморот (EGFR). Синоними: HER-2/neu; c-erbB-2; p185 HER-2.
Ki-67	клеточен протеин кодиран од генот МКИ-67
LVI	Лимфоваскуларна инвазија
NMRI	Нуклеарна магнетна резонанца
NSLD	Non sentinel lymph node detection = детекција на нежлезда стражар
OSNA	One step nucleic acid amplification = метода за детекција на амплификација
p53	Тумор-супресорски ген
PR (A, B)	Прогестеронски рецептор (A, B)
RNK RNA	= Рибонуклеинска киселина
SLND	Sentinel lymph node detection = Детекција на жлезда стражар
SPECT	Single photon emission computerized tomography = Комбинирана гама-камера и компјутеризирана томографија
VEGF-C	Vascular growth factor C = Туморски фактор на раст на крвни садови
Vital blue dye	Тип на сина боја

X. Корелационен матрикс

Меѓусебно влијание на фактори меѓусебе, изразено преку вредност на индекс на корелација (r)

Корелационен матрикс во контролна група (81);

Маркирани вредности се сигнификантни со $p < 0,05$

Варијабла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1.возраст	1,00	-0,09	-0,03	0,15	-0,13	0,05	0,07	-0,06	0,05	0,22	0,12	0,07	0,10	0,06	0,18	0,25	0,04	-0,15	-0,16	0,14	-0,13	-0,14	-0,13
2.квадрант	-0,09	1,00	0,04	-0,16	0,04	-0,08	-0,10	0,26	-0,02	-0,06	-0,10	-0,10	-0,07	0,02	-0,22	0,09	-0,01	-0,11	-0,05	0,07	0,05	-0,06	-0,13
3.клинички аксила	-0,03	0,04	1,00	0,25	0,09	-0,06	0,04	0,17	-0,28	0,09	-0,03	0,04	0,05	0,10	0,09	0,04	-0,00	-0,02	-0,05	0,15	0,10	0,06	0,13
4. тумор мм	0,15	-0,16	0,25	1,00	-0,12	0,28	0,29	-0,11	-0,03	0,80	0,30	0,29	0,29	0,21	0,72	0,25	0,10	0,02	0,03	0,04	0,03	0,06	0,36
5.извадени ли.жлезди	-0,13	0,04	0,09	-0,12	1,00	0,18	0,12	0,63	0,03	-0,14	0,14	0,12	0,16	0,10	0,01	-0,31	-0,17	0,19	0,14	0,24	0,14	0,11	0,16
6.позитивни ли.жлезди	0,05	-0,08	-0,06	0,28	0,18	1,00	0,82	0,06	-0,04	0,29	0,82	0,82	0,89	0,26	0,64	-0,02	-0,21	0,09	-0,03	0,08	0,21	0,12	0,49
7.позитивна аксила	0,07	-0,10	0,04	0,29	0,12	0,82	1,00	-0,01	0,03	0,33	0,92	1,00	0,95	0,27	0,69	0,03	-0,12	-0,01	-0,13	0,03	0,18	0,04	0,52
8.извадени од врв	-0,06	0,26	0,17	-0,11	0,63	0,06	-0,01	1,00	-0,02	-0,16	0,03	-0,01	0,03	-0,05	-0,10	-0,16	-0,22	0,10	0,10	0,06	0,14	0,23	0,05
9.хистологија	0,05	-0,02	-0,28	-0,03	0,03	-0,04	0,03	-0,02	1,00	0,18	0,06	0,03	-0,02	-0,13	0,03	-0,00	0,01	-0,07	0,03	0,01	-0,10	-0,06	-0,14

Корелационен матрикс во контролна група (81); Маркирани вредности се сигнификантни со $p < 0,05$

Варијабла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
10. pT	0,22	-0,06	0,09	0,80	-0,14	0,29	0,33	-0,16	0,18	1,00	0,31	0,33	0,32	0,27	0,77	0,28	0,10	-0,03	-0,01	0,05	-0,01	0,04	0,33
11. pN	0,12	-0,10	-0,03	0,30	0,14	0,82	0,92	0,03	0,06	0,31	1,00	0,92	0,89	0,24	0,68	0,05	-0,16	0,04	-0,01	-0,06	0,23	0,06	0,42
12. N1	0,07	-0,10	0,04	0,29	0,12	0,82	1,00	-0,01	0,03	0,33	0,92	1,00	0,95	0,27	0,69	0,03	-0,12	-0,01	-0,13	-0,03	0,18	0,04	0,52
13. само N1	0,10	-0,07	0,05	0,29	0,16	0,89	0,95	0,03	-0,02	0,32	0,89	0,95	1,00	0,30	0,67	-0,02	-0,18	0,03	-0,08	-0,02	0,21	0,07	0,51
14. G	0,06	0,02	0,10	0,21	0,10	0,26	0,27	-0,05	-0,13	0,27	0,24	0,27	0,30	1,00	0,35	-0,16	-0,04	0,16	0,18	0,05	0,08	0,27	0,27
15. Стадиум	0,18	-0,22	0,09	0,72	0,01	0,64	0,69	-0,10	0,03	0,77	0,68	0,69	0,67	0,35	1,00	0,16	0,02	0,08	0,02	0,08	0,04	0,08	0,48
16. ER	0,25	0,09	0,04	0,25	-0,31	-0,02	0,03	-0,16	-0,00	0,28	0,05	0,03	-0,02	-0,16	0,16	1,00	0,55	-0,69	-0,51	-0,43	-0,34	-0,71	-0,06
17. PR	0,04	-0,01	-0,00	0,10	-0,17	-0,21	-0,12	-0,22	0,01	0,10	-0,16	-0,12	-0,18	-0,04	0,02	0,55	1,00	-0,37	-0,33	-0,20	-0,33	-0,53	-0,22
18. Ki67%	-0,15	-0,11	-0,02	0,02	0,19	0,09	-0,01	0,10	-0,07	-0,03	0,04	-0,01	0,03	0,16	0,08	-0,69	-0,37	1,00	0,82	0,46	0,30	0,74	0,10
19. Ki67	-0,16	-0,05	-0,05	0,03	0,14	-0,03	-0,13	0,10	0,03	-0,01	-0,01	-0,13	-0,08	0,18	0,02	-0,51	-0,33	0,82	1,00	0,35	0,17	0,56	-0,03
20. p53	-0,14	-0,07	-0,15	0,04	0,24	-0,08	-0,03	0,06	0,01	0,05	-0,06	-0,03	-0,02	0,05	0,08	-0,43	-0,20	0,46	0,35	1,00	0,17	0,45	0,17
21. HER2	-0,13	0,05	0,10	0,03	0,14	0,21	0,18	0,14	-0,10	-0,01	0,23	0,18	0,21	0,08	0,04	-0,34	-0,33	0,30	0,17	0,17	1,00	0,46	0,28
22. Генотип	-0,14	-0,06	0,06	0,06	0,11	0,12	0,04	0,23	-0,06	0,04	0,06	0,04	0,07	0,27	0,08	-0,71	-0,53	0,74	0,56	0,45	0,46	1,00	0,22
23. Ли. инвазиј	-0,13	-0,13	0,13	0,36	0,16	0,49	0,52	0,05	-0,14	0,33	0,42	0,52	0,51	0,27	0,48	-0,06	-0,22	0,10	-0,03	0,17	0,28	0,22	1,00

Корелационен матрикс во тест (СЛНД) група (80); Маркирани вредности се сигнификантни со $p < 0,05$

Варијабла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1.возраст	1,00	0,25	-0,16	-0,05	0,21	-0,13	-0,19	-0,15	-0,15	0,01	0,08	0,09	-0,16	0,04	0,09	-0,10	-0,13	0,21	0,07	-0,28	-0,27	0,02	0,13	-0,37	0,07
2.квадрант	0,25	1,00	0,04	-0,04	0,18	-0,05	-0,14	0,17	-0,01	0,14	0,13	0,13	0,14	-0,03	0,06	0,00	0,03	0,06	-0,13	0,02	0,05	0,03	0,10	-0,08	0,02
3.клинички аксила	-0,16	0,04	1,00	0,02	-0,08	0,09	0,12	-0,14	0,09	-0,07	-0,06	-0,13	-0,20	-0,12	-0,04	-0,12	-0,14	0,12	0,08	0,00	0,06	-0,14	-0,09	-0,09	0,12
4.статична камера	-0,05	-0,04	0,02	1,00	0,16	0,94	0,62	-0,20	0,63	0,13	0,04	0,16	-0,20	-0,02	0,05	0,01	-0,10	0,15	0,19	-0,05	-0,05	0,12	-0,01	-0,16	0,14
5.приказ по h	0,21	0,18	-0,08	0,16	1,00	0,13	0,07	0,14	0,07	0,10	0,17	0,18	0,01	-0,00	0,12	0,08	0,11	0,07	-0,05	-0,10	-0,07	-0,01	0,06	-0,10	0,10
6.рачна сонда	-0,13	-0,05	0,09	0,94	0,13	1,00	0,72	-0,19	0,74	0,12	0,04	0,09	-0,18	-0,04	0,00	0,00	-0,12	0,18	0,21	-0,02	-0,04	0,09	-0,07	-0,14	0,14
7.метиленско сино	-0,19	-0,14	0,12	0,62	0,07	0,72	1,00	-0,20	0,81	0,10	0,01	0,03	-0,15	-0,11	-0,04	0,04	-0,07	0,23	0,21	-0,03	-0,11	0,08	0,07	-0,12	0,15
8. тумор мм	-0,15	0,17	-0,14	-0,20	0,14	-0,19	-0,20	1,00	-0,10	0,20	0,32	0,05	0,60	0,16	0,21	0,11	0,52	-0,22	-0,16	0,13	0,23	0,11	-0,01	0,22	0,01
9.извадени СЛНД ли.жлезди	-0,15	-0,01	0,09	0,63	0,07	0,74	0,81	-0,10	1,00	0,24	0,15	0,03	-0,06	0,05	0,08	0,02	0,05	0,26	0,28	-0,11	-0,14	0,06	0,04	-0,17	0,19
10.позитивни СЛНД ли.жлезди	0,01	0,14	-0,07	0,13	0,10	0,12	0,10	0,20	0,24	1,00	0,90	0,04	0,22	0,74	0,86	0,25	0,66	0,20	0,04	-0,17	-0,09	0,12	0,13	-0,13	0,32
11.позитивна аксила	0,08	0,13	-0,06	0,04	0,17	0,04	0,01	0,32	0,15	0,90	1,00	0,05	0,25	0,73	0,94	0,22	0,68	0,20	0,02	-0,16	-0,04	0,11	0,21	-0,13	0,26
12.хистологија	0,09	0,13	-0,13	0,16	0,18	0,09	0,03	0,05	0,03	0,04	0,05	1,00	0,19	-0,00	0,06	-0,15	0,10	0,02	-0,02	-0,12	-0,15	0,19	-0,05	-0,01	-0,03

Корелационен матрикс во тест (СЛНД) група (80); Маркирани вредности се сигнификантни со $p < 0,05$

Варијабла	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
13. pT	-0,16	0,14	-0,20	-0,20	0,01	-0,18	-0,15	0,60	-0,06	0,22	0,25	0,19	1,00	0,24	0,20	0,37	0,59	-0,14	-0,13	0,21	0,29	0,18	0,19	0,33	0,10
14. pN	0,04	-0,03	-0,12	-0,02	-0,00	-0,04	-0,11	0,16	0,05	0,74	0,73	-0,00	0,24	1,00	0,77	0,25	0,73	0,11	0,01	-0,13	-0,02	0,06	0,09	-0,04	0,50
15. N1	0,09	0,06	-0,04	0,05	0,12	0,00	-0,04	0,21	0,08	0,86	0,94	0,06	0,20	0,77	1,00	0,23	0,66	0,18	0,05	-0,14	-0,03	0,07	0,26	-0,09	0,30
16. G	-0,10	0,00	-0,12	0,01	0,08	0,00	0,04	0,11	0,02	0,25	0,22	-0,15	0,37	0,25	0,23	1,00	0,37	-0,23	-0,29	0,38	0,43	0,23	0,16	0,43	0,23
17. Стадиум	-0,13	0,03	-0,14	-0,10	0,11	-0,12	-0,07	0,52	0,05	0,66	0,68	0,10	0,59	0,73	0,66	0,37	1,00	-0,03	-0,05	0,02	0,15	0,14	0,04	0,17	0,44
18. ER	0,21	0,06	0,12	0,15	0,07	0,18	0,23	-0,22	0,26	0,20	0,20	0,02	-0,14	0,11	0,18	-0,23	-0,03	1,00	0,76	-0,31	-0,31	-0,32	0,01	-0,78	0,03
19. PR	0,07	-0,13	0,08	0,19	-0,05	0,21	0,21	-0,16	0,28	0,04	0,02	-0,02	-0,13	0,01	0,05	-0,29	-0,05	0,76	1,00	-0,37	-0,40	-0,36	-0,07	-0,67	-0,02
20. Ki67%	-0,28	0,02	0,00	-0,05	-0,10	-0,02	-0,03	0,13	-0,11	-0,17	-0,16	-0,12	0,21	-0,13	-0,14	0,38	0,02	-0,31	-0,37	1,00	0,86	0,40	-0,09	0,63	-0,08
21. Ki67	-0,27	0,05	0,06	-0,05	-0,07	-0,04	-0,11	0,23	-0,14	-0,09	-0,04	-0,15	0,29	-0,02	-0,03	0,43	0,15	-0,31	-0,40	0,86	1,00	0,29	0,02	0,63	0,05
22. p53	0,02	0,03	-0,14	0,12	-0,01	0,09	0,08	0,11	0,06	0,12	0,11	0,19	0,18	0,06	0,07	0,23	0,14	-0,32	-0,36	0,40	0,29	1,00	0,11	0,38	-0,10
23. HER2	0,13	0,10	-0,09	-0,01	0,06	-0,07	0,07	-0,01	0,04	0,13	0,21	-0,05	0,19	0,09	0,26	0,16	0,04	0,01	-0,07	-0,09	0,02	0,11	1,00	0,11	-0,01
24. Генотип	-0,37	-0,08	-0,09	-0,16	-0,10	-0,14	-0,12	0,22	-0,17	-0,13	-0,13	-0,01	0,33	-0,04	-0,09	0,43	0,17	-0,78	-0,67	0,63	0,63	0,38	0,11	1,00	0,01
25. Ли. инвазиј	0,07	0,02	0,12	0,14	0,10	0,14	0,15	0,01	0,19	0,32	0,26	-0,03	0,10	0,50	0,30	0,23	0,44	0,03	-0,02	-0,08	0,05	-0,10	-0,01	0,01	1,00

