****

**Republika e Kosovës**

**Republika Kosova *–* Republic of Kosovo**

***Qeveria – Vlada – Government***

***Ministria e Shëndetësisë – Ministarstvo Zdravstva – Ministryof Health***

Udhërrëfyesi Klinik

Kujdesi për trajtimin e kancerit të gjirit si sëmundje e lokalizuar, lokalisht e avancuar dhe metastatike ose rekurente

Prishtinë, 2024

Përmbajtja

1. Hyrje ……………………………………………………………………………………………………………………………………….3
2. Qëllimi ……………………………………………………………………………………………………………………………………..3
3. Pyetje…………………………………………………………………………………………………………………………………….…4
4. Metodologjia ……………………………………………………………………………………………………………………………4
5. Popullata e cakut dhe Depistimi..……………………………………………………………………………………………..5
6. Statistikat …………………………………………………………………………………………………………………………………6
7. Diagnostikimi ……………………………………………………………………………………………………………………………6
8. Diagnoza Radiologjike ………………………………………………………………………………………………………………7
9. Radiologjia Invazive ………………………………………………………………………………………………………………. 14
10. Histopatologjia ……………………………………………………………………………………………………………………….18
11. Percaktimi i stadit te semundjes …………………………………………………………………………………………….19
12. Terapia lokale/Kirurgjia...…………………………..……………………………………………………………………………20
13. Terapia lokale / Radioterapia …………………………………………………………………………………………………26
14. Terapia Sistemike adjuvante dhe neoadjuvante……………………………………………………………………..27
15. Terapia adjuvante: ER/PR pozitiv dhe HER 2 negativ………………………………………………………………28
16. TNBC (Kanceri i gjirit trefish negativ)………………………………………………………………………………………28
17. Terapia anti-HER-2………………………………………………………………………………………………………………….29
18. Terapia Hormonale…………………………………………………………………………………………………………………29
19. Aplikimi adjuvant i bifosfonateve................................................................................................29
20. Trajtimi i kancerit të gjirit lokalisht recidivues dhe të avancuar……………………………………………………………….30
21. Format e vecanta te kancerit te gjirit………………………………………………………………………………………32
22. Rekomandime per kontroll dhe monitorim…………………………………………………………………………….33
23. Aplikimi dhe zbatimi i UPK në rrethanat tona.............................................................................33
24. Algoritmi I trajtimit ………………………………………………………………………………………………………………..33
25. TNM klasifikimi ………………………………………………………………………………………………………………………40
26. Shtojca …………………………………………………………………………………………………………………………………..43
27. Shkurtesa ……………………………………………………………………………………………………………………………….44
28. Referenca ………………………………………………………………………………………………………………………………44

**Hyrje**

Kanceri i gjirit është tumori malinj më i shpeshtë tek femrat, i cili mund të zbulohet në fazat e hershme të sëmundjes përmes ekzaminimit, kontrolleve të rregullta dhe edukimit shëndetësor dhe të trajtohet me sukses.

Metodat e trajtimit përfshijnë kirurgjinë, kimioterapinë, radioterapinë, terapinë endokrine, imunoterapinë, terapinë e synuar (targetuar) dhe terapinë simptomatike-mbështetëse.

Terapia përkatëse aplikohet në varësi të stadit të sëmundjes, karakteristikave biologjike të tumorit dhe gjendjes së përgjithshme, moshës dhe sëmundjeve shoqëruese të pacientëve.

Plani i trajtimit përcaktohet nga ekipi multidisiplinar. Duke marrë parasysh incidencën e kësaj sëmundjeje, mundësinë e zbulimit të hershëm dhe efektin e mundshëm domethënës të procedurave terapeutike në ecurinë e sëmundjes, është i nevojshëm përcaktimi dhe standardizimi i duhur i qasjes në diagnostikimin, trajtimin dhe monitorimin e këtyre pacienteve.

**Qëllimi**

Kanceri i gjirit paraqet një patologji të gjerë, të larmishme në të gjitha aspektet, duke filluar nga simptomatologjia klinike e deri te modalitetet e trajtimit.

Qëllimi i këtij udherrëfyesi klinik është përcaktimi i udhëzimeve të qarta, të unifikuara, të realizueshme, përshtatje të standardeve ndërkombëtare të diagnostikimit, trajtimit dhe monitorimit të pacientëve me kancer të gjirit.

Në këtë tekst paraqiten udhëzues me qëllim të zbatimit të procedurave të standardizuara në punën e përditshme me pacientet me kancer të gjirit në Republikën e Kosovës.

Synimi i udhëzuesit është standardizimi dhe unifikimi i procedurave të diagnostikimit, mjekimit dhe monitorimit të pacientëve me kancer të gjirit në vendin tonë, e gjithë kjo me qëllimin përfundimtar per përmirësimin e rezultateve të trajtimit.

Plani i trajtimit duhet të zhvillohet nga një ekip multidisiplinar, i cili duhet të përfshijë kirurgun, radiologun, onkologun, radioterapeutin dhe patologun. Pjesë e punës ekipore janë edhe specialistët tjerë si: psikologu, fiziatri, fizioterapisti, fizikantët si dhe infermierët, teknikët e radioterapisë dhe personeli i specializuar për kujdes paliativ.

Trajtimi nuk duhet të fillojë pa vendimin e ekipit multidisiplinar, përveç në situata emergjente.

Udhërrëfyesi u dedikohet politikbërësve, menaxherëve të institucioneve shëndetësore dhe profesionistëve shëndetësor të cilët kanë përgjegjësi për zbatimin e programit për kancer të gjirit në nivel kombëtar. Këtë udhërrëfyes duhet ta konsultojnë edhe individët të cilët punojnë në programet e promocionit shëndetësor në nivelin e kujdesit parësor shëndetësor.

Qëllimi i udhërrëfyesit është që të gjithë profesionistëve shëndetësor, mjekëve specialist, mjekëve familjar, specializantëve të këtyre lëmive, stafit të mesëm shëndetësor të cilët kujdesen për shëndetin dhe mirëqenien e tyre, t’u prezantohen rekomandimet aktuale/bashkëkohore të bazuara në evidenca shkencore.

Ky udhërrëfyes parashihet për përdorim në nivel nacional dhe lokal.

**Pyetjet**

1. **Depsitimi. Në cilën moshë duhet të fillohet depistimi për kancerin e gjirit?**
2. **Cilat janë metodat depsituese bazuar në shkallën e riskut dhe moshën e popullatës?**
3. **Cilat janë metodat diagnostikuese për kancerin e gjirit?**
4. **Cilat janë metodat e trajtimit të kancerit të gjirit?**
5. **Cilat janë algoritmet e trajtimit?**
6. **Si bëhet përcjellja ose ndjekja e sëmundjes?**

**Metodologjia**

Grupi për përshtatjen e udhërrëfyesit është emëruar me vendim të Ministrit me përbërje prej shtatë anëtarësh për të cilët janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara. Të gjithë anëtarët e grupit punues janë trajnuar për hartim të udhërrëfyesve klinik dhe kanë ekspertizë profesionale për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike.

Grupi e ka hartuar planin e punës dhe dinamikën e takimeve të grupit. Takimet janë mbajtur në QKUK.

Udhërrëfyesit janë siguruar nga vetë anëtarët e grupit dhe janë diskutuar në takimet e përbashkëta. Në udhërrëfyes janë përfshirë rekomandimet gjegjëse pas arritjes së konsensusit në mes të anëtarëve të grupit. Grupi është pajtuar që për të marrë vendime të jenë prezentë 5 (pesë) anëtarë, nga gjithsej 7 (shtatë) anëtarë të grupit.

*Identifikimi dhe vlerësimi i dëshmive*

*Janë hulumtuar bazat elektronike të të dhënave si Pubmed, Medline, Cochrane për udhërrëfyesit për diagnostikimin, trajtimin dhe monitorimin e pacientëve me kancer invaziv të gjirit, të publikuar në periudhën kohore 2018-2023.*

Gjithashtu këto baza të të dhënave të përmendura më lartë, kanë shërbyer për kërkime RCT (randomized condrolled trials/hulumtimet e randomizuara të kontrolluara me përzgjedhje rastësore), rishqyrtime sistematike dhe meta-analiza.

Kërkimi është kryer në gjuhën angleze duke shfrytëzuar MeSH dhe duke kombinuar me fjalet kyqe: invasive breast carcinoma, treatment, management, diagnosis. Pas kërkimit të bërë janë analizuar këta udhërrëfyes: NCCN versioni i vitit 2023, OBSh−së të vitit 2020, Shoqata Onkologeve Kroacise, Shoqata Evropiane e Imazherëve të Gjirit (EUSOBI), Sistemit Anglez të të Dhënave për Imazhe dhe Raportim të Gjirit/ BI RADS, ESMO guidlines, Surgical guidelines for the management of breast cancer. Association of Breast Surgery at BASO. 2009, National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Guideline, Version 2. 2008, Acellular dermal matrix assisted breast reconstruction: Joint guidelines from the Association of Breast Surgery and the British Association of Plastic, Reconstruction and Aesthetic Surgeons. 2013.

Pas analizimit të këtyre udhërrëfyesve, grupi i ekspertëve ka përzgjedhur për përshtatje udhërrëfyesin “Clinical Guidelines for Diagnosis, Treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer” – Croatian Oncology Society (BC-3 COS).

Të gjithë anëtarët e grupit punues e kanë nënshkruar Deklaratën e Konfliktit të Interesit.

Bazuar në rekomandimet nga udhërrëfyesit tjerë, UK duhet të revidohet pas 4 vitesh, apo edhe më herët në rast se grupi vlerëson se ka dëshmi të reja të publikuara në lidhje me temën.

Meqenëse aktualisht nuk ka udhërrëfyes nacional të aprovuar për vendin tonë, nuk janë marrë për bazë udhërrëfyesit lokal.

Të gjitha rekomandimet e dhëna në UK janë të aplikueshme në vendin tonë pasi që ka burime të mjaftueshme njerëzore dhe materiale.

Dëshmitë dhe rekomandimet janë sipas shkallëzimeve të ndryshme, varësisht nga udhërrëfyesit bazë nga të cilët janë përshtatur ato.

Janë përdorur teknikat e konsensusit për interpretim të dëshmive dhe për hartim të rekomandimeve.

Pas finalizimit të udhërrëfyesit në aspektin përmbajtësor nga të gjithë akterët relevantë dhe grupet e interesit, drafti final do të vlerësohet nga Komisioni për vlerësim të metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike.

**Popullata e cakut dhe Depistimi**

Depistimi për kancerin e gjirit rekomandohet sipas kategorizimit të riskut për zhvillimin e sëmundjes**.**

**Pacientët me rrezik mesatar të zhvillimit të kancerit të gjirit:** Pacientët me një rrezik të pritshëm gjatë gjithë jetës së kancerit të gjirit <15% konsiderohen pacientë me rrezik mesatar. Këta janë pacientë që nuk kanë shprehje të vërtetuar të mutacionit gjenetik gjatë testimit gjenomik dhe nuk kanë sëmundje të njohur në linjën e parë familjare, të kancerit të gjirit apo të vezoreve, nuk kanë anamnezë personale patohistologjike të vërtetuar LIN, ADH ose DCIS dhe nuk kanë kryer radioterapi në zonën e gjoksit para moshës 30 vjeçare.

Për këta pacientë para moshës 40 vjeç, mjafton që të bëhet një vetëkontroll i gjirit një herë në muaj. Megjithëse Shoqata Evropiane e Imazherëve të Gjirit (EUSOBI) është kundër përdorimit të ultratingullit si metodë depistuese te pacientet asimptomatike, ultrazëri mund të përdoret pas moshës 30 vjecare.

Pas moshës 45 vjec rekomandohet fillimi i rregullt i mamografisë vjetore, mundësisht një herë në dy deri 3 vjet deri në moshën 71 vjecare.

Në indet e dendura të gjëndrrave të gjirit, tipet C dhe D sipas klasifikimit të Shoqatës Amerikane të Radiologëve (ACR), nga Kolegji i Radiologjisë, për shkak të ndjeshmërisë së reduktuar të mamografisë dhe rritjes së rrezikut të kancerit të gjirit, rekomandohet të bëhet ultratingulli ose ABUS plotësuese. EUSOBI (2022) rekomandon rezonancën magnetike të gjinjëve (MRI breast) për gjinjë të dendur.

Çdo pacient pas moshës 75 vjeçare kërkon një qasje individuale në vlerësimin e nevojës për ekzaminime radiologjike, në varësi të gjendjes shëndetësore dhe sëmundjeve shoqëruese.

**Pacientët me rrezik mesatar për zhvillimin e kancerit të gjirit**

* Vetëkontroll i gjirit deri në moshën 40 vjeçare

mundësisht një ekzaminim në Klinikën Ambulatore për Sëmundjet e Gjirit

mundësisht nga 30 deri në 40 vjeç UZ gjinjtë

* Mamografia fillestare (me tomosintezë) në 40 vjec

ACR densiteti A dhe B → mamografia një herë në 2-3vite - cdo dy vjet prej 50-69

Dendësia ACR C dhe D → gjiri USG ose ABUS (në varësi sipas disponueshmërisë) si një shtesë për mamografinë

* Mamografia (me tomosintezë) çdo vit nga 50 vite jetë

Dendësia ACR C dhe D → gjiri USG ose ABUS (në varësi sipas disponueshmërisë) si një shtesë për mamografinë.

**Pacientët me rrezik të shtuar për zhvillimin e kancerit të gjirit**

Pacientët në të cilët rreziku i pritshëm i kancerit të gjirit gjatë jetës së tyre është > 20% konsiderohen pacientë me rrezik të shtuar. Duke qenë se ky rrezik i rritur ndonjëherë është i vështirë për t'u vlerësuar, përdoren llogaritje të ndryshme të bazuara në modele statistikore dhe më e njohura dhe më e përdorura bazohet në modelin e Gail-it. Modeli i Gail nuk mund të përdoret në pacientët më të rinj se 35 dhe më të vjetër se 85 vjeç, në pacientët që konsiderohen tashmë me rrezik të lartë për shkak të historisë mjekësore, d.m.th. kanë vërtetuar shprehjen e onkogjenit gjatë testimit gjenomik ose sindroma që rrisin rrezikun e zhvillimit të kancerit të gjirit, kanë njohur kancerin e gjirit ose ovarian në linjën e parë familjare, kanë ose janë trajtuar për LIN, ADH ose DCIS të provuara patohistologjikisht dhe kanë kryer radioterapi në zonat e gjoksit para moshës 30 vjecare.

Midis moshës 30 dhe 40 vjeç, rekomandohet që një herë në vit të bëhet MRI e gjirit dhe nëse është e mundur në intervale prej gjashtë muajsh nga ekografia.

Pas moshës 40 vjeçare këshillohet të bëhet mamografia ose tomosinteza dhe MRI e gjirit një herë në vit. Në rastin e indit të dendur të gjëndrrave të pranishme mamografikisht, tipi C dhe D sipas klasifikimit ACR, është e dobishme të bëhet një manual plotësues USG ose ABUS.

**Kriteret e vlerësimit të riskut**

• ≥20% rreziku i kancerit të gjirit gjatë gjithë jetës sipas modelit Gail

• Kanceri i gjirit në linjën e parë familjare (nënë, motër, vajzë)

• pacientët me një predispozitë të njohur gjenetike (mutacionet BRCA 1 dhe 2, PALB dhe mutacione të onkogjenëve të tjerë gjatë analizës gjenomike)

• histori personale pozitive e ADH ose LIN

• rrezatim i zonës së gjoksit para moshës 30 vjeçare

**Pacientet me rrezik të shtuar për zhvillimin e kancerit të gjirit**

* Ekografi e gjirit një herë në vit deri në moshën 30 vjeçare
* Pas moshës 30 vjeçare MRI dhe ultratingulli i gjirit një herë në vit (çdo gjashtë muaj në mënyrë alternative)
* Pas moshës 40 vjeçare, mamografia (me tomosintezë) dhe MRI e gjirit një herë në vit (çdo gjashtë muaj në mënyrë alternative)
* Dendësia ACR C dhe D → gjiri USG ose ABUS (në varësi të disponueshmërisë) si një shtesë për mamografinë.

**Monitorimi radiologjik i kancerit të gjirit tek meshkujt**

Kanceri i gjirit është një tumor i rrallë tek meshkujt; Në vitin 2017 është përfaqësuar në < 1% të të gjitha llojeve, prandaj nuk rekomandohen ekzaminime të rregullta klinike dhe radiologjike për meshkujt. Përjashtim bëjnë meshkujt që janë pozitivë për variantet patogjene BRCA, për të cilët rekomandohet vetëkontroll dhe ekzaminim klinik çdo 12 muaj pas moshës 35 vjeçare. Në pacientët me gjinekomasti, mamografitë vjetore mund të kryhen nga mosha 50 ose 10 vjet përpara moshës së anëtarit të familjes mashkull të prekur me karcinomë.  
Të gjithë meshkujt simptomatikë (një gungë e fortë dhe pa dhimbje në zonën e gjirit ose nën sqetull, ënjtje e gjirit, skuqje dhe ënjtje e lëkurës, rrudha ose dhëmbje e lëkurës së gjirit "si një lëvozhgë portokalli", rrjedhje spontane nga thithka dhe ndryshime në thithka, dhëmbëzimi, skuqja, pavarësisht nga mosha, kërkojnë një ekzaminim urgjent brenda 10-14 ditëve, si tek gratë. Rekomandohet kryerja e një ekografie të synuar të gjirit dhe sqetullës së prekur, dhe në rastin e gjinekomastisë, një mamografi.

**Statistikat (Incidenca dhe mortaliteti)**

Sipas të dhënave të Institutit të Onkologjisë, për vitet 2018-2022, incidenca e kancerit të gjirit në Republikën e Kosovës është në rritje. Në vitin 2022 incidenca e standartizuar sipas grupmoshave u gjet 53.52/100 000. Në kët vit u diagnostikuan 425 raste të reja me kancer gjiri. Në të njëjtin vit, 264 paciente vdiqën nga kanceri i gjirit, mortaliteti është 24,3/100,000 sipas shkallëve të përafërta dhe 17/100,000 sipas shkallëve të standardizuara sipas moshës

**Diagnostikimi**

Diagnoza vendoset në bazë të ekzaminimit klinik, ekzaminimeve radiologjike dhe konfirmimit patohistologjik të sëmundjes nga materiali i marrë me gjilpërë të gjerë (tru cut biopsy), metodë më e preferuar ose biopsi ekcizionale nëse tumori është shumë i vogël. Në raste të jashtëzakonshme, diagnoza mund të vendoset në bazë të punksionit citologjik (p.sh. ndryshime intracistike papilare) (I, A).

**Diagnostikimi Radiologjik**

Ekzaminimet radiologjike në diagnostikimin e sëmundjeve të gjirit janë:

* Mamografia
* Mamografia me tomosintezë
* Mamografia me kontrast

Këto janë ekzaminime bazë për zbulimin e hershëm të kancerit të gjirit, e cila pranohet si metodë depistuese për gratë asimptomatike mbi 40 vjeç sepse është e vetmja, metodë e ekzaminimit të gjirit që është vërtetuar se ulë vdekshmërinë nga kanceri.

Mamografia standarde përfshin dy projeksione e çdo gjiri: kraniokaudal (CC) dhe mediolateral oblikv (MLO). Në rast nevoje ka edhe projeksione shtesë që realizohen varësisht nga nevoja që përcaktohet nga ana e radiologut.  
Ekzaminim mamografik, ndryshe nga USG dhe MR, kryhet me komprimimin e indit të gjirit. E gjithë procedura për të dy gjinjtë, përfshirë dhe përgatitja, zgjat rreth 5-10 minuta. Për gra të moshës fertile rekomandohet mamografia në faza të ciklit menstrual (nga dita e 5-të deri në ditën e 12-të) kur dendësia e indit gjëndrror është më e ulët.

Mamografia përfshin ekspozimin e gjirit ndaj rrezeve X rrezet që dobësohen në mënyrë të pabarabartë në bazë të karakteristikave të indit të gjirit, nga i cili varet ndjeshmëria e tij.

Mammografia digjitale është sot standard .

Tomosinteza digjitale e gjirit DBT (Digital Breast Tomosynthesis), është një teknikë tomografike (shumë shtresore) e shfaqjes së gjirit, e zhvilluar për të kapërcyer superponimin e indit gjëndrror dhe përshtatja klinike e saj u lehtësua nga zhvillimi i detektorëve digjitalë.

Saktësia më e lartë diagnostike e DBT redukton nevojën për thirrje të përsëritura dhe procedura shtesë diagnostike që përgjithësisht shkaktojnë pasiguri dhe shqetësim për 30-42%. Avantazhi i DBT manifestohet në gjinjtë e dendur ku mundëson zbulimin dhe përcaktimin më të mirë të lezioneve malinje, në vlerësimin e shtrirjes dhe shpërndarja e kalcifikimeve patologjike dhe vëzhgimi i distorsioneve parenkimale.

Mamografia me kontrast (CEM) përdor një teknikë të re me energji të dyfishtë bazuar në ndryshimin në zbutjen e rrezeve X midis indit të gjirit dhe jodit, në mënyrë që të shfaqë më mirë zonën ku është injektuar agjenti i kontrastit, të cilat mund të lidhen me kancerin e gjirit. Mangësi e saj si metodë është mungesa e saj si metodë në treg dhe aplikimi i kontrast iv me bazë Jodi që mund të shkakton edhe reaksione alergjike dhe ngarkesë renale te personat me sëmundje paraprake renale.

**Ekografia e gjirit, Elastografia,**

**Ultrasonografia automatike dhe me kontrast**

Ekografia e gjirit (UZ) është një metodë që tregon vetitë akustike të indit të gjirit me ndihmën e valëve ekografike. USG, ndryshe nga mamografia, nuk e ekspozon pacientin ndaj rrezatimit jonizues. Ekzaminimi nuk është i dhimbshëm, përdoret presion i lehtë dhe shumica e pacientëve e tolerojnë mirë. Nuk ka kundërindikacione absolute për ekografinë, përveç paaftësisë eventuale të pacientit për t'u përshtatur në pozicionin e shtrirë.   
USG është një metodë subjektive që varet nga ekzaminuesi, prandaj është e rëndësishme që USG e gjirit të kryhet nga një radiolog me trajnim adekuat në imazherinë e gjirit. Frekuenca e sondës që përdoret për ekzaminimin me ultratinguj të gjirit duhet të jetë ≥12 MHz. Ekografia e gjirit është veçanërisht e përshtatshme për gratë e reja dhe gratë me gji të dendur, ku ndjeshmëria e mamografisë në zbulimin e ndryshimeve fokale është reduktuar ndjeshëm. Radiologu që kryen ekografinë e gjirit duhet të njohë mirë ekzaminimet e tjera që përdoren në diagnostikimin e sëmundjeve të gjirit, në mënyrë që të kryejë më pas një ekzaminim me ultratingull të synuar pas një diagnoze të kryer më parë me një metodë tjetër, si mamografia ose MR. USG të rajonit aksillar është metoda e zgjedhur për vlerësimin e përfshirjes së nyjeve limfatike në pacientët me kancer gjiri.

**Indikacionet absolute për ekzaminimin me ultratinguj të gjirit:**

• ënjtje e njëanshme e gjirit, skuqje dhe ënjtje e lëkurës;

• trashje e indit kutan të gjirit si "lëvozhgë portokalli";

• ulje e volumit të gjirit;

• rrjedhje spontane nga thithka, rrjedhje e dyshimtë (e përgjakshme ose seroze) nga gjiri;

• ndryshimi i thithkave, dhëmbëzimi ose skuqja dhe formimi i kores;

• gungë e palpueshme tek gratë nën 40 vjeç

• limfadenopati aksillare;

• simptomat klinike dhe anomalitë e gjirit tek gratë shtatzëna ose gjidhënëse;

• formacionet e dyshimta të përshkruara në mamografi ose MR të gjirit;

• anomalitë e cikatricës pas operacionit të gjirit, përsa i përket segmentektomisë ose mastektomisë;

• anomalitë e implantit të gjirit;

• depistimi i grave me rrezik të lartë kur MRI e gjirit nuk është e mundur;

• vlerësimi i përhapjes së kancerit të gjirit kur nuk është e mundur MRI e gjirit;

• Ndërhyrjet perkutane të drejtuara nga USG në gji;

• monitorimi i pacientëve gjatë terapisë neoadjuvante kur nuk është kryer MRI e gjirit (nëse është i disponueshëm ultratingulli me kontrast [CEUS]).

**Indikacionet relative për ultratinguj të gjirit:**

* ekzaminim shtesë pas një mamografie te gratë e moshës 40 deri në 74 vjeç me gjoks të dendur ACR C dhe D (opsionale, nëse është e mundur, kryeni ultratinguj të gjirit të automatizuar ABUS, nga Ultratingulli i Automatizuar i Gjirit):
* pacientët me rrezik të shtuar për kancer deri në moshën 30 vjeçare;
* monitorimi i pacientëve me kancer të gjirit të operuar më parë që ishte okult në mamografi;
* një gungë e prekshme që një grua e ndjen brenda gjirit, megjithëse të dhënat klinike janë normale;
* ndjeshmëri fokale e gjirit që nuk shoqërohet me ciklin menstrual
* zbulimi intraoperativ i lezioneve brenda gjirit.

Në ditët e sotme pothuajse të gjitha aparaturat kanë Doppler me ngjyra që tregon vaskularizimin e formimit apo vendosjen e enëve të gjakut brenda gjirit, i cili është i rëndësishëm për diagnostikimin dhe ndërhyrjet ekografike.

Sonoelastografia është një metodë me ultratinguj që vlerëson dhe matë ngurtësinë e indit të gjirit, domethënë lezione të caktuara në gji, dhe është përfshirë në versionin më të fundit të leksikonit BI-RADS.

**CEUS (contrast enchancment ultrasound)** bazohet në administrimin intravenoz të kontrastit në formën e mikroflluskave të ajrit. Agjenti i kontrastit me ultratingull ka dukshëm më pak efekte anësore sesa agjentët e tjerë të kontrastit të bazuar në jod dhe gadolinium. Megjithëse CEUS nuk përdoret ende gjerësisht në diagnostikimin e sëmundjeve të gjirit, ai mund të përdoret për të monitoruar efektin e neoadjuvantit, por dukshëm i kufizuar krahasuar me MRI..

**Ekografia automatike e gjirit ABUS**, është një metodë e re që mundëson ekzaminimin e standardizuar me ultratinguj të gjirit duke përdorur një sondë vetë-rrotulluese. Kjo arrihet me rindërtim vëllimor të imazheve tredimensionale me ultratingull që mund të ruhen dhe më pas të përpunohen dhe lexohen, dhe ekrani tredimensional mundëson analizën e parenkimës nga disa drejtime, gjë që rrit saktësinë e interpretimit të gjetjeve. Metoda ABUS kapërcen kufizimet e ultrazërit manual, si subjektiviteti dhe koha që mjeku shpenzon për kryerjen e ekzaminimit. ABUS kryhet në kushte ambulatore, ekzaminimi kryhet nga personel tjetër mjekësor (mjekësor infermiere ose teknologë radiologjikë), dhe mjeku më pas interpreton të dhënat e ruajtura të imazhit. ABUS është gjithashtu një metodë diagnostike jashtëzakonisht e dobishme për të plotësuar mamografinë skrining, veçanërisht për gjinjtë e bërë nga parenkima të dendura gjëndrore, ku mamografia ka një ndjeshmëri relativisht të ulët. Kundërindikacionet për ekzaminimin e gjirit me ABUS janë deformimet e gjirit dhe gjendja pas operacionit të gjirit.

**Rezonanca magnetike e gjirit**

Rezonanca magnetike (MR) e gjirit është një metodë diagnostike për zbulimin e kancerit të gjirit me ndjeshmërinë më të lartë. Ekzaminimi MR multiparametrik i gjirit (mpMR) synon të përcaktojë sasinë dhe vizualizojë proceset funksionale në nivel qelizor dhe molekular, si neoangiogjeneza, qeliza, mikromjedisi i tumorit, statusi i receptorit, aktiviteti metabolik, aciditeti i indeve dhe oksigjenimi i indeve. MpMR i gjirit është i shkëlqyeshëm për zbulimin e lezioneve, për vlerësimin e shtrirjes lokale të sëmundjes dhe për zbulimin multicentrik, multifokal ose kanceret bilaterale të gjirit. Ekzaminimi MR i gjirit i kryer para operacionit ul përqindjen e rioperacioneve.

Një pacient me MR të gjirit merr kontrast intravenoz me bazë gadolinium që ekskretohet në urinë. Sipas udhëzimeve të fundit nuk ka nevojë për përcaktim të vlerave të uresë dhe kreatininës te aplikimi i kontrasteve ciklike . Gjatë ekzaminimit, pacienti shtrihet barkas, me gjinjtë në spirale të varura lirshëm brenda vetë spirales për të reduktuar artefaktet e lëvizjes. Ekzaminimi duhet të bëhet ndërmjet ditëve 5 dhe 12 të ciklit menstrual tek gratë fertile, pra kur niveli i hormonit është më i përshtatshëm për të treguar të vaskularizuar formacionet brenda gjirit. Ekzaminimi MR zgjat rreth 20 minuta. Terapia zëvendësuese hormonale zvogëlon specifikën e MRI të gjirit.

**Kundërindikimet për ekzaminimin e gjirit me MR janë:**

* Pamundësia që pacienti të shtrihet në bark
* Shtatzënia dhe ushqyerja me gji
* Elektrostimulator i vendosur,
* Trup i huaj metalik me përbërje ose përbërje të panjohur që nuk lejohet në fushën magnetike.
* Implantatet cochleare.

Ekzaminimi MR nuk rekomandohet për pacientët që kanë kaluar më pak se 6 muaj nga operacioni (përveç rastit të dyshuar të tumorit të mbetur) dhe më pak se një vit që nga kryerja e terapisë me rrezatim për shkak të zvogëlimit të specifikës së ekzaminimit.

**Indikacionet për MRI të gjirit janë**:

• karakterizimi i një lezioni me potencial malinj të pasigurt (BI-RADS 3);

• para, gjatë dhe pas trajtimit neoadjuvant

• Trajtimi i kancereve të gjirit të provuara me biopsi: karcinoma lobulare, karcinoma duktale e përhapur, dhe karcinoma duktale e dyshuar in situ (DCIS), te parenkima e dendur e gjirit, infiltrim i dyshuar i fascies pektorale; dyshimi për kancer bilateral të gjirit;

• tumor primar i panjohur në pacientët me metastazë në nyjet limfatike në aksilla;

• analiza e implanteve të gjirit si silikon dhe jo silikon (kërkimi kryhet pa përdorimin e një mediumi kontrasti);

• Dyshimi për rest te pacientët pas operimit të gjirit;

• follow-up i pacientëve me rrezik të lartë (mutacionet BRCA 1 dhe 2 ose mutacione të onkogjenëve të tjerë të lidhur me kancerin e gjirit, i afërmi i parë me kancerin e gjirit);

• Anamnezë personale pozitive të hiperplazisë duktale atipike (ADH) dhe neoplazisë intraepiteliale lobulare (LIN);

• pacientët që kanë marrë terapi me rrezatim në zonën e gjoksit para moshës 30 vjeç.

MR e gjirit sipas protokolit të shkurtuar (MRI i shkurtuar i gjirit) (imazhi i matur T2 aksial, sekuenca dinamike aksiale para dhe dy pas administrimit të agjentit të kontrastit) duhet të përdoret në depistimin e pacientëve me një rrezik të shtuar të zhvillimit të kancerit të gjirit.

Kjo shkurton kohën e ekzaminimit si dhe kohën e analizës radiologjike.

**Kategorizimi i gjetjeve BI-RADS**

Për të standardizuar gjetjet e gjirit, u prezantua një sistem i standardizuar i interpretimit dhe kategorizimit të gjetjeve (BI-RADS, sipas Sistemit Anglez të të Dhënave për Imazhe dhe Raportim të Gjirit). Përdorimi i BI-RADS për raportim të standardizuar ndihmon me udhëzime vendimmarrje dhe shërben si një mjet i dobishëm në mbledhjen e të dhënave dhe rishikimin e praktikave individuale, si për mamografinë ashtu edhe për ekografinë e gjirit dhe MRI. BI-RADS përshkruan organizimin e raporteve dhe gjuhën e standardizuar të përdorur për gjetjet dhe përfundimet radiologjike. Kategoritë përfundimtare të vlerësimit diagnostik tregojnë probabilitetin relativ të një diagnoze normale, beninje ose malinje.  
Në fund të çdo raporti mamografik, USG dhe MR, duhet të përdoret një nga shtatë kategoritë e vlerësimit përfundimtar.

**Ekzaminimet radiologjike në vlerësimin dhe monitorimin e shtrirjes së kancerit të gjirit**

Përpunimi radiologjik për të vlerësuar shtrirjen e sëmundjes malinje nuk indikohet te pacientët asimptomatikë të diagnostikuar me kancer të gjirit në stadin e hershëm. Vlerësimi i shtrirjes së sëmundjes malinje duhet të bëhet në pacientët me stadin klinik IIB, të avancuar të sëmundjes axillare, stadi III klinik, kanceri i gjirit i avancuar lokalisht dhe inflamator. Metoda radiologjike e zgjedhur është PET/CT. Në rast mosdisponueshmërie mund të kryhet edhe CT e toraksit, abdomenit dhe pelvikut si dhe scintigrafia e kockave ose MRI e trupit. Në rastin e sëmundjes së diseminuar gjatë trajtimit sistemik onkologjik, ndjekja kryhet çdo 2-3 muaj, mundësisht me të njëjtën metodë dhe përgjigja vlerësohet me kriteret RECIST.

**Pacientët simptomatikë përfshijnë ata që shfaqin simptomat e mëposhtme:**

• formim i prekshëm në zonën e gjirit ose sqetullës;

• ënjtje e njëanshme e gjirit, skuqje dhe ënjtje e lëkurës;

• rrudhosje ose dhëmbëzim i lëkurës së gjirit “si lëvozhga portokalli”;

• ulje e volumit të gjirit;

• rrjedhje spontane nga thithka;

• ndryshime të thithkave, dhëmbëzim, skuqje ose krustës.

Krahas ekzaminimit klinik, ekografia është metoda e zgjedhur për pacientët deri në moshën 35 vjeç dhe pas kësaj, nga gjetjet varet edhe përpunimi i mëtejshëm. Pas një ekzaminimi klinik në pacientët mbi 35 vjeç, diagnoza plotësohet me mamografi (e cila mund të përfshijë edhe DBT) dhe më pas trajtim të mëtejshëm në varësi të gjetjeve. Pas shfaqjes së simptomave, diagnostikimi radiologjik duhet të bëhet brenda 7-14 ditëve. Pas mamografisë, në rastin e BIRADS 0 dhe një formacion i palpueshëm është i nevojshëm të bëhet UZ brenda 7 ditëve, si në rastin e BIRADS kategorisë 4 dhe 5. USG është një metodë e mirë për të diagnostikuar një rritje të papritur të formimit ose një formacion të dhimbshëm, i cili mund të përfshijë një cistë. Atëherë mund të vihet edhe në konsideratë procedura terapeutike – evakuimi citologjik i përmbajtjes së cistës nën kontrollin me ultratingull, por cistat e thjeshta asimptomatike nuk kanë nevojë të vlerësohen citologjikisht.   
Në rastin e formacioneve të dyshimta që janë të dyshimta për një sëmundje malinje, kategoritë BI-RADS 4 dhe 5, USG, është e nevojshme të bëhet biopsi me gjilpërë të gjërë (CNB), dhe në pacientë të tillë bëhet një mamografi (me ose pa DBT). Në varësi të gjetjeve të biopsisë, vendoset nevoja për një MRI. Kur pacientët kanë dhimbje të njëanshme, të lokalizuar, jo ciklike të gjirit, probabiliteti i sëmundjes malinje është vetëm 1%. Gratë me dhimbje difuze të gjirit të shoqëruar me fazën paramenstruale të ciklit shpesh ekzaminohen dhe monitorohen në bazë të moshës dhe rrezikut të lidhur për sëmundje malinje.

**Pacientët simptomatik**

→ ekzaminimi i parë brenda 10-14 ditëve bëhet kur:

* palpojmë një gungë të fortë dhe pa dhimbje në zonën e gjirit ose axillës,
* kemi ënjtje të njëanshme të gjirit,
* kemi skuqje dhe ënjtje të lëkurës,
* kemi trashje të indit kutan dhe subkutan të lëkurës së gjirit si një "lëvozhgë portokalli”, zvogëlim i volumit të gjirit,
* kemi rrjedhje spontane nga thithka/mamilla,
* kemi ndryshime në thithka/mamillë, dhëmbëzim, skuqje ose krusta
* deri në 35 vjeç gjirit USG → trajtim ose kontroll i mëtejshëm
* pas moshës 35 vjeçare, mamografia (me tomosintezë)
* dhe ekzaminimi me ultratinguj → trajtim ose kontroll i mëtejshëm

**Trajtimi radiologjik i gjirit tek gratë shtatzëna dhe në laktacion**

Gjatë shtatzënisë dhe ushqyerjes me gji, nën ndikimin e hormoneve, ndodhin ndryshime fiziologjike që sjellin një rritje të densitetit të parenkimës dhe përmbajtjes së ujit, gjë që çon në zmadhimin e gjirit me nodularitet dhe ngurtësi më të theksuar të gjinjve. Nga formacionet e prekshme të gjetura gjatë shtatzënisë dhe ushqyerjes me gji, 80% janë beninje. USG është metoda parësore diagnostike e ekzaminimit, prandaj është e nevojshme të merret parasysh ndryshimi i ekogjenitetit të indit të gjirit për shkak të ndryshimeve fiziologjike dhe hipervaskularizimit. Normalizimi i parenkimës pason tre muaj pas përfundimit të laktacionit, kur është e nevojshme të bëhet një ekzaminim me ultratingull kontrollues. Mamografia dhe ekzaminimi MR i gjinjve, nëse nuk është i nevojshëm menjëherë, duhet të shtyhet pas lindjes dhe laktacionit. Ndryshimet gjatë shtatzënisë mund të përfshijnë: rrjedhje me ngjyrë gjaku nga mamilla, formacioni që preket me dorë, zmadhimi i gjirit me ose pa inflamacion (mastit).

Në rastin e formacioneve të palpueshme, nëse janë të dukshme në USG, është e nevojshme të kryhet CNB nëse bëhet fjalë për ndryshime të reja ose progresion të madhësisë së formacioneve beninje të diagnostikuara më parë dhe më pas kontroll nga USG në gjashtë muaj. Galaktocelat mund të monitorohen me ultratingull dhe aspirimi citologjik nuk është i nevojshëm duke pasur parasysh se shpesh ndodh resorbimi. Në rast se regresioni nuk ndodh, dhimbjet ose shenjat e inflamacionit janë të pranishme, galaktocela mund të evakuohet me punksion citologjik. Në rastin e zmadhimit dhe skuqjes së gjirit në kuptimin e mastitit, është e nevojshme të kryhet një ekografi dhe të përjashtohet grumbullimi inflamator i formuar (1, A). Me terapinë me antibiotikë, grumbullimi inflamator evakuohet nën kontrollin me ultratinguj dhe mund të përsëritet deri në resorbim. Në rast se një formacion i dyshimtë zbulohet me ultratingull së bashku me inflamacionin, është e nevojshme të kryhet CNB.

**Ndjekja radiologjike pas operacionit të kancerit të gjirit**

Pas shërimit nga kanceri invaziv i gjirit, pacientët kanë nevojë për ndjekje të mëtejshme në varësi të llojit të operacionit dhe vlerësimit të rrezikut për përsëritjen lokale rajonale të sëmundjes dhe rrezikut për një tjetër kancer primar të gjirit (i sapo shfaqur). Pacientët që kanë mastektomi dypalëshe me ose pa rindërtim ata kërkojnë një ekzaminim klinik çdo 6-12 muaj dhe sipas të gjitha udhëzimeve të rëndësishme nuk kërkojnë ekzaminime rutinë radiologjike. USG ose MRI e murit anterior torakal mund të kryhet në rast të simptomave lokale dhe dyshimit për përsëritje).

Pacientët me gji të dytë të shëndetshëm ose pas segmentektomisë të cilët janë më të vjetër se 35 vjeç kërkojnë mamografi të rregullta vjetore, dhe në rastin e indit të dendur të gjëndrave ose kancerit të avancuar invaziv lobular, ekografi plotësuese të gjirit.

Për ata nën 35 vjeç, është e mundur të futet MRI vjetore e gjirit në vend të mamografisë, përveç ultrazërit të gjirit një herë në vit, megjithëse nuk ka dëshmi të qarta përfitimi për sa i përket mbijetesës më të mirë afatgjatë pa përsëritje të sëmundjes apo vdekshmëri.

MR indikohet në vlerësimin e kancerit të mbetur në rastin e margjinave pozitive të seksionit kirurgjik ose dyshimit klinik të ekzistencës së tumorit të mbetur pas operacionit të kursyer. Për shkak të artefakteve në periudhën e hershme postoperative si dhe pamundësia për të dalluar indin e granulacionit nga procesi i tumorit të mbetur, MRI duhet të bëhet sa më parë pas operacionit. MR e indikuar ka senzitivitet dhe specifitet më të madh sesa metodat tjera imazherike në këte indikacion.

Ekzaminimi vjetor i MR-së së gjirit mund të kryhet në depistimin e pacientëve që janë më të rinj se 50 vjeç ose kanë ind të dendur të gjëndrave, d.m.th në pacientët me rrezik gjatë gjithë jetës për të zhvilluar kancer invaziv të gjirit >20%.

Mamografia me kontrast mund të kryhet te pacientët që kanë kundërindikacione për MRI.

Pas shërimit nga kanceri invaziv i gjirit tek meshkujt, në rastin e gjinekomastisë, duhet bërë një herë në vit mamografia e një gjiri të shëndetshëm dhe ekzaminimi me ultratingull në gjetjet e paqarta mamografike apo pacientët simptomatik.

**Ndjekja radiologjike pas operacionit të kancerit të gjirit**

• Kuadrantektomia, segmentektomia, heqja ind i plotë i gjirit duke ruajtur lëkurën dhe thithkën dhe një pacient me gji të dytë të paoperuar

 Mamografia (me tomosintezë) dhe MRI e gjirit një herë në vit (të alternuara çdo gjashtë muaj)

– ACR densiteti C dhe D → gjiri USG si suplement në mamografi

• Heqja e të gjithë indit të gjirit duke ruajtur lëkurën, rindërtimi i gjirit me një përplasje të lirë

 Mamografia (me tomosintezë) dhe MRI e gjirit një herë në vit (të alternuara çdo gjashtë muaj)

• Mastektomia

 ekzaminimi klinik → USG i synuar i murit torakal

**Radiologjia invazive përfshin diagnostikimin invaziv dhe radiologjinë intervenuese.**

Ne mund të kryejmë procedura invazive sipas modalitetit që specifikojmë pajisja (gjilpërë ose sondë) në formacionin e synuar, e ndarë në: të udhëhequr nga USG, të drejtuara me mamografi (udhëzime stereotaksike dhe tomosintezë) dhe të drejtuara me MR është më e favorshme.

Ekzaminimi me ultratinguj është një ekzaminim në kohë reale dhe na lejon të kemi kontroll mbi pozicionin e gjilpërës/sondës në çdo kohë. Radiologu është vazhdimisht me pacientin, gjë që është qetësuese për pacientin dhe zvogëlon mundësinë e efekteve anësore dhe komplikimeve gjatë procedurës.

Për këtë arsye, çdo formacion i dukshëm me ultratingull duhet të jetë invaziv trajtohet nën kontrollin e këtij modaliteti. Nëse ndryshimi nuk është i dukshëm me ultratingull, zgjidhet modaliteti i parë radiologjik i radhës me të cilin është i dukshëm (mamografia, gjegjësisht MR).

**Diagnoza invazive e sëmundjes së gjirit**

Diagnostikimi invaziv nënkupton diagnostikimin e një ndryshimi në gji duke marrë një kampion/mostër, përmes një gjilpëre nën kontrollin e modaliteteve radiologjike. Është një teknikë bazë në diagnostikimin dhe trajtimin e formacioneve të dyshimta të gjirit. Përpara diagnostikimit invaziv, është e nevojshme të kryhet diagnoza klinike dhe imazherike.

Sipas metodës së marrjes së mostrave dallojmë ato radiologjike të mëposhtme

**Procedurat diagnostike invazive:**

• Punksion citologjik me gjilpërë të hollë (CP) - gjilpërë me trashësi 18-25 G;

• Biopsi me gjilpërë të gjerë (CNB) – Gjilpërë e trashë 14 G; Merren 3-6 mostra;

• Biopsi me vakum ose asistencë (VAB) - gjilpëra me trashësi 9-13 G; mostra të mjaftueshme merren deri në evakuimin e dukshëm të ndryshimit, zakonisht rreth 1 ml ind, ose 6-12 mostra.

CP dhe CNB më shpesh indikohen nga USG, dhe VAB nga mamografia dhe MR.

Shumica e formacioneve të gjirit kërkojnë diagnozë invazive për të vendosur një diagnozë përfundimtare. Diagnostifikimi i indeve, CNB dhe VAB, është shumë më i saktë se ai qelizor, me më pak gjetje fals negative dhe për përcaktimin e algoritmit të trajtimit është më i rëndësishëm se analiza citologjike. Prandaj, rekomandohet që çdo lezion i dyshimtë në gji të analizohet me anë të diagnostikimit të indeve, pra CNB ose VAB. Kalcifikimet në gji kërkojnë edhe diagnostifikim indor dhe për shkak të ndjeshmërisë më të madhe rekomandohet analizimi i tyre me VAB. Marrja e mostrave të qelizave është zakonisht e mjaftueshme vetëm në rastin e formimeve të dyshimta të kistës së gjirit me përmbajtje të dendur, si dhe për evakuim. grumbullimet e lëngshme dhe kistat e mëdha. Në rastin e cistave komplekse preferohet diagnoza e indeve.

KATEGORIZIMI BIRADS:

Pas cdo ekzaminimi të gjirit qoftë me mamografi, ultratingull, MRI apo metoda tjera shtesë, duhet të përdoret kategorizimi BIRADS- që është kategorizim ndërkombëtar:

**BI-RADS 0**: i paplotë- nevojiten vlerësime shtesë imazherike (pamje shtesë mamografike ose ultratinguj)

**BI-RADS 1**: negative, simetrike dhe pa masë, distorsion arkitektonik ose kalcifikime të dyshimta.

**BI-RADS 2**: beninje, 0% probabilitet për malinje

**BI-RADS 3**: ndoshta beninje, <2% probabilitet për malinje, sugjerohet ndjekja me intervale të shkurtra.

BI-RADS 4: i dyshimtë për malinje, 2-95% probabilitet për malinje për mamografinë dhe ultratingullin, këto mund të ndahen më tej:

**BI-RADS 4A:** dyshim i ulët për malinje (2-9%),

**BI-RADS 4B**: dyshim i moderuar për malinje (10-49%),

**BI-RADS 4C**: dyshim i lartë për malinje (50-94%), duhet të merret parasysh biopsia

**BI-RADS 5**: sugjeron shumë për malinje,>95% probabilitet për malinje, duhet të ndërmerren veprimet e duhura.

**BI-RADS 6**: malinj i vërtetuar me biopsy.

**Markerët indorë**

Markuesit e indeve janë shënues metalik që vendosen më shpesh për të shënuar vendin e biopsisë. Shumica e tyre janë prej titani, mund të jenë të formave të ndryshme, mund të qëndrojnë në inde për një kohë të pakufizuar. Njerëzit me një shënues titani të integruar mund të shkojnë për imazhe MR (shënuesi tregohet nga objekti i humbjes minimale të sinjalit). Nëse markeri vendoset pas një biopsie të udhëhequr nga mamografia, është e nevojshme të kryhet një mamografi kontrolli (post-biopsi) në projeksion CC dhe ML pas procedurës për të konfirmuar pozicionin e markerit në vendin e biopsisë, ose nëse jo sa larg ka migruar. Çdo migrim duhet të regjistrohet në gjetjet e biopsisë.

Çdo vend duhet të shënohet me një shënues indi biopsi ose mundësisht të ndjekin indikacionet minimale për të shënuar vendin e biopsisë:

* pas një biopsie të drejtuar nga mamografia në rast të evakuimit të plotë të lezionit ose kalcifikimi me një pajisje biopsie; për të dalluar vendet e ndryshme të biopsisë (e nevojshme është vendosja e shënuesve të formave të ndryshme);
* ndryshimet e zbuluara nga biopsia MR;
* pas biopsisë së udhëhequr nga USG në lezione më të vogla se 5 mm;
* në lezione komplekse cistike;
* në rast të terapisë neoadjuvante;
* për krahasim me gjetjet e mamografisë;
* për të dalluar vendet e ndryshme të biopsisë (e nevojshme është vendosja e shënuesve të formave të ndryshme);
* pas biopsisë së asistuar me vakum, domethënë evakuimi i lezionit të biopsizuar;
* gjithmonë pas një biopsie të drejtuar me MR.

Një shënues indor vendoset në nyjen limfatike nëse nyja limfatike lokalizohet dhe hiqet në mënyrë të synuar pas terapi neoadjuvante.

**Shenjimi i tumorit para operacionit (lokalizimi)**

Tumoret mund të shënohen në mënyra të ndryshme para operacionit, në mënyrë që kirurgu të mund ta gjejë tumorin më lehtë dhe më me besueshmëri. Mënyrat më të zakonshme për të shënuar tumoret janë:

1. tel shënues;

2. qymyr/grafit mjekësor;

3. ROLL (Radio-guided Occult Lesion Localization) albumin koloid i etiketuar me teknecium; Një nyje limfatike sentinel mund të shënohet në të njëjtën kohë, dhe më pas quhet SNOLL (Sentinel Node Occult Lesion Lokalizimi);

4. RSL (Radioaktive Seed Loc) shënues titani i shënuar RA I125;

5. MGL/MSL (Magnetic Guided/Seed Localization) SPIO (Super Paramagnetic Iron Oxide);

6. Shënues i radiofrekuencës.

Radiologjia intervenuese nënkupton teknikat minimale invazive nën kontrollin e modaliteteve radiologjike për trajtimin ose reduktimin e formacioneve beninje ose malinje.

Përparësitë në krahasim me kirurgjinë janë si më poshtë:

* më i pranueshëm estetikisht, shtrimi më i shkurtër në spital,
* më pak cikatrikse dhe komplikime më pak të shpeshta.

Procedurat intervenuese ndahen në:

• heqja e tumorit VAE (ekstraksion me vakum); BLES (Breast Lesion Excision System);

• reduktimi i tumorit - ablacioni (nekroza)

* + - HIFU (Ultratingull me fokus të lartë);
    - Krioablation (ngrirje)
    - RFA (ablacioni me radiofrekuencë)
    - MWA (ablacion me mikrovalë)
    - Ablacioni me lazer.

Heqja e tumorit me procedura radiologjike intervenuese bëhet vetëm në rastin e formacioneve beninje. Arsyet për heqjen e ndryshimeve beninje në këtë mënyrë janë: potenciali malinj (më së shpeshti papilloma intraduktale ose tumori më i vogël i filodit), simptoma të pakëndshme (dhimbje), arsye estetike (deformim i gjirit) dhe shqetësim apo frikë te pacientët. Formacionet malinje më së shpeshti reduktohen nga ablacioni. Zvogëlimi i madhësisë së një tumori malinj nga një procedurë radiologjike intervenuese si ablacioni, përveç rasteve të rralla, nuk mund të zëvendësojë heqjen kirurgjikale të një tumori malinj. Ka potencial për të si një shtesë në terapinë neoadjuvante, zvogëloni vëllimin e tumorit përpara operacionit. Para ablacionit është e nevojshme të kryhet diagnostikimi i indeve për të marrë statusin e receptoreve hormonal për shkak të trajtimit të mëvonshëm (tumori i trajtuar është nekrotik dhe analiza e mëvonshme nuk është e mundur).

**Monitorimi i efektit të terapisë neoadjuvante me rezonancë magnetike**

Një nga indikacionet për ekzaminimin me MRI të gjirit është monitorimi i efikasitetit te terapise sistemike neoadjuvante.

Terapia neoadjuvante përfshin përdorimin e terapisë onkologjike para operacionit te pacientët me kancer gjiri fillimisht të avancuar, të inflamuar dhe jooperabil, por edhe në pacientët me kancer të gjirit të operueshëm por biologjikisht që i perkasin nëntipeve me agresive sic janë tumoret me dimensione më të mëdha se 2 cm dhe ato qe pavarësisht nga madhësia e tumorit prezentojnë me nyje limfatike metastatike të verifikuara nën sqetull.

Qëllimet dhe avantazhet e trajtimit neoadjuvant janë: konvertimi i sëmundjes jooperabile në operabile, zvoglimi i intervenimeve radikale në gji dhe ruajtja e gjirit për pacientet që mund ti nënshtrohen operimit të limituar si dhe monitorimi i drejtpërdrejtë i efikasitetit të terapisë neoadjuvante, përgjegjësia ndaj së cilës është e lidhur ngushtë me mbijetesën nga kanceri i gjirit.

Përdorimi i vetëm një parametri MR nuk është i mjaftueshëm për të vlerësuar karakteristikat e një tumori invaziv, prandaj në monitorimin e efektit të trajtimit neoadjuvant, është e nevojshme të përdoret mpMR e gjirit dhe të interpretohet si përgjigje e plotë, përgjigje e pjesshme dhe pa përgjigje në mjekim. Një karakteristikë e protokolit për vlerësimin e tumorit të mbetur pas terapisë neoadjuvante është një sekuencë dinamike T1 postkontrast në minutën e gjashtë për të mundësuar zbulimin i DCIS-it të mbetur, i cili është vendimtar në vlerësimin e planifikimit të fushëveprimit të procedurës kirurgjikale.

Pacientet që i nënshtrohen terapisë neoadjuvante nuk duhet t'i nënshtrohen operacionit para katër jave nga terapia e fundit sepse efektet e imunosupresionit nga kemoterapia janë ende prezente, operimi mund të bëhet në mes të 4-8 jave. Vetem TNBC duhen të bëhen brenda 30 dite (Cullinane 2021).

Për të vlerësuar efektin e terapisë neoadjuvante në MRI përdoren: vlerësimi i ndryshimit të diametrit më të madh të tumorit, përqindja e reduktimit të vëllimit të tij, modeli i kurbës kinetike dhe vlera e koeficientit të difuzionit. Është e nevojshme të kemi një mënyrë uniforme të shkrimit të gjetjeve, protokole uniforme MR dhe matje të standardizuara në mënyrë që të zvoglohet probabiliteti i gabimeve në përcaktimin e efektit të trajtimit. Dimensionet maksimale përcaktohen në tre drejtime (diametrat anteroposterior, laterolateral dhe kraniokaudal; AA, LL dhe CC) dhe maten të përcaktuara në seksionet MIP të marra nga zbritja e dytë dhe të ruajtura në sistemin e imazhit të spitalit (PACS, nga sistemi anglez i arkivimit dhe komunikimit të fotografive) në mënyrë që ato të jenë të disponueshme për krahasim gjatë ekzaminimeve të kontrollit. Kriteri më i zakonshëm i përdorur në vlerësimin e përgjigjes ndaj trajtimit neoadjuvant është kriteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), në bazë të të cilit përcaktohen katër kategori përgjigjeje: përgjigja e plotë, përgjigja e pjesshme, sëmundja stabile ose progresion i sëmundjes. Llogaritësi falas RECIST 1.1 është i disponueshëm në faqen e internetit. (https://www.radiologytutor.com/index.php/cases/oncol/139-recist) i cili mund të përdoret në vlerësimin e përgjigjes së trajtimit me llogaritjen automatike të ndryshimit të vëllimit dhe kategorisë së përgjigjes.

Është gjithashtu e rëndësishme të përcaktohet mënyra në të cilën tumori ndryshon nën ndikimin e terapisë neoadjuvante. Shembulli më i mirë është reduktimi koncentrik i procesit të tumorit, i cili konsiderohet një përgjigje e mirë. Nëse ndodh fragmentimi, është ndarja e tumorit në shumë zona më të vogla që në fund të fundit zënë të njëjtin ose më shumë vëllim të indit të gjirit të prekur nga tumori.

Duke qenë se 30% e pacientëve do të kenë një përgjigje patologjike të plotë ndaj procesit të tumorit, është e nevojshme të shënohet formimi i tumorit përpara fillimit të trajtimit. Rekomandohet përdorimi i një markeri që është qartë i dukshëm në MR, mamografi dhe ultratingull, dhe ai nuk shkakton artefakte MR që do të pengonin interpretimin e gjetjeve. Markeri vendoset në qendër të lezionit. Nëse bëhet fjalë për një lezion që nuk ka tipare formimi ose është një proces multifokal ose multicentrik, është e nevojshme të shënohen të gjitha lezionet malinje të verifikuara patohistologjikisht me marrëveshje paraprake në ekipin multidisiplinar të gjirit.

**Histopatologjia**

Gjetjet patohistologjike të materialit të marrë nga biopsia me gjilpërë të gjerë duhet të përfshijnë: vendin e biopsisë, madhësinë e tumorit sipas gjetjeve radiologjike, numrin dhe gjatësinë totale të cilindrave të pranuar, tipin histologjik të tumorit, shkallën nukleare, përqindjen dhe intensitetin e ngjyrosjes imunohistokimike të receptorëve të estrogjeneve (ER) dhe të progesteronit (PR), statusit HER2 (human epidermal growth factor) të përcaktuar me anë të metodës së imunohistokimisë bashkë me shtesën e ISH (in situ hybridization) në rast të gjetjeve të papërcaktuar ekuivok (2+), indeksi i proliferimit Ki-67 dhe imunofenotipi i tumorit si kategoria B (I, A).

Gjetjet patohistologjike në materialin operativ duhet të përfshijnë: llojin e operacionit, madhësinë e mostrës së indit të gjirit, numrin dhe vendndodhjen e të gjithë tumoreve në mostrën e indit të gjirit, tipin histologjik të tumorit, shkallën histologjike të tumorit, përqindjen e komponentit joinvaziv, statusin e receptorëve ER, PR dhe HER2, indeksin e proliferimit Ki 67, praninë e invazionit limfovaskular dhe perineural dhe imunofenotipin e tumorit.

Nëse rezultati i ER dhe PR në biopsinë me gjilpërë të gjerë është negativ, është i pasigurt ose nëse nuk është bërë ngjyrosja, analiza duhet të përsëritet në materialin operativ. Në rast mospajtimi ndërmjet rezultateve, rezultat përfundimtar konsiderohet ai nga materiali operativ.

Statusi HER2 duhet të përsëritet gjithashtu nëse ishte pozitiv në biopsinë me gjilpërë të gjerë në tumoret invazive NOS (non otherwise specified) me shkallë të ulët, vlerat e larta të ER dhe PR, dhe në karcinomat cistike mucinoze, kribriforme, tubulare dhe adenoide invazive, të cilat sipas definicionit janë HER2 negative.

Gjithashtu duhet të specifikohet distanca e komponentit invaziv dhe joinvaziv nga margina më e afërt e prerjes (të përcaktohet se për cilën margjinë bëhët fjalë), tipi i limfadenektomisë (biopsia e nyjeve limfatike sentinel ose diseksioni aksilar), numri i përgjithshëm i nyjeve limfatike të hequra, lloji i metastazave në nyjet limfatike (makrometastaza, mikrometastaza, qelizat tumorale të izoluara), madhësia e depozitës më të madhe metastatike në nyjet limfatike dhe eventualisht gjetja e rupturës së kapsulës së nyjes limfatike dhe stadi i sëmundjes pTN dhe stadi prognostik patologjik 1,2.

Diagnoza përfundimtare patohistologjike duhet të vendoset sipas klasifikimit të Organizatës Botërore të Shëndetësisë dhe klasifikimit TNM 3.

Pas trajtimit neoadjuvant, në gjetjet operative tek prania e sëmundjes reziduale duhet të renditen të gjithë parametrat si në rastin e kancerit të gjirit të trajtuar në mënyrë primare me kirurgji, së bashku me përcaktimin e shkallës së sëmundjes reziduale - RCB (Residual Cancer Burden). Në rastin e RCB II ose III, rekomandohet të përsëritet statusi ER, PR dhe HER2 dhe Ki67 (I, A)4.

**Trajtimi fillestar dhe përcaktimi i fazës së sëmundjes**

Trajtimi fillestar dhe përcaktimi i fazës së sëmundjes përfshin:

1. historinë personale dhe familjare, gjendjen e përgjithshme, statusin e menopauzës dhe sëmundjet shoqëruese;
2. ekzaminimin klinik të gjinjve dhe nyjeve limfatike regjionale;
3. përpunimin diagnostik: pasqyrën e plotë të gjakut dhe analizat biokimike, mamografinë, ultrazërin (UZ) e gjirit dhe nyjeve limfatike lokoregjionale dhe, në varësi të gjetjeve të tjera, mund të merret parasysh edhe rezonanca magnetike (MR) e gjirit5.

Për të konfirmuar sëmundjen, është e nevojshme të kryhet një biopsi me gjilpërë të gjerë ose një biopsi e asistuar nga vakumi të një formacioni të dyshimtë nën kontrollin e ultrazërit. Nëse dyshohet për një tumor multicentrik ose multifokal, është e nevojshme të bëhet biopsia e të paktën dy tumoreve në kuadrante të ndryshme (tumori multicentrik) ose dy tumoreve në të njëjtin kuadrant (tumori multifokal) për vërtetimin e sëmundjes.

Punksioni citologjik nuk është metoda e zgjedhur për diagnostikimin e kancerit të gjirit. Në rast dyshimi për metastaza në nyjet limfatike aksilare, është e nevojshme të kryhet një biopsi e nyjës limfatike nën kontrollin e ultratingullit, mundësisht një punksion citologjik. Nëse planifikohet trajtimi neoadjuvant, në formacionet e biopsuara të gjirit dhe/ose aksillës, duhet të vendoset një marker indor.5 (I, A)

Në fazat klinikisht më të avancuara, në rast të simptomave klinike ose gjetjeve laboratorike që devijojnë nga normalja, mund të shtohen procedura të tjera diagnostikuese për të përcaktuar shtrirjen e sëmundjes: tomografia e kompjuterizuar (CT) e mushkërive, abdomen dhe pelvikut, scintigrafia e kockave, dhe në raste të caktuara PET CT.6 (I, A)

**Ruajtja e fertilitetit**

Me të gjitha pacientet në premenopauzë duhet të bisedohet lidhur me ndikimin e terapisë sistemike në fertilitet. Të gjitha pacientet që duan të mbeten shtatzënë pas përfundimit të trajtimit duhet të kontaktojnë specialistët e fertilitetit7 përpara se të fillojnë trajtimin. (II, A).

Gjithashtu nëse pacientja vec se ka fëmijë dhe nuk është e sigurt për fëmijë në të ardhmen duhet t’i ofrohet analog të LHRH e që janë injeksione mujore me Zoladex, në mënyrë të prezervohet deri diku funkcioni i vezoreve. Kjo duhet të aplikohet 7-10 ditë para fillimit të kemoterapisë.

**Plani i trajtimit**

Plani i trajtimit bëhet nga një ekip multidisiplinar dhe bazohet në karakteristikat e sëmundjes, faktorët parashikues dhe prognostikë, si dhe karakteristikat dhe dëshirat e pacientit.

**Terapia lokale**

Terapia lokale përfshin kirurgjinë dhe radioterapinë (RT).

**Kirurgjia**

Pacientët duhet të trajtohen vetëm nga kirurgët që trajtojnë sëmundje onkologjike të gjirit.

Kurdo që është e mundur, duhet të bëhet një diagnozë jo-operative e kancerit të gjirit e cila

arrihet me vlerësim të trefishtë: vlerësimin klinik dhe radiologjik i ndjekur nga CNB dhe/ose FNA. Preferohet CNB si metodë më adekuate që ofron informata të duhura për biologjinë e kancerit të gjirit.

-Nëse kemi lezione të shumta beninje në imazheri, dhe shihet se të gjitha kanë të njëjtat veçori morfologjike, zakonisht është e mjaftueshme biopsia me gjilpërë e njërit lezion.

- Në malinjitete multifokale, mund të jetë e nevojshme të merret mostra në më shumë se një

lezion për të identifikuar shkallën e malinjitetit/sëmundshmerisë, biologjinë tumoraleve të të dy tumoreve dhe për të përcaktuar menaxhimin e duhur kirurgjik.

Kanceri i gjirit është i pazakontë te moshat nën 30 vjeç. Ndaj te gratë e moshës nën 25 vjeç, CNB duhet të kryhet vetëm kur ka dyshime klinike ose radiologjike se lezioni nuk është beninj.

Raportet e imazherisë dhe patologjisë duhet të jenë të disponueshme në takimin profesional të kirurgjisë.

Pra, diagnostikimi jo-operativ eshtë i mundur në shumicën e rasteve me kancer invaziv të gjirit, me një standard minimal për arritjen e diagnozes në të paktën 90% të rasteve.

**Biopsia ekscizionale diagnostike** realizohet rrallë për të diagnostikuar kancerin e gjirit. Ka disa lezione të gjirit te të cilat mund të kërkohet ekscizioni diagnostik, sic janë:

-Nëse CNB ose FNA nuk është beninje (p.sh. te B3/4 ose C3/4 lezionet). Prania e atipisë në një biopsi njihet si një shënues i rrezikut për pranin e kancerit dhe duhet marrë parasysh ekscizioni i të gjitha lezioneve B3 me atipi.

-Kur kemi një lezion me kufij/margjina radiale, lezion sklerozuese ose papilome në një ekzemplar pa atipi ose kur lezioni është mjaft i vogël,

-Lezionet fibroepiteliale hipercelulare, të cilat janë tumore të mundshme phyllodes, duhet t’i nënshtrohen vetëm biopsisë excisionale diagnostike për shkak se ky tumor paraqet një sfidë diagnostike për patologët.

-Te rastet e limfadenopatisë aksillare në mungesë të patologjisë së gjirit, FNA ose CNB e një nyje aksilare mund të japë informacion të dobishëm, por kur ka pasiguri diagnostike duhet të merret parasysh biopsia ekscisionale e nyjes limfatike.

**Planifikimi dhe komunikimi i trajtimit te pacienti**

Pas konfirmimit të një diagnoze të kancerit të gjirit dhe diskutimit të duhur në takim konziliar profesional, rezultatet duhet të diskutohen me pacientin.

Personi që kryen konsultimin është gjithmonë specialisti i kirurgjisë torakale, i cili kumtimin e diagnozës te pacienti e bën në prani të një infermiereje për kujdesin e gjirit dhe një familjari të pacientit. Konsultimi bëhet në një mjedis të përshtatshëm me privatësi të përshtatshme në klinikën tonë.

**Lloji i procedurave kirurgjike të gjirit**

Studimet klinike të randomizuara kanë raportuar norma të ngjashme të mbijetesës për gratë e trajtuara me mastektomi dhe atyre me kirurgji kursyese te gjirit. Megjithatë të gjitha këto studime kishin kriter përzgjedhjeje masën e tumorit <2.5 cm.

Vlerësimi i saktë pre-operator i madhësisë dhe shtrirjes së tumorit është thelbësor për të vendosur nëse operacioni kursyes i gjirit është një opsion alternativ i mastektomisë. Metodat rutinë për vlerësimin e shtrirjes së sëmundjes në gjinje janë ekzaminimi klinik, mamografia dhe ultrazeri. Mirëpo, në një numër të konsiderueshëm rastesh shtrirja e vërtetë e sëmundjes mund edhe te nënvlerësohet nga egzaminimet e lartshënuara, si te disa raste të karcinomës lobulare invazive. Prandaj, përdorimi selektiv i imazhit të rezonancës magnetike (MRI) mund të jetë i dobishëm në planifikimin e trajtimit kirurgjik kursyes te gjirit.

Përderisa shume gra mund të jenë të përshtatshme për kirurgji kursyese të gjirit, bazuar sentinel lymph node biopsy. disa gra të tjera këshillohen të bëjnë mastektomi bazuar në faktorë të ndryshëm (p.sh. biologjik, dëshira e pacientit etj).

Pacientët që zgjedhin ose këshillohen të bëjnë mastektomi për kancerin invaziv të gjirit duhet të kenë mundësinë të diskutojnë nëse rikonstruimi i gjirit është i përshtatshëm dhe i realizueshëm.

**Indikacionet për mastektomi**:

• Sëmundje e operueshme multi-fokale në më shumë se një kuadrant të gjirit

• Kundërindikacion per radioterapi

• Kirurgjia kursyese e dështuar e gjirit (p.sh. relaps lokal ose margjina pozitive pas

ekscizionit te gjerë lokal ku ekscizioni i mëtejshëm lokal nuk është i realizueshëm)

• Aty ku ruajtja e gjirit nuk ka gjasa të rezultojë në vlera të pranueshme kozmetike

(p.sh. tumor i madh në një gjoks të vogël)

• Kancer i gjirit me lokalizim qendror

• Rekurence lokale e semundjes

•Zgjedhja( dëshira) e pacientit

**Kirurgjia kursyese e gjirit (me ruajtje të gjirit)**

Nuk ka kufi të saktë të madhësisë se tumorit, për operacion kursyes te gjirit edhe pse shumë studime e konsiderojnë madhësin e tumorit <2,5 cm të përshtatshëm për këtë operim.

Është i rëndësishëm edhe proporcioni midis madhësisë së tumorit (i vlerësuar me imazheri) dhe vëllimit të gjirit në përcaktimin nëse një pacient është i përshtatshëm për kirurgji kursyese apo jo.

Pacientët e çdo moshe mund ti nënshtrohen operacionit kursyes të gjirit por duhet marrë parasysh edhe sëmundjet shoqëruese që lidhen me moshën, potencialisht nevojën për kirurgji të mëtejshme dhe përshtatshmëria e pacientit për radioterapi pasuese.

Radioterapia pas operacionit kursyes të gjirit, është e domosdoshme.

Indikacionet për kirurgji kursyese te gjirit:

• Zgjedhja e pacientit

• Tumoret e operueshme me diameter < 2,5 cm në një gjoks me madhësi mesatare

• Nëse nuk ka kundërindikacione për radioterapi

**Kufijtë e ekscizionit**

Kufijtë/margjinat e lira të tumorit jane faktori kryesor kirurgjik, që ndikon në përsëritjen lokale pas operacionit kursyes të gjirit. Kufijtë e tumorit me murin e kraharorit ose afër lëkurës mund të jenë më pak te rëndësishëm. Edhe sot në literaturë botërore ka mjaft polemika për atë që cila është diferenca adekuate, por sugjerohet që diferenca të jetë prej të paktën 5 mm për karcinomën invazive dhe të paktën 10 mm për DCIS nëse nuk do të jepet radioterapia.

Një diferencë prej 1 mm është e pranueshme, dhe kjo është marzhi minimal që do të pranohet në të gjithë pacientët që i nënshtrohen kirurgjisë kursyese të gjirit por nëse kemi diferencë më të vogël se 1 mm pacienti duhet ti nënshtrohet rioperimit-riekscizion.

Shenjimi i shtratit të tumorit është veçanërisht i rëndësishëm kur përdoren teknikat onkoplastike, për të përmirësuar rezultatin kozmetik. Futja e shënjuesve, të tillë si kapëse kirurgjikale (klipe/hooks), në shtratin e tumorit nga kirurgu ofron një mënyrë për të vizualizuar shtratin e tumorit.

Klipet janë të lehta dhe të lira dhe lejojnë planifikimin e radioterapisë me CT.

**Shkalla e përsëritjes lokale të sëmundjes**

Qëllimi kryesor i operacionit është të arrihet një kontrollë e mirë lokale e sëmundjes/ tumorit primar po ashtu edhe pengimi i paraqitjes së relapsit sqetullor (aksillës).

Te pacientët me kancer të operueshëm te gjirit, heqja e plotë e tumorit primar me margjina të lira është thelbësore. Shumica e studimeve të randomizuara të kirurgjisë kursyese të gjirit me radioterapi kundrejt mastektomisë për kancerin invaziv të gjirit raportojnë për përsëritjet (rekurencë) lokale nga 3% në 6 vjet deri në 17% në 10 vjet për kirurgjinë kursyese të gjirit, kurse për mastektominë 2% në 10 vjet dhe 9% në 8 vjet (1,2,3) edhe pse siç u përmend më lart shumica e tumoreve në këto studime kishin limit tumoret me madhësi <2,5 cm.

**Menaxhimi i nyjeve limfatike aksillare**

Prania e metastazave në nyjet sqetullore (aksillare) është përcaktuesi më i fuqishëm prognostik te kanceri primar i operueshëm i gjirit dhe për vlerësimin e aksillës kërkohet ekzaminimi histologjik i nyjeve limfatike të hequra. Menaxhimi i duhur i aksillës është gjithashtu i rëndësishëm edhe në parandalimin e relapsit të pakontrolluar aksillar. Relapsi aksillar përkufizohet si rikthim i sëmundjes në vetë aksillë, ku nuk përfshihen nyjet supraklavikulare.

Disa pacientë me kancer invaziv të gjirit mund të diagnostikohen me sëmundje aksillare para operacionit përfundimtar përmes vlerësimit pre-operator të aksillës me ultratingull ose/edhe aspirim me gjilpërë të imët, FNA apo CNB, nëse është i realizueshëm. Nëse diagnoza jo-operative e aksillës është pozitive te pacientet me kancer të hershëm të gjirit, pacienti normalisht duhet ti nënshtrohet pastrimit kirurgjik të aksillës.

Nëse kryhet pastrimi të gjitha nyjet limfatike aksillare duhet të hiqen, përveç nëse ka arsye për të mos e bërë këtë, në këto raste niveli anatomik i diseksionit aksillar duhet të specifikohet në shënimet e operacionit. Numri i nyjeve të marra nga ekzemplarët histologjik të pastrimit të nyjeve do të varet si nga kirurgu ashtu edhe nga patologu. Megjithatë, për një pastrim të plotë aksillar duhet të merren të paktën 10 nyje limfatike.

Idealisht, të gjithë pacientët me kancer të hershëm invaziv të gjirit duhet të kenë një stadifikim aksillar pre-operativ dhe nëse nyjet janë pozitive për metastazë, trajtimi për sëmundjen e aksillës është pastrimi kirurgjik i saj. Nëse nuk do të kryhet një procedurë e stadifikimit aksillar, arsyet për këtë duhet të diskutohen në takim konziliar profesional të kirurgëve torakal dhe do të dokumentohet në shënimet e pacientit (dokumentacion mjekësor).

Për kontrollë regjionale të sëmundjes, qasja me efektive është pastrimi kirurgjik i plotë (niveli 3 aksilar). Duhet edhe te konsiderohen ABS guidelines.

Një numër i studimeve klinike kanë raportuar shkallë të njejtë të përsëritjes-relapsit të sëmundjes prej 3%-5% në 5 vjet si te pastrimi kirurgjik i nivelit 3 të aksillës ashtu edhe te niveli i 2 i aksillës.

Në vitet e fundit, biopsia e nyjës limfatike sentinel (SLNB) është bërë një qasje standarde për stadifikimin aksillar. Kjo teknikë siguron një vlerësim të saktë të aksillës, me pak raste fals negative dhe një reduktim të ndjeshëm të komplikimeve kirurgjike te pastrimit aksillar, veçanërisht limfedemes.(6)

Kirurgët e gjirit inkurajohen të adoptojnë teknikën SLNB. Teknika e kombinuar (ngjyra blu dhe radio-izotopi) është metoda e rekomanduar.

Stadifikimi kirurgjik i nyjeve limfatike aksillare është i patjetërsuar dhe duhet të kryhet sipas protokolit lokal. Nëse metodat jooperative tregojnë një diagnozë të malinjitetit invaziv në aksillë, atëherë duhet të kryhet një nga procedurat e stadifikimit aksillar në të njëjtën kohë me operacionin definitiv-përfundimtar të gjirit. Stadifikimi aksilar mund të arrihet me marrjen e mostrave, me pastrimin e aksillës ose me biopsi të nyjës limfatike sentinel (rekomandohet në shumicë e rasteve).

Nëse bëhet kampionimi i nyjeve limfatike atëherë duhet të merren të paktën 4 nyje.

Përdorimi rutinë i pastrimit të nyjës aksillare për stadifikim aksillar nënkupton që trajtimi kirurgjik përfundon me kaq për shumicën e pacientëve.

Kurse, aty ku nyja sentinel është pozitive (makrometastaza ose mikrometastaza), rekomandohet trajtim i mëtejshëm aksillar ose kirurgjik- pastrim aksillar apo radioterapi e pasuar me terapi sistemike ndihmëse.

Vendimi për të kryer një pastrim të plotë aksillar (niveli 2 apo 3 aksillar) ose për të dhënë radioterapi aksillare nëse nyja sentinel është pozitive, duhet të diskutohet në takimet konziliare, te diskutohet edhe me pacientin dhe të dokumentohet në shënimet e pacientit.

**Menaxhimi kirurgjik i DCIS (ductal carcinoma in situ)**

Karcinoma duktale in situ (DCIS) është një prekursor malinj i kancerit invaziv të gjirit.

Qëllimi i kirurgjisë në këtë rast është të arrihet heqja e plotë e tumorit in situ dhe të minimizohet përsëritja (rekurenca) lokale e sëmundjes. Gradusi i tumorit dhe margjinat e lira të resekatit janë faktorë të rëndësishëm në menaxhimin e DCIS.

Tumoret e tillë jo rrallë janë multifokal dhe kjo është arsyeja e shkallës së lartë të rekurencës te këto raste. Përafërsisht 50% e recidiveve lokale, pas trajtimit për DCIS janë invazive dhe jo in situ. Indikacionet për mastektominë janë të pasigurta, por mikrokalcifikatet e gjera të gjirit në mamografinë pre-operatore janë faktorë rreziku për recidiv lokale nëse realizohet një operacion kursyes, prandaj mastektomia është metodë e zgjedhur në këto raste.

Mastektomia është metoda e zgjedhjes edhe për rastet e DCIS multifokale, atëherë do të ishte ideale që paraprakisht të bëhet biopsi në të paktën dy zona të gjirit për të konfirmuar këtë multifokalitet.

Stadifikimi i nyjeve limfatike zakonisht nuk rekomandohet për pacientët e diagnostikuar vetëm me DCIS. Megjithatë, disa pacientët me DCIS mund të jenë më të rrezikuar për shkak të zbulimit edhe të një karcinome okulte invazive në ekzaminimin e mëvonshëm patologjik (postkirurgjik). Këtu përfshihen pacientët që i nënshtrohen operacionit për shkak të: zonës të gjerë të mikrokalcifikateve; një masë palpabile e gjirit; DCIS me gradus të lartë.

Në raste të tilla mund të merret parasysh SLNB ose kampionimi i katër nyjeve. Pastrimi aksillar është i kundërindikuar në trajtimin e pacienteve të diagnostikuara vetëm me DCIS. Vendimi për kryerjen e një procedure të stadifikimit aksillar duhet të diskutohet në takimin konziliar dhe me pacientin dhe të jetë i dokumentuar në shënimet e pacientit.

**Menaxhimi kirurgjik i LISN (Lobular in situ neoplasia)**

Neoplazia lobulare in situ, LISN, (e njohur më parë si karcinoma lobulare in situ ose LCIS) është shpesh një gjetje e rastësishme dhe zakonisht është okulte. LISN mund të mos jetë një prekursor lokal malinj, por ajo paraqet një rrezik të rritur (afërsisht shtatëfish) të paraqitjes në të ardhmen të kancerit invaziv në të dy gjinjtë. Sugjerohet që lezionet e gjirit që përmbajnë LISN të diagnostikuar me metoda jo-operative duhet t’i nënshtrohen diagnostikimit operativ gjegjësisht biopsisë excizionale diagnostike. Ёshtë e domosdoshme mbikqyrja e afërt e pacientit pas biopsisë ekscizionale.

**Menaxhimi kirurgjik i Sëmundjes Paget**

Për pacientet me sëmundjen Paget të thithkës që vlerësohet të jetë e lokalizuar rekomandohet operacioni kursyes i gjirit me heqjen e kompleksit të thithkës/areolës si alternativë ndaj mastektomisë.

**Kujdesi post operativ**

Kujdesi post-operativ i pacienteve me kancer të gjirit mbështetet nga infermieret e kujdesit të gjirit dhe një specialist (zakonisht operatori).

**Drenimi dhe fashimi**

Përdorimi i drenave mund të rrisë rrezikun e infeksionit por gjithashtu është e ditur se pacienti mund të ketë disavantazhe kozmetike në rast të mospërdorimin të drenit.

Drenazha e llozhës operative vendoset nga kirurgu në kohën e operacionit përmes së cilës e përcjellim rrjedhjen e seromës në ditët e para post-operative. Rastet kur përdoren drenat janë:

• Kirurgji kursyes e gjirit + Biopsi e nyjeve limfatike Sentinel ~ Pa drenim

• Kirurgjia kursyese e gjirit + pastrimi sqetullor ~ ​​Një dren që mund të hiqet para shkarkimit të pacientit ose pacienti mund të shkojë në shtëpi me dren in situ.

• Mastektomia + Biopsia e Nyjeve Limfatike Sentinel ~ Një dren, i cili mund të hiqet para shkarkimi ose pacienti mund të shkojë në shtëpi me dren in situ.

• Mastektomia + pastrimi sqetullore ~ ​​1 ose 2 drena, mund të hiqen para shkarkimit ose pacienti mund të shkojë në shtëpi me një dren in situ.

**Shkarkimi**

Të gjithë pacientët që shkarkohen në shtëpi paisen me fletëlëshim ku shënohen ilaçet dhe informacione të përshtatshme në lidhje me pastrimin e plagës, drenat dhe trajtimin e mëtutjeshëm onkologjik pas 4 jave të operimit.

**Rikonstruksioni i gjirit**

Të gjithë pacientët, të cilët i janë nënshtruar mastektomisë, duhet të kenë mundësinë të marrin këshilla për kirurgjinë rindërtuese të gjirit. Jo të gjithë pacientët do të jenë fizikisht të aftë ose dëshirojnë të marrin në konsideratë kirurgjinë rindërtuese të gjirit. Qasja e tillë, me kohë, për pacientët që mendojnë për rindërtim te gjirit është thelbësore në mënyrë që ata të mos dekurajohen nga procesi.

Për pacientët, të cilët shprehin interesim për rindërtimin e gjirit, duhet të zhvillohen diskutime për kohën ideale të rindërtimit. Ky diskutim me pacientin përfshin edhe rreziqet dhe përfitimet e teknikave të rindërtimit të menjëhershëm dhe atij të vonuar.

Për pacientët që i nënshtrohen mastektomisë pa rindërtim të gjirit, duhet të ofrohet një shërbim për furnizim me proteza të përshtatshme të gjirit.

**Takimet profesionale multidisiplinare**

Të gjithë pacientët të diagnostikuar me kancer të gjirit duhet të diskutohen në takimet konziliare multidisiplinare të cilat organizohen nga specialistët që janë pjesë e konziliumit, si kirurgët torakal dhe onkologët.

Të dhënat nga radiologu dhe patologu me informata definitive të biologjisë së tumorit e determinojnë planin final se a do të shkohet me intervenim kirurgjik fillimisht apo me terapi neoadjuvante. Rasti i pacientit rediskutohet prapë, pas operimit final.

Të gjitha diskutimet duhet të dokumentohen në shënimet e pacientit-dokumentacionin mjekësor.

**Radioterapia**

Radioterapia adjuvante (RT) redukton ndjeshëm rrezikun e përsëritjes lokale të sëmundjes dhe vdekshmërisë specifike nga kanceri i gjirit.RT rekomandohet të fillohet brenda tetë javësh pas operacionit. (I, A). Radioterapia mund të ipet 4 deri maksimum 12 javë pas operimit. Nëse indikohet kimioterapia adjuvante, RT kryhet katër javë pas përfundimit të kimioterapisë. Në raste të jashtëzakonshme, RT mund të anashkalohet në pacientet e moshuara me tumore të vogla, me biologji të favorshme të sëmundjes, në përputhje me vendimin e ekipit. (III, A)

Radioterapia indikohet:

* pas të gjitha intervenimeve që ruajnë gjirin;
* pas mastektomisë në tumoret T3 dhe T4, kur margjina e rezeksionit është pozitive ose më e vogël se 1 mm, e cila nuk mund të resektohet më tej, dhe nëse ka invazion limfovaskular të gjerë;
* RT adjuvante e murit të kraharorit dhe drenazhit limfatik rajonal indikohet gjithashtu nëse nyjet limfatike aksilare janë pozitive, pavarësisht nga numri i nyjeve limfatike pozitive.15,16

Sot, RT e hipofraksionuar preferohet pothuajse në të gjitha pacientet. Dozat e RT janë nga 42,5 Gy në15–16 fraksione. Nëse aplikohet fraksionimi standard, dozat janë 46–50 Gy/23–25 fraksione.

Pas operacionit të gjirit që ruan gjirin rrezatohet tërë gjiri, më pas në shtratin e tumorit aplikohet një dozë shtesë rrezatimi (e quajtur doza *boost*), në dozën prej 10–16 Gy në 4–8 fraksione, veçanërisht në pacientet nën moshën 50 vjeç, te tumoret e gradës së lartë, tek margjinat fokale pozitive, tumoret më të mëdha se 3 cm, prania e invazionit limfovaskular, prania e komponentit ekstensiv intraduktal, faktorët tjerë të rrezikut që lidhen me rikthimin e sëmundjes. Radioterapia mund të anashkalohet në pacientet e moshuara, me tumore të varur nga hormone, të gradës së ulët ose mesatare dhe me margjinë negative më të madhe se ≥2 mm, me tumore më të vogla se 3 cm. 20 Dozat e radioterapisë në murin e kraharorit (dhe gjirin e rikonstruktuar) janë 45-50,4 Gy/25-28 fraksione.

**Trajtimi sistemik adjuvant/neoadjuvant**

Trajtimi sistemik përfshin përdorimin e kimioterapisë (KT), terapisë endokrine (ET), imunoterapisë, terapisë përkatëse dhe terapisë mbështetëse-simptomatike. Vendimi për llojin e trajtimit sistemik bazohet në stadin dhe biologjinë e sëmundjes (imunofenotipi i tumorit, grada, indeksi i proliferimit Ki67, prania/mungesa e invazionit perivaskular dhe perineural) dhe në karakteristikat e pacientes (mosha, gjendja e përgjithshme, sëmundjet shoqëruese, dëshirat e pacientes).

Nëse është bërë trajtimi neoadjuvant, pjesa adjuvante e trajtimit bazohet nga njëra anë në karakteristikat fillestare të sëmundjes, por edhe në karakteristikat pas terapisë së sëmundjes të përcaktuara në gjetjet patohistologjike, pas operacionit. Trajtimi sistemik duhet të fillojë brenda katër deri gjashtë javë në raste ideale qoftë si trajtim neoadjuvant po gjithashtu edhe adjuvant.

KT neoadjuvante indikohet në trajtimin e kancerit të gjirit lokalisht te avancuar, kancerit inflamator të gjirit, në tumoret me disproporcion të madhësisë tumor/gji, tumoret trefish-negativ (TNBC) dhe HER2-pozitive (≥ 2 cm), kancerin luminal të gjirit me rrezik të lartë, si dhe në tumoret me nyje limfatike aksillare positive.

KT neoadjuvante në ER/PR pozitive dhe HER 2 negativ përfshin kombinimin e antraciklinave dhe taksaneve, me përjashtim të rasteve kur komorbiditetet ose efektet anësore nuk lejojnë përdorimin e saj.

Në trajtimin e tumoreve HER2-pozitiv të gjirit, është e mundur që të anashkalohen antraciklinat, nëse pacientja ka kontraindikacion dhe të realizohet terapia me terapi të dyfishtë anti-HER2 dhe taksane me carboplatin.

Terapia standarde neoadjuvante në TNBC përfshin kombinimin e Carboplatin/Paclitaxel/Pembroluzimab x 4 dhe EC ose AC/Pembroluzimb x 4 para intervenimit definitiv kirurgjik.

KT adjuvante indikohet në pacientët me tumore HER2-pozitiv, tumore triple negativ, tumore luminale me rrezik të lartë dhe tek nyjet limfatike aksillare pozitive, duke marrë qartësisht parasysh madhësinë e tumorit primar, gradën dhe indeksin e proliferimit.

**Terapia adjuvante: ER/PR pozitiv dhe HER 2 negativ**

Terapia standarde perfshin kombinimin e antraciklinave dhe taksaneve (protokolli AC-T), i cili në pacientet më të reja ose në ato me një formë më agresive të sëmundjes përdoret në një formë të intensifikuar (*dose dense*) me përdorim profilaktik të filgrastimit ose pegfilgrastimit. Në pacientet me sëmundje shoqëruese kardiologjike, rekomandohen protokolet e ashtuquajtura pa antracikline (protokoli TC). Kimioterapia që përfshin vetëm antraciklinat (katër cikle EC, AC) përdoret më rrallë, dhe atë në pacientet shumë të përzgjedhura me një rrezik mesatar ose më të ulët të përsëritjes së sëmundjes.

Në pacientet me rrezik kardiovaskular, para fillimit të trajtimit është e nevojshme të bëhet ekografia e zemrës dhe ekzamini nga kardiologu.

Vendimi për të përdorur KT adjuvante në tumoret luminale HER2-negativ merret në bazë të faktorëve të tjerë të rrezikut dhe duke marrë parasysh përfitimet dhe efektet anësore të KT. Nëse ka mundësi, në vendimin për trajtimin adjuvant në rastet kufitare, këshillohet performimi i testeve prediktive gjenetike për të përcaktuar rrezikun e përsëritjes së sëmundjes.

Pacientet që i takojnë rrezikshmërisë së lartë me pranin e 4 nodeve pozitive ose dy nga tre faktor, G3, 1-3 LN ose tumori me madhësi 5 cm e më shumë i nënshtrohen terapisë adjuvante me Abemaciclib për 2 vite së bashku me terapi endokrine e cila vazhdon më tutje për 5-10 vite.

**TNBC (Kanceri i gjirit trefish negativ)**

Se cilës terapi adjuvante do t’i nënshtrohet pacienti me kancer të gjirit trefish negativ (TNBC) varet se a i është nënshtruar terapisë neo-adjuvante. Pacientet që janë operuar fillimisht (zakonisht tumoret e vegjël) ju ofrohet terapia standarde me antracikline dhe taxane.

Nëse i janë nënshtruar terapisë neo-adjuvante, terapia adjuvante varet nga patologjia përfundimtare. Pacientet që kanë përgjigje të plotë patologjike vazhdojnë me imunoterapi për 9 cikle (12 muaj total).

Nëse nuk arrihet një përgjigje e plotë patologjike, këshillohet të kryhet KT adjuvante me capecitabine për 6-8 cikle.25 (III, B)

Kimioterapia me capecitabine duhet të filloj pas përfundimit të radioterapisë adjuvante. Që të dy trajtimet duhet të ofrohen me urgjencë më të madhe dhe pa shtyrje të termineve. Pacientet që janë bartës të BRCA1 dhe BRCA2 mutacioneve, munden t’i nënshtrohen terapisë një vjecare me Olaparib për 12 muaj.

**Terapia anti-HER2**

Pacientet me kancer të gjirit HER2 pozitiv, përdorimi i terapisë anti-HER2 indikohet ose si pjesë e trajtimit adjuvant dhe/ose neoadjuvant në kombinim me KT.

Trajtimi neoadjuvant i ofrohet të gjitha pacienteve që kanë tumore të madhësisë >2 cm ose kanë nyje limfatike pozitive. Trajtimi përfshin kombinimin e antraciklineve dhe taxane me Transtuzumab dhe Pertuzumab (EC-TPH). Terapia e dyfishte vazhdohet si terapi adjuvante derisa të kompletohen 18 cikle (1 vit). Një terapi tjetër që mund të ofrohet është Docetaxel/Carboplatin x 6 me 18 cikle te PH.

Pacienti që nuk ka nyje limfatike të prekura, vazhdon me 14 cikle të Trastuzumab, vetem ne pjesen adjuvante.

Pacientet me tumore të vogla dhe nyje negative, moshë më të shtyer dhe me komorbiditete, preferohet të mos marrin antracikline dhe mund të vazhdojnë me kombinim të Paclitaxel x 12 dhe Trastuzumab.

Në pacientet që nuk kanë arritur një përgjigje të plotë patologjike, rekomandohet trajtimi adjuvant me trastuzumab-emtansinë (T-DM1) për gjithsej një vit terapi anti-HER2.

Ekokardiografia përsëritet cdo tre muaj me përcjellje të afërt të LVEF.

**Terapia Endokrine**

ET adjuvante indikohet në trajtimin e të gjithë tumoreve që kanë ekspresion të ER dhe PR receptorëve, pavarësisht nivelit të ekspresionit. Përzgjedhja e barit varet nga rreziku i përsëritjes së sëmundjes, statusi i menopauzës dhe sëmundjet shoqëruese. Para fillimit të trajtimit, është e nevojshme të përcaktohet me saktësi statusi i menopauzës. Postmenopauza përkufizohet: kur mosha e pacientes është ≥60 vjeç, kur kanë kaluar më shumë se 12 muaj nga cikli i fundit menstrual (pa ndikimin e ndonjë terapie - kimioterapia, tamoksifeni, supresion ovarian) dhe tek të cilat është bërë ovariektomia bilaterale. Është e nevojshme, veçanërisht në situata të dyshimta, që fillimisht të përcaktohet statusi hormonal - FSH (hormoni stimulues i folikulit), LH (hormoni luteinizues) dhe estradioli, dhe për një status plotësisht të saktë AMH (hormoni anti-Müllerian)

Në pacientet në premenopauzë me rrezik të ulët të përsëritjes së sëmundjes, Tamoksifeni administrohet për pesë deri në dhjetë vjet me monitorim të rregullt të trashësisë së endometriumit dhe morfologjisë së vezoreve. Nëse pacientet gjatë trajtimit të sipërpërmendur bëhen post-menopauzale, tamoksifeni mund të zëvendësohet me një frenues të aromatazës (AI) (anastrozol, letrozol, eksemestan) Në pacientet premenopauzale me një rrezik më të lartë ose me rrezik të lartë të përsëritjes së sëmundjes, këshillohet induksioni në menopauzë iatrogjenike, ose me ovariosalpingektomi ose duke përdorur agonistë të LHRH-së (*luteinising hormone release hormone*) me përdorim preferencial të Zoladexit mujor.

**Aplikimi adjuvant i bifosfonateve**

Bisfosfonatet rekomandohen për të gjithë pacientet në postmenopauzë, pavarësisht statusit të receptorit hormonal, gradës, përfshirjes së nyjeve limfatike aksilare dhe përdorimit të kimioterapisë adjuvante. Ato aplikohen paralelisht me fillimin e ET, ose çdo gjashtë muaj për tre vjet acid zolendronik ose ibandronat oral një herë në ditë për tre vjet. Para fillimit të aplikimit është i nevojshëm ekzaminimi stomatologjik (+/– ortopan), densitometria dhe para çdo aplikimi niveli i kalciumit, uresë dhe kreatininës.

**Trajtimi i kancerit të gjirit lokalisht recidivues dhe të avancuar**

Recidivi i izoluar lokal trajtohet si një tumor i ri primar me qëllim kurativ duke përdorur metoda të trajtimit lokal (kirurgjinë dhe RT- nese radioterapia e mëparshme nuk është ofruar) dhe trajtimit sistemik. Lloji i tretmanit vendoset në bazë të biologjisë dhe fazës së sëmundjes, trajtimit te mëparshëm dhe koha e kaluar nga ky trajtim.

Qëllimet e trajtimit për sëmundjen metastatike janë: ruajtja e cilësisë së jetës duke i kontrolluar simptomet dhe prevenimin e komplikimeve nga kanceri i gjirit, kontrolli i sëmundjes dhe mundësia e rritjes së mbijetesës së përgjithshme.

Meqenëse kanceri i gjirit është një sëmundje heterogjene dhe biologjia mund të ndryshojë në lidhje me procesin primar të gjirit, kur vendoset diagnoza e sëmundjes metastatike është e nevojshme të kryhet biopsia e metastazave dhe të përcaktohet statusi i receptorëve hormonal dhe receptorëve HER2. Gjithashtu rekomandohet të bëhet testimi BRCA i të ashtuquajturave mutacioneve *germline*, testimi i PD-L1 rekomandohet tek kanceri i trefishtë negativ kurse testimi PIK3CA tek kanceri HER2-negativ luminal.

Tek trajtimi i tumoreve HER2-negativ të varur nga hormonet, duhet së pari të eksplorohet ET, madje edhe tek sëmundja metastatike viscerale. Në këta pacientë kimioterapia indikohet në rast të krizës viscerale dhe kur janë eksploruar metodat tjera të trajtimit

Pacientet në premenopauzë duhet të trajtohen si ato në postmenopauzë, me përjashtim që i nënshtrohen supresionit jatrogjenik ose kirurgjik të vezoreve.

Trajtimi standard i linjës së parë për tumoret luminale ER/PR pozitiv, HER2-negativ përfshin kombinimin e terapisë përkatëse me CDK4/6 inhibitor në kombinim me terapi hormonale, qoftë me një AI ose fulvestrant nëse pacienti ka qenë në AI kur ka progresuar. Në linjën e dytë, rekomandohet terapia endokrine që nuk është ordinuar në linjën e parë, vetëm ose në kombinim me frenuesit CDK4/6 nëse nuk është ordinuar në linjën e parë. Pas progresionit të mëtejshëm, duhet të merren parasysh opsionet e mëtejshme të terapise enokrine dhe eventualisht përdorimi i Everolimus/Exemestane. Linjat e mëtutjeshme përshijnë monoterapinë me agjent të ndryshëm kimioterapeutik sic janë: Paclitaxel, Eribulin, Vinorelbine, Epriubicin etj.

Në trajtimin e kancerit metastatik trefish negativ të gjirit, shtylla e trajtimit ende mbetet kimioterapia.

Në pacientet me ekspresion të provuar të PDL1 në ≥ 1% të qelizave imune në indet e tumorit në linjën e parë të trajtimit ose pas përparimit që shfaqet pas 12 muajve të trajtimit adjuvant, rekomandohet përdorimi i kombinimit Nab-paclitaksel dhe Atezolizumab. Pacientet me TPS>10 munden t’i nënshtrohen kombinimit me Pembroluzimab. Në pacientët me dëshmi të mutacionit germinal BRCA, këshillohet terapi me frenues të PARP (talazoparib, olaparib), pas përdorimit të një kombinimi të CDK4/6 dhe ET në tumoret luminale dhe në linjën e parë të terapisë në tumoret trefish negativ. Linja e dytë e përfshin terapinë me Sacituzumab/Govitecan (antibody conjugate) nëse është në dispozicion. Në mungesë të saj vazhdohet me agjentët kimioterapeutik që janë në dispozicion.

Terapia anti-HER duhet të përfshihet në trajtimin e të gjithë pacienteve HER2 pozitive. Në linjën e parë, rekomandohet aplikimi i kombinimit të pertuzumabit, trastuzumabit dhe taksaneve (docetaksel, paklitaksel). Pas një numri të caktuar ciklesh dhe në varësi të shtrirjes së sëmundjes dhe pajtueshmërisë me terapinë taksanët mund të anashkalohen (efekti arrihet mesatarisht me gjashtë cikle docetaksel, pa efekt shtesë të cikleve të mëvonshme). Në trajtimin e kancereve luminale HER2-pozitive, ET mund t'i shtohet pertuzumabit/trastuzumabit, veçanërisht në terapinë e mirëmbajtjes. Për momentin, kohëzgjatja dhe sekuencimi optimal nuk janë përcaktuar, por përdorimi i terapisë anti-HER2 këshillohet deri në përparimin e sëmundjes ose deri te lajmërimi i toksicitetit të papranueshëm. Trastuzumab emtansinë aktualisht përdoret në linjën e dytë megjithatë, bazuar në rezultatet e hulumtimeve të fundit, do të ishte optimale të përdoret trastuzumab derukstekani.

Në rast të përparimit të sëmundjes HER2-pozitive në tru, këshillohet përdorimi i Tukatinibit në kombinim me trastuzumab dhe capecitabine. dhe intervenimi kirurgjik në kokë nëse është i mundur, nëse kontrolla sistemike është e ruajtur. Përndryshe, këshillohet bllokada e vazhdueshme anti-HER2 në kombinim me agjent të tjerë varësisht se çfarë është përdorur më parë.

Në pacientet me metastaza kockore, indikohet terapi me bisfosfonate (Zometa) ose Denosumab, si dhe RT paliative, e cila përdoret në metastazat e dhimbshme kockore ose frakturat kërcënuese.

Analizat hematologike dhe biokimike të gjakut së bashku me tumor markerin Ca 15-3 duhet të përsëriten para cdo cikli të tretmanit.

***Kanceri i gjirit tek meshkujt***

Kanceri i gjirit tek meshkujt trajtohet me të njëjtat protokole si tek femrat. Mastektomia është një procedurë uniforme kirurgjikale. Në përgjithësi, rezultatet e trajtimit tek meshkujt janë më të këqija se tek femrat dhe atyre duhet t'i kushtohet vëmendje e veçantë gjatë trajtimit dhe ndjekjes. ET standarde është tamoksifeni, ndërsa terapia me një frenues të aromatazës, por bashkë me një agonist të LHRH, mund të merret parasysh kur ekziston një kundërindikacion i qartë për tamoksifenin.

***Kanceri i gjirit tek gratë shtatzëna***

Diagnoza e kancerit të gjirit gjatë shtatzënisë bëhet në bazë të pasqyrës klinike, mamografisë (me përparëse mbrojtëse) dhe ekzaminimit ekografik të gjirit dhe aksillës ndërsa konfirmimi i sëmundjes nga indet e marra me anë të biopsisë me gjilpërë të gjerë, eventualisht me analizë citologjike. Vlerësimi i shkallës së zgjerimit duhet të reduktohet në minimum. Në rastin e nyjeve limfatike negative, mjafton të bëhet një ekokardiogram i zemrës dhe radiografi e mushkërive (me përdorimin e një përparëseje mbrojtëse), së bashku me analizat standarde laboratorike. Analizat duhet të plotësohen me një ekzaminim me ultratingull të abdomenit dhe një MRI të shtyllës kurrizore në pacientët me sëmundje të stadit T3 ose pacientët me nyje limfatike positive.

Kur vendoset për trajtimin, duhet të merret parasysh mosha gestacionale e pacientes, gjendja e përgjithshme dhe preferencat në lidhje me ndërprerjen/vazhdimin e shtatzënisë dhe ajo duhet të informohet qartë për të gjitha modalitetet e trajtimit. Në rastin e kancerit të hershëm operabil të gjirit, kryhet operacioni, me kusht që të mos kryhet biopsia e nyjës limfatike sentinel, por diseksioni i aksilës, duke marrë parasysh nevojën e mundshme për RT adjuvante, e cila është e kundërindikuar në shtatzëni. Kimioterapia nuk ordinohet (përshkruhet) fare në tremujorin e parë, kurse në dy tremujoret tjerë përshkruhen protokolet standarde (antraciklinat dhe ciklofosfamidi dhe taksanet me kujdes). Këshillohet të ndërpritet kimioterapia tre deri në katër javë përpara datës së terminit të lindjes. Terapia me trastuzumab dhe ET gjatë shtatzënisë është e kundërindikuar. Vendimet gjatë trajtimit merren nga një ekip multidisiplinar me konsultim të vazhdueshëm me gjinekologun.

**Monitorimi pas diagnozës së kancerit te gjirit**

Monitorimi i pacientëve përfshin ekzaminimin klinik të gjinjve me një anamnezë të detajuar dhe monitorim të simptomave dhe efekteve anësore të terapisë, i cili duhet të bëhet çdo tre deri në katër muaj gjatë dy viteve të para (çdo gjashtë muaj për tumoret me rrezik të ulët), pastaj çdo gjashtë muaj deri në një total prej pesë vjetësh, pastaj një herë në vit, me rregullime të kontrolleve në varësi të rrezikut

Mamografia e rregullt vjetore (me tomosintezë) rekomandohet për pacientet mbi 35 vjeç me gjirin e dytë të shëndetshëm ose pas një procedure kirurgjikale që ruan gjirin. Në rastin e indit të dendur të gjëndrave ose kancerit të avancuar invaziv lobular, rekomandohet kryerja e një ekografie plotësuese të gjirit. Nëse pacientja është më e re se 35 vjeç, atëherë rekomandohet ekografia e gjirit një herë në vit dhe në vend të mamografisë rekomandohet MR-ja vjetore e gjirit (me alternim çdo gjashtë muaj). Pas mastektomisë bilaterale (me ose pa rikonstruksion), nuk është e nevojshme të kryhen ekzaminimet rutinore radiologjike, me përjashtim të rastit të dyshimit klinik të përsëritjes së sëmundjes, kur mund të bëhet ultrasonografia ose MR-ja e murit anterior të kraharorit.

Pas shërimit nga kanceri invaziv i gjirit tek meshkujt, në rastin e gjinekomastisë, duhet bërë një herë në vit mamografia e gjirit të shëndetshëm dhe ekzaminimi ultrasonografik në rast të gjetjeve të paqarta të mamografisë ose tek pacientët simptomatikë

Densitometria rekomandohet për pacientët që janë në terapi endokrine me inhibitorë të aromatazës dhe si bazë para se të fillohet me terapinë me bifosfonate adjuvante. Preferohet të bëhet një herë në dy deri në tre vjet, dhe në rastin e osteoporozës sipas rekomandimit të endokrinologut.

Procedurat e tjera diagnostikuese nuk rekomandohen të kryhen në mënyrë rutinore, por sipas vlerësimit të mjekut ordinues, në varësi të simptomave eventuale dhe/ose devijimeve të rezultateve të analizave. Në kuadër të monitorimit, rekomandohet që pacientet të inkurajohen të ndryshojnë stilin e jetës së tyre në drejtim të ushtrimeve të rregullta trupore dhe përdorimit të një diete të shëndetshme me qëllim të ruajtjes ose arritjes së peshës trupore optimale. Në pacientët me pasoja të padëshiruara nga trajtimi lokal, këshillohet konsultimi me fiziatrin.

Në pacientet me sëmundje të diseminuar, është e nevojshme të monitorohen simptomat e sëmundjes dhe efektet anësore të terapisë, si dhe të kontrollohet efektiviteti i terapisë (zakonisht kryhet çdo dy deri në tre muaj, më shpesh nëse është e nevojshme). Ekzaminimi i rregullt kontrollues zakonisht përfshin ekzaminimet radiologjike (CT e kraharorit, abdomenit dhe legenit dhe scintigrafia e kockave, mundësisht me të njëjtën metodë dhe përcaktimin e markerëve tumoralë Ca15-3. Para përdorimit të bisfosfonateve, duhet kryer një ekzaminim fillestar stomatologjik, duhet monitoruar rregullisht funksionin e veshkave dhe nivelin e kalciumit.

Në pacientet me sëmundje metastatike, kujdesi paliativ dhe terapia simptomatike-mbështetëse, si dhe kujdesi psiko-onkologjik, duhet të përfshihen në kohën e duhur si pjesë e vlerësimit të gjendjes.

## Deklarata e konfliktit të interesit

Para fillimit të procesit të gjithë anëtarët e GAU kanë nënshkruar deklaratën e konfliktit të interesit.

**Aplikimi dhe zbatimi i UPK në rrethanat tona**

Udhërrëfyesi u dedikohet ofruesve dhe shfrytëzuesve të shërbimeve shëndetësore me qëllim të marrjes së vendimit më të mirë të mundshëm për parandalimin, diagnostikimin dhe trajtimin e kancerit të gjirit.

Udhërrëfyesi duhet te gjej zbatim në të gjitha institucionet ku ka burime të mjaftueshme përfshirë burimet njerëzore dhe infrastrukturën relevante për shërbimet dhe trajtimet e rekomanduara në udhërrëfyes.

Zbatimi i udhërrëfyesit klinik do të mundësohet përmes hartimit të protokoleve të cilat do të nxjerren nga ky udhërrëfyes nacional. Institucionet shëndetësore të cilat i ofrojnë shërbimet e definuara dhe të përshkruara me këtë udhërrëfyes duhet ta sigurojnë stafin si dhe burimet tjera të nevojshme për zbatim.

Zbatimi i udhërrëfyesit dhe protokoleve klinike të cilat derivojnë nga udhërrëfyesi do të monitorohen përmes auditeve klinike. Institucionet shëndetësore do të obligohen që të bëjnë audite klinike periodike dhe të raportojnë lidhur me zbatimin e praktikës së mirë mjekësore. Sfidat gjatë procesit të zbatimit do të adresohen në mënyrë konkrete dhe specifike dhe do të merren parasysh gjatë procesit të revidimit të udhërrëfyesit.

**Grupi Punues**

1. **Ass. Dr Ilir Kurtishi - Kryesues**
2. **Dr Albana Loshi Gashi - anëtar**
3. **Ass Dr Labinot Shahini PhD - anëtar**
4. **Ass Dr Ardian Millaku - anëtar**
5. **Dr Florije Shala Dobra - anëtar**
6. **D. Shkendije Nuza - anëtar**
7. **Dr Nazmi Kolgeci - anëtar**

**Algoritmi**

****

Figura 1**.** Algoritmi i trajtimit të kancerit të hershëm të gjirit .

a Biologjia që kërkon ChT (TNBC, HER2-pozitiv, i ngjashëm me luminal B), për të vlerësuar përgjigjen dhe prognozën dhe përfundimisht të vendosë për terapitë postoperative, duhet të marrë në mënyrë preferenciale ChT preoperative.

b Fenotipet agresive: TNBC ose kanceri i gjirit HER2-pozitiv.

c Nse është planifikuar ChT, ajo duhet të jepet e gjitha si neoadjuvante.

d RT shoqëruese postoperative, ET postoperative dhe terapia anti-HER2.

BCS, Kirurgjia e ruajtjes së gjirit (angl *breast-conserving surgery*); ChT, kimioterapia; ET, terapia endokrine; HER2, receptori i faktorit të rritjes epidermale humane 2; RT, radioterapi, TNBC, kancer i gjirit trefishtë negativ.

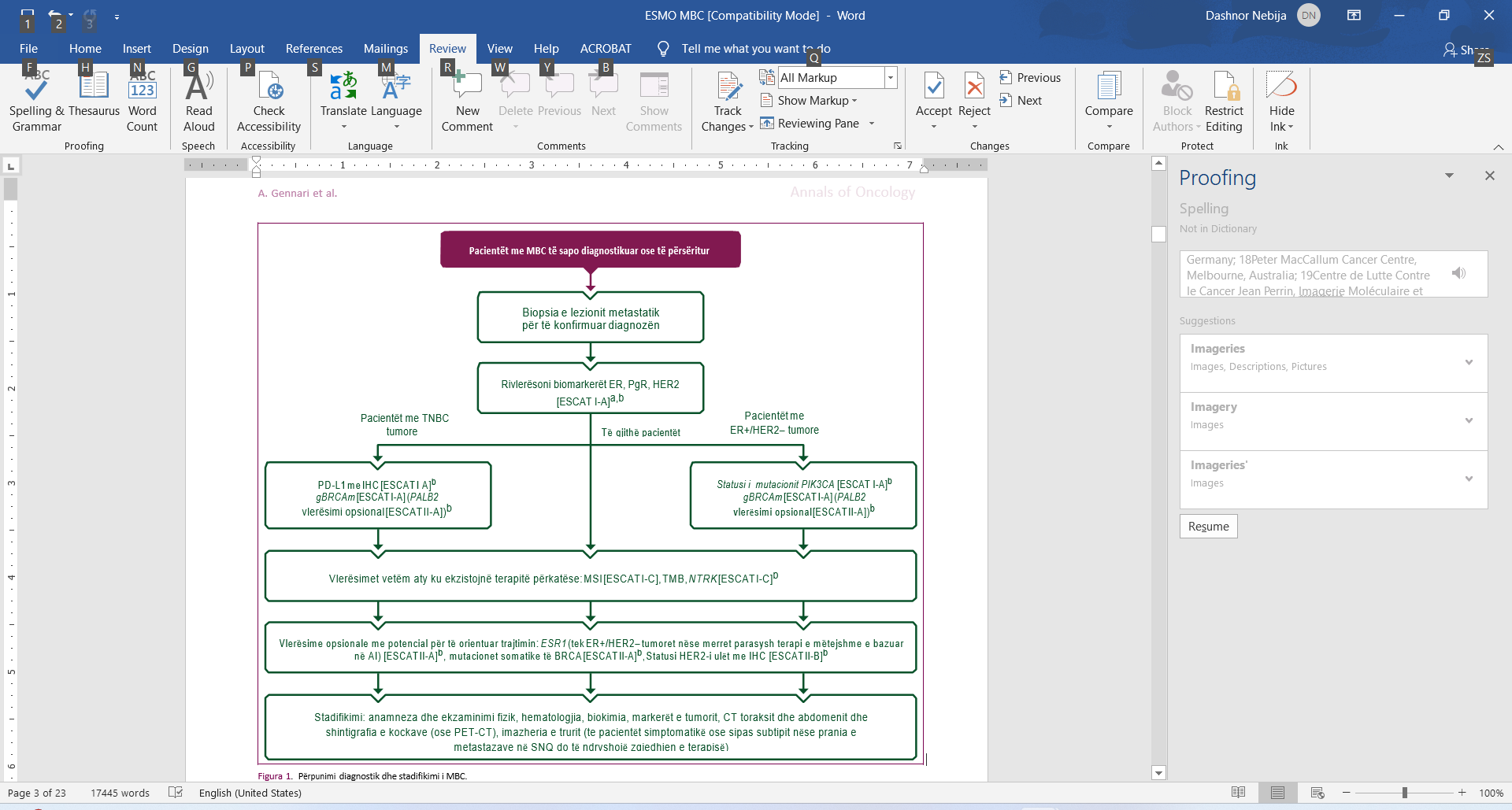


Figura 2. Përpunimi diagnostik dhe stadifikimi i MBC.

Vjollce: kategoritë e përgjithshme ose stratifikimi; e bardhë: aspekte të tjera të menaxhimit.

AI, frenues i aromatazës; SNQ, sistemi nervor qendror; CT, tomografi e kompjuterizuar; ER, receptori i estrogjenit; ESCAT, shkalla e ESMO-s për funksionalitetin klinik të targeteve molekulare; ESR1, receptori i estrogjenit 1; gBRCAm, mutacion i linjës germinale BRCA1/2; HER2, receptori i faktorit të rritjes epidermale humane 2; IHC, imunohistokimi; MBC, kanceri metastatik i gjirit; MSI, paqëndrueshmëria mikrosatelitore; *NTRK, receptori tirozinë kinazë neurotrofik; PALB2, partner dhe lokalizues i BRCA2*; PD-L1, ligandi i vdekjes së programuar 1; PET, tomografia e emetimit të pozitroneve; PgR, receptori i progesteronit; *PIK3CA, subnjësia katalitike alfa e fosfatidilinozitol-4,5 -bisfosfat 3-kinazës;* TMB, barra e mutacionit të tumorit; TNBC, kanceri i gjirit trefishtë negativ.

a Nëse ka dallime të rëndësishme *në sta*tusin e ER/PgR dhe HER2 ndërmjet tumorit primar dhe rekurrent, pacientët duhet të menaxhohen sipas statusit të receptorit të

biopsisë së sëmundjes rekurrente.

b Skoret ESCAT zbatohen vetëm për ndryshimet gjenomike. Këto rezultate janë përcaktuar nga autorët e Udhëzuesit dhe janë vërtetuar nga ESMO Grupi Punues i Kërkimeve Translationale dhe Mjekësisë së Precisionit

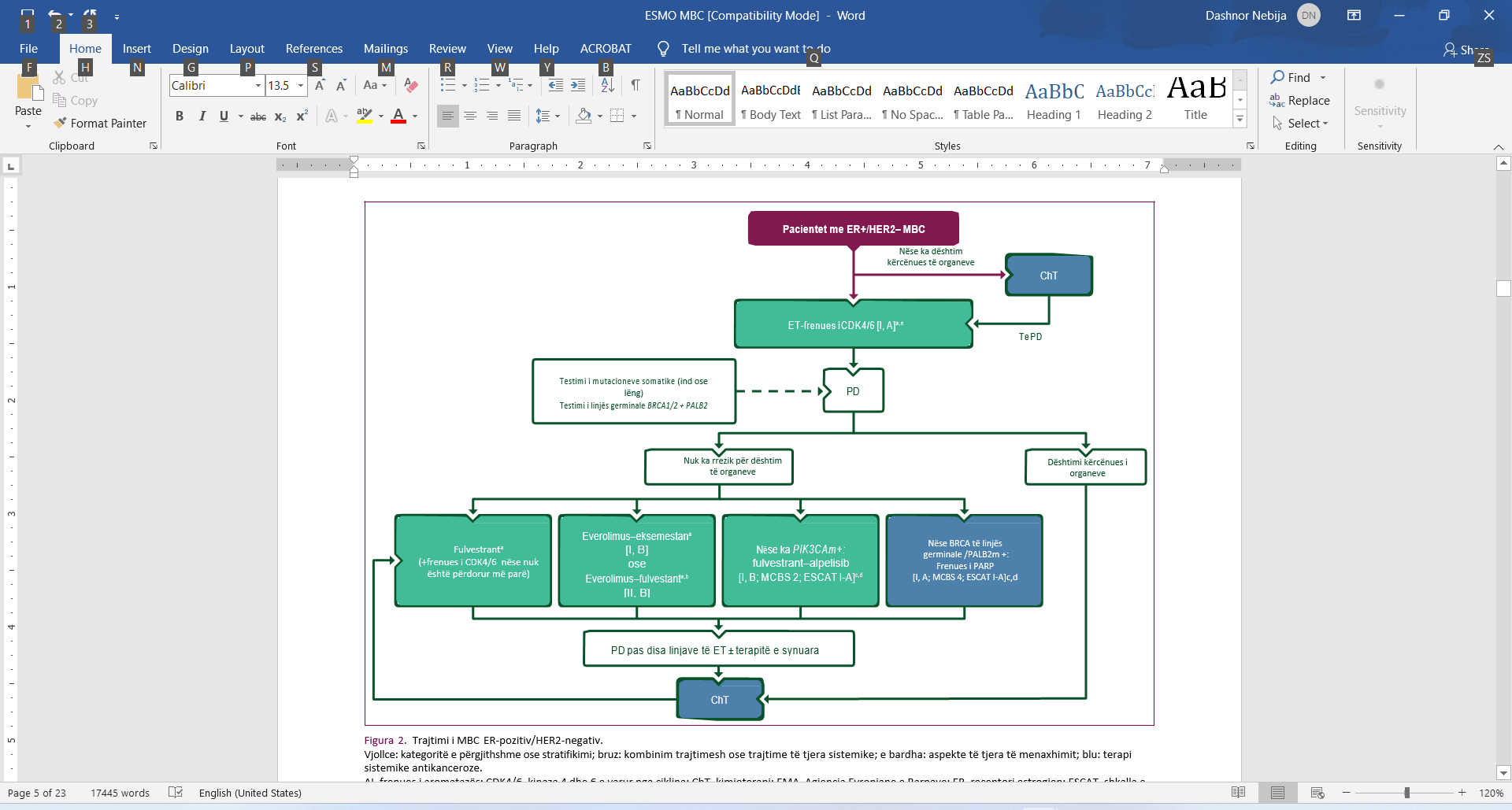
****

Figura 6. Trajtimi i mTNBC.

Vjollce: kategoritë e përgjithshme ose stratifikimi; bruz: kombinim trajtimesh ose trajtime të tjera sistemike; e bardhë: aspekte të tjera të menaxhimit; blu: terapi sistemike antikanceroze.

ChT, kimioterapia; EMA, Agjencia Evropiane e Barnave; ESCAT, shkalla e ESMO-s për funksionalitetin klinik të targeteve molekulare; FDA, Administrata për Ushqim dhe Barna; *gBRCAm*, mutation *BRCA1/2* i linjës germinale; ICI, frenues i pikës së kontrollit imunitar; MCBS, ESMO- shkalla e madhësisë së përfitimit klinik; mTNBC, kanceri metastatik i gjirit trefishtë negativ; PARP, poli (ADP-ribozë) polimerazë; PD-L1, ligandi i vdekjes së programuar 1.

a Mund të merret në konsideratë si monoterapi në linjat e mëtejshme në rast të pozitivitetit të lartë të PD-L1 dhe mungesës së ekspozimit të mëparshëm ndaj ICI.

b I miratuar nga EMA, nuk është i aprovuar nga FDA.

c I aprovuar nga FDA, nuk është i miratuar nga EMA.

d Zgjedhja e ChT së nab-paklitakselit, paklitakselit ose kombinimit gemcitabinë/karboplatinë sipas zgjedhjes së mjekut.

e ESMO-MCBS v1.193 është përdorur për llogaritjen e skoreve për terapitë/indikacionet e reja të miratuara nga EMA ose FDA. Skoret janë kalkuluar nga Grupi Punues i ESMO-MCBS dhe u validuan nga Komiteti për Udhëzues i ESMOs (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

f Skoret ESCAT zbatohen vetëm për ndryshimet gjenomike. Këto rezultate janë përcaktuar nga autorët e Udhëzuesit dhe janë vërtetuar nga ESMO Grupi Punues i Kërkimeve Translationale dhe Mjekësisë së Precisionit.8

g Nëse nuk është përdorur më parë.

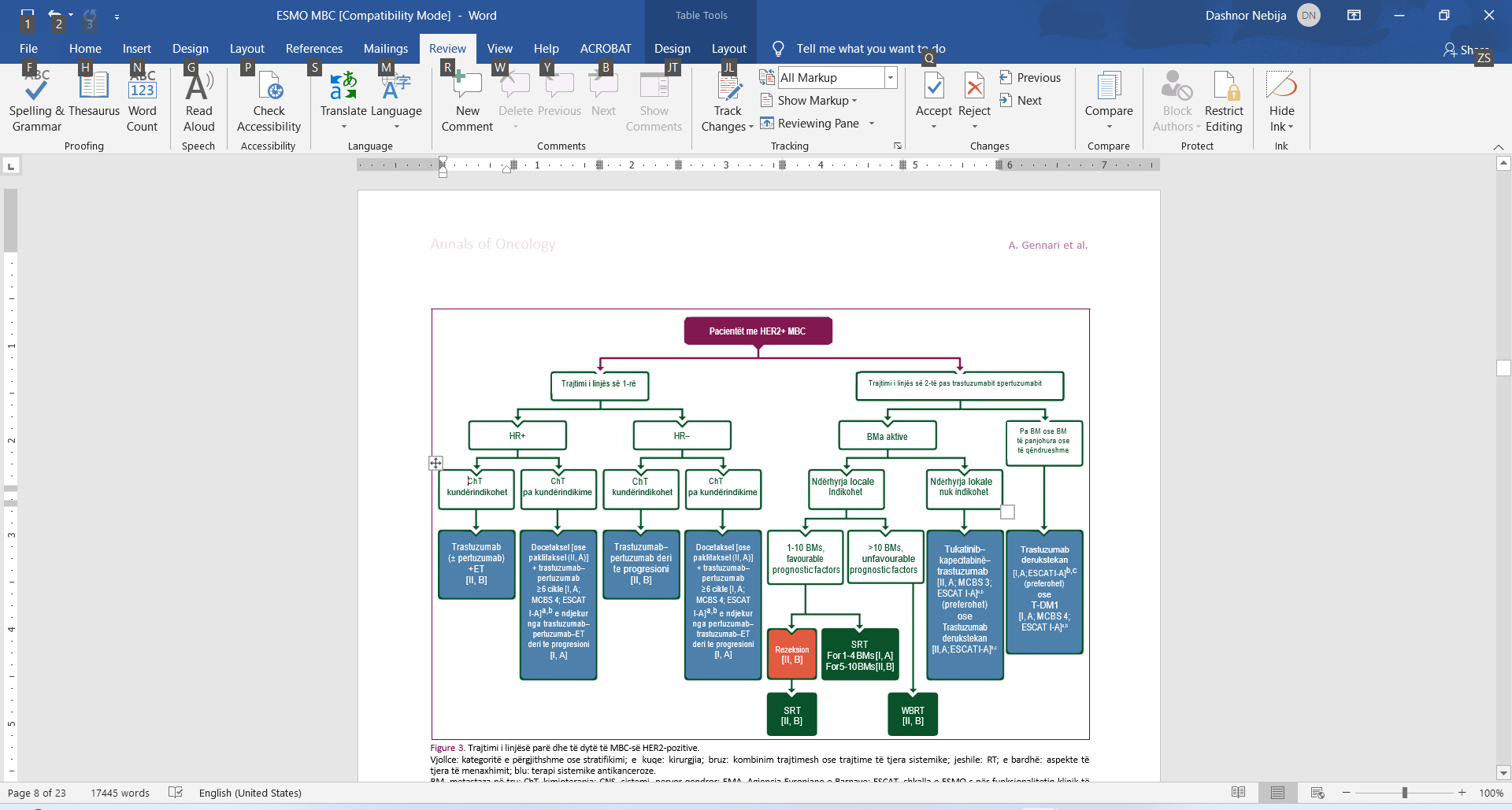


Figure 4 Trajtimi i linjësë parë dhe të dytë të MBC-së HER2-pozitive.

Vjollce: kategoritë e përgjithshme ose stratifikimi; e kuqe: kirurgjia; bruz: kombinim trajtimesh ose trajtime të tjera sistemike; jeshile: RT; e bardhë: aspekte të tjera të menaxhimit; blu: terapi sistemike antikanceroze.

BM, metastaza në tru; ChT, kimioterapia; CNS, sistemi nervor qendror; EMA, Agjencia Evropiane e Barnave; ESCAT, shkalla e ESMO-s për funksionalitetin klinik të targeteve molekulare; ET, , terapia endokrine; FDA, Administrata për Ushqim dhe Barna; HER2, receptori i faktorit të rritjes epidermale humane 2; HR, receptori hormonal; MBC, kancer metastatik i gjirit; MCBS, ESMO- shkalla e madhësisë së përfitimit klinik; PD, sëmundje progresive; RT, radioterapi; SRT, radioterapi stereotaktike; T-DM1, ado-trastuzumab emtansinë; WBRT, radioterapi e gjithë trurit.

a ESMO-MCBS v1.1 është përdorur për llogaritjen e skoreve për terapitë/indikacionet e reja të miratuara nga EMA ose FDA. Skoret janë kalkuluar nga Grupi Punues i ESMO-MCBS dhe u validuan nga Komiteti për Udhëzues i ESMOs (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

b Skoret ESCAT zbatohen vetëm për ndryshimet gjenomike. Këto rezultate janë përcaktuar nga autorët e Udhëzuesit dhe janë vërtetuar nga ESMO Grupi Punues i Kërkimeve Translationale dhe Mjekësisë së Precisionit.89

c Nuk është miratuar nga FDA për përdorim në linjën e dytë.

d Vazhdoni me terapinë aktuale sistemike, përveç rasteve kur PD është jashtë CNS.

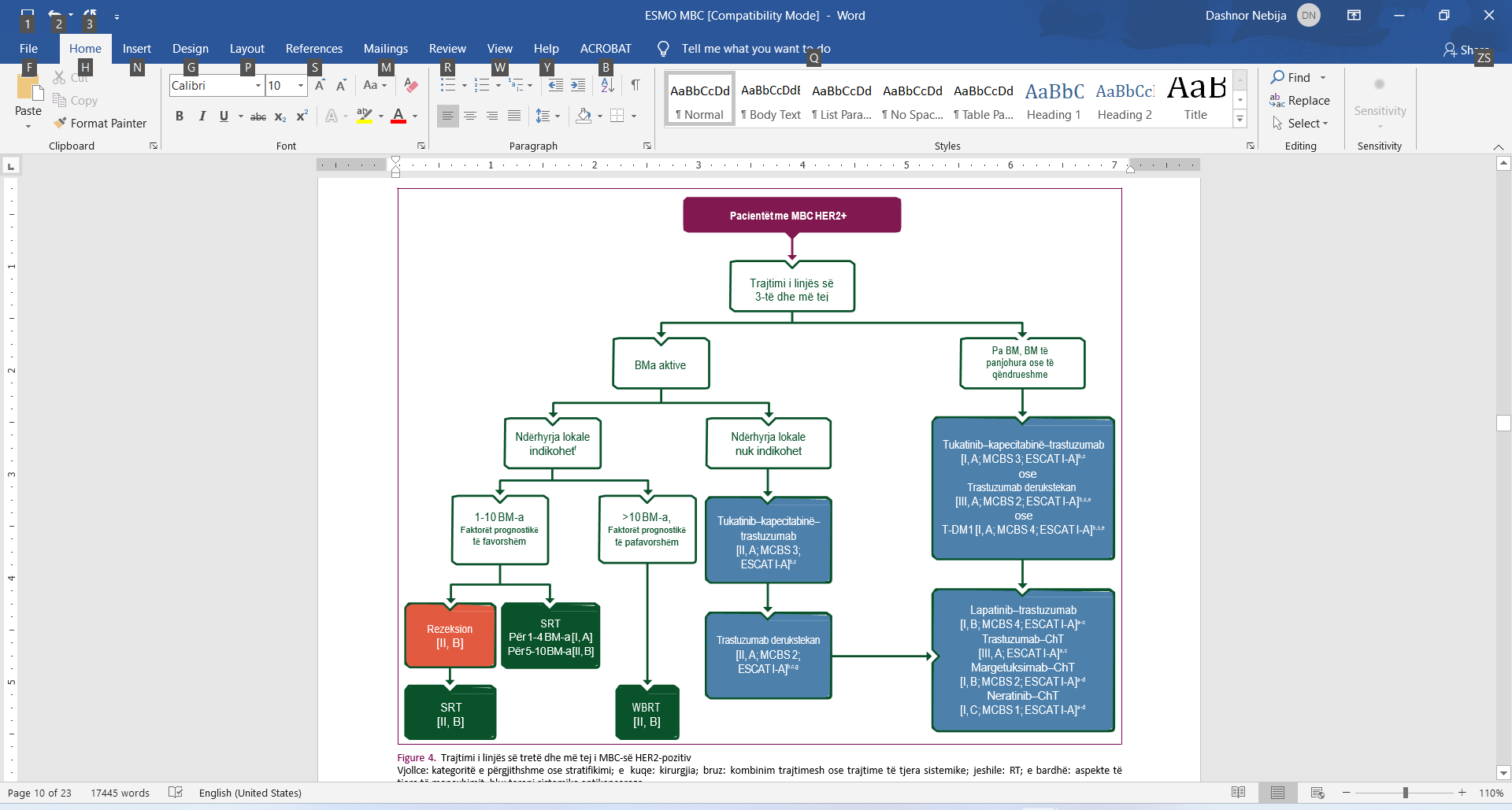


Figura 5. Trajtimi i linjës së tretë dhe më tej i MBC-së HER2-pozitiv

Vjollce: kategoritë e përgjithshme ose stratifikimi; e kuqe: kirurgjia; bruz: kombinim trajtimesh ose trajtime të tjera sistemike; jeshile: RT; e bardhë: aspekte të tjera të menaxhimit; blu: terapi sistemike antikanceroze.

BM, metastaza në tru; ChT, kimioterapia; CNS, sistemi nervor qendror; EMA, Agjencia Evropiane e Barnave; ESCAT, shkalla e ESMO-s për funksionalitetin klinik të targeteve molekulare; FDA, Administrata për Ushqim dhe Barna; HER2, HER2, receptori i faktorit të rritjes epidermale humane 2; MBC, kancer metastatik i gjirit; MCBS, ESMO- shkalla e madhësisë së përfitimit klinik; PD, sëmundje progresive; RT, radioterapi; SRT, radioterapi stereotaktike; T-DM1, ado-trastuzumab emtansinë; WBRT, radioterapi e gjithë trurit.

a Nuk ka të dhëna për asnjë nga këto kombinime pas terapisë me bazë tukatinibi dhe/ose trastuzumab-derukstekani.

b ESMO-MCBS v1.193 është përdorur për llogaritjen e skoreve për terapitë/indikacionet e reja të miratuara nga EMA ose FDA. Skoret janë kalkuluar nga Grupi Punues i ESMO-MCBS dhe u validuan nga Komiteti për Udhëzues i ESMOs (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

c Skoret ESCAT zbatohen vetëm për ndryshimet gjenomike. Këto rezultate janë përcaktuar nga autorët e Udhëzuesit dhe janë vërtetuar nga ESMO Grupi Punues i Kërkimeve Translationale dhe Mjekësisë së Precisionit.89

d I aprovuar nga FDA, nuk është miratuar nga EMA.

e Nëse nuk merret si terapi e linjës së dytë.

f Vazhdoni me terapinë aktuale sistemike, përveç rasteve kur PD është jashtë CNS.

g Nëse nuk është përdorur më parë, duke përfshirë të gjitha barnat e tjera që janë gjithashtu një opsion trajtimi i linjës së dytë.

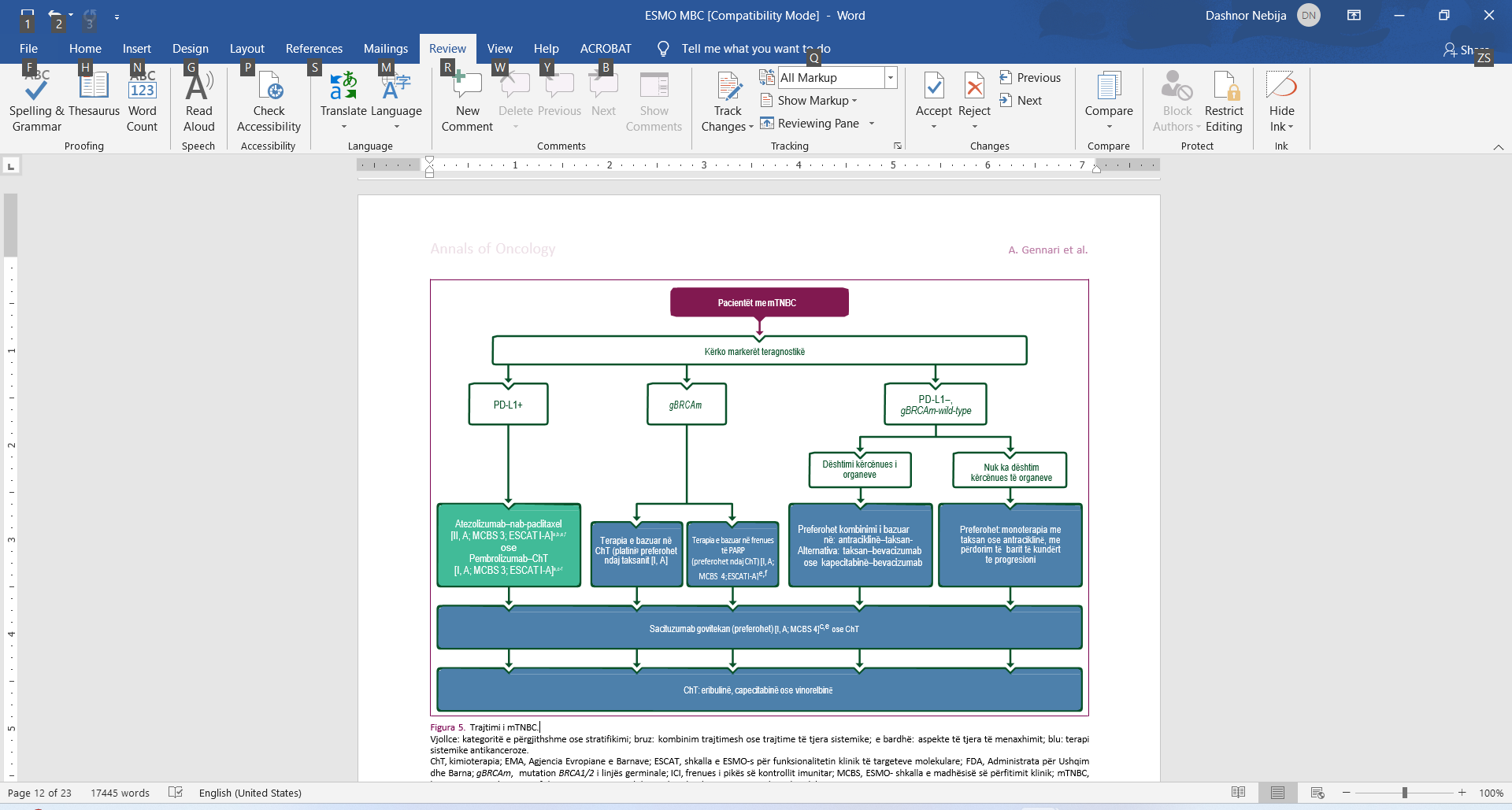


Figura 6. Trajtimi i mTNBC.

Vjollce: kategoritë e përgjithshme ose stratifikimi; bruz: kombinim trajtimesh ose trajtime të tjera sistemike; e bardhë: aspekte të tjera të menaxhimit; blu: terapi sistemike antikanceroze.

ChT, kimioterapia; EMA, Agjencia Evropiane e Barnave; ESCAT, shkalla e ESMO-s për funksionalitetin klinik të targeteve molekulare; FDA, Administrata për Ushqim dhe Barna; *gBRCAm*, mutation *BRCA1/2* i linjës germinale; ICI, frenues i pikës së kontrollit imunitar; MCBS, ESMO- shkalla e madhësisë së përfitimit klinik; mTNBC, kanceri metastatik i gjirit trefishtë negativ; PARP, poli (ADP-ribozë) polimerazë; PD-L1, ligandi i vdekjes së programuar 1.

a Mund të merret në konsideratë si monoterapi në linjat e mëtejshme në rast të pozitivitetit të lartë të PD-L1 dhe mungesës së ekspozimit të mëparshëm ndaj ICI.

b I miratuar nga EMA, nuk është i aprovuar nga FDA.

c I aprovuar nga FDA, nuk është i miratuar nga EMA.

d Zgjedhja e ChT së nab-paklitakselit, paklitakselit ose kombinimit gemcitabinë/karboplatinë sipas zgjedhjes së mjekut.

e ESMO-MCBS v1.193 është përdorur për llogaritjen e skoreve për terapitë/indikacionet e reja të miratuara nga EMA ose FDA. Skoret janë kalkuluar nga Grupi Punues i ESMO-MCBS dhe u validuan nga Komiteti për Udhëzues i ESMOs (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

f Skoret ESCAT zbatohen vetëm për ndryshimet gjenomike. Këto rezultate janë përcaktuar nga autorët e Udhëzuesit dhe janë vërtetuar nga ESMO Grupi Punues i Kërkimeve Translationale dhe Mjekësisë së Precisionit.8

g Nëse nuk është përdorur më parë.

Tabela… **TNM klasifikimi tumoreve te gjirit**

**T- tumori primar**

TX Tumori primar nuk mund te vleresohet

T0 Nuk ka te dhena per tumor primar

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Ductal carcinoma in situ

Tis (LCIS) Lobular carcinoma in situ

T1 Tumori 2cm ose me i vogel ne demensionin me te madh

T1mi Mikroinvazion 0.1cm ose me i vogel ne dimensionin me te madh

T1a Me i madh se 0.1cm, por jo me i madh se 0.5cm ne dimensionin me te madh

T1b Me i madh se 0.5cm, por jo me i madh se 1cm ne dimensionin me te madh

T1c Me i madh se 1cm, por jo me i madh se 2cm ne dimensionin me te madh

T2 Tumori me i madh se 2cm, por jo me i madh se 5cm ne dimensionin me te madh

T3 Tumori me i madh se 5cm ne dimensionin me te madh

T4 Tumori i cfaredo madhesie me zgjerim direkt ne murin e krahrorit dhe/ose ne lekure (ulceracion ose nodule ne lekure)

T4a Zgjerimi ne mur te krahrorit

T4b Ulcerim, nodule satellite ipsilaterale ne lekure ose edeme e lekures (perfshire peau d’orange)

T4c Te dyjat 4a dhe 4b

T4d Carcinoma inflamatore

**N - nyje limfatike reagjionale**

NX Nyje limfatike regjionale nuk mund te vleresohen

N0 Nuk ka metastaza ne nyje limfatike regjionale

N1 Metastaza ne nyje limfatike aksilare te levizshme ipsilaterale te nivelit I dhe II

N2 Metastaza ne nyje limfatike aksilare te nivelit I dhe II qe jane klinikisht te fiksuara; ose nyje limfatike te brendshme mamare ispilaterate te detektuara klinikisht ne mungese te metastazave klinikisht evidente ne nyje limfatike aksilare

N2a Metastaza ne nyje limfatike aksilare te fiksuara ne njera tjetren ose ne struktura tjera

N2b Metastaza vetem ne nyje limfatike te brendshme mamare klinikisht te detektuara dhe ne mungese te metastazave ne nyje limfatike aksilare

N3 Metastaza ne nyje limfatike infraklavikulare ipsilaterale (aksilare niveli III) me ose pa perfshirje te nyjeve limfatike aksilare niveli I, II; ose ne nyje limfatike te brendshme mamare klinikisht te detektuara ipsilaterale me metastaza ne nyje limfatike klinikisht evidente ne nyje limfatike aksilare niveli I, II; ose metastaza ne nyje limfatike supraklavikulare ipsilaterale me ose pa perfshirje te nyjeve limfatike aksilare ose te brendshme mamare

N3a Metastaza ne nyje limfatike infraklavikulare

N3b Metastaza ne nyje limfatike te brendshme mamare dhe aksilare

N3c Metastaza ne nyje limfatike supraklavikulare

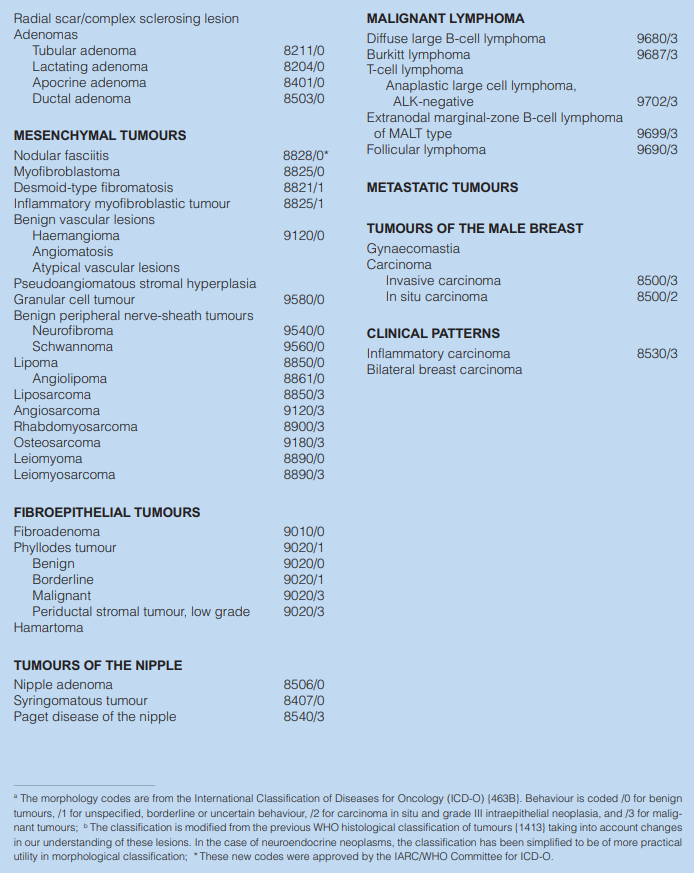
**M – Metastaza te largeta**

M0 Nuk ka metastaza te largeta

M1 Metastaza te largeta

**KLASIFIKIMI I OBSH PER TUMORET E GJIRIT**

****

****

**Shtojca 1**

**Nivelet e evidencës**

* Dëshmi (evidencë) nga të paktën një studim i madh i randomizuar, i kontrolluar, me cilësi të mirë metodologjike (potencial i ulët për gabim statistikor) ose metaanaliza të studimeve të randomizuara të realizuara mirë dhe pa heterogjenitet.
* Studime të vogla të randomizuara ose studime të mëdha të randomizuara me dyshim për gabim statistikor (cilësi më e ulët metodologjike) ose metaanaliza të studimeve të tilla ose të studimeve me heterogjenitet të demonstruar.
* Studime prospektive të kohortave.
* Studime retrospektive të kohortave ose studime rast-kontroll.
* Studime pa grup kontrollues, raporte të rasteve, opinione të eksperteve.

**Shkalla e rekomandimit**

* Dëshmi e fortë e efikasitetit me përfitim klinik të konsiderueshëm, rekomandim i fuqishëm.
* Dëshmi e forte ose mesatare e efikasitetit, por me përfitim të limituar klinik, rekomandim i përgjithshëm.
* Dëshmi e pamjaftueshme për efikasitetin ose përfitimi nuk e tejkalon rrezikun ose disavantazhet (ngjarjet e padëshiruara, kostoja, etj.), opsionale.
* Dëshmi të moderuara kundër efikasitetit ose për rezultate negative, në përgjithësi nuk rekomandohet.
* Dëshmi të forta kundër efikasitetit ose për rezultate negative, nuk rekomandohen kurrë.

**Shkurtesa**

|  |  |
| --- | --- |
| ABUS | Automatic breast ultrasound |
| ACR | American College of Radiolgy |
| ADH | Atypical ductal hyperplasia |
| AGD | Average glandular tissue dose |
| BCS | Breast conserving surgery |
| BI-RADS | Breast Imaging Data and Reporting System |
| BRCA | Breast Cancer Gene |
| Bre+A1:B31 | Udhezues Klinik |
| CEM | Contrast enhanced mamography |
| CEUS | Contrast enhanced ultrasonography |
| CNB | Core needle biopsy |
| DBT | Digital breast tomosynthesis |
| DCIS | Ductal carcinoma in situ |
| DR | Direct Radiography |
| ER | Estrogen receptor |
| FFDM | Full field digital mamography |
| FNA | Fine needle aspiration |
| Gy | Grey |
| HER 2 | Human epidermal growth factor |
| HT | Hormonoterapi |
| KT | Kimioterapi |
| LIN | Lobular intraepitelial neoplasia |
| LISN | Lobular in situ neoplasia |
| PR | Progresteron receptor |
| RCB | Residual cancer burden |
| RECIST | Response evluation criteria in solid tumors |
| RT | Radiationtherapy |
| SLNB | Sentinel lymohnode biopsy |
| USG | Ultrasonografi |
| UZ | Ultraze |
| VAB | Vacum Assisted Biopsy |

Referencat:

1. *Hammond ME.* ASCO-CAP guidelines for breast predictive factor testing: an update. Appl Immunohistochem Mol Mor- phol. 2011;19(6):499–500.
2. *Hammond ME, Hicks DG.* American Society of Clinical On- cology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guide- lines Are Living Documents. Arch Pathol Lab Med. 2015;139 (8):970–1.
3. *Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ i sur.* Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290–303.
4. *Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G i sur.* Recommendations for standardized patho- logical characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collabora- tion. Ann Oncol. 2015;26(7):1280–91.
5. *Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P i sur.* Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1):66.
6. *Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT i sur.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol. 2019;30(8):1194–220.
7. *Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V i sur.* Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Cli- nical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
8. *Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE i sur.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open- label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014;15 (12):1303–10.
9. *Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R i sur.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual pa- tient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378(9804):1707–16.
10. *Ebctcg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F i sur.* Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014;383(9935):2127–35.
11. *Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S i sur.* Long-term results of hypofractionated radia- tion therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010;362(6): 513–20.
12. *Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Bar- rett-Lee PJ i sur.* The UK Standardisation of Breast Radiother- apy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2013;14(11): 1086–94.
13. *Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C i sur.* Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2018;8(3):145–52
14. *Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I i sur.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376(22):2147–59.
15. *Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, investigators PI.* Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(3):266–73
16. *Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattoni A, Petoukhova A i sur.* ESTRO IORT Task Force/ACROP recom- mendations for intraoperative radiation therapy with elec- trons (IOERT) in breast cancer. Radiother Oncol. 2020;149: 150–7
17. *Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattoni A, Petoukhova A i sur.* ESTRO IORT Task Force/ACROP recom- mendations for intraoperative radiation therapy with elec- trons (IOERT) in breast cancer. Radiother Oncol. 2020;149: 150–7.
18. *Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poort- mans P i sur.* Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guide- lines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019;30(10):1541–57
19. *Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK i sur.* Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol. 2019;37 (22):1965–77.
20. *Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I i sur.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376(22):2147–59.
21. *Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF i sur.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(21):2005–14.
22. *Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R i sur.* The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopaus- al women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res. 2014;20(5):1298–305.
23. *Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A.* Adjuvant trastuzumab regimen for HER2- positive early-stage breast cancer: a systematic review and me- ta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12(8):815–24.
24. *Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative g.* Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. Lancet Oncol. 2021;22(8):1139–50.
25. *Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja Ed, Clark E, Ewer MS i sur.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years’ Follow-Up. J Clin Oncol. 2021;39(13):1448–57.
26. *Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Mar- com PK i sur.* Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node- negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372(2):134–41.
27. *Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC i sur.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a ran- domised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):25–32.
28. *von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Be- nyunes M, Viale G i sur.* Adjuvant Pertuzumab and Trastu- zumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122–31.
29. *von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M i sur.* Trastuzumab Emtansine for Residual Inva- sive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380 (7):617–28.
30. *Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative G.* Effects of che- motherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the ran- domised trials. Lancet. 2005;365(9472):1687–717.
31. *Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D i sur.* Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(35):3959–77.
32. *Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V i sur.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;381(9869):805–16.
33. *Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J i sur.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010; 28(3):509–18.
34. *Francis PA, Regan MM, Fleming GF.* Adjuvant ovarian sup- pression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372(17):1673.
35. *Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I i sur.* Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014;371(2): 107–18.
36. *Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I i sur.* Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premeno- pausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):122–37.
37. *Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU i sur.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double- blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005;23(22):5108–16.
38. *Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative G.* Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analy- ses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1353–61.
39. *Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dill- mon MS, Frank ES i sur.* Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Can- cer Care Ontario and American Society of Clinical Oncolo- gy Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(18): 2062–81.
40. *Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F i sur.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623–49.
41. *Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F i sur.* Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307–16.
42. *Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A i sur.* Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;382(6):514–24.
43. *Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis MD, Im S-A i sur.* Phase III Randomized Study of Ribociclib and Ful- vestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Can- cer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465–72.
44. *Sledge GW, Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X i sur.* The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Can- cer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2020;6(1): 116–24.
45. *George W, Sledge J, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K i sur.* MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulves- trant in Women With HR+/HER2− Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875–84.
46. *Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N i sur.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904–15.
47. *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(18):1738–48.
48. *Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA i sur.* Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen re- ceptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Canc Res Treat. 2019;174(3):719–29.
49. *Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J i sur.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Thera- py for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32): 3638–46.
50. *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur.* Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol. 2017;35(15\_suppl):1038–.
51. *Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masu- da N i sur.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2- negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multi- centre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425–39.
52. *Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J i sur.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32): 3638–46.
53. *Andre F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA i sur.* Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hor- mone receptor-positive, human epidermal growth factor re- ceptor-2-negative advanced breast cancer: final overall sur- vival results from SOLAR-1. Ann Oncol. 2021;32(2):208–17.
54. *Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H i sur.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22): 2108–21.
55. *Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM i sur.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent in- operable or metastatic triple-negative breast cancer (KEY- NOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double- blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817–28.
56. *Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM i sur.* KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent in- operable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15\_suppl):1000–.
57. *Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H i sur.* Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22): 2108–21.
58. *Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM i sur.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent in- operable or metastatic triple-negative breast cancer (KEY- NOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double- blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817–28.
59. *Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM i sur.* KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent in- operable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15\_suppl):1000–.
60. *Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H i sur.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018;379(8): 753–63.
61. *Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Dia- mond JR i sur.* Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):741–51.
62. *Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M i sur.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-posi- tive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo- controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013;14(6):461–71.
63. *Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J i sur.* Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783–91.
64. *Trastuzumab Deruxtecan Data Impresses at ESMO.* Cancer Discov. 2021;11(11):2664–5.
65. *Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K i sur.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2- Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;382(7):610–21.
66. *Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamil- ton E i sur.* Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol. 2020;38(23):2610–9.
67. *Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P i sur.* Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/ NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. 2018;29(2):405–17.
68. *Vrdoljak E, Gligorov J, Wierinck L, Conte P, De Greve J, Meuni- er F i sur.* Addressing disparities and challenges in under- served patient populations with metastatic breast cancer in Europe. Breast. 2021;55:79–90.
69. *Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Lok C, Amant F.* Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(4): 302–10.
70. *Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M.* Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. Lancet Oncol. 2007;8(6):536–44.
71. *Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F.* Cancer in preg- nancy: safety and efficacy of systemic therapies. Curr Opin Oncol. 2017;29(5):328–34.
72. *Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, Demeestere I, Awada A.* Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. Curr Opin Oncol. 2017;29(4):243–52.
73. *Prutki M, Petrovečki M, Valković Zujič P, Ivanac G, Tadić T, Štimac D i sur.* Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. Liječ Vjesn. 2022; 144(1–2):1–14.