

PRVO IZDANJE NA SRPSKOM JEZIKU

**ESMO**  
**vodič za dijagnostiku, liječenje i**  
**praćenje malignih tumora**

**DOJKA**

**UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE**

Glavni urednik  
**Saša Jungić**

Banjaluka, april 2016.

**Izdavač**  
**UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE**

**Za izdavača**  
Gordana Kecman Malčić

**Glavni i odgovorni urednik**  
Saša Jungić

**Uređivački odbor**

Babić Božana  
Berendika Jelena  
Đokanović Dejan  
Gajanin Radoslav  
Gojković Zdenka  
Guzijan Aleksandar  
Kecman Malčić Gordana

Lekić Stanislava  
Popović Biljana  
Rakita Ivanka  
Tubić Biljana  
Vještica Milka  
Vujošević Božica

**Tehnička obrada i priprema za štampu**  
Slobodan Ratković

**Štamparija**  
“Grafix”, Banjaluka

**Knjiga izdata uz podršku:**  
ROCHE d.o.o. - ROCHE Ltd.

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна и универзитетска библиотека  
Републике Српске, Бања Лука

618.19-006.6(035)

ДОЈКА

Dojka : vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora /  
glavni urednik Saša Jungić. - 1. izd. - Banja Luka : Udruženje onkologa  
Republike Srpske, 2016 (Banja Luka : Grafix). - 88 str. : 21 cm

Na spor. nasl. str.: ESMO Clinical Practice Guidelines : Primary Breast  
Cancer. - Prema predgovoru, knjiga je nastala u saradnji Evropskog  
udruženja medicinskih onkologa i Udruženja onkologa Republike Srpske. -  
Str. 7: Predgovor prvom izdanju / Saša Jungić. - Bibliografija: str. 70-88.

ISBN 978-99955-784-6-6  
COBISS.RS-ID 5785368

## GLAVNI UREDNIK

---

### SAŠA JUNGIC,

dr med, primarius, mr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; viši asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

### UREĐIVAČKI ODBOR

---

#### **BABIĆ BOŽANA,**

dr med, specijalista patološke anatomije, supspecijalista medicinske citologije; Zavod za patologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; viši asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

#### **BERENDIKA JELENA,**

dr med, Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

#### **DOKANOVIĆ DEJAN,**

dr med, Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

#### **GAJANIN RADOSLAV,**

dr med, dr sc, specijalista patolog, supspecijalista citolog; Zavod za patologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

#### **GOJKOVIĆ ZDENKA,**

dr med, dr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci.

#### **GUZIJEAN ALEKSANDAR,**

dr med, mr sc, specijalista opšte hirurgije; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

#### **KECMAN MALČIĆ GORDANA,**

dr med, primarius, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

#### **LEKIĆ STANISLAVA,**

dr med, specijalista interne medicine; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

#### **POPOVIĆ BILJANA,**

dr med, Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

#### **RAKITA IVANKA,**

dr med, mr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; viši asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

**TUBIĆ BILJANA,**  
dipl. ph, mr sc, specijalista ispitivanja  
i kontrole lijekova; Agencija za  
lijekove i medicinska sredstva BiH;  
viši asistent na Medicinskom  
fakultetu (studijski program:  
Farmacija) Univerziteta u Banjaluci;

**VJEŠTICA MILKA,**  
dr med, specijalista interne medicine;  
Klinika za onkologiju  
Univerzitetsko-kliničkog centra  
Republike Srpske;

**VUJOŠEVIĆ BOŽICA,**  
dr med, primarius, specijalista  
radiolog; IMC Centar za radioterapiju  
Banjaluka;

**Latest enhanced and revised set of guidelines**

# **ESMO Clinical Practice Guidelines:**

**Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice  
Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

## **EDITORIAL AND PRODUCTION STAFF**

### **Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

**Authors:**E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson & F. Cardoso, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

### **ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)**

**Authors:**F. Cardoso, A. Costa, L. Norton, E. Senkus, M. Aapro, F. André, C. H. Barrios, J. Bergh, L. Biganzoli, K. L. Blackwell, M. J. Cardoso, T. Cufer, N. El Saghir, L. Fallowfield, D. Fenech, P. Francis, K. Gelmon, S. H. Giordano, J. Gligorov, A. Goldhirsch, N. Harbeck, N. Houssami, C. Hudis, B. Kaufman, I. Krop, S. Kyriakides, U. N. Lin, M. Mayer, S. D. Merjaver, E. B. Nordström, O. Pagani, A. Partridge, F. Penault-Llorca, M. J. Piccart, H. Rugo, G. Sledge, C. Thomssen, L. van't Veer, D. Vorobiof, C. Vrieling, N. West, B. Xu & E. Winer

## ***Predgovor prvom izdanju***

U saradnji „Evropskog udruženja medicinskih onkologa“ (ESMO) i „Udruženja onkologa Republike Srpske“ nastala je ova knjiga sa ciljem i željom da postane nacionalni vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora dojke. Ona predstavlja prvo izdanje ovog vodiča na srpskom jeziku.

Pisana je da bude od praktične pomoći prilikom donošenja odluka svim kolegama različitih specijalnosti koji se u svakodnevnom radu susreću sa oboljelima od malignih tumora dojke.

Knjiga daje posljednje objavljene naučne informacije i saznanja o ispravnim ili optimalnim dijagnostičko-terapijskim postupcima sa navedenim nivoom dokaza i stepenom preporuka.

Zahvaljujem uređivačkom odboru i saradnicima, koji su svojim trudom i znanjem omogućili izradu ovog vodiča.

Saša Jungić

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Saša Jungić', with a long horizontal stroke extending to the left.

## SADRŽAJ

1	UČESTALOST I EPIDEMIOLOGIJA .....	10
2	SKRINING MALIGNOG TUMORA DOJKE .....	10
3	DIJAGNOZA I PATOLOGIJA/MOLEKULARNA BIOLOGIJA .....	12
4	STADIRANJE I PROCJENA RIZIKA .....	17
5	MENADŽMENT LOKALNE I LOKOREGIONALNE BOLESTI .....	25
5.1	Lokalni tretman .....	26
5.2	Radioterapija invazivnih karcinoma.....	30
5.3	Zračenje poslije mastektomije.....	31
5.4	RT doze i frakcionisanje .....	32
5.5	Pacijenti sa neresektabilnim tumorom .....	32
5.6	Neinvazivni karcinom (intraepitelna neoplazija) .....	33
5.7	Adjuvantna sistemska terapija.....	33
5.8	Hormonska terapija .....	36
5.9	Hemioterapija.....	38
5.10	HER 2 ciljana terapija .....	39
5.11	Bisfosfonati .....	40
5.12	Terapija kod starijih pacijenata .....	41
5.13	Sistemska adjuvantna terapija za DCIS.....	41
5.14	Primarna (neoadjuvantna) sistemska terapija.....	42
6	PERSONALIZOVANA MEDICINA .....	43
7	PRAĆENJE I DUGOROČNE IMPLIKACIJE .....	46
8	SKRINING I DIJAGNOZA .....	48
8.1	Određivanje stadija bolesti i procjena rizika .....	50
8.2	Liječenje.....	51
9	PRAĆENJE PACIJENATA I PREŽIVLJAVANJE .....	56
10	DRUGI ESO – ESMO MEĐUNARODNI KONSENZUS - SMJERNICE ZA UZNAPREDOVALI KARCINOM DOJKE.....	57
10.1	Važne definicije u vezi sa ABC .....	58



11	INOPERABILNI, LOKALNO UZNAPREDOVALI, NEINFLAMATORNI, KARCINOM DOJKE (LABC).....	59
11.1	Inflamatorni, inoperabilni LABC .....	60
12	TRETMAN METASTAZA.....	62
12.1	ER pozitivni /HER 2 negativni ABC .....	63
12.2	Ažuriranje za HER 2 pozitivan ABC .....	64
12.3	Smjernice za procjenu ABC.....	65
12.3.1	Opšte smjernice ZA ABC .....	66
12.3.2	Hemioterapija i biološka terapija .....	67
12.3.3	Metastaze na kostima i mozgu .....	67
12.3.4	Palijativna njega i podrška .....	68
12.3.5	Metastatski karcinom dojke kod muškaraca.....	68
12.3.6	Ažuriranje HER2 negativnog ABC.....	68
13	REFERENCE .....	70

## **1 UČESTALOST I EPIDEMIOLOGIJA**

U 2012. godini učestalost malignog tumora dojke u 40 evropskih zemalja bila je 94,2/100 000 i mortalitet 23,1/100 000 (1).

Incidenca se povećala nakon uvođenja skrining mamografije, i nastavlja da raste sa starenjem populacije.

Najvažniji faktori rizika su genetska predispozicija, izloženost endogenom i egzogenom estrogenu, jonizujuće zračenje, postojanje atipičnih hiperplazija i neradađanje.

Dodatni faktori rizika su zapadnjački način ishrane, gojaznost, konzumiranje alkohola (2).

Oko četvrtine od ukupnog broja pacijentkinja oboljelih od malignog tumora dojke, mlađe je od 50 godina i manje od 5% je mlađe od 35 godina starosti.

Stopa smrtnosti je smanjena poslednjih nekoliko godina, naročito u mlađoj populaciji, zbog poboljšanog tretmana i ranije detekcije. Međutim, maligni tumor dojke je i dalje vodeći uzrok smrti od malignih tumora kod žena u evropskim zemljama (3,4).

Maligni tumor dojke kod muškaraca je rijetka bolest, sa manje od 1% slučajeva.

Glavni faktori rizika su: hormonski disbalans, ginekomastija i ciroza, izlaganje zračenju, pozitivna porodična amamneza, genetska predispozicija (5).

## **2 SKRINING MALIGNOG TUMORA DOJKE**

Osamnaest evropskih zemalja su uspostavile nacionalni, ili regionalni program osnovne skrining mamografije, sa ciljem otkrivanja karcinoma dojke u pretkliničkoj fazi (6).

Evropske smjernice za dijagnostiku u skrining programu (7) su:

- mamografija svake 2 godine u starosnoj grupi 50-69 godina (dokazana je i potvrđena u smislu efikasnosti) (8).
- ograničena efikasnost skrining mamografije kod žena starosti 40-49 godina, individualan pristup u primjeni ultrazvuka (UZV), s obzirom da nema konsenzusa za korištenje istog u toj dobi (9).

Skining programi nose rizik od lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata (10), ipak, mamografija sa programima za podizanje svijesti žena, zajedno sa poboljšanjem tretmana malignog tumora dojke, doprinose smanjenju smrtnosti od karcinoma (malignog tumora) dojke.

- ženama sa karcinomom dojke, koje imaju pozitivnu porodičnu anamnezu, sa ili bez dokazane BRCA mutacije, potreban je godišnji skining magnetnom rezonancom (MRI) u kombinaciji sa mamografijom – na ovaj način se može otkriti bolest u ranoj fazi, u poređenju sa samom mamografijom (70% manji rizik otkrivanja karcinoma dojke stadija II i više).(12.)

Preporuka - godišnje MRI dojki istovremeno, ili naizmjenično na 6 mjeseci sa mamografijom, počevši 10 godina ranije od najmlađeg slučaja karcinoma dojke u porodici (III, A).

### 3 DIJAGNOZA I PATOLOGIJA/MOLEKULARNA BIOLOGIJA

Dijagnoza malignog tumora dojke zasnovana je na kliničkom pregledu u kombinaciji sa radiološkim snimanjima, a potvrđuje se patološkim nalazom.

**Tabela 1:** Dijagnostička obrada u ranom karcinomu dojke

<p><u>Procjena opšteg stanja:</u></p> <p>Anamneza</p> <p>Menopauzalni status</p> <p>Fizikalni pregled</p> <p>Kompletna krvna slika (KKS)</p> <p>Funkcionalni testovi (jetra, bubreg, srce) kod pacijenata kod kojih se planira terapija i trasuzumabom, alkalna fosfataza, kalcijum</p>
<p><u>Procjena primarnog tumora:</u></p> <p>Fizikalni pregled (inspekcija, palpacija)</p> <p>Mamografija</p> <p>UZV dojki</p> <p>MRI dojki</p> <p>CNB za patološku potvrdu (histološki tip tumora, gradus, ER/PR/HER 2, Ki67)</p>
<p><u>Procjena regionalnih limfnih čvorova</u></p> <p>Fizikalni pregled</p> <p>UZV regionalnih limfatika</p> <p>UZV vođena iglena biopsija kod sumnjivih limfnih čvorova</p>
<p><u>Procjena metastatske bolesti</u></p> <p>Fizikalni pregled</p> <p>Drugi testovi se ne preporučuju rutinski osim kod lokalno uznapredovalih ili kod postojanja simptoma koji ukazuju na metastaze</p>

\*CNB = core needle biopsy; ER = estrogen receptor; PR = progesteron receptor; HER 2 = human epidermal growth factor 2 receptor.

1. Klinički pregled obuhvata bimanuelnu palpaciju grudi i lokoregionalne limfne čvorove, preglede za udaljene metastaze kostiju, jetre i pluća, a neurološki pregled je potreban samo ako su prisutni simptomi.
2. Radiološka dijagnostika se zasniva na bilateralnoj mamografiji, UZV dojki i regionalnih limfatika (7).

MRI dojki se ne preporučuje rutinski, ali MRI treba primjeniti kod pozitivne porodične anamneze, karcinoma dojke koji su u vezi sa mutacijom BRCA gena, postojanja implanta, lobularnog karcinoma, sumnje na multifokalnost/multicentričnost (posebno kod lobularnog karcinoma dojke) i kada postoji diskrepanca između kliničkog pregleda i standardnih radioloških pretraga (III, B). MRI se takođe preporučuje prije započinjanja neoadjuvantne terapije, prilikom procjene odgovora na sistemsku terapiju ili kada je nalaz standardnih radioloških pretraga neuvjerljiv (npr. pozitivna aksila, okultni tumor dojke) (III, A) (13).

Testira se nekoliko novih tehnika za skrining i dijagnostiku karcinoma dojke kao što su: 3D mamografija (tomosinteza), 3D UZV, mamografija sa kontrastom, *specimen* mamografija. Nijedna od navedenih metoda nije rutinska, ali imaju potencijal da povećaju dijagnostičku tačnost, naročito kod žena sa „gustim“ dojkama.

Pored radioloških metoda u dijagnostici malignog tumora dojke, prije bilo kakvog tretmana, neophodan je patohistološki pregled uzoraka dobijenih biopsijom primarnog tumora dojke, i citologija/histologija suspektne limfne čvorova aksile.

U dijagnostičku proceduru su uključeni: kompletna lična i porodična anamneza, istorija bolesti koje se odnose na dojke, jajnike, postojanje drugih karcinoma, klinički status, KKS, funkcija jetre, funkcija bubrega, alkalna fosfataza (AP), nivo kalcijuma.

Ocjena menstrualnog statusa žena je imperativ. Ukoliko postoji nedoumica, treba uraditi vrijednost estradiola u serumu i folikulo stimulirajući hormon (FSH). Kod pacijentkinja kod kojih je planirano uvođenje neoadjuvantne terapije sa antraciklinima ili trastuzumabom neophodna je evaluacija kardiološkog statusa (UZV srca) (I, A).

Patološka dijagnoza treba da se zasniva na uzorku dobijenom *core needle biopsy* (CNB), koja treba da bude rađena pod kontrolom ultrazvuka ili stereotaksičkom kontrolom. Kor biopsija (ili *fine needle aspiracija* (FNA) ako kor biopsija nije moguća) mora biti urađena prije započinjanja bilo kakvog tretmana.

Ukoliko se planira preoperativna sistemska terapija, neohodna je patohistološka verifikacija (PHD) uzorka dobijenog biopsijom u smislu ocjene invazivnosti i biomarkera (III, A). Marker (npr. klips) treba plasirati u tumor na mjestu biopsije zbog omogućavanja korektno hirurške resekcije tumora. Kod pacijentkinja sa suspektnim limfnim čvorovima treba uraditi CNB ili FNA limfnih čvorova sa PHD verifikacijom (V, A).

Da li raditi *sentinel lymph node biopsy* (SLNB) klinički i radiografski negativne aksile prije, ili poslije preoperativne sistemske terapije, ostaje nedoumica. Prema St Gallen preporukama 2015. god, ukoliko se radi SLNB nakon neoadjuvantne hemioterapije, potrebna je identifikacija minimum tri limfna čvora. Nedavno objavljeni rezultati SENTINA I ACOSOG Z 1071 studije, pokazali su niži procenat otkrivanja i viši procenat lažno negativnih limfnih čvorova kada se SLNB radi nakon sistemske terapije, u poređenju sa SLNB koji se radi prije sprovođenja neoadjuvantne terapije (14,15).

Konačna patološka dijagnoza treba da bude u skladu sa preporukama World Health Organisation (WHO) tj. koristeći TNM klasifikaciju (16).

Patološki izvještaj treba da sadrži sljedeće podatke: histološki tip, gradus tumora, imunohistohemijsku (IHH) analizu estrogenih receptora (ER) koristeći standardne metode (Allred ili H- skor), i, za invazivne karcinome, analizu progesteronskih receptora (PR) i humanog epidermalnog faktora rasta (HER 2). HER 2 genska amplifikacija, odnosno status, može se odrediti i korištenjem *in situ* hibridizacije (fluorescentna, hromogena ili srebro), na svim invazivnim tumorima, umjesto imunohistohemijske analize, ili samo za tumore sa niskom ekspresijom (2+) (II B) (17).

Smjernice za HER 2 testiranje su nedavno ažurirane od strane – *the American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists* ASCO-CAP grupe sa izmjenama u interpretaciji HER 2 nakon imunohistohemijske analize (3+ ukoliko više od 10 % tumorskih ćelija ima kompletnu, jaku membransku pozitivnost – obojenost - umjesto ranijih 30 %) i *in situ* hibridizacija (pozitivna ukoliko je broj kopija gena HER 2  $\geq 6$ , ili je omjer HER 2/hromozom 17  $\geq 2$ , umjesto ranijih 2,2).

**Definicija graničnih slučajeva:** ako je slučaj definisan kao graničan, nakon dva testiranja, može biti pogodan za terapiju trastuzumabom, a konačnu odluku treba donijeti multidisciplinarni tim ( V, B) (18).

Proliferacijski marker Ki 67 može dati dodatne korisne informacije, naročito ako se test može standardizovati (V, A) (19,20).

U slučaju negativnosti ER/PR/HER 2 na uzorku biopsije, neophodno je ponoviti testiranje na hirurgskom uzorku zbog heterogenosti tumora (III, A) (22).

**Tabela 2.** Definicija podvrsta malignog tumora dojke prema St Gallen konsenzusu 2015. i takođe preporuka ESMO smjernica kliničke prakse

Podtip	Kliničko - patološka definicija
Luminal A	Luminal A-like
	ER pozitivan
	HER 2 negativan
	Ki 67 nizak
	PR visok
	Molekularni profil niskog rizika (ako su testovi dostupni)
Ki 67 treba tumačiti u odnosu na lokalne laboratorijske vrijednosti (npr. ukoliko laboratorija ima medijanu Ki 67 rezultata u receptor pozitivnoj bolesti 20%, onda se smatra da je rezultat 30% ili iznad, jako visok, a rezultat ispod 10 %, nizak). Prelomna vrijednost Ki 67 je 20%.	
Luminal B	Luminal B like (HER 2 negativan)
	ER pozitivan
	HER 2 negativan
	Ki 67 visok ili
	PR nizak
	Molekularni profil visokog rizika (ako su testovi dostupni)
	Luminal B like (HER 2 negativan)
	ER pozitivan
	HER 2 pozitivan
	Bilo koji Ki 67
	Bilo koji PR
	Visoka ekspresija HER 2
HER 2 pozitivni	
ER/PR odsutni	
Basal like	Triple negativni (ductalni)
	ER/PR odsutni
	HER 2 negativan
U~ 80 % slučajeva postoji preklapanje između trostruko negativnih (ductalni) i basal like podtipa, ali trostruko negativni takođe uključuju i neke posebne histološke tipove kao (tipični) medularni i adenoidni cistični karcinom sa niskim rizikom za pojavu udaljenih metastaza.	



#### 4 STADIRANJE I PROCJENA RIZIKA

Stadijum bolesti treba procjenjivati prema TNM klasifikaciji.

**Tabela 3.** TNM klasifikacija

<b><u>Primarni tumor (T)</u></b>
TX Primarni tm se ne može procijeniti
T0 Nema dokaza primarnog tumora
Tis Karcinom in situ
Tis (DCIS) Duktalni karcinom in situ
Tis (LCIS) lobularni karcinom in situ
Tis (Paget`s) Pagetova bolest bradavice koja nije povezana sa invazivnim karcinomom ili karcinomom in situ (DCIS ili LCIS) Karcinomi dojke sa Pagetovom bolesti se karakterišu na osnovu veličine i karakteristika tumora parenhima, sa napomenom da postoji Pagetova bolest.
T1 Tm ≤ 20 mm najvećeg dijametra
T1mi Tm ≤ 1 mm najvećeg dijametra
T1a Tm > 1mm, ali ≤ 5mm najvećeg dijametra
T1b Tm > 5mm, ali ≤ 10 mm najvećeg dijametra
T1c Tm > 10 mm, ali ≤ 20 mm najvećeg dijametra
T2 Tm > 20 mm, ali ≤ 50 mm najvećeg dijametra
T3 Tm > 50 mm najvećeg dijametra
T4 Tm bilo koje veličine sa direktnim širenjem na grudni koš i/ili kožu (ili ulceracije kože)
T4a Širenje na grudni koš, ne računajući adheziju/invaziju pektoralnog mišića
T4b ulceracije i/ili istostrani satelitski čvoričii/ili edem (uključujući peau d'orange) kože koji ne ispunjavaju kriterijume za inflamatorni karcinom.
T4c zajedno T4a + T4b
T4d inflamatorni karcinom

<b><u>Regionalni limfni čvorovi (N) klinički</u></b>
NX Regionalni limfni čvorovi ne mogu biti procijenjeni
N0 nema metastaza u regionalne limfne čvorove
N1 metastaze u limfne čvorove ipsilateralne aksile, I, II sprat, nefiksirani
N2 metastaze u limfne čvorove ipsilateralne aksile I, II sprat fiksirane ili slivene ili klinički detektovane limfne čvorove a. mamaria int. u odsustvu klinički očiglednih metastaza limfnih čvorova aksile.
N2a metastaze u limfne čvorove ipsilateralne aksile (I, II sprat) međusobno fiksirane ili sa drugim strukturama.
N2b metastaze klinički detektovane u limfne čvorove ipsilateralne a. mamaria int. u odsustvu klinički očiglednih metastaza limfnih čvorova aksile.
N3 metastaze ipsilateralnih limfnih čvorova infraklavikularno sa ili bez metastaza limfnih čvorova III sprat aksile, ili klinički detektovane metastaze limfnih čvorova a. mamaria int. sa klinički evidentnim metastazama limfnih čvorova aksile I, II sprat, ili metastaze limfnih čvorova ipsilateralno supraklavikularno.
N3a Metastaze u ipsilateralne limfne čvorove infraklavikularno
N3b Metastaze u ipsilateralne limfne čvorove a. mamaria int. i aksilarne limfne čvorove
N3c Metastaze u ipsilateralnim limfne čvorove supraklavikularno
<b><u>Patološka klasifikacija regionalnih limfnih čvorova pN</u></b>
pNX regionalni limfni čvorovi ne mogu biti procijenjeni
pN0 (sn) patohistološki nisu detektovane metastaze u limfnim čvorovima
pN0 (i-) regionalne metastaze u limfne čvorove, IHH negativne
pN0 (i+) metastaze u regionalnom limfnim čvorovima nisu >2mm
pN0 (mol-) negativan molekularni nalaz (RT-PCR)
pN0 (mol+) pozitivan molekularni nalaz (RT-PCR) ali ne i histološki i IHH
pN1 mikrometastaza ili meta u 1-3 limfna čvora aksile ili limfna čvora a. mamaria int. detektovanih SLNB, ali ne klinički
pN1mi mikrometastaze (> 0,2mm i/ili >200 ćelija ali nijedna > 2,0 mm)
pN1a metastaze u 1-3 limfna čvora, najmanje jedna metastaza > 2,0mm

pN1b metastaze limfnih čvorova a.mamaria int mikro-ili makrometastaze detektovane SLNB , ali ne i klinički
pN1c metastaze u 1-3 limfna čvora i metastaze u limfne čvorove a. mamaria int mikro-ili makrometastaze detektovane SLNB , ali ne i klinički
pN2 metastaze 4-9 limfnih čvorova ili klinički detektovane metastaze limfnih čvorova a.mamaria interne, bez detektovanih metastaza u limfne čvorove aksile
pN2a metastaze 4-9 limfnih čvorova aksile (najmanje jedan tumorski depozit >2,0mm)
pN2b klinički detektovane metastaze limfnih čvorova a.mamaria interne, bez detektovanih metastaza u limfne čvorove aksile
pN3 metastaze u $\geq 10$ limfnih čvorova aksile ili metastaze u limfne čvorove ipsilateralno infraklavikularno (III sprat aksile) ili klinički detektovani ipsilateralni limfni čvorovi a.mamaria interne u prisustvu jednog ili više aksilarnih metastatskih limfnih čvorova , ili u više od 3 limfna čvora aksile sa metastazama u limfne čvorove a. mamaria int. mikro-ili makrometastaze detekovane SLNB, ali ne i klinički ili metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima
pN3a metastaze u $\geq 10$ limfnih čvorova aksile ili metastaze u limfnim čvorovima ipsilateralno infraklavikularno (III sprat aksile)
pN3b klinički detektovani ipsilateralni limfni čvorovi a.mamaria interne u prisustvu jednog ili više aksilarnih metastatskih limfnih čvorova , ili u više od 3 limfna čvora aksile sa metastazama u limfne čvorove a.mamaria int. mikro-ili makrometastaze detekovane SLNB, ali ne i klinički
pN3c meta u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima
<b>Udaljene metastaze (M)</b>
M0 nema kliničkih ili radiološki dokaz o udaljenim metastazama
cM0 (i+) nema kliničkog ni radiografskog dokaza udaljenih metastaza , već depoziti molekularnih i mikroskopskih tumorskih ćelija detektovanih u cirkulišućoj krvi, koštanoj srži ili neregionalnim limfnim čvorovima koje nisu veće od 0,2 mm, kod asimptomatskih pacijenata
M1 prisustvo udaljenih metastaza dokazane klinički, radiološki i/ili histološki > 0,2 mm

Rutinski pregled početnog stadijuma malignog tumora dojke usmjeren je na lokoregionalnu bolest. Asimptomatske metastaze su rijetkost te pacijenti nemaju korist od sveobuhvatnog laboratorijskog ispitivanja (tumorski markeri) (25) i radioloških ispitivanja (III, D). Preporučuju se minimalna ispitivanja krvi (KKS, testovi jetre i bubrega, alkalne fosfataze, kalcijum u serumu) prije operacije i sistemske neoadjuvantne terapije (V, B).

Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša, CT ili UZV abdomena, snimanje koštanog sistema preporučuje se za pacijente sa klinički pozitivnim aksilarnim čvorovima, velikim tumorom (npr.  $\geq 5$  cm), agresivnim tumorom, ili ako klinički, simptomatski ili laboratorijski nalazi sugerišu na postojanje metastaza (III, B). *Fluorodeoxy-glucosae positron emission tomography* (FDG PET CT) može biti korisna dijagnostička metoda u slučajevima kad su konvencionalne metode neuvjerljive (V, A). PET CT može da zamijeni konvencionalne metode kod pacijenata sa visokim rizikom metastaziranja, koji su kandidati za neoadjuvantnu hemioterapiju, kao i kod onih sa lokalno uznapredovalim i/ili inflamatornim karcinomom (V, B) (26). Trenutni dokazi ne podržavaju upotrebu PET CT u određivanju stadijuma lokalne/lokoregionalne bolesti zbog svoje ograničene specifičnosti, u odnosu na zlatni standard SLND/disekcija aksile (27).

Postoperativna procjena hirurških uzoraka treba da bude prema patološkoj TNM klasifikaciji. Ova procjena treba da uključi: broj, lokaciju i maksimalan dijametar uklonjenog tumora, ukupan broj uklonjenih limfnih čvorova, broj pozitivnih čvorova kao i obim metastaza u limfnim čvorovima [izolovane ćelije tumora, mikrometastaze (0,2-2mm), makrometastaze].

Izveštaj, takođe, treba da sadrži:

- histološki tip i gradus tumora koristeći standardni sistem ocjenjivanja,
- evaluaciju resekcionih margina uključujući lokaciju i minimalnu udaljenost margina,
- vaskularnu invaziju i analizu biomarkera (III, A).

Najvažniji prognostički faktori ranog karcinoma dojke su ekspresija ER/PR/HER2 i proliferacijski marker, broj zahvaćenih limfnih čvorova, histologija tumora, veličina, gradus, i prisustvo vaskularne invazije u okolini tumora.

Kod pacijentkinja koje su na modalitetu liječenja *breast-conserving therapy* (BCT) (terapija očuvanja dojke) rizik od recidiva bolesti zavisi od statusa hirurških margina.

Klinički parametri (starost, stadijum tumora, ekspresija ER receptora i histološki tip) su integrisani u sistem bodovanja, koji omogućava relativno tačne procjene vjerovatnoće recidiva i smrtnog ishoda od malignog tumora dojke - primjeri su *Nottingham Prognostic Index* (NPI), *Adjuvant Online* ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) ili PREDICT score (28-30). Urokinaza plazminogen aktivator – plazminogen aktivator inhibitor 1 (uPA-PAI 1) (FEMTELLE, Sekisui Diagnostics) je Elisa test evaluacije metastatskog potencijala tumora dojke. Iako je njegova prognostička vrijednost I A, ovaj test se ne koristi često, osim u Njemačkoj, vjerovatno zato što je za analizu potrebna značajna količina svježe-smrznutog tkiva.

Profili genske ekspresije, kao što su: MammaPrint (Agendia, Amsterdam, Nizozemska); Oncotype DX rekurens skor (Genomic Health, Redwood City, CA); Prosigna (Nanostring technologies, Seattle, WA) i Endopredict (Myraid Genetics), mogu se koristiti za dobijanje dodatnih prognostičkih i/ili prediktivnih podataka, odnosno, za dopunjavanje patološkog nalaza i procjenu korisnosti od adjuvantne hemioterapije. Tri posljednja testa su dizajnirana samo za pacijente sa ER pozitivnim ranim karcinomom dojke. Klinički značaj testova MammaPrint i Oncotype DX je još u prospektivnim ispitivanjima, u velikim randomiziranim kliničkim studijama kao što su MINDACT za MammaPrint, WSG PLAN B trial, TAILOR X i RxPONDER za Oncotype DX.

Nivo dokaza I B, u pogledu na prognostičke vrijednosti MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna i Endopredict u ER pozitivnim karcinomima dojke dostignut je retrospektivnim analizama podataka, koji su dobijeni tokom prospektivnih kliničkih ispitivanja, (31, 32). Pored toga, prognostička vrijednost MammaPrint opravdana je u prospektivnom, ali nerandomizovanom Raster kliničkom ispitivanju (33).

ER/PR/HER2 su jedini predikativni faktori koji omogućavaju izbor pacijenata za hormonsku terapiju (ETs) i anti HER2 terapiju. Visoka ekspresija ER se obično povezuje sa apsolutno manjom koristi od hemioterapije.

Odgovor na tretman nakon neoadjuvantne sistemske terapije, i veličina rezidualne bolesti su važni prognostički faktori, ali ih treba standardizovati kao bilo koji drugi biološki marker.

Multidisciplinarna međunarodna radna grupa razvila je praktične preporuke za standardizovanu procjenu hirurškog uzorka nakon sprovedene neoadjuvantne terapije u kliničkim ispitivanjima (34).

Ako je postignut potpun patološki odgovor kako u dojci tako i u aksili to mora biti jasno naznačeno.

Pored toga prisustvo ili odsustvo ductal carcinoma in situ (DCIS) mora biti opisano. U slučaju zaostalog invazivnog karcinoma, nalaz mora imati komentar o prisustvu ili odsustvu hemoterapijskog odgovora u dojci i limfnim čvorovima.

The Residual Cancer Burden je preporučeni metod za kvantifikovanje rezidualne bolesti u kliničkim ispitivanjima, druge metode se mogu koristiti po regionalnom izboru. Post-tretman tumor stadiranje uključuje TNM sistem.

Američka administracija za hranu i lijekove preporučuje ubrzano odobravanje lijeka za neoadjuvantni tretman karcinoma dojke (35).

**Tabela 4.** TNM sistem

<b>Stadijum 0</b>
Tis N0 M0
<b>Stadijum IA</b>
T1b N0 M0
<b>Stadijum IB</b>
T0 N1miM0
T1b N1miM0
<b>Stadijum IIA</b>
T0 N1cM0
T1b N1cM0
T2 N0 M0
<b>Stadijum IIIa</b>
T0 N2 M0
T1bN2 M0
T2 N2 M0
T3 N1 M0
T3 N2 M0
<b>Stadijum IIIb</b>
T4 N0 M0
T4 N1 M0
T4 N2 M0
<b>Stadijum IIIC</b>
Svi TN3M0
<b>Stadijum IV</b>
Svi T Svi N M1

Anatomski stadijum M0 uključuje M0 ( i +)

Oznaka pM0 nije važeća, svaka M0 treba da bude klinička.

Ako pacijent ima M1, prije neoadjuvantne sistemske terapije, smatra se da je stadijum IV i ostaje stadijum IV nezavisno od odgovora na neoadjuvantnu terapiju.

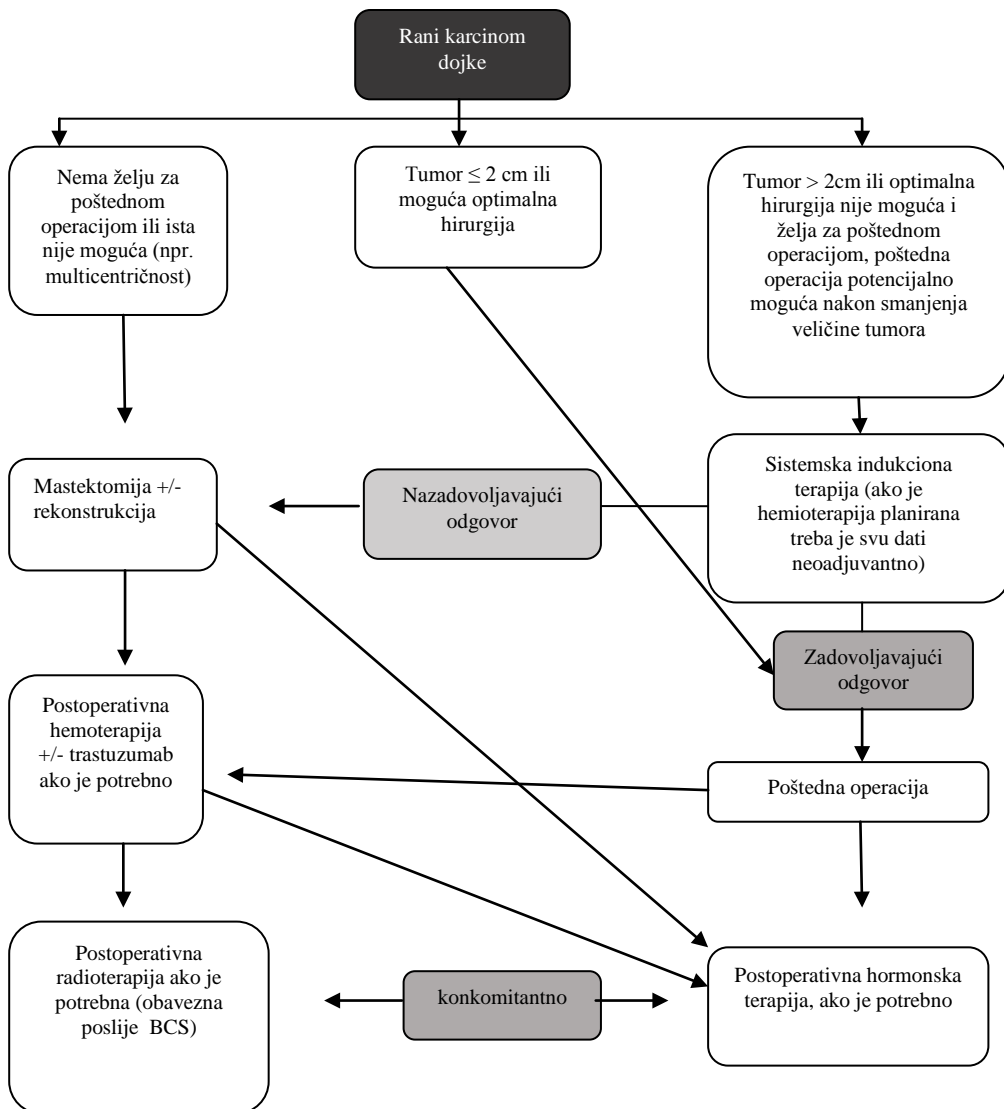
Oznaka stadijuma bolesti može biti promijenjena, ukoliko, postoperativno ispitivanjem dokažemo prisustvo udaljenih metastaza, pod uslovom da je ispitivanje sprovedeno u roku od 4 mjeseca od početka dijagnoze, u odsustvu progresije bolesti i pod uslovom da pacijentkinja nije primala neoadjuvantnu terapiju.

Postneoadjuvantna procjena je označena prefiksom yc ili yp.

Važno je napomenuti: ni u jednom stadijumu se ne dodjeljuje, ako postoji potpuna patološka regresija, pCR na neoadjuvantnu terapiju npr. ypT0N0cM0.

T1 uključuje T1mi

T0 i T1 sa limfnim mikrometastazama isključeni su iz stadijuma IIA i svrstavaju se u stadijum IB.



**Slika 1.** Terapijski algoritam ranog karcinoma dojke



<b>Tabela 5.</b> Preporuke za tretman ranih subtipova karcinoma dojke
Luminal A like: ET sama u većini slučajeva, razmisliti o hemioterapiji kod visokog rizika tumora (četiri ili više pozitivnih limfnih čvorova T3 , Gr III)
Luminal B (Her 2 negativan) ET + hemioterapija u većini slučajeva
Luminal B (HER 2 pozitivan) hemoterapija + anti HER 2 + ET za sve pacijente, ako je kontraindikovana hemioterapija , može se razmotriti ET + anti HER 2, iako ne postoje randomizirani podaci.
HER 2 pozitivni (ne luminalni) tumori: hemioterapija + anti Her 2
Triplnegativan (duktalni): hemioterapija

Za posebne histološke tipove, preporučuju se St Galen smjernice 2013, koje predlažu ET za tumore koji reaguju na hormonsku terapiju (kribriformni, tubularni i mucinozni), hemioterapiju za pacijente sa visokim rizikom koji su bez odgovora na hormonsku terapiju (medularni, metaplastični), bez sistemske terapije kod niskog rizika (juvenilni sekretorni, cistični adenoid i apokrini).

## 5 MENADŽMENT LOKALNE I LOKOREGIONALNE BOLESTI

Tretman treba sprovoditi u Centrima za dojku koji su definisani kao specijalizovane ustanove i odjeljenja koja zbrinjavaju veliki broj pacijentkinja sa karcinomom dojke (minimalno 150 slučajeva karcinoma dojke godišnje). Treba obezbjediti multidisciplinarni tim koji uključuje najmanje jednog hirurga, radijacijskog onkologa, medicinskog onkologa, radiologa i patologa specijalizovane za karcinom dojke, obučene medicinske sestre i druge medicinske radnike koji će usmjeravati pacijente (IV, A) (36-38). U zavisnosti od lokalnih prilika i dostupnosti članovi tima, centri za dojku mogu uključivati specijaliste plastične i rekonstruktivne hirurgije, psihologe, fizioterapeute, genetičare i specijaliste nuklearne medicine (III, B) (36,37).

Nakon dijagnoze malignog tumora dojke, pacijentkinja se nađe u novoj i nepoznatoj situaciji što stvara različite nivoe stresa, koji se razlikuju od pacijenta do pacijenta; rješavanju problema treba pristupiti individualno i sistematično.

Pacijentkinjama treba prostora i vremena da prihvate informacije o svojoj bolesti tako da se psihološki mogu nositi sa dijagnozom i planom liječenja. Da bi prihvatile novonastalu informaciju, informacije o dijagnozi i izboru liječenja, treba im pružiti u više navrata (usmeno i pismeno) informacije u sveobuhvatnom i razumljivom obliku. Veoma je važno i korisno koristiti pouzdane sajtove ili druge izvore informacija. Izbor strategije liječenja se donosi nakon opsežnog razgovora sa pacijentom i u skladu sa željama pacijenta. Izbor strategije liječenja se zasniva na tumor/lokaciji (veličina i lokacija primarnog tumora, broj lezija, zahvaćenost limfnih čvorova), biologiji tumora (patologija, biološki markeri, genska ekspresija) kao i starosnoj dobi i zdravstvenom stanju pacijentkinje. Starosna dob pacijentkinje se uzima u obzir sa drugim faktorima, ne bi trebala biti jedini parametar za i protiv preporuka liječenja. Mladi pacijenti ne bi trebali biti pretretirani, kao što stariji pacijenti ne bi trebali biti subtretirani. Pacijent treba da bude uključen u sve faze dijagnostike i liječenja. Treba ispitati i mogućnost nasljednog karcinoma, i, ako je potrebno, nakon genetskog ispitivanja i testiranja razgovarati o profilaktičkim procedurama (IV, D) (39). Mlade pacijentkinje u premenopauzi treba uputiti u tehnike i smjernice očuvanja plodnosti prije početka tretmana (40-43).

## 5.1 Lokalni tretman

**Hirurgija:** Velike promjene u hirurgskom tretmanu primarnog tumora dojke počele su prije 30 godina. Trenutno u Zapadnoj Evropi 60%-80% novodijagnostikovanih karcinoma dojke su pogodni za poštednu operaciju/široka lokalna ekscizija i radioterapija (RT). Kod nekih pacijentkinja mastektomija je sprovedena zbog: veličine tumora (u odnosu na veličinu dojke), multicentričnog tumora, nemogućnosti postizanja negativnih margina nakon višestrukih resekcija, prethodnog zračenja grudnog koša/dojke ili zbog drugih kontraindikacija za RT, ili po želji pacijenta (44).

**Poštedna hirurgija:** Za pacijentkinje kod kojih se radi široka lokalna ekscizija, sada je stavljen veći akcenat na estetiku: hirurzi su obučeni onko-plastičnom pristupu sa ciljem da se smanji uticaj operativnog zahvata na estetiku često koristeći tehniku „pomjeranja tkiva“.

Onkoplastične procedure mogu dovesti do boljeg estetskog izgleda posebno kod pacijentkinja sa velikim grudima, kada je nepovoljan odnos veličina tumora/veličina dojke ili kada je tumor lokalizovan centralno ili u donjim kvadrantima dojke. Histološka procjena resekcionih margina mora biti od suštinskog značaja. Status margina treba prijaviti prema CAP preporukama.

Primjer: margina je pozitivna i kao takva mora biti opisana (dodiruje invazivni karcinom ili duktalni karcinom *in situ* (DCIS) (45). Za negativne margine (ne dodiruje invazivni karcinom ili DCIS) treba opisati udaljenost tumora od margine, za *in situ* poželjno > 2mm (46,47). Obilježavanje ležišta tumora clipsom na standardizovan način, omogućava precizno planiranje polja zračenja i, trenutno se postižu niske stope lokalnog recidiva [ $< 0,5$  % godišnje (sa ciljem  $< 0,25\%$ ) i  $\leq 10$  % u ukupnom dugoročnom praćenju] što treba biti održavano (48). Kod malignog filodnog tumora, takođe je moguće uraditi poštedni operativni zahvat. Kod ove vrste tumora ne radi se rutinska disekcija aksile.

*Mastektomija:* Rekonstrukcija dojke treba da bude razmotrena i dostupna svim ženama kojima je potrebna mastektomija (37). Primarna rekonstrukcija omogućava ženama da lakše prihvate gubitak dojke, ali nisu sve žene kandidati za primarnu rekonstrukciju. Neke žene mogu odbiti, ili odgoditi rekonstrukciju iz ličnih razloga. Kod drugih žena npr. sa inflamatornim karcinomom dojke rekonstrukcija se ne preporučuje. Autologne *tissue-based* tehnike dobro tolerišu postoperativnu RT (49,50). Rekonstrukcija implantom može rezultirati nepovoljnim estetskim efektom nakon postoperativne RT. Postoji širok spektar hirurških opcija na raspolaganju pacijentkinjama kod kojih se planira primarna, ili sekundarna rekonstrukcija. Za svakog pacijenta potreban je individualan pristup kod određivanja tehnike, i to uzevši u obzir anatomiju, liječenje i želje pacijenta.

Autologni tkivni režnjevi mogu da zamijene relativno veliki defekt dojke. Tkiva mogu biti preuzeta sa *m. latissimus dorsi*, poprečno prugastog *m. rectus abdominis*, inferiorni epigastrični flap za donji abdomen, gornja glutealna arterija na bazi perforatora, ili *gracilis* režnja. Nema dokaza da rekonstrukcija čini dijagnostiku lokalnog recidiva težom, te nema osnova za raniji stav da treba čekati 1-2 godine na rekonstrukciju nakon mastektomije.

*Napredak u aksilarnom stadiranju:* Status regionalnih limfnih čvorova ostaje jedan od najjačih pokazatelja dugoročne prognoze karcinoma dojke.

Disekcija aksile se povezuje sa limfedemom u 25% žena nakon operacije (do 15% nakon RT aksila, ispod 10% nakon SLNB) (51,52), a učestalost se povećava i do 40% ako je uz operaciju kombinovana i RT.

SLNB je sada prihvaćen kao standard za rano stadiranje limfnih čvorova aksile, umjesto disekcije kod klinički negativnih limfnih čvorova aksile (II, A), osim ako je metastaza dokazana biopsijom pod kontrolom UZ (53).

Uz odgovarajuću obuku i upotrebu dvostrukog kontrasta radiokoloid/plava, ili indocianin zelena, visoka je stopa identifikacije (preko 97%), niska stopa lažno negativnih rezultata, zadovoljavajuća dostupnost metode i niska cijena (54). SLNB ima i manji morbiditet u smislu ukočenosti i otoka ramena i ruke, te smanjuje trajanje hospitalizacije (I, A).

Ne postoji definitivni konsenzus za patološku procjenu SLNB. Značaj okultnih metastaza, u smislu hirurgije i ishoda za pacijenta, je zanemarljiv (55). Autori se slažu sa smjernicama koje je objavio ASCO (53), the *National Comprehensive Cancer Network* (56) i drugi (57,58) da se rutinska IHH polimeraza lančanom reakcijom ne preporučuje za procjenu sentinel limfnog čvora. Optimalan menadžment mikrometastatskog širenja i izolovanih ćelija tumora je još uvijek predmet istraživanja. Na osnovu rezultata studije IBCSG 23-01, dodatni tretman neće biti neophodan kada sentinel čvor (SN) ima mikrometastaze 0,2-2 mm (59). Makrometastaze u SN su kandidati za konvencionalan pristup (disekcija) aksile. Rezultati randomiziranih kontrolnih studija (praćenje 6,3 godina) kod pacijenata sa T1-2c N0 karcinoma dojke i jedan do dva limfna čvora koji sadrže metastaze (dojka tretirana breast conservation surgery – BCS) i tangencionalna RT, nisu inferiorniji u smislu dužeg preživljavanja i pojave lokalnog recidiva i bolesti (60).

Druga opcija kod pacijenata sa cN0 i metastazama u SN (bez obzira na faktore rizika) je aksilarno zračenje, što dokazuje AMAROS studija. Dakle, svi pacijenti sa mikrometastazama i izolovanim tm ćelijama u SN (< 0,2mm) nakon tangencionalnog zračenja dojke, ne zahtjevaju dodatni tretman aksile (II, B).

Međutim ovi rezultati trebaju biti potvrđeni i ne primjenjuju se kod pacijentkinja sa drugim karakteristikama, od onih koje su opisane kod pacijentkinja koje su učestvovala u studiji.

*Hirurgija in situ maligniteta (intraepitelna neoplazija):* DCIS se mogu tretirati mastektomijom, ili BCT, pod uslovom da su resekcione margine čiste. Ne postoji opšti konsenzus šta su to čiste margine, međutim, ukoliko je udaljenost tumora od margine veća od 2 mm smatra se adekvatnim, i, nepostojanje DCIS na marginama je preporučeni minimum (47). Evaluacija limfnih čvorova SLNB nije potrebna kod *in situ* maligniteta, ali je preporučljiva kod velikih i/ili *high grade* tumora, posebno kad je potrebna mastektomija (u slučajevima kada se identifikuje invazivni karcinom u hirurškom uzorku).

Lobularna neoplazija (ranije lobularni karcinom *in situ*) za razliku od DCIS ne smatra se obavezno pretečom invazivnog karcinoma. Smatra se faktorom rizika za mogući razvoj invazivnih karcinoma obe dojke, relativan rizik (RR) i ne zahtjevaju aktivno liječenje. Pleomorfne forme lobularne neoplazije mogu se ponašati slično kao DCIS i trebalo bi ga tretirati na odgovarajući način nakon multidisciplinarnog pristupa. Rizik od pozitivnog SN sa čistim DCIS je mali 7- 9%, a većina pronađenih metastaza su mikrometastaze, ili izolovane tumorske ćelije detektovane IHH (61,62). Odluka o SN treba da se zasniva na riziku od invazije. Stopa invazivnosti je 20-38% i povećava se prisustvom palpabilne mase, mamografski guste dojke, slabog razlikovanja DCIS u bioptatu, mlađeg uzrasta i većeg obima mikrokalifikata (63,64). Generalno, postupak sa SN se obično vrši ako postoji masa, ili ako je izabran ablativni tretman.

*Risk-reducing mastectomy:* (profilaktička bilateralna mastektomija sa rekonstrukcijom) može biti preporuka ženama sa veoma velikim rizikom kao što su one koje su imale prethodno zračenje limfoma, ili su nosioci mutacije BRCA 1 i BRCA 2. Rizik od karcinoma dojke sa BRCA 1 mutacijom varira 65% - 90% sa desetogodišnjim rizikom nastanka karcinoma kontralateralne dojke u rasponu 25-31 % (65-67). Sa bilateralnom mastektomijom, incidenca naknadnog karcinoma dojke i smrtnost se smanjuje za 90-95% (III, A). Pažljiva genetska procjena i psihološko savjetovanje su neophodni prije operacije.

Uprkos opštem trendu očuvanja dojke, sve veći broj pacijentkinja oboljelih od malignog tumora dojke se opredjeljuju za bilateralnu mastektomiju, prije nego očuvanje dojke i mamografsko praćenje. Ove pacijentkinje treba savjetovati i obavijestiti da, kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke koje se odluče za BCT, mogu imati bolji rezultat od onih sa mastektomijom (68).

*Hirurgija nakon primarne sistemske terapije:* Nakon primarne sistemske terapije treba da usljedi operacija prema ustanovljenim principima. Smanjivanje velikog uniformnog primarnog tumora neoadjuvantnom terapijom omogućit će da se uradi BCT kod značajnog broja pacijentkinja, čak i kod tumora koji su dijagnostikovani kao neresekabilni. To uključuje one sa HER 2 ekspresijom i trostruko negativnim karcinomom dojke kod kojih je u startu zahtjevana mastektomija. Kod multifokalne bolesti, ili gdje je redukcija primarnog tumora ograničena, mastektomija će i dalje biti primarni izbor. MRI dojke je najprecizniji metod za procjenu veličine rezidualne bolesti nakon neoadjuvantnog tretmana. MRI dojki, takođe, treba uraditi prije početka sistemske terapije za pravilnu komparativnu ocjenu. Kad je predviđena BCT neophodno je markiranje ležišta tumora/klips pod kontrolom UZ, da bi se olakšala preciznost operacije. Klips se plasira i prilikom iglene biopsije, prije sistemske (neoadjuvantne) terapije.

## 5.2 Radioterapija invazivnih karcinoma

### *RT poslije BCT*

*Radioterapija cijele dojke:* Postoperativna RT se preporučuje nakon svih BCT (I, A) (69). Zračenje cijele dojke - *whole breast radiation therapy* (WBRT) smanjuje rizik za 15 % od ponovne pojave bolesti (lokoregionalne i udaljene) u trajanju od 10 godina, i za 4 % smanjuje rizik od smrti povezane sa karcinomom dojke u trajanju 15 godina (69). *Boost* iradijacija dodatno za 50 % utiče na smanjenje rizika od recidiva. Boost iradijacija indicirana je kod pacijenata sa nepovoljnim faktorima rizika za lokalnu kontrolu bolesti, kao što su mlađi od 50 god, gradus III tumori, obimna DCIS, vaskularna invazija, ili neradikalna ekscizija tumora (ukoliko dodatno, radikalno, hirusko liječenje nije izvodljivo) (I, A) (70,71).

Adjuvntnu RT može se izostaviti kod pacijentkinja starijih od 70 godina, ukoliko se radi o karcinomu dojke stadija I, i luminalnom A – tipu tumora, a prema odluci multidisciplinarnog tima.

Ubrzana, djelimična iradijacija dojke - *accelerated partial breast irradiation only* (APBI) je privlačan postupak, jer značajno skraćuje vrijeme liječenja.

Razlog za APBI je da se većina lokalnog recidiva javlja u blizini primarnog tumora. Međutim, rezultati ELIOT (single doza) i TARGET randomizovane studije (single doza za vrijeme operacije 50 kv X) su pokazali znatno višu stopu recidiva ipsilateralne dojke u APBI grupama u poređenju sa WBRT grupama (72,73). Uprkos ovim negativnim rezultatima APBI može se smatrati prihvatljivom opcijom liječenja kod pacijenata sa niskim rizikom za lokalni recidiv, npr. stariji od 50 godina, unicentričnim i unifokalnim tumorom, negativnim limfnim čvorovima, nelobularnim karcinomom dojke, tumorom do 3 cm bez vaskularne invazije, negativnim marginama, posebno kod onih kod kojih će biti primjenjena adjuvantna hemioterapija ili hormonska terapija (III, C) (74). Akcelerirana radioterapija još uvijek nije zaživjela kao standardna metoda liječenja.

### 5.3 Zračenje poslije mastektomije

*Postmastectomy radiation* (PMRT) kod pacijenata sa pozitivnim limfnim čvorovima smanjuje za 10 % tokom 10 god. rizik od recidiva (lokoregionalne i udaljene metastaze) a 20 - o godišnji rizik od smrti zbog malignog tumora dojke za 8 % (75). Prednosti PMRT-a su nezavisne od broja pozitivnih limfnih čvorova (I, A) i primjene adjuvantne hemioterapije. PMRT se uvijek preporučuje za visokorizične pacijente, uključujući i pozitivne resekcione margine, pozitivna 4 ili više limfnih čvorova aksile, T3-T4 tumore, nezavisno od statusa limfnih čvorova (II B); a treba razmotriti i rutinsku primjenu za pacijente sa 1-3 aksilarna limfna čvora (I, A) (75,76).

#### *Regionalno zračenje*

Starije randomizirane studije su obuhvatale lokoregionalnu RT zida grudnog koša i sve regionalne limfne čvorove. Nedavno predstavljeni rezultati podržavaju ovakav pristup posebno za pacijente sa pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (77-79).

Zbog toga, iako su recidivi u limfnim čvorovima (aksilarni i unutar dojke) rijetki, zračenje čvorova ostaje za pacijente sa pozitivnim limfnim čvorovima (I, B) (80). Nedavna danska populaciona studija koja je uključivala pacijente sa pozitivnim limfnim čvorovima lijevo, koji su primili medijalnu supraklavikularnu RT, dok su desnostrano dobili isto, uključujući i limfne čvorove unutar dojke, rezultati su pokazali značaj zračenja limfnih čvorova unutar dojke u regionalnom ciljnom volumenu. Autori ESMO smjernica se slažu sa smjericama Evropskog društva za RT i onkologiju (ESTRO) u vezi sa supraklavikularnom RT. Smjernice ESTRO preporučuju uključenje kaudalnih limfnih čvorova koji okružuju subklavikularni luk i bazu jugularnih vena (81). Nakon disekcije limfnih čvorova aksile, resecirani dio aksile ne treba zračiti osim u slučaju rezidualne bolesti nakon operacije.

#### **5.4 RT doze i fracionisanje**

Korištene doze za lokalnu i/ili regionalnu adjuvantnu RT su tradicionalno bile 45-50 Gy u 20-28 frakcija po 1,8 - 2 Gy sa tzv. boost (dopunsku) dozom 10-16 Gy u frakcijama po 2 Gy. Potrebno je razmotriti i kraće terapijske protokole u 15-16 frakcija po 2,5 - 2,67 Gy po frakciji, koji imaju sličnu efikasnost i neželjene posljedice (I, A) (82-85). Ovi podaci nisu u potpunosti potvrđeni kod mladih pacijenata i kod pacijenata sa mastektomijom i/ili dodatnim regionalnim zračenjem. Ovi pacijenti nisu bili dovoljno uključeni u relevantne studije.

#### **5.5 Pacijenti sa neresektabilnim tumorom**

Mnogi pacijenti sa neresektabilnim tumorima i bez metastatske bolesti biće prvo tretirani sa primarnom sistemskom terapijom. Ako nakon primarne sistemske terapije tumor bude resektabilan, slijedi operacija i RT prema preporukama za lokoregionalnu bolest.

Ukoliko tm, nakon hemioterapije, ostane neresekabilan, RT treba primjeniti na lokaciju primarnog tumora, sa boost dozom na rezidualnu bolest.



Većina trajnih remisija se može postići dozom 50 Gy na region sa velikom vjerovatnoćom da je prisutna subklinička bolest, i boost dozom do 60 - 76 Gy (u zavisnosti od doze za organe u riziku) za sva mjesta makroskopske bolesti.

Evaluacija tokom RT omogućuje izbor pacijenata sa neresektabilnim tumorima koji bi mogli postati resektabilni nakon doze od 45-50 Gy. Preporučuje se da pacijente pregleda radijacijski onkolog prije početka primarne sistemske terapije. CT skeniranje treba uraditi prije tretmana, za kasniju usporedbu kod regresije bolesti (npr. uvećani limfni čvorovi koji možda nisu resektabilni).

## **5.6 Neinvazivni karcinom (intraepitelna neoplazija)**

Radioterapija cijele dojke/*whole breast radiation therapy* (WBRT) nakon BCS za DCIS smanjuje rizik lokalnog recidiva jednako kao mastektomija (I, A) (86). Smanjenje rizika lokalnog recidiva nakon RT evidentno je kod svih podtipova DCIS. WBRT se preporučuje kod većine žena sa DCIS na osnovu znatne redukcije recidiva i nemogućnosti da se definišu podgrupe žena koje nemaju korist od RT (56, 87). Međutim, kod nekih pacijentkinja sa niskim rizikom (tumor manji od 10 mm, niski, ili srednji nuklearni gradus, odgovarajuće hirurške margine) rizik od lokalnog recidiva nakon ekscizije je nizak, te izostavljanje RT može da bude opcija. Randomizirane studije o dodatnoj dozi na ležište tumora nedostaju, ali se mogu preporučiti za pacijente sa visokim rizikom za lokalni recidiv bolesti (III, B). APBI treba izvoditi samo u okviru kliničkog ispitivanja. Mastektomija sa čistim marginama DCIS je kurativna i PMRT se ne preporučuje. Lobularni karcinom *in situ* je faktor rizika za nastanak invazivnog karcinoma obe dojke, RT nije opravdana osim u slučaju pleomorfnog oblika.

## **5.7 Adjuvantna sistemska terapija**

Odluka o sistemskom adjuvantnom liječenju treba da se zasniva na koristi određenog tretmana i rizika od recidiva. Konačna odluka bi tretala da obuhvati posljedice predviđenog tretmana, biološku starost pacijentkinje, opšte zdravstveno stanje, komorbiditete, želje pacijenta.

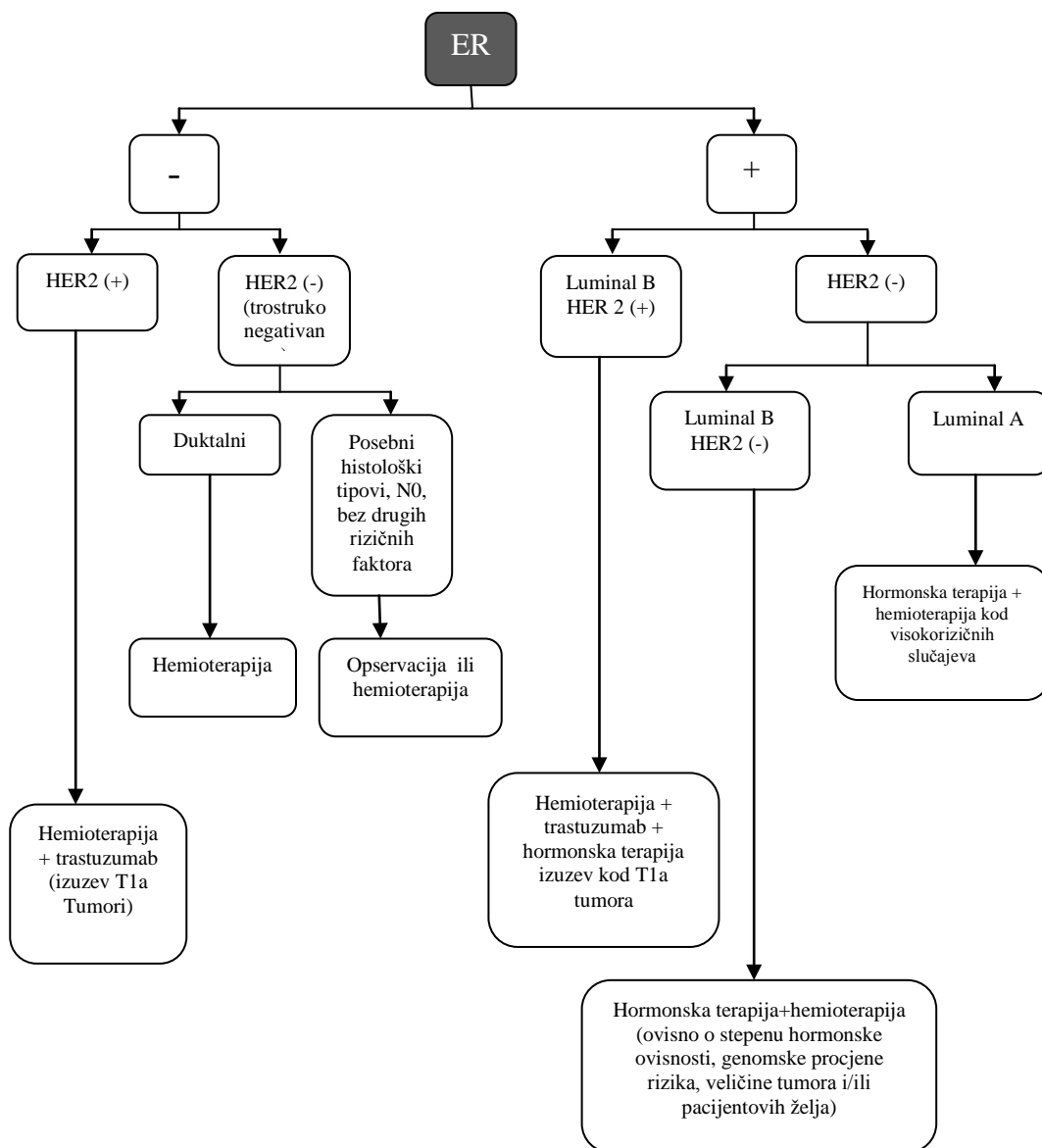
Poželjno je započeti liječenje u roku 2-6 sedmica nakon operacije. Podaci pokazuju evidentan pad efikasnosti sistemske terapije kad se ordinira više od 12 nedjelja od operacije (88).

Nedavno objavljena publikacija o ranom karcinomu dojke Trialists Collaborative Group (EBCTCG) navodi relativni benefit hemioterapije, sličan u svim podgrupama nezavisno o starosti, stadijumu, patohistološkom gradusu i statusu ER (89). Ovo je u suprotnosti sa rezultatima pojedinih kliničkih studija, kako adjuvantne tako i neoadjuvantne hemioterapije. Treba uzeti u obzir da su mnoge studije uključene u EBCTCG, da nemaju potpune podatke o ekspresiji ER, a posebno kvantitativne IHH. Rizik za pojedine pacijente mora biti procijenjen na osnovu biologije tumora i proširenosti bolesti, npr. apsolutna korist od adjuvantne hemioterapije sa niskim opterećenjem bolesti luminal A malignog tumora dojke je izuzetno mala i mora biti u ravnoteži sa kratkoročnim i dugoročnim neželjenim efektima. Autori se slažu sa smjernicama St Galen 2013. i 2015. Preporučuje uvođenje adjuvantne hemioterapije u zavisnosti od fenotipa koji je određen ER/PR/HER2 i Ki 67, naročito ako su na raspolaganju i genomski testovi (Mamma Print, Oncotype DX, Prosigna ROR i Endopredict) (23, 33). Mora se naglasiti da IHC utvrđivanja fenotipa nije u potpunosti tačna. Preduslov za upotrebu ovih procjena je upotreba standardizovanih testova i jedna pedantna kontrola kvaliteta. Sve luminal tumore treba tretirati sa ET. Većina luminal A tumora, osim onih sa najvećim rizikom od recidiva (opsežno zahvatanje čvorova) ne zahtijevaju hemioterapiju (I, A) dok luminal B HER 2 negativni tumori predstavljaju populaciju najveće neizvjesnosti u pogledu indikacija za hemioterapiju (I, C). U okviru ovog podtipa, indikacije za hemioterapiju zavise od rizika pojedinca, uzimajući u obzir veličinu tumora i karakteristike u pogledu agresivnosti (gradus, proliferacija, vaskularna invazija), odgovor na ET i želje pacijenta.

Karakteristike povezane sa nižim endokrinim reagovanjem uključuju nisku ekspresiju steroidnih receptora, nedostatak PgR ekspresije, *high grade* tumori i proliferacijski markeri.

PREDICT i Nottingham prognostički indeksi pomažu u predviđanju rizika recidiva i benefita posebnog tretmana (28-30).

uPA-PAI1 tumorski markeri imaju I nivo dokaza kao prognostički faktori, i mogu biti od pomoći pri donošenju odluke u pogledu indikacija za uvođenje adjuvantne hemioterapije (I, A) (90) nakon razmatranja ostalih testova, kada je to moguće. Ovi testovi mogu dati korisne podatke o riziku recidiva i potencijalne koristi od hemioterapije (IV, A) (23, 33, 91-94).



**Slika 2.** Odabir (neo)adjuvantne sistemske terapije prema nalazu biomarkera

Luminal B HER 2 pozitivni tumori su tretirani hemioterapijom, endokrinom terapijom (ET) i trastuzumabom (I, A). Nerandomizirani podaci podržavaju izostavljenje hemioterapije u ovoj grupi. Međutim, kod malih tumora, node negativnih tumora, kombinacija paklitaksela i trastuzumaba daje odlične rezultate (95). Pored toga, u slučajevima kontraindikacija za hemioterapiju, ili odbijanje pacijenta, u pojedinim slučajevima može biti prihvatljiva kombinacija ciljanih agenasa (ET i Trastuzumab) (V, A).

Tripl negativni tumori imaju korist od adjuvantne hemioterapije sa izuzetkom tumora sa niskim rizikom, posebne histološke podvrste, kao juvenilni sekretorni, apokrini, cist-adenoid karcinom (I, A). HER 2 pozitivan (non-luminal) karcinom se tretira hemioterapijom + trastuzumab, osim slučajeva sa veoma niskim rizikom kao što su T1aN0 (I, A).

U principu, hemioterapiju ne treba koristiti istovremeno sa ET (II, D) (96). Trastuzumab se rutinski može kombinovati sa ne-antraciklinskom baznom hemioterapijom i ET. Istovremena primjena sa antraciklinima ne preporučuje se, izuzev u kliničkim ispitivanjima. Za većinu pacijenata poželjna je sekvencijalna antraciklinska terapija, zatim režim taksan-trastuzumab. RT može da se sprovodi istovremeno sa trastuzumabom, ET i ne-antraciklinskom terapijom (III,B). Ako hemioterapija i RT treba da se sprovede zasebno, hemioterapija obično prethodi RT.

## **5.8 Hormonska terapija**

ET je indikovana kod svih pacijenata sa detektovanom ekspresijom ER receptora (definisana kao  $\geq 1\%$  ćelija invazivnog karcinoma) bez obzira na primjenu hemioterapije i/ili ciljane terapije (I, A), (97, 98). Izbor lijekova je prvenstveno određen menopauzalnim statusom pacijentkinje, drugi faktori uključuju efikasnost i neželjena dejstva terapije.

### ***Premenopauzalne pacijentkinje :***

Tamoksifen 20 mg /dnevno 5-10 godina je standard (I, A). Kod pacijentkinja koje postaju postmenopauzalne nakon prvih 5 godina upotrebe tamoksifena se prevode na letrozol, aromataza inhibitor (AI) i imaju posebnu korist (99).

Ovarijalna supresija, dodajući *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) agoniste, ili ovarijalna ablacija, je dugo vremena predmet kontraverze, naročito kod pacijentkinja tretiranih hemioterapijom, koje često razvijaju nefunkcionalnost jajnika kao posljedicu citotoksičnog tretmana (II,B) (100,101). Hemioterapijom postignuta amenoreja pokazala je, dugoročno, bolje rezultate (97,102,103).

SOFT studija nije pokazala značajano ukupno poboljšanje (*disease free survival*) DFS kod pacijentkinja podvrgnutih ovarijalnoj supresiji.

Efekat tretmana je najizraženiji kod onih pacijentkinja liječenih adjuvantnom hemioterapijom. Podaci o ovarijalnoj supresiji (OS) još nisu potpuni. U SOFT kliničkoj studiji nisu sve situacije adekvatno zastupljene, odluku treba donijeti individualno, poslije razgovora sa pacijentkinjama o potencijalnim koristima i neželjenim dejstvima (I, B) (104). Mala je korist kombinovanja OS i AI, dobijeni su kontradiktorni rezultati iz ABCSG 12 i kombinovane SOFT i TEXT studije (I, C) (105,106). Kombinacija ovarijalne ablacije i tamoksifena kod ER pozitivnih žena je najmanje efikasna kao i ciklofosamid/metotreksat/fluorouracil (CMF) hemioterapija, i mogu se koristiti kao alternativa (II,A) (100,107). Optimalno trajanje ovarijalne supresije nije poznato, mada se obično daje 2-5 godina (V,B).

Za pacijente sa kontraindikacijom za upotrebu tamoksifena treba uvesti agoniste GnRH i AI. U rijetkom situacija netolerisanja tamoksifena i AI mogu se uvesti GnRH agonisti, ali postoji više kontradiktornih rezultata provedenih studija sa ER pozitivnim i ER negativnim pacijentkinjama te se odluka mora donijeti individualno nakon razgovora za pacijentkinjama o koristi i rizicima ovog pristupa (II,B) (106,108).

#### ***Postmenopausalne pacijentkinje:***

AI (nesteroidni i steroidni) i tamoksifen su validna opcija. AI dovodi do produžavanja DFS bez značaja na *overall survival* (OS) (1-2 % bez obzira na izbor strategije) (I, B) (109-112). Mogu se koristiti 2-3 godine prije tamoksifena, ili kao adjuvantna terapija 5 godina nakon tamoksifena (letrozol ili anastrozol) (113,114). Ne postoji dokazana korist za rutinsku upotrebu AI duže od 5 godina. Nedavno objavljena ATLAS studija daje prednost upotrebi tamoksifena tokom 10 godina u odnosu na period od 5 godina.

Imajući ovo u vidu, produženu adjuvantnu terapiju treba razmotriti kod svih pacijentkinja, osim onih sa niskim rizikom, iako je optimalno vrijeme i režim ET trenutno nepoznato (I, C) (115).

Upotreba tamoksifena je povezana sa nastankom tromboembolijskih komplikacija i endometrijalnom hiperplazijom. Treba biti oprezan kod pacijentkinja sa predisponirajućim faktorima za ove komplikacije.

Pacijentkije koje su na terapiji tamoksifenom treba savjetovati da izbjegavaju jake i umjerene inhibitore CIP 2 D6 iako ne postoje sigurni podaci o štetnom dejstvu - ako takvi lijekovi ne mogu biti zamijenjeni treba uvesti alternativu AI (IV, B) (116,117). Pacijentkinje sa OS i AI izložene su većem riziku od osteoporoze, treba ih savjetovati da uzimaju Kalcij i Vitamin D3. Pored toga, povremeno se preporučuje mjerenje mineralne gustine kosti (DEXA).

## **5.9 Hemioterapija**

Hemioterapija je preporučena u velikom broju tripl negativnog, HER2 pozitivnog karcinoma dojke i u visokorizičnim luminalnim HER2 negativnim tumorima (I, A). Apsolutna korist od hemioterapije je izraženija u ER negativnim tumorima (118,119). Kod ER pozitivnih tumora, hemioterapija bar djelimično ostvaruje efekte indukcijom ovarijalne supresije (97,102). Najčešće korišteni protokoli sadrže antracikline i/ili taksane, iako se CMF koristi kod određenog broja pacijenata. Četiri ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida (AC) su ekvivalent 6 ciklusa CMF-a. Postoje kontraverze u vezi primjene 6 ciklusa hemioterapije na bazi antraciklina (I, C) (89,120). Podaci o topoizomerazi  $Ii\alpha$ , kao prediktivnom faktoru za primjenu antraciklina, još nisu potvrđeni kroz prospektivne studije. Zbog malog kliničkog benefita i na osnovu meta analiza ne preporučuje se u kliničkoj praksi (I,C) (121).

Dodavanje taksana poboljšava efikasnost hemioterapije, nezavisno od starosti, nodalnog statusa, veličine tumora ili gradusa, ekspresije steroidnih receptora ili upotrebe tamoksifena, ali po cijenu povećanja nekardioloških simptoma (I, A) (89,122).

Sekvencionalna upotreba antraciklina i taksana je superiornija nego istovremena (123). Neki podaci pokazuju da sekvencionalna upotreba antraciklina i taksana može biti više efikasna od tradicionalne upotrebe antraciklina i taksana naizmjenično (124).

Hemioterapijski protokoli na bazi antraciklina i taksana smanjuju mortalitet od karcinoma dojke za jednu trećinu (89,98).

Protokoli koji nisu na bazi antraciklina, već već bazirani na taksanima, kao što su četiri ciklusa docetaksel/ciklofosamid (TC), mogu biti alternativa za 4 ciklusa antraciklina kod odabranih pacijenata (onih u riziku od srčanih komplikacija) (I, A) (126). Nema prospektivnih randomizovanih studija vezanih za korištenje platinskih preparata u adjuvantnom tretmanu, kao u tripl negativnim, ili BRCA ½ nosiocima mutacija. Stoga se njihova upotreba ne preporučuje za rutinsku upotrebu.

Hemioterapija se obično daje 12 - 24 nedjelje (4-8 ciklusa), zavisno od individualnog rizika za povrat bolesti kao i odabranog protokola. Aplikaciju hemioterapije u kraćim vremenskim intervalima (dose-dense schedules), uz podršku sa *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), treba razmotriti naročito kod visoko proliferativnih tumora (126). Visokodoznu hemioterapiju uz podršku matičnih ćelija ne treba koristiti.

## **5.10 HER 2 ciljana terapija**

Trastuzumab u kombinaciji sa hemioterapijom kod pacijenata sa HER 2 ekspresijom prepolovi rizik za povrat bolesti, u poređenju sa samo hemioterapijom, a povećava za 9 % DFS, kao i desetogodišnji OS za 10 % (I, A) (127,129). Trastuzumab je dobar i kod pacijenata sa pozitivnim limfnim čvorovima, kao i kod N0 tumora većih od 1 cm. Zbog relativno visokog rizika za povrat bolesti, čak i kod pacijenata sa N0, tumori < 1 cm, takođe se treba razmatrati primjena trastuzumaba, naročito u ER negativnoj bolesti (IV, B) (130). U skladu sa novim ASCO HER 2 smjernicama, ako je rezultat HER 2 testa dvosmislen, čak i nakon dodatnog testiranja, primjenu HER terapije treba razmotriti (18).

U većini studija, trastuzumab je primjenjivan tokom jedne godine, iako je u FinHER istraživanju dobiveno slično poboljšanje sa samo 9 nedjelja tretmana (II,A) (131).

Nema dodatnog poboljšanja u dvogodišnjem tretmanu trastuzumabom u HERA studiji (132). PHARE studija je upoređivala šestomjesečni i jednogodišnji trastuzumab, nije pokazana inferiornost šestomjesečnog. Ipak, jednogodišnji tretman ostaje standard (133). Trastuzumab se uglavnom dobro toleriše, mada može doći do srčane disfunkcije (obično reverzibilno). Izbor pacijenata treba da se zasniva na srčanoj funkciji (ejekciona frakcija lijeve komore). Potrebno je periodično (obično na 3-4 mjeseca) praćenje srčane funkcije tokom tretmana.

Zbog svoje kardiotoskičnosti trastuzumab ne treba primjenjivati zajedno sa antraciklinima (I, A) (128). Kombinacija sa taksanima je bezbjedna i pokazala je bolji efekat nego sekvencijalni tretman. Trastuzumab se takođe može bezbjedno kombinovati sa RT i ET.

U neoadjuvantom režimu, dualna anti HER2 blokada povezana sa hemioterapijom (trastuzumab + lapatinib, trastuzumab + pertuzumab) dovela je do poboljšanja *pathological complete response* (p CR) stope u poređenju sa hemioterapijom u kombinaciji sa jednim anti HER2 agansom. Međutim, nisu poboljšani dugoročni rezultati kombinacije trastuzumab + lapatinib, tako da se ovaj tretman ne preporučuje (134-137). Za kombinaciju trastuzumab + pertuzumab, potrebni su rezultati velikog adjuvantnog AFFINITY ispitivanja, prije nego što se to može preporučiti za rutinsku upotrebu. Međutim, nakon razmatranja potencijalnog rizika i koristi (uključujući i finansijski uticaj), kod izabranih visokorizičnih slučajeva može se smatrati kao prihvatljiva opcija za neoadjuvantnu terapiju.

## **5.11 Bisfosfonati**

Profilaktička primjena bisfosfonata, iako nije formalno odobrena u većini zemalja, može biti razmatrana kod žena sa niskim estrogenskim statusom (ovarijalna supresija, postmenopauza), povećala je kako DFS tako i specifično preživljavanje kod karcinoma dojke (I, B) (105,138,139).



Kod pacijenata koji imaju povećano gubljenje koštane mase, bisfosfonati smanjuju rizik od pojave komplikacija na koštanom sistemu (I, A) (140, 141).

### **5.12 Terapija kod starijih pacijenata**

Zbog ograničenih podataka iz randomizovanih studija, ne mogu se napraviti jake preporuke za adjuvantni i sistemski tretman kod ovih pacijenata. Terapijske opcije trebalo bi zasnivati na biološkoj, a ne na formalnoj starosti, tako da stariji pacijenti u dobroj formi treba da primaju isti tretman kao i mlađe osobe. Pone doze lijekova treba koristiti kad god je to moguće (V, A).

Kod pacijenata pogodnih za standardnu hemioterapiju, mono terapija sa kapecitabinom ili docetakselom se pokazala inferiornija nego standardna kombinovana hemioterapija (AC ili CMF) i stoga standardne protokole sa više lijekova treba i koristiti (II, D) (142,143). Kod krhkih starijih pacijenata upotreba jednog agensa, kao što je pegilovani lipozomalni doksorubicin i metronomični ciklofosamid plus metotreksat, je izvodljiva i pokazuje sličnu aktivnost, iako njihova efikasnost u poređenju sa standardnom hemioterapijom ostaje nepoznata (144).

### **5.13 Sistemska adjuvantna terapija za DCIS**

Kod pacijenata tretiranih konzervativno za ER pozitivan DCIS, tamoksifen smanjuje rizik od povrata bolesti i za invazivni i za neinvazivni karcinom i smanjuje incidencu sekundarnog primarnog (kontralateralnog) karcinoma dojke, bez uticaja na OS (I, B) (145). Nakon mastektomije, smatra se da tamoksifen smanjuje rizik od kontralateralnog karcinoma dojke kod pacijenata sa visokim rizikom za novim karcinomom dojke. Istražuje se korist AI za adjuvantni tretman za DCIS, ali ne bi ih trebalo koristiti rutinski za sada.

## 5.14 Primarna (neoadjuvantna) sistemska terapija

Kod lokalno uznapredovalih i velikih „operabilnih“ karcinoma, posebno kada je potrebna mastektomija zbog veličine tumora, primarna sistemska terapija (primjenjena prije lokalnog tretmana) može smanjiti obim hirurgije (I, A). Kod operabilnih slučajeva, vrijeme liječenja (pre u odnosu postoperativni period) nema efekta na dugotrajni ishod (II, C) (122, 146).

Svi modaliteti koji se koriste u adjuvantnom tretmanu (HT, ET i ciljana terapija) mogu se koristiti i preoperativno. Ako se koristi HT, preporučuje se da se ispoštuje planirani tretman bez nepotrebnih pauza, tj. bez podjele doza na preoperativni i postoperativni period, bez obzira na obim tumorskog odgovora (V, B). Ovo će povećati mogućnost pCR koji je dokazani faktor dobre prognoze. Iz istog razloga, kod HER 2 pozitivne bolesti, terapija trastuzumabom treba biti započeta u neoadjuvantnom režimu, zajedno sa taksanima. Ovo povećava mogućnost ostvarivanja pCR. Uloga dvojne HER 2 blokade (kombinacija trastuzumab i pertuzumab) nije dokazana, te se ovaj tretman još ne preporučuje za rutinsku upotrebu, mada može biti diskutovan od slučaja do slučaja. Dodatak platinske komponente (karboplatin) neoadjuvantnoj hemioterapiji, povećava pCR stopu kod tripl negativnih tumora, naročito kod onih koji nose mutaciju BRCA ½ ili RAD mutaciju, ili kod pacijenata sa porodičnom anamnezom karcinoma dojke ili ovarijalnog karcinoma. Ali korist od ovih kombinacija dugoročno je nepoznata (I,B) (147-149). Hemioterapijski protokoli korišteni u neoadjuvantnom tretmanu su isti kao u adjuvantnom. Ne postoje prediktivni markeri koji bi nam rekli koji protokol da koristimo kod pojedinačnog pacijenta. Preporučeno je, ipak, da se koriste sekvencijalno antraciklini pa taksani kod većeg broja pacijenata (I, B). Za BRCA ½ ili RAD mutacije poželjno je uključiti platinske derivate.

Nakon završenih standardnih 4 - 8 ciklusa antraciklina i taksana, čak i u slučaju odsustva pCR, dodatnu hemioterapiju adjuvantno ne treba davati s obzirom da se njome nije pokazao dodatni benefit.

ER pozitivni, HER 2 negativni karcinomi, naročito lobularni podtip, generalno daju slabiji odgovor nego ER negativni i HER 2 pozitivni tumori, i više će imati koristi od primarne ET (150). Kod postmenopauzalnih pacijentkinja, ET se najčešće daje 4 - 8 mjeseci prije hirurgije, ili do maksimalnog odgovora, uz nastavak postoperativno. AI su više efektivni nego tamoksifen u smanjivanju tumorske mase i samim tim obezbeđujući manje ekstenzivnu hirurgiju. Zbog oskudnih podataka iz randomizovanih studija, preoperativna ET nije rutinski preporučljiva kod pacijenata izvan kliničkih istraživanja (151-153).

Veliki broj karcinoma dojke kod muškaraca su duktalni invazivni karcinomi luminalnog tipa. Tamoksifen je standardni adjuvantni sistemski tretman, AI se ne bi trebali sami koristiti u ovom slučaju, slabije su efektivni (154,155). Hemioterapijske indikacije i protokoli bi trebali pratiti iste preporuke kao i kod ženskih pacijenata sa luminal-like karcinomom dojke (156,157).

## **6 PERSONALIZOVANA MEDICINA**

Maligni tumor dojke je pionir personalizovane medicine u onkologiji. ER i/ili PR i HER2 status su korišteni mnogo godina kao prediktivni faktor za odabir pacijenata za ciljanu ET i anti HER2 terapiju. Poslednjih godina surogat pojedinačnih tumorskih fenotipova, baziranih na ekspresiji biomarkera, takođe su korišteni za individualni tretman. Dodatno, uPA-PAI1 marker tumorske invazivnosti, je potvrđen kroz prospektivne kliničke studije, kao prognostički marker i za nodus pozitivni i negativni karcinom dojke, i može biti korišten za odabir terapije u ranom karcinomu dojke (I, A) (92). U slučaju dodatnih terapijskih dilema, npr. kod luminal B HER 2 negativnog i nodus negativnog karcinoma dojke komercijalno dostupni molekularni markeri za ER pozitivnu bolest, kao što su Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna, i kod svih tipova karcinoma dojke (pN0-1), kao što su MammaPrint and Genomic Grade Index, mogu se koristiti u kombinaciji sa svim kliničkopatološkim faktorima, u cilju olakšavanja odabira odgovarajućeg tretmana (23,92).

Rezultati velikih prospektivnih kliničkih studija faze III (MINDACT, Plan B, TAILORx and RxPONDER) se sa nestrpljenjem očekuju radi optimalnog i preciznog korištenja ovih novih sredstava u kliničkoj praksi. Rezime markera je prikazana u tabeli 6.

**Tabela 6.** Sažetak korištenja biomarkera u terapijskim odlukama

Biomarker	Progno- stički	Predi- ktivni	Tehnička važnost	Klinička važnost	Test i stepen preporuke	Odabir pacijenata
ER	++	+++	Da (I, B)	Da	IHC	Hormonska terapija
PgR	+++	+	Da (I, B)	Ne	IHC	Ako je negativna, hemioterapija u nekim slučajevima
HER 2	++	+++	Da (I,B)	Da	IHC $\geq$ 10% ćelija sa kompletnim bojenjem membrane ISH: broj HER 2 genskih kopija $\geq$ 6 ili omjer HER 2 hromosom 17 $\geq$ 2	Anti HER 2 tretman
Ki 67	++	+	Ne	Ne	IHC nema konačnog konsensusa na graničnu vrijednost, ali ispod 10% je niska, a iznad 30 % je visoka	Hemioterapija ako je visok
Intrinsic podtip	++	++	Da	Da	Profil genske ekspresije	Različit odgovor na neoadjuvantnu hemioterapiju prema podtipu
Prva generacija (MammaPrint Oncotype Dx)	+++	++	Da	Klinička ispitivan ja	Profil genske ekspresije RT- PCR	Hemioterapija ako je visok rizik ili visok scor
Druga generacija (Prosigna, Endopredict)	++	++	Da	Klinička ispitivan ja	N-Counter TM technology, RT- PCR	Hemioterapija ako je visok rizik ili visok scor

## 7 PRAĆENJE I DUGOROČNE IMPLIKACIJE

Ciljevi praćenja su:

- Rano otkrivanje lokalnih recidiva, ili kontralateralnog karcinoma dojke.
- Evaluacija i tretman komplikacija (menopauzalni simptomi, osteoporoza i sekundarni tumori).
- Motivacija pacijenata koji nastavljaju hormonsku terapiju.
- Psihološka podrška i informacije i vraćanje normalnom životu nakon karcinoma dojke.

Desetogodišnje preživljavanje kod karcinoma dojke prelazi 70 % u Evropi, sa 89% kod lokalne i 62% kod regionalne bolesti (158). Godišnji rizik od povrata bolesti dostiže vrhunac u drugoj godini nakon postavljene dijagnoze, ali ostaje 2-5 % u periodu 5-20 godina. Pacijenti sa nodus pozitivnom bolešću imaju veći rizik za povrat bolesti nego pacijenti sa nodus negativnim tumorima. U prvih nekoliko godina, rizik za povrat je veći kod pacijenata sa ER negativnim karcinomom, ali 5-8 godina nakon dijagnoze njihov ukupni rizik pada ispod nivoa ER pozitivne bolesti (III, B) (159). Relaps karcinoma dojke može nastati i poslije 20 godina od inicijalne dijagnoze, naročito kod pacijenata sa ER/PR pozitivnom bolesti.

Uprkos činjenici da nema randomizovanih podataka o redosljedu kontrola i praćenja pacijenta, preporučujemo regularne kontrole na 3-4 mjeseca u prve 2 godine, na 6 mjeseci 3-5 godine, potom jednom godišnje (V,A). Svaka vizita podrazumjeva detaljnu anamnezu, simptomatologiju i fizički pregled. Preporučene su godišnje ipsilateralne (nakon poštodne operacije dojke) i/ili kontralateralne mamografije sa ultrazvukom (II, A). MRI dojki je indikovano kod mlađih pacijentkinja, naročito u slučajevima gušćeg parenhima dojke i kod pozitivne porodične anmneze. Ultrazvuk je preporučen u praćenju lobularnog invazivnog karcinoma (III, B). Kod asimptomatskih pacijenata, nema podataka koji pokazuju da drugi laboratorijski i *imaging* testovi (krvna slika, biohemija, rentgen (RTG) grudnog koša, scintigrafija skeleta, UZV abdomena, CT-ovi, FGD PET/ CT, ili tumor markeri karcinoembriogeni antigen (CEA), ... Ca 15-3, mogu proizvesti korist u preživljavanju (I, A).

Ipak, rutinski krvni testovi su obično indikovani u praćenju pacijenata na ET, zbog potencijalnih neželjenih dejstava ovih lijekova (V, A). Za pacijente na tamoksifenu indikovani su godišnji ginekološki pregledi, sa ginekološkim ultrazvukom, od strane iskusnog ginekologa (V, B). Preporučuju se redovna mjerenja gustine kostiju kod pacijenata koji koriste AI. Bitno je napomenuti, većina preporuka za praćenje dolaze iz ere manje sofisticiranih dijagnostičkih procedura i manje efikasnih sistemskih tretmana, i nova istraživanja su potrebna da preispitaju ovo. Kod simptomatskih pacijenata, ili u slučaju loših nalaza tokom ispitivanja, odgovarajući testovi se moraju sprovesti odmah.

Pored adekvatnog lokalnog i sistemskog tretmana, epidemiološki podaci ukazuju da način života ima efekta na prognozu kod pacijenata sa karcinomom dojke, npr. redovno vježbanje omogućava i daje funkcionalne i psihološke prednosti i vjerovatno smanjuje rizik od povrata (II, B). Redovna fizička aktivnost je jednostavna i efikasna i treba biti preporučena svim pacijenata koji je mogu sprovesti nakon liječenja. Dobijanje na težini i gojaznost negativno utiču na prognozu malignog tumora dojke. Gojazne pacijente treba uputiti nutricionisti (II, B) (160, 161). Korištenje hormonske nadomjesne terapije povećava rizik od povrata bolesti i ne treba je koristiti (162).

Pacijenti trebaju imati neograničen pristup centrima specijalizovanim za rehabilitaciju, kako bi se smanjile fizičke, psihološke i socijalne posljedice liječenja karcinoma dojke. Glavni ciljevi fizikalne terapije su usmjereni na prevenciju i tretman limfedema, obezbjeđujući pun obim pokreta ruku i ramena, kao i korekciju posturalnih defekata koji nastaju kao posljedica mastektomije. Nema dokaza koji pokazuju da bilo koji tip fizikalne terapije povećavaju rizik od relapsa.

Nije sigurno da li žene kod kojih je urađena disekcija aksile treba savjetovati da izbjegavaju postavljanje kanile, vađenje krvi iz vene i mjerenje krvnog pritiska na istostranoj ruci. Uključivanje antibiotske terapije zbog potencijalno inficirane rane na ipsilateralnoj ruci je preporučeno, naročito poslije disekcije aksile.

Praćenje pacijenta ne bi trebalo biti posmatrano samo sa fizičke perspektive. Žene najčešće imaju povećan nivo anksioznosti nakon završenog tretmana.

Depresija i intezivan umor se povremeno javljaju u mjesecima nakon završetka adjuvantnog tretmana i/ili RT. Ovo je naročito izraženo kod životnih aktivnosti koje uključuju posao, porodicu i seksualnost, i žene se ponekad ne mogu efektivno nositi sa tim. Praćenje pacijenta ne treba samo usmjeravati na kasne neželjene reakcije nego i na dugoročna pitanja koja se tiču života sa karcinomom dojke. Uloga specijalizovanih sestara za karcinom dojke (ili drugog profesionalnog zdravstvenog radnika uključenog u tretman pacijenta) kroz cijeli tretman, od dijagnoze do praćenja, je veoma bitna. Sve zemlje bi trebale razviti potrebnu obrazovnu strukturu i infrastrukturu potrebnu da obezbijedi pomoć specijalizovanih medicinskih sestara u sklopu multidisciplinarnog tima, svim oboljelim od malignog tumora dojke.

## **8 SKRINING I DIJAGNOZA**

- Skrining mamografija u dobi između 50 i 70 godina smanjuje mortalitet zbog karcinoma dojke.
- Kod žena koje imaju pozitivnu porodičnu anamnezu, bez obzira da li je dokazana BRCA mutacija ili ne, preporučuje se godišnji skrining i to MRI u kombinaciji sa mamografijom (III, A).
- Dijagnoza i tretman trebali bi se sprovoditi u centrima za dojku. To su specijalizovana odjeljenja u kojima se o pacijentima brine multidisciplinarni tim koji bi trebao da uključuje najmanje hirurga, radijacijskog onkologa, medicinskog onkologa, radiologa, patologa i sestru, svi specijalizovani za rad sa pacijentima koji boluju od karcinoma dojke (IV, A). Pacijentima bi trebalo obezbijediti pisana uputstva i informacije o njihovoj bolesti i liječenju (V, A).
- Dijagnoza karcinoma dojke postavlja se na osnovu kliničkog pregleda u kombinaciji sa slikovnim metodama, a konačna potvrda bolesti je patohistološki nalaz. Ostali podaci uključuju: kompletnu ličnu i porodičnu anamnezu, menopauzalni status, fizikalni pregled, KKS, testove funkcije jetre i bubrega, alkalna fosfataza i kalcijum.



- Slikovne metode uključuju bilateralnu mamografiju i ultrazvuk dojki i regionalnih limfnih čvorova; MRI dojke se ne preporučuje rutinski već je treba razmotriti u slučajevima karcinoma dojke koji se javlja porodično, a povezan je sa BRCA mutacijama, postojanjem implantanata, lobularnim karcinomom, sumnjom na multifokalni/multicentrični karcinom (posebno u lobularnom karcinomu dojke) ili postojanjem velike diskrepance u nalazu između uobičajenih slikovnih metoda i kliničkog pregleda, prije i za vrijeme neoadjuvantne hemioterapije (III, A).
- Patohistološka dijagnoza bolesti trebala bi se zasnivati na širokoj iglenoj biopsiji koja je rađena pod kontrolom ultrazvuka, ili stereotakse. Ako je planirana neoadjuvantna sistemska terapija, biopsija širokom iglom je obavezna, da bi se procijenila invazivnost bolesti i biomarkeri (III, A).
- Patohistološki nalaz bi trebao sadržavati histološki tip tumora, gradus, ER status i za invazivni karcinom - PgR status, HER 2 status i index proliferacije kao što je Ki 67 (III, A). U svrhu određivanja prognoze bolesti, kao i radi odluka o daljem liječenju, tumori bi se trebali grupisati u surogat intrinzične podtipove. Podtipovi se određuju na osnovu histologije i imunohistologije. Ako su u uzorku dobijenom biopsijom ER/PgR i HER 2 receptor negativni, savjetuje se retestiranje u uzorku dobijenom tokom operacije da bi se odredila tumorska heterogenost.
- Marker (klips) bi se trebao plasirati u tumor za vrijeme biopsije da bi se omogućila pravilna hirurška resekcija (V,A).

## 8.1 Određivanje stadija bolesti i procjena rizika

- Status limfnih čvorova se određuje na osnovu kliničkog pregleda i ultrazvuka, uz izvođenje FNA pod kontrolom UZV, ili biopsije širokom iglom za sumnjive limfne čvorove (III, A).
- Određivanja stadijuma bolesti zasniva se na lokoregionalnoj raširenosti bolesti zato što su u ranom stadijumu karcinoma dojke udaljene asimptomatske metastaze rijetke i pacijenti nemaju koristi od laboratorijskih i radioloških pretraga.
- Asimptomatske udaljene metastaze su veoma rijetke i većina pacijenata nema koristi od sveobuhvatnih laboratorijskih pretraga, uključujući tumorske markere (25), i radioloških stadiranja bolesti (III,D).
- Dodatna dijagnostika kao što je: CT grudnog koša, UZV, ili CT abdomena i snimanje kostiju, trebala bi se razmotriti kod pacijenata koji imaju klinički pozitivne aksilarne limfne čvorove, veliki tumor ( $\geq 5$  cm), agresivnu biologiju tumora, ili kliničke znake, simptome, ili povećane vrijednosti laboratorijskih analiza, koji ukazuju na postojanje metastatske bolesti (III, B). Metode dvojnog snimanja, koje daju informaciju i o funkciji i o anatomiji, kao što su FDG-PET/CT mogu biti od koristi kada konvencionalne metode daju neodređene rezultate (V, A).
- PET/CT može zamjeniti standardne metode snimanja za određivanje stadijuma bolesti kod pacijenata visokog rizika, koji su kandidati za neoadjuvantnu hemioterapiju, kao i kod onih koji imaju lokalno uznapredovli i/ili egzulcerisan (inflamiran) tumor, pošto kod njih postoji visok rizik od postojanja metastatske bolesti (V,B).
- Kod pacijenata kod kojih je planirano neo (adjuvantno) liječenje sa antraciklinima i/ili trastuzumabom obavezna je procjena srčane funkcije (I, A).

- Postoperativna patološka procjena uzorka dobijenog operacijom treba da se zasniva na p TNM klasifikaciji i treba da uključuje broj, lokaciju i maksimalni prečnik odstranjenog/ih tumora, histološki tip i gradus tumora, vaskularnu invaziju, biomarkere, procjenu resekcionih rubova, ukupan broj odstranjenih i broj pozitivnih limfnih čvorova kao i obim metastaza u limfnim čvorovima (III,A).
- HER 2 amplifikacija gena može se odrediti kod svih invazivnih tumora koristeći *in situ* hibridizaciju (fluorescentna, hromogena ili srebro) umjesto IHC, ili samo za tumore sa nesigurnim (2+) ICHC skorom (II, B).
- Određivanje proliferativnih markera, kao što je Ki 67 index može dati dodatne korisne informacije.

## 8.2 Liječenje

- Odabir liječenja zasniva se na: biologiji tumora (patohistološki nalaz uključujući biomarkere i ekspresiju gena) širenju tumora/lokalni nalaz (veličina i lokacija primarnog tumora, broj lezija, broj i obim zahvaćenih limfnih čvorova) kao i dobi pacijenta, njegovom opštem stanju i njegovim/njenim željama.
- Trebala bi se ispitati mogućnost postojanja nasljednog karcinoma i, ako je to potrebno, nakon genetičkog savjetovanja i testiranja, trebalo bi razmotriti dalje profilaktičke procedure (IV, D). Operacija za smanjenje rizika (profilaktična bilateralna mastektomija) može se preporučiti ženama koje imaju vrlo visok rizik da obole od karcinoma dojke, a to su žene koje su nosioci BRCA 1 i BRCA 2 genske mutacije, ili one koje su ranije zračile grudni koš zbog limfoma. Sa bilateralnom mastektomijom, rizik od karcinoma dojke, a samim tim i mortalitet se smanjuje 90-95 % (III, A).
- Kod DCIS može se raditi BCS (poštedna operacija) ako se mogu postići negativne margine, ili se radi mastektomija.
- WBRT nakon poštedne operacije kod DCIS smanjuje rizik od lokalnog recidiva, a preživljavanje je jednako kao kod mastektomije (I, A).

- Nakon mastektomije kod DCIS može se razmotriti upotreba tamoksifena da bi se smanjio rizik od kontralateralnog nastanka karcinoma kod pacijenata koji imaju visok rizik za nastanak novih tumora (II, B).
- Nedostaju randomizovani podaci o upotrebi dodatne doze zračenja na ležište tumora, ali dodatna (boost) doza se može razmatrati kod pacijenata koji imaju visok rizik za pojavu lokalnog recidiva (III, B).
- Poštedna operacija (široka ekscizija tumora i radioterapija) je lokalni tretman izbora kod većine pacijenata sa invazivnim karcinomom. U nekim okolnostima ipak se radi mastektomija i to zbog veličine tumora (u odnosu na veličinu dojke), multicentričnog tumora, ranijeg zračenja grudnog koša ili dojke, ili zbog želje pacijenta.
- Onkoplastične procedure mogu dati bolji kozmetički rezultat, posebno kod pacijentkinja sa većim dojkama, kod onih kod kojih je tumor veliki (u odnosu na veličinu dojke) ili kad je tumor smješten dublje u dojci.
- Rekonstrukcija dojki, po mogućnosti odmah, trebala bi biti dostupna svim ženama kod kojih se radi mastektomija.
- Silikonski gel-implanti su sigurni i prihvatljivi i sastavni su dio procesa rekonstrukcije (III, A).
- SLNB je danas standard umjesto kompletne disekcije limfnih čvorova, osim ako bolest u limfnim čvorovima nije dokazana (II, A).
- Pacijenti sa izolovanim tumorskim ćelijama u sentinel čvoru ( $< 0,2$  mm) i pacijenti sa ograničenom zahvaćenošću sentinel limfnih čvorova, a kod kojih se sprovodi tangencijalno zračenje dojke, vjerovatno ne trebaju nikakve druge procedure u aksili (II, B).
- Kod pacijenata koji su primili preoperativnu sistemsku terapiju, SLNB nakon sistemske terapije je pokazao nizak nivo detekcije i visok nivo lažno negativnih nalaza. Međutim, ako je na ultrazvuku i ili PET/CT-u prije sistenskog liječenja utvrđeno da je aksila negativna, može se razmoriti SLNB nakon sistemske terapije (V, B).

- Postoperativna RT se preporučuje nakon BCS (I, A). Dodatna radijacija (boost doza) dodatno smanjuje rizik za 50 % i indikovana je kod pacijentkinja koje imaju povećane faktore rizika za lokalni povrat bolesti (I, A).
- Parcijalno zračenje dojke se može razmatrati kod pacijentkinja koje su starije od 50 godina, imaju unicentrični, unifokalni nelobularni karcinom, negativne limfne čvorove, tumor veličine do 3 centimetra bez postojanja ekstenzivne intraduktalne komponente, ili vaskularne invazije i sa negativnim marginama (III, C).
- Zračenje nakon mastektomije se preporučuje kod pacijentkinja kod kojih je pozitivna aksila i/ili sa T3/T4 tumorom, posebno ako postoje dodatni faktori rizika (I, A).
- Iako je klinički jasan relaps bolesti u limfnim čvorovima rijedak (posebno aksilarni i limfni čvorovi u dojci) zračenje limfnih čvorova ostaje indikovano za pacijentkinje koje imaju pozitivne limfne čvorove.
- Šeme kraćih frakcija (15 – 16 frakcija sa 2,5 – 2, 67 Gy u jednoj dozi) su potvrđene u velikim prospektivnim studijama i one se uglavnom preporučuju.
- Odluka o sistemskeju adjuvantnoj terapiji se zasniva na surogat intrinzičnom fenotipu koji je određen sa ER/PgR, HER 2 receptorima i Ki 67, ili na intrinzičnom podtipu koji je zasnovan na genomu.
- Svim pacijentima kod kojih se detektuje ER ekspresija, a to je  $\geq 1$  % od svih invazivnih karcinomskih ćelija, trebalo bi predložiti ET (endokrinu/hormonsku terapiju) (II A). Za pacijentice koje su u premenopauzi, tamoksifen je standard (I,A) a ovarijalna supresija bi mogla poboljšati DFS kod pacijentica koje su u premenopauzi i nakon završetka hemioterapije. Za neke pacijentkinje u premenopauzi, kombinacija aromataza inhibitora i ovarijalna supresija mogu biti opcija, iako nema dovoljno podataka o preživljavanju i dugoročnom praćenju kada se odabere ova opcija. Za pacijentkinje u postmenopauzi, aromataza inhibitor (i nesteroidni i steroidni) i tamoksifen su validna opcija (I, B).

- Produženu adjuvantnu terapiju trebalo bi razmotriti kod svih pacijentkinja koje su u postmenopauzi, osim kod onih koje spadaju u grupu niskog rizika, iako je optimalniji trajanje kao i režim adjuvantne terapije trenutno nepoznat (I, C).
- Hemioterapija se preporučuje za većinu trostruko negativnih, HER 2 pozitivnih karcinoma dojke, kao i za luminalne HER 2 negativne tumore visokog rizika (I,A).
- Dodatna vrijednost šest ciklusa hemioterapije - protokola koji je baziran na antraciklinima i koji se sastoji od kombinacije tri lijeka, je kontroverzna (I,C). Dodavanje taksana poboljšava efikasnost hemioterapije nezavisno od godina, statusa limfnih čvorova, veličine ili gradusa tumora, ekspresije steroidnih receptora, ili upotrebe tamoksifena, ali je posljedica povećana nekardiogena toksičnost (I, A). Režimi zasnovani na taksanima, bez antraciklina kao što su četiri ciklusa docetaksela i ciklofosamid, mogu se koristiti kod odabranih pacijenata kao alternativa za četiri ciklusa hemioterapije bazirane na antraciklinima (npr. kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja kardioloških komplikacija) (I, A).
- Većina luminalnih A tumora, osim onih kod kojih postoji visok rizik od relapsa (velika zahvaćenost limfnih čvorova), ne zahtijeva primjenu hemioterapije (I,A).
- Za luminalne HER 2 negativne karcinome, indikacije za hemioterapiju zavise od individualnog rizika, od relapsa bolesti, pretpostavljenog odgovora na hormonsku terapiju i želje/a samog pacijenta. Uopšteno, hemioterapija se ne bi trebala koristiti konkomitantno sa hormonskom terapijom (II, D).
- Luminal B HER 2 pozitivni tumori se liječe hemioterapijom, hormonskom terapijom i trastuzumabom (I, A) - nema podataka koji podupiru isključivanje hemioterapije u ovoj grupi. U slučajevima kada je hemioterapija kontraindikovana, ili pacijent odbija hemioterapiju u određenim okolnostima, može biti prihvatljiva i samo kombinacija hormonska terapija + trastuzumab (V,A).
- uPA-PAI 1 tumor markeri imaju nivo dokaza I, kao prognostički faktori, i mogu biti od koristi pri donošenju odluka o liječenju u ranom karcinomu dojke (I, A).

- Kada postoji nesigurnost, vezano za indikacije za adjuvantnu hemioterapiju, mogu se koristiti, ako su dostupni, genski testovi, kao što su MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna i Endopredict. Ovi testovi mogu odrediti individualni rizik za povrat bolesti kao i potencijalnu korist od hemioterapije (IV, A).
- HER 2 pozitivan neluminalni karcinom bi se trebao liječiti hemioterapijom i trastuzumabom (I, A).
- Trostruko negativni tumori imaju korist od adjuvantne hemioterapije, uz moguće izuzetke specijalnih histoloških podtipova kao što su sekretorni juvenilni, apokrini, ili adenoid cistični karcinomi (I, A).
- Najčešće korišteni protokoli sadrže 4-8 ciklusa antraciklina i/ili na taksanima baziranu hemoterapiju; preporučuje se sekvencijalna upotreba taksana i antraciklina umjesto konkomitantne.
- *Dose dense* protokoli sa podrškom sa G-CSF se koriste kod visokoproliferativnih tumora (I, B).
- *High dose* HT sa podrškom matičnih ćelija nije preporučena (I, E).
- Trastuzumab kombinovan sa antraciklinima kod pacijenata sa HER 2 ekspresijom upola smanjuje rizik od povrata bolesti i poboljšava ukupno preživljavanje u poređenju sa samo HT.
- Zbog kardiotoksičnosti ne treba koristiti trastuzumab sa antraciklinima. Kombinacija sa taksanima je sigurna i pokazala je veću efikasnost od sekvencijalnog tretmana (I, A).
- Trastuzumab je odobren za N+ i N0 bolest, sa tumorom većim od 1 cm; preporučuje se čak i kod pacijenata sa N0 i manjim tumorom od 1 cm, naročito sa ER negativnom bolesti (IV, B).
- RT se može bezbjedno koristiti sa trastuzumabom, ET i HT, bez antraciklina i bez taksana (III, B).
- Profilaktičko korištenje bisfosfonata može biti razmatrano kod pacijentkinja sa niskim estrogenskim statusom (podvrgnutim ovarijalnoj supresiji, ili u postmenopauzi) (I, B).

U pacijentkinja sa gubitkom koštane mase, kao posljedica primjenjene onkološke terapije, bisfosfonati mogu smanjiti rizik od koštanih komplikacija (I, A).

- Kod starijih pacijenata treba koristiti pune doze HT (V, A) kad god je to moguće i standardne protokole (II, D).
- U lokalno uznapredovaloj bolesti treba koristiti neoadjuvantnu HT, ET i ciljanu terapiju. Treba je primjenjivati bez nepotrebnih pauza, bez obzira na stepen odgovora tumora (V, B).

## **9 PRAĆENJE PACIJENATA I PREŽIVLJAVANJE**

- Ciljevi praćenja pacijenata su: otkrivanje ranog lokalnog recidiva, ili kontralateralnog karcinoma dojke, procjena i tretiranje komplikacija koje se javljaju nakon liječenja, motivisanje pacijenata da nastave sa uzimanjem hormonske terapije, kao i pružanje psihološke podrške i informacija pacijentima da bi mogli da nastave sa normalnim životom.
- U prve dvije godine preporučene su redovne kontrole svaka tri do četiri mjeseca, zatim, od treće do pete godine svakih šest mjeseci, i, nakon toga, jednom godišnje (V, A).
- Preporučena je godišnja ipsilateralna (nakon poštodne operacije) i/ili kontralateralna mamografija uz ultrazvuk (II, A). Kod asimptomatskih pacijenata nema podataka da laboratorijske pretrage, ili druge slikovne metode, daju benefit u preživljavanju. Međutim, ovi podaci su iz starih studija i potrebna su nova istraživanja.
- UZV se može razmatrati kao opcija u praćenju lobularnih invazivnih karcinoma (III, B).
- Rutinske krvne analize su obično indikovane za praćenje pacijenata koji primaju hormonsku terapiju i to zbog potencijalnih neželjenih efekata ovih lijekova, posebno u lipidnom profilu (V, A).
- Za pacijentkinje na tamoksifenu preporučen je ginekološki pregled jednom godišnje, po mogućnosti uz ginekološki ultrazvuk (V,B).



- Redovna procjena gustine kostiju preporučena je za pacijentkinje koje koriste aromataza inhibitore (I, A).
- Redovna fizička aktivnost trebala bi biti preporučena svim pacijentima nakon tretmana karcinoma dojke (II,B).
- Nutricionističko savjetovanje bi se trebalo preporučiti svim pacijentima sa povećanom telesnom masom (III,B).
- Korištenje zamjenske hormonske terapije povećava rizik od recidiva i ona se ne bi trebala koristiti (I,A).

## **10 DRUGI ESO – ESMO MEĐUNARODNI KONSENZUS - SMJERNICE ZA UZNAPREDOVALI KARCINOM DOJKE**

- Uznapredovali karcinom dojke/*advanced breast cancer* (ABC) je liječiva, ali uopšteno neizlječiva bolest. Cilj liječenja je poboljšanje dužine i kvalitete života. Zbog kontinuiranih istraživanja, značajni napredak je učinjen, posebno kod HER 2 pozitivnih tumora i luminal like tumora. Uprkos ovim naprecima u liječenju, medijana ukupnog preživljavanja za pacijente sa ABC je još uvijek samo 2-3 godine; ipak, raspon je širi i preživljavanje može biti duže za pacijente liječene u specijalizovanim ustanovama. Implementacija tekućih znanja je veoma različita među zemljama i unutar svake zemlje.
- Upotreba smjernica za liječenje doprinosi značajnom poboljšanju u preživljavanju.

Uopšteno:

- Pacijenti trebaju imati razumljive informacije o bolesti i njenom toku shodno kulturi i nivou obrazovanja (I, B).
- Specijalizovane onkološke sestre treba da budu dio interdisciplinarnog tima. U nekim zemljama ovu ulogu može imati obučeni asistent, ili drugi zdravstveni radnik.

- Bitno je da pacijent prijavi simptome bolesti i neželjene efekte terapije da bi se postigla što bolja komunikacija između pacijenta i njegovog terapijskog/medicinskog tima, da se postigne što bolji kvalitet života (I, C).
- Godine same po sebi ne određuju vrstu i intenzitet tretmana (I, B).
- *Advanced breast cancer* (ABC 1) smjernice su već naglasile značaj uključivanja pacijenta u proces donošenja odluka. Za aktivno i informisano učešće moraju imati pristup informacijama o svojoj bolesti i njenom toku .
- Uputstva za pacijente pomažu pacijentu da ima potrebne informacije o svim fazama svog oboljenja.
- Budući kvalitet života pacijenta je jedan od glavnih ciljeva (ABC) liječenja. Potencijalnu opasnost predstavlja i sigurnost primjene lijekova. Postoji ogroman broj dokaza koji upućuju na ozbiljnost simptoma - nus pojava terapije koji ostaju neprepoznati, a samim tim i nedovoljno tretirani (164). Ovo se odnosi naročito na lijekove gdje se ravnoteža između efikasnosti i toksičnosti teško može odrediti.
- Iako je starost uzeta kao važan faktor u donošenju odluka za ABC smjernice, ne smije biti jedini faktor koji će odrediti vrstu i intenzitet tretmana (165, 166,167,168).

### **10.1 Važne definicije u vezi sa ABC**

- Visceralna kriza je definisana kao ozbiljna disfunkcija organa procijenjena određenim simptomima, laboratorijom i brzim napredovanjem bolesti.
- Visceralna kriza ne podrazumijeva samo prisustvo visceralnih metastaza, već postojanje i kliničkih indikacija za uvođenje neke druge, brže i efikasnije, terapije, posebno ako aktuelna terapija nije dovela do stabilizacije bolesti.
- Primarna hormonska rezistencija se definiše kao recidiv bolesti u toku prve dvije godine adjuvantne hormonske terapije, ili kao progresija bolesti u toku prvih 6 mjeseci prve linije hormonske terapije metastatske bolesti dojke.

- Sekundarna hormonska rezistencija se definiše kao recidiv bolesti kod pacijenta koji je na adjuvantnoj hormonskoj terapiji više od dvije godine, ili recidiv u okviru 12 mjeseci od završene adjuvantne hormonske terapije, ili progresija bolesti nakon šest mjeseci i više od početka hormonske terapije u metastatskoj bolesti dojke.

## **11 INOPERABILNI, LOKALNO UZNAPREDOVALI, NEINFLAMATORNI, KARCINOM DOJKE (LABC)**

- Prije počinjanja bilo kakvog liječenja potrebno je uraditi iglenu biopsiju promjene u dojci, odrediti histološki tip tumora, steroidne receptore, proliferaciju tumora, a nakon toga, odlučiti o načinu liječenja (I, B).
- Ako postoji mogućnost prisustva metastaza, treba proširiti dijagnostiku, uključujući kompletnu prethodnu istoriju bolesti, fizikalni pregled, laboratorijske pretrage, snimanje grudnog koša i abdomena (CT) i kostiju prije uvođenja sistemske terapije (I, B).
- Može se koristiti i PET CT (II, B).
- Sistemska terapija treba da bude početno liječenje kod lokalno uznapredovale bolesti - *local advanced breast cancer* (LABC) a ne hirurgija, ili radioterapija. Nakon sistemske terapije u lokoregionlnoj bolesti, obavezno je primjeniti hirurško liječenje i/ili radioterapiju.
- Kombinovano liječenje zasnovano na multidisciplinarnom pristupu je indikovano u najvećem broju slučajeva (I, A).
- Kod tripl negativnih LABC, kao početnu terapiju uključiti antracikline+taksane (I, A).
- Kod HER 2 pozitivnih LABC, dati istovremeno taksane + anti-HER 2 terapiju, jer se na taj način dobije bolja patološka regresija bolesti.
- Kod HER 2 pozitivnih LABC, na antraciklinima bazirana terapija treba biti dio terapijskih protokola.
- Kod HER 2 pozitivnih LABC, kad su dati antraciklini, onda sekvencijalno primjeniti anti-HER 2 terapiju.

- Opcije kod hormonalno pozitivnih LABC su antraciklini + taksani, ili hormonalna terapija (I, A).
- Izbor hemioterapije, odnosno hormonske terapije kao inicijalne, zavisi od vrste tumora, gradusa, receptora, ekspresije gena, zatim od opšteg stanja pacijenta, menstrualnog stanja, pridruženih bolesti, želje/a pacijentkinje (I, A).
- Nakon efikasne sistemske neoadjuvantne terapije, sa ili bez radioterapije, operacija će biti moguća u mnogih pacijenata. Kod većine pacijenata to će biti radikalna mastektomija sa disekcijom aksile, ali u odabranih pacijenata sa dobrim odgovorom na neoadjuvantnu terapiju, moći će se sačuvati dojka (II, B).

### **11.1 Inflamatorni, inoperabilni LABC**

- Za inflamatorni LABC, opšti tretman sličan je kao i kod neinflamatornog LABC, uz sistemsku terapiju, kao prvu liniju liječenja.
- Mastektomija sa disekcijom aksile preporučuje se u gotovo svim slučajevima, iako je odgovor na sistemsku terapiju bio dobar (I, B).
- Neposredna rekonstrukcija se ne preporučuje kod pacijenata sa inflamatornim LABC.
- Lokoregionalna radioterapija zida grudnog koša i/ili aksila, potrebna je iako se sistemskom terapijom postigne kompletna regresija.
- LABC se javlja kod oko 1/5 pacijenata širom svijeta, sa nižom incidencom u zemljama gdje je nacionalni program prevencije bolje razvijen, dok se u drugim zemljama, koje imaju slabije razvijen nacionalni program prevencije, javlja u više od 60 % (169).
- Definicija LABC obično uključuje veliki operabilni primarni tumor dojke (stadijum IIB, IIIA), i/ili one koji zahvataju kožu i zid grudnog koša, i/ili uključuju obilnu limfadenopatiju (stadijum IIIB, IIIC) (170).
- Kao neoperabilni LABC, definišemo lokalno uznapredovalu bolest koja se nije proširila na udaljene lokacije. Obuhvata niz različitih kliničkih situacija od niskogradusnog karcinoma dojke estrogen pozitivnog, do brzo napredujućeg uglavnom estrogen negativnog karcinoma dojke (170,171,172,173).

- Posebna forma LABC je inflamatorni karcinom dojke. Povezan je više sa mlađom životnom dobi, višim gradusom tumora, i negativnim estrogenim receptorima. Prvi korak u obradi je CNB da bi dobili histopatološki oblik tumora, stanje receptora (ER, PR, HER 2, index proliferacije i gradus tumora). Zbog relativno visokog rizika od udaljenih metastaza, CT toraksa i CT abdomena imaju prednost u odnosu na RTG pluća i UZV abdomena, a PET CT je takođe prihvatljiva opcija (174).
- Multimodalni pristup je ključ za lokoregionalnu kontrolu bolesti uključujući sistemsku terapiju, operaciju, radioterapiju. Tip sistemske terapije je sličan kao kod neo(adjuvantnog), sa antraciklinima i taksanima - kao kamen temeljac hemioterapijskog režima. Za HER 2 pozitivne LABC, antracikline ne treba primjenjivati zajedno sa trastuzumabom pošto ne dolazi do bolje kompletne regresije, ali se povećava rizik kardiotoksičnosti (175,176).
- Za luminalni oblik LABC-a, početno liječenje uključuje hemioterapiju sa sekvencijalnim antraciklinima i taksanima, i hormonalnu terapiju, u zavisnosti od samog tumora, menopauzalnog statusa, opšteg stanja pacijenta, performans statusa. Hormonalna terapija je značajna naročito za luminal-A bolest. Postoje studije koje pokazuju da je lobularni tip ovog tumora manje osjetljiv na hemioterapiju (177).  
Ipak je malo podataka o, primarno, hormonalnoj terapiji kod žena u premenopauzi - stoga se ovakvo liječenje koristi samo u kliničkoj studiji.
- Kod inoperabilnih LABC, primarna sistemska terapija naknadno omogućava poštenu operaciju u određenog broja pacijenata, zavisno od osobina tumora, odnosno stanja samog pacijenta. Mastektomija je jedina opcija prije, ili poslije radioterapije, kod pacijenata gdje nije moguća poštena operacija kao i kod inflamatornih LABC (178).
- Kod pacijenata sa BRCA – tripl negativnih, ili hormonalno rezistentnih MBC prethodno tretiranih antraciklinima i taksanima, mogu se primjenjivati preparati platine, ako pacijent nije uključen u kliničku studiju (I, C).

- Kod muških pacijenata koji primaju AI moguće je istovremeno dati LHRH, ili orhitektomija (165). ABC1 izdao je nekoliko preporuka za liječenje muških pacijenata. Dodatna preporuka se odnosi na upotrebu AI u ovoj populaciji. Postoji zabrinutost u vezi efikasnosti ovih sredstava kada se koriste u monoterapiji zbog hipotalamusno-hipofizne negativne povratne sprege. Postoji fiziološka razlika u proizvodnji estrogena između muškaraca i žena.

## **12 TRETMAN METASTAZA**

- Lokalni tretman metastaza na jetri primjenjuje se samo kod pojedinih pacijenata ukoliko kod njih nema ekstrahepatičnih metastaza, ako su dobrog opšteg stanja, nemaju komorbiditeta, i ako poslije adekvatne sistemske terapije postoji dobra kontrola bolesti.
- Maligni pleuralni izliv zahtijeva sistemski tretman sa ili bez lokalnog. Torakocenteza se u dijagnostičke svrhe koristi ako će to promijeniti dalji tok liječenja. Česti su lažno negativni rezultati. Drenaža se preporučuje kod pacijenata sa simptomima i klinički evidentnim pleuralnim izlivom (II, B).
- Zbog visokog rizika od udaljenih metastaza, pacijenti sa recidivima na zidu grudnog koša, kostima, treba da prođu potpunu ponovnu dijagnostiku, uključujući dojke, kosti, abdomen. Promjene zida grudnog koša, kao i regionalne limfne čvorove treba tretirati hirurški, ukoliko je to moguće. Lokoregionalna radioterapija se sprovodi, ukoliko već nije zračen taj dio (I, B). Za pacijente koji su već zračeni, reiradijacija zida grudnog koša može doći u obzir u pojedinačnim slučajevima.
- U slučaju lokalne terapije, hirurgije i/ili radioterapije, bez udaljenih metastaza treba uzeti u obzir i sistemske terapije (hemioterapija prvenstveno kod ER-, hormonoterapija kod ER+).
- Ako su recidivi prisutni samo na zidu grudnog koša, terapija može uključivati samo hiruršku eksciziju, eksciziju sa naknadnim zračenjem, samo zračenje, ili hemioterapiju i zračenje. Kompletna hirurška resekcija smanjuje potrebnu dozu zračenja i povećava vjerovatnoću dugotrajnije kontrole bolesti.

Kompletna ekscizija, sama može rezultirati 5-godišnje DFS u 35 % slučajeva (179). Kompletna resekcija praćena sa lokoregionalnom radioterapijom dovodi do 5-ogodišnje lokoregionalne kontrole bolesti u 60-77% (180,181). Sa savremenom RT moguća je reiradijacija sa punom dozom bez mnogo neželjenih efekata (182).

- Istovremeno hemioradijacija ima dobar klinički odgovor kod mnogo tipova solidnih tumora. Hipertermija ima dokazanu korist kod površnih maligniteta uz radioterapiju pojačavajući njeno dejstvo. Konačno, sistemska terapija, bilo hormonska ili hemioterapija, pokazala se efikasnijom ako je urađena kompletna resekcija, ili odstranjeni recidivi. U CALOR studiji (faza 3, uključena 162 pacijenta sa ili bez hemioterapije) - upotreba hemioterapije poslije operacije rezultirala je značajnim smanjenjem rizika od pojave recidiva. U podgrupi sa ER negativnim tumorima, došlo je do značajnog poboljšanja u preživljavanju. Ova studija dala je važne podatke o bitnosti hemioterapije poslije hirurške intervencije recidiva ER negativnog tumora dojke.

### **12.1 ER pozitivni/HER 2 negativni ABC**

- Prva linija hormonske terapije žena u menopauzi: AI ili tamoksifen u zavisnosti od tipa i trajanja adjuvantne hormonske terapije (I, A). Fulvestrant HD je takođe opcija (I, B).
- Dodavanje everolimusa AI je dobra opcija za postmenopauzalne žene sa progresijom bolesti poslije nesteroidnih AI. Odluka o uvođenju ove kombinacije mora se razmatrati za svakog pacijenta ponaosob, zbog toksičnosti, jer ne postoje biomarkeri koji će pokazati koji pacijenti bi imali više koristi od ove kombinacije lijekova (I, A).
- ABC2 pojačava ABC1 preporuke za ER pozitivan/HER 2 negativan ABC o korišćenju hormonske terapije, čak i u prisustvu visceralnih metastaza. Hemioterapija treba da bude rezervisana za brzo progredirajuću bolest, ili hormon rezistentnu. Većina preporuka ABC1 ostaju nepromijenjene.

Dvije promjene odnose se na uvođenje hormonske terapije, kao prve linije u liječenju žena u postmenopauzi, i uvođenje everolimusa. Prva linija hormonske terapije za žene u postmenopauzi zavisi od vrste i trajanja adjuvantne hormonske terapije. Dostupni podaci podržavaju upotrebu AI, tamoksifena, ili fulvestrant HD 500 mg svake 4 nedjelje. Fulvestrant HD se dobro podnosi (183).

## **12.2 Ažuriranje za HER 2 pozitivan ABC**

- Prva linija terapije HER 2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke kod pacijentkinja prethodno tretiranih (u adjuvantnom pristupu) ili netretiranih, trastuzumabom, uključuje kombinaciju hemioterapija + trastuzumab, koja je efikasnija od kombinacije hemioterapija + lapatinib u smislu produženja perioda do progresije bolesti i ukupnog preživljenja.
- U prvoj liniji terapije, kombinacija hemioterapije + trastuzumab + pertuzumab je efikasnija od kombinacije hemioterapije + trastuzumab, i to u smislu produženja života, osobito za prethodno netretirani HER 2 pozitivan metastatski karcinom dojke (I A).
- Trenutno nema podataka koji podržavaju primjenu dvojne blokade sa trastuzumab + pertuzumab + hemioterapija dalje od prve linije liječenja - poslije tretmana po šemi: trastuzumab + pertuzumab + hemioterapija u prvoj liniji (npr. kontinuirana dvojna blokada nakon progresije), i zbog toga ovaj režim sa tri lijeka ne treba koristiti dalje od prve linije van kliničkih studija (I,A).
- Neki autori smatraju da je u HER 2 pozitivnom metastatskom karcinomu dojke, kod pacijenata prethodno netretiranih sa pertuzumabom, prihvatljiva upotreba pertuzumaba dalje od prve linije (II C).
- TDM 1 je indiciran u bolesnicima u kojih je bolest progredirala u 6 mjeseci od adjuvantnog liječenja trastuzumabom.



- Nakon progresije bolesti uz prvu liniju terapije, dolazi u obzir nastavak primjene trastuzumaba s drugim hemioterapijskim lijekom, kombinacija lapatinib + kapecitabin ili TDM 1 (koji ima klinički i statistički signifikantno produženje života te znatno bolji profil toksičnosti).
- S obzirom da pacijenti sa HER 2 pozitivnim karcinomom dojke i moždanim metastazama mogu živjeti nekoliko godina, važno je razmotriti dugotrajnu toksičnost primjenjenih terapijskih procedura i izabrati manje toksične terapijske opcije (npr. stereotaksnu radioterapiju) umjesto radioterapije cijelog mozga, kada je dostupna i izvodljiva (npr. ograničeni broj moždanih metastaza) (I, C).

### **12.3 Smjernice za procjenu ABC**

- Obrada pacijenata sa MBC uključuje anamnezu i fizikalni pregled, laboratoriju, biohemiju, snimanje abdomena, grudnog koša i kostiju. Ako nema sumnje na metastaze mozga ne treba raditi dijagnostiku u tom smjeru. Ovaj pristup važi za sve pacijente sa MBC i HER2 pozitivne i tripl negativne (II,C).
- Tumor markeri nemaju preveliku dijagnostičku važnost niti značaj u praćenju nakon adjuvantne terapije, ali su bitni u praćenju bolesti tj. praćenju odgovora pacijenta na terapiju, naročito ako nema mjerljivu metastatsku bolest.
- Ocjena efekta terapije treba da se radi na 2 - 4 mjeseca kod hormonske terapije i 2 - 4 ciklusa kod hemioterapije, zavisno od dinamike bolesti, obima metastaza, vrste terapije.
- Biopsiju metastatskih promjena poželjno je uraditi, naročito ako je lako dostupna, i iskoristiti za potvrdu dijagnoze (II, C).
- Uraditi biološke markere (steroidne receptore, HER 2) metastatskih promjena (II,C).
- Ako se desi da metastaza i primarni tumor nisu istog porijekla teško je odrediti na osnovu čega se uvodi terapija. Stoga se preporučuje korišćenje ciljane terapije, hormonske, ili anti HER 2 terapije kada su receptori pozitivni u barem jednom bioptatu.

### 12.3.1 Opšte smjernice za ABC

- U izboru liječenja u obzir treba uzeti više faktora: steroidne receptore i HER 2 status, prethodne terapije i njihovu toksičnost, interval bez bolesti, broj i mjesto metastaza, biološku starost, komorbiditete, menopauzalni status, potrebe za brzim kontrolama, socioekonomske i psihološke faktore.

#### **ER pozitivan /HER2 negativan ABC**

- Hormonska terapija je poželjna opcija kod hormonski pozitivnih receptora, čak i u prisustvu visceralne bolesti, osim ako postoji sumnja na endokrinu rezistenciju, ili dokazana endokrina rezistencija (I, A).
- Za žene prije menopauze, ovarijalna supresija/ablacija u kombinaciji sa dodatnom hormonskom terapijom je prvi izbor (I, A). Zbog toga, hormonski lijek treba biti tamoksifen osim ako se dokaže neosjetljivost na tamoksifen. Fulvestrant se nije pokazao kao adekvatan kod premenopauzalnih žena. Optimalan tretman nakon AI je neizvjestan. Moguće opcije uključuju, ali ne obavezuju tamoksifen, druge AI sa drugačijim mehanizmom djelovanja, fulvestrant HD, megestrol acetat, i everolimus + AI. Konkomitantna hormonska i hemioterapija nije pokazala korist, te je ne treba primjenjivati izuzev u kliničkim studijama.

#### **HER 2 pozitivne ABC**

- Anti HER2 terapiju treba dati svim bolesnicima sa HER 2 + MBC osim u prisustvu kontraindikacija za upotrebu iste. Za pacijente ER pozitivan/HER 2 pozitivan, anti HER 2 terapija + hormonska terapija je povećala stepen preživljavanja u odnosu na samu hormonsku terapiju. Pacijenti kod kojih je došlo do progresije bolesti, tokom liječenja anti HER 2 terapijom u kombinaciji sa citotoksičnim ili hormonskim agensima, mora biti ponuđena dodatna anti HER 2 terapija, uz dodatnu obradu, kako bi se nastavila supresija HER 2. Optimalno trajanje anti HER 2 terapije za MBC nije precizno definisano.

- Pacijenti koji su primili bilo koji tip anti HER2 terapiji neo(adjuvantno) ne treba da budu isključeni iz kliničkih ispitivanja za HER 2 pozitivan MBC. U slučaju progresije bolesti tokom terapije trastuzumabom, kombinacija trastuzumab + lapatinib je razumna opcija za dalje liječenje.

### **12.3.2 Hemioterapija i biološka terapija**

- U odsustvu medicinskih kontraindikacija, kao prva linija terapije kod HER 2 negativnog MBC koriste se antraciklini ili taksani kao monoterapija. Prisutne su i druge opcije kao što su kapecitabin i vinorelbin, naročito ako je izbjegavanje alopecije pacijentu prioritet.
- Dati u adjuvantnoj terapiji, taksani se mogu ponovo koristiti u MBC ako je bio slobodan period u trajanju od 1 godine. Dužina trajanja terapije treba se prilagoditi svakom pacijentu posebno.
- Obično, svaku terapiju osim terapije antraciklinima, treba davati do kumulativne doze. Bevacizumab kombinovan sa hemioterapijom koristi se kao prva ili druga linija terapije za MBC - nema poboljšanja u smislu ukupnog preživljenja, ali produžava period do progresije bolesti.

### **12.3.3 Metastaze na kostima i mozgu**

- Bisfosfonati ili denosumab treba da se rutinski koriste u kombinaciji sa drugom sistemskom terapijom kod pacijenata sa MBC u kostima.
- Kod pacijenata sa upornim i lokalizovanim bolom u kostima, potrebna je dodatna radiološka dijagnostika da se vidi da li ima patoloških preloma. Može se raditi hirurška stabilizacija, radioterapija. Neurološki simptomi koji mogu upućivati na kompresiju kičmene moždine moraju se hitno ispitati. Oni zahtijevaju punu radiološku procjenu potencijalno ugroženih područja, kao i susjedne oblasti kičme. Metoda izbora je MRI.
- Potrebno je i mišljenje hirurga/neurohirurga u slučaju potrebe za dekompresijom. Pacijente sa pojedinačnim i malim resektabilnim metastazama na mozgu treba tretirati hirurški. Ako nije izvodljivo, u tom slučaju opcija je radiohirurgija (I, B).

#### **12.3.4 Palijativna njega i podrška**

- Njega pacijenata zbog bolje i efikasnije terapije je dio plana kod palijativnog zbrinjavanja; kontrola bola i drugih simptoma je prioritet. Potrebno je pristupiti efikasnom liječenju bola (morfin-efiksan je, cijena pristupačna) (I A).

#### **12.3.5 Metastatski karcinom dojke kod muškaraca**

- Kod ER pozitivnog MBC, koja predstavlja većinu slučajeva, preporučuje se hormonska terapija osim ako postoji brza progresija bolesti, ili nereagovanje na hormonsku terapiju. Jedna od mogućih opcija je tamoksifen.

#### **12.3.6 Ažuriranje HER2 negativnog ABC**

- Sekvencijalna monoterapija je adekvatan izbor u MBC. Kombinovana hemioterapija je rezervisana za pacijente sa brzom kliničkom progresijom, visceralnim metastazama.
- Kod pacijenata prethodno tretiranih antraciklinima i taksanima, ako ne treba kombinacija hemioterapije, monoterapija kapecitabinom, vinorelbinom ili eribulinom je dobar izbor. Dodatne opcije uključuju gemcitabin, preparate platine, taksane i lipozomalne antracikline. Odluka treba da bude pojedinačna u zavisnosti od prethodnih izlaganja terapiji, toksičnosti terapije i dostupnosti terapije u pojedinim zemljama.

<b>Tabela 7. Nivo dokaza i stepeni preporuke</b>
<b>Nivo dokaza</b>
<p><b>I</b> Dokaz iz barem jedne velike randomizovane studije dobrog metodološkog kvaliteta (nizak stepen odstupanja) ili metaanalize dobro sprovedenih randomizovanih studija bez heterogenosti.</p> <p><b>II</b> Malo randomizovano ispitivanje, ili veliko ispitivanje sa sumnjivim odstupanjima (nizak nivo metodološkog kvaliteta), ili metaanalize takvih studija, ili metaanalize studija varijabilne heterogenosti.</p> <p><b>III</b> Prospektivna kohortna studija.</p> <p><b>IV</b> Retrospektivna kohortna studija ili studija slučajeva.</p> <p><b>V</b> Studije bez kontrolne grupe, prikaz slučaja, mišljenje eksperta.</p>
<b>Stepen preporuke</b>
<p><b>A</b> Čvrsti dokazi o efikasnosti sa značajnim kliničkim benefitom, izuzetno se preporučuju.</p> <p><b>B</b> Čvrsti i srednji dokazi o efikasnosti, ali sa malim kliničkim benefitom, obična preporuka.</p> <p><b>C</b> Nedovoljni dokazi o efikasnosti i koristi ne nadmašuju rizik ili nedostatke (neželjeni efekti, cijene...), opcionalno.</p> <p><b>D</b> Umjereno jaki dokazi o neefikasnosti ili lošem ishodu, generalno se ne preporučuje.</p> <p><b>E</b> Snažni dokazi protiv efikasnosti ili o lošem ishodu, nikad se ne preporučuje.</p>

### 13 REFERENCE

1. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f> (30 July 2015, date last accessed).
2. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist* 2003; 8: 326–334.
3. Autier P, Boniol M, La Vecchia C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341: c3620.
4. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385:
5. Ottini L, Palli D, Rizzo S et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73: 141–155.
6. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen* 2012; 19(Suppl 1): 72–82.
7. Perry N, Broeders M, deWolf C et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities 2006.
8. Association of European Cancer Leagues. European Union Council Recommendation on Cancer Screening. <http://www.europeancancerleagues.org/cancer-in-europe/resources-on-cancer-in-europe/82-eu-council-recommendationon-cancer-screening.html> (30 July 2015, date last accessed).
9. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001877.
10. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372: 2353–2358.
11. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380: 1778–1786.
12. Warner E, Messersmith H, Causer P et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 671–679.
13. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46: 1296–1316.
14. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618.
15. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–1461.
16. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumours, 4th edition. Lyon: IARC WHO Classification of Tumours, IARC Press 2012.
17. Hammond ME. American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guidelines for breast predictive factor testing: an update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011; 19: 499–500.
18. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997–4013.
19. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656–1664.

20. Guiu S, Michiels S, André F et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012; 23: 2997–3006.
21. Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5148–5154.
22. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 957–967.
23. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–1546.
24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York, NY: Springer 2010.
25. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287–5312.
26. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 117–126.
27. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast* 2011; 20: 491–494.
28. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545–1547.
29. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980–991.
30. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 411–417.
31. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 434–444.
32. Wazir U, Mokbel K. Emerging gene-based prognostic tools in early breast cancer: first steps to personalised medicine. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 795–799.
33. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133: 929–936.
34. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26:1280–1291.
35. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf> (30 July 2015, date last accessed).
36. Del Turco MR, Ponti A, Bick U et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344–2356.
37. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36:2288–2293.
38. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3579–3587.
39. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 1111–1120.
40. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Young breast cancer patients’ attitudes towards the risk of loss of fertility related to adjuvant therapies. EORTC study 10002 BIG 3–98. *Psychooncology* 2014; 23: 173–182.

41. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–2931.
42. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014; 23: 209–220.
43. Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355–3377.
44. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(Suppl 1): 1–22.
45. Schnitt SJ, Moran MS, Houssami N, Morrow M. The Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer: perspectives for pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 575–577.
46. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219–3232.
47. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1507–1515
48. Poortmans P, Aznar M, Bartelink H. Quality indicators for breast cancer: revisiting historical evidence in the context of technology changes. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22: 29–39.
49. Chatterjee JS, Lee A, Anderson W et al. Effect of postoperative radiotherapy on autologous deep inferior epigastric perforator flap volume after immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2009; 96: 1135–1140.
50. Senkus-Konefka E, Welnicka-Jas´kiewicz M, Jas´kiewicz J, Jassem J. Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 671–682.
51. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–1310.
52. Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 1131–1139.
53. Lyman GH, Temin S, Edge SB et al.; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365–1383.
54. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.
55. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011; 306: 385–393.
56. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 3.2014, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (30 July 2015, date last accessed).
57. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International expert panel. *Cancer* 2010; 116: 1184–1191.



58. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod Pathol* 2010; 23(Suppl 2): S26–S32.
59. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
60. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
61. Leidenius M, Salmenkivi K, von Smitten K, Heikkilä P. Tumour-positive sentinel node findings in patients with ductal carcinoma in situ. *J Surg Oncol* 2006; 94: 380–384.
62. Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME et al. Outcomes for women with ductal carcinoma-in-situ and a positive sentinel node: a multi-institutional audit. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2911–2917.
63. Meijnen P, Oldenburg HS, Loo CE et al. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core-needle biopsy. *Br J Surg* 2007; 94: 952–956.
64. Yen TW, Hunt KK, Ross MI et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 516–526.
65. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1694–1706.
66. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117–1130.
67. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43: 238–257.
68. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013; 119: 1402–1411.
69. Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.
70. Werkhoven EV, Hart G, Tinteren HV et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881–10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101–107.
71. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 47–56.
72. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–1277.
73. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603–613.
74. Polgár C, Van Limbergen E, Potter R et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–273.

75. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135.
76. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74–79.
77. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–327.
78. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–316.
79. Thorsen LBJ, Berg M, Brodersen HJ et al. DBCG-IM: improved survival with internal mammary node irradiation: a prospective study on 3,072 breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2014; (Suppl 1): abstr OC-0148.
80. Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 2014; 383: 2104–2106.
81. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114: 3–10.
82. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
83. Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
84. Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–341.
85. Adams S, Chakravarthy AB, Donach M et al. Preoperative concurrent paclitaxel radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 723–732.
86. Goodwin A, Parker S, Gheri D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast—a systematic review of the randomized trials. *Breast* 2009; 18: 143–149.
87. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 227–238.
88. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888–4894.
89. Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
90. Harbeck N, Kates RE, Look MP et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n=3424). *Cancer Res* 2002; 62: 4617–4622.
91. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–2826.
92. Azim HA, Jr, Michiels S, Zagouri F et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: the IMPAKT 2012 working group consensus statement. *Ann Oncol* 2013; 24: 647–654.

93. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncoTYPE DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2783–2790.
94. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 2959–2964.
95. Tolane SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134–141.
96. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–2063.
97. Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332–1341.
98. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
99. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
100. Cuzick J, Ambroisine L et al. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormonereceptor- positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
101. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973–5982.
102. Swain SM, Jeong JH, Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy—not a matter of dose. *N Engl J Med* 2010; 363: 2268–2270.
103. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632–640.
104. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.
105. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–691.
106. Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.
107. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628–4635.
108. Moore HC, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372: 923–932.
109. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 709–717.
110. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101–1108.
111. Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1135–1141.

112. Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1948–1955.
113. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–3796.
114. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–518.
115. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
116. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1–98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 441–451.
117. Sideras K, Ingle JN, Ames MM et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2768–2776.
118. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658–1667.
119. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
120. Geyer CE, Jr, Samuel JA, Wilson JW et al. A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients ( pts) with nodenegative breast cancer. *SABCS 2014; S3-02*.
121. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM et al. HER2 And TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1134–1142.
122. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474–2481.
123. Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–393.
124. Earl HM, Vallier AL, Hiller L et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an openlabel, 2×2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 201–212.
125. Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–1183.
126. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–1439.
127. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-? year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236–244.

128. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744–3752.
129. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283
130. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700–5706.
131. Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685–5692.
132. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–1028.
133. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741–748.
134. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640.
135. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2- positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1989–1995.
136. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.
137. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2–06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014; 32(suppl 5s); abstr LBA4.
138. Coleman R, Cameron D, Dodwell D et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 997–1006.
139. Coleman R, Gnani M, Paterson A et al. Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a metaanalysis of individual patient data from randomised trials. *SABCS* 2013; S4-07.
140. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study. *Ann Oncol* 2010; 21: 2188–2194.
141. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(Suppl 1): S3–S18.
142. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–2065.
143. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 675–682.

144. Crivellari D, Gray KP, Dellapasqua S et al. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are NOT suitable for a 'standard chemotherapy regimen': the CASA randomized trial. *Breast* 2013; 22: 130–137.
145. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD007847.
146. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–785.
147. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747–756.
148. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13–21.
149. Rugo HS, Olopade O, DeMichele A et al. Veliparib/carboplatin plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: first efficacy results from the ISPY2 TRIAL. *SABCS 2013*; S5-02.
150. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125:145–156.
151. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative 'Arimidex' compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095–2103.
152. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108–5116.
153. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527–1532.
154. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 465–470.
155. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2114–2122.
156. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol* 2013; 717: 71–83.
157. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L et al. Characterization of male breast cancer: first results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program'. *SABCS 2014*; S6-05.
158. Allemani C, Minicozzi P, Berrino F et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000–2002. *Int J Cancer* 2013; 132: 2404–2412.
159. Park S, Koo JS, Kim MS et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012; 21: 50–57.
160. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479–2486.
161. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1128–1143.

162. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 475–482.
163. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.
164. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 2010; 362: 865–869.
165. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). *The Breast* 2012; 21(3): 242–252.
166. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012; 13: e148–e160.
167. Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The EUSOMA recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012; 48(18): 3355–3377.
168. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *The Breast* 2014; 23(3):209–220.
169. El Saghir NS, Adebamowo CA, Anderson BO et al. Breast cancer management in low resource countries (LRCs): consensus statement from the Breast Health Global Initiative. *The Breast* 2011; 20(Suppl 2): S3–11.
170. Macdonald SM, Harris EE, Arthur DW et al. ACR appropriateness criteria(R) locally advanced breast cancer. *Breast J* 2011; 17: 579–585.
171. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 786–790.
172. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003; 8:521–530.
173. Yamauchi H, Woodward WA, Valero V et al. Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn. *Oncologist* 2012; 17: 891–899.
174. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *The Breast* 2012; 21: 112–123.
175. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–792.
176. Buzdar AU, Suman V, Bernstam F. ACOSOG Z1041 (Alliance): definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC→P + T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P + T→FEC + T) in HER2+ operable breast cancer. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1317.
177. Loibl S, Blohmer JU, Fasching PA et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Abstr. 9th European Breast Cancer Conference, Glasgow, Scotland, 2014, abstr. 398.*
178. Cox C, Holloway CM, Shaheta A et al. What is the burden of axillary disease after neoadjuvant therapy in women with locally advanced breast cancer? *Curr Oncol* 2013; 20: 111–117.
179. Faneyte IF, Turgers EJ, Zoetmulder FA. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer* 1997; 80(5): 886.
180. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 299.
181. Skinner HD, Strom EA, Motwani et al. Radiation dose escalation for loco-regional recurrence of breast cancer after mastectomy. *Radiat Oncol* 2013; 8: 13–22.
182. Müller AC, Eckert F, Heinrich V et al. Re-surgery and chest wall re-irradiation for recurrent breast cancer: a second curative approach. *BMC Cancer* 2011; 11: