

OPTIMALNI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU HER2 POZITIVNOG KARCINOMA DOJKE

UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Banjaluka, februar 2020.

Izdavač
UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Za izdavača
Saša Jungić

Glavni i odgovorni urednik
Saša Jungić

Uređivački odbor

Prof dr med sci Zdenka Gojković¹, Mr med sci Ivanka Rakita¹, Mr med sci Aleksandar Guzijan², Mr med sci Božana Babić³, Dr Dijana Mikić⁴,
Dr Danijela Trokić⁵

¹*Klinika za Onkologiju, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske*

²*Centar za dojku, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske*

³*Zavod za kliničku patologiju, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske*

⁴*Zavod za kliničku radiologiju, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske*

⁵*Centar za radioterapiju, International Medical Centers, Banja Luka*

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

ОПТИМАЛНИ приступ у

Optimalni pristup u dijagnostici i liječenju HER2 pozitivnog karcinoma dojke /
(glavni i odgovorni urednik Saša Jungić).– Banja Luka: Udrženje onkologa Republike
Srpske, 2020 (Banja Luka: Grafix) – 48 str.: ilustr. ; 21 cm

Библиографија: стр. 45-48.

ISBN 978-99955-784-9-7

COBISS.RS-ID 8634904

Učesnici projekta:

Dr Jelena Vladićić Mašić

Dr Nikolina Dukić

Dr Mirjana Ćuk

Dr Nenad Lalović

Dr Rajna Stanušić

Dr Jelena Berendika

Dr Radmila Rašeta

Dr Gordana Marić

Dr Gordana Malčić Kecman

Dr Lazar Popović

Dr Jadranka Jovović

Dr Tijana Mutić

Dr Dušica Stojčić

Dr Ljubica Miljanović

Dr Slađana Janjić – Prodanović

Dr Oliver Arsovski

Dr Biljana Marjanović

Dr Nataša Đekić Matković

Sadržaj

Sažetak	6
Incidenca HER2+ karcinoma dojke.....	7
Pristup dijagnostici i liječenju HER2+ karcinoma dojke treba biti multidisciplinarni	8
Dijagnoza HER2+ raka dojke	9
Radiološka obrada i nalaz	9
Patohistološka obrada i nalaz	12
Određivanje HER2 statusa	14
Određivanje HER2 statusa imunohistohemijskom (IHC) metodom	14
Određivanje HER2 statusa pomoću	16
Radiološko – patološka korelacija.....	18
Terapija ranog HER2 pozitivnog karcinoma dojke	19
Neoadjuvantna sistemska terapija pacijenata sa ranim i lokalno uznapredovalim HER2+ karcinomom dojke.....	19
Procjena odgovora na sistemsku neoadjuvantnu terapiju	23
Radiološka procjena odgovora na sistemsku neoadjuvantnu terapiju.....	23
Patohistološka procjena odgovora na sistemsku neoadjuvantnu terapiju.....	24
Hirurški tretman ranog HER2+ karcinoma dojke	25
Izbor hirurškog zahvata nakon sistemske neoadjuvantne terapije (NAT)	25
Adjuvantna terapija HER2+ karcinoma dojke	29

Preporučeni protokoli sistemske adjuvantne anti-HER2 terapije	29
Pacijenti sa rezidualnim tumorom nakon neoadjuvantne anti-HER2 terapije.....	30
Monitoring srčane funkcije tokom primjene anti-HER2 terapije	32
Adjuvantna radioterapija karcinoma dojke	35
Praćenje pacijenata nakon adjuvantnog liječenja ranog HER2+ karcinoma dojke	38
Loko-regionalna rekurencija bolesti	40
Tretman metastatskog HER2-pozitivnog karcinoma dojke	41
Lokalna terapija metastatskog HER2+ karcinoma dojke	41
Hirurški zahvati	41
Radioterapija.....	42
Sistemska terapija metastatskog HER2+ karcinoma dojke.....	43
Prva linija terapije metastatskog HER2+ karcinoma dojke	43
Druga linija terapije metastatskog HER2+ karcinoma dojke	44
Reference.....	45

Sažetak

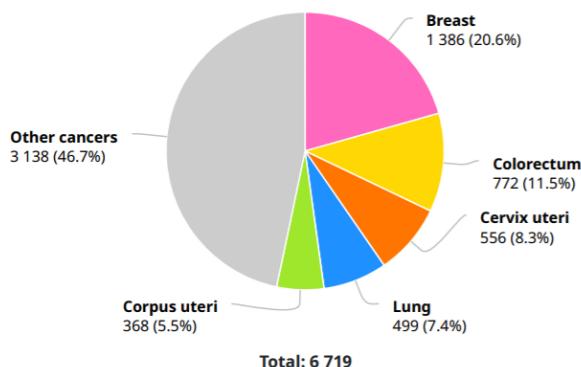
HERe2cure projekt, u kome je učestvovala grupa eksperata za karcinom dojke, članova multidisciplinarnih timova iz zdravstvenih ustanova Republike Srpske, pokrenut je od strane farmaceutske kompanije Roche s ciljem da se definiše optimalan pristup dijagnostici i liječenju ranog HER2 pozitivnog karcinoma dojke. Smjernice su donesene konsenzusom, na osnovu izlaganja i prijedloga stručnjaka koji su najprije raspravljeni u panel diskusiji, a potom usaglašeni elektronskim putem između svih navedenih autora. Zaključci panel diskusije predstavljaju konsenzus eksperata iz oblasti karcinoma dojke u Republici Srpskoj.

Ciljevi smjernica obuhvataju standardizaciju, izjednačavanje i optimizaciju postupaka dijagnostike, liječenja i praćenja pacijentica oboljelih od HER2 pozitivnog karcinoma dojke, što bi sve zajedno trebalo dovesti do podizanja kvaliteta zdravstvene zaštite navedenih pacijentica. Inicijalni plan liječenja pacijenata s HER2+ rakom dojke mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati najmanje od: internističkog onkologa, patologa, radiologa, hirurga i radijacijskog onkologa/radioterapeuta.

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor i jedan od vodećih uzroka prijevremene smrti kod žena.¹ Tačni uzroci nastanka karcinoma dojke još uvijek nisu poznati, a identifikovani faktori rizika koji mogu doprinijeti razvoju ove bolesti su starija životna dob, porodična istorija, izloženost ženskim reproduktivnim hormonima, navike u ishrani, benigna bolest dojke, te faktori okoline.

Incidenca HER2+ karcinoma dojke

Smatra se da u svijetu ima više od 2 miliona novooboljelih od karcinoma dojke godišnje.¹ Svakih 20 sekundi jedna žena u svijetu dobije dijagnozu karcinoma dojke.² U 2018. godini, kao što je prikazano na Slici 1. dalje u tekstu, dijagnostikovano je 1386 novih slučajeva karcinoma dojke u Bosni i Hercegovini, što predstavlja 11.6% svih novih slučajeva karcinoma i 20.6% svih slučajeva karcinoma kod žena.¹ Na osnovu posljednjih zvanično objavljenih podataka iz 2014. godine, svake godine u Republici Srpskoj se registruje više od 500 novooboljelih. Svakih 20 sekundi jedna žena u svijetu dobije dijagnozu karcinoma dojke.²



Slika 1. Broj novodijagnostikovanih malignih oboljenja među ženama u Bosni i Hercegovini u 2018 (GLOBOCAN 2018)¹

Oko 15-20% svih karcinoma dojke pokazuju povećanu ekspresiju receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) na površini tumorske ćelije. Ovo su tzv. HER2-pozitivni karcinomi dojke i povezani su sa posebno agresivnim tokom bolesti, visokim stopama rekurencije bolesti i povećanim mortalitetom, ukoliko se adekvatno ne tretiraju.

Pristup dijagnostici i liječenju HER2+ karcinoma dojke treba biti multidisciplinarni

Kako je karcinom dojke veoma kompleksno oboljenje, čiji konačni ishod zavisi kako od stadija bolesti, tako i od bioloških karakteristika samog tumora i inicialnog terapijskog protokola, tretman pacijenata bi optimalno trebalo provoditi u Centrima za dojku (specijalizovani odjeli koji godišnje zbrinjavaju veliki broj pacijenata). Preporuke udruženja EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) za osnivanje Centara za dojku navode minimalno 150 novootkrivenih karcinoma dojke na godišnjem nivou.⁶ Prije donošenja bilo kakve terapijske odluke o liječenju HER2+ karcinoma dojke, svaki pacijent treba biti prezentiran multidisciplinarnom timu (MDT), koji se bavi dijagnostikom i liječenjem karcinoma dojke, a sastavljen je od sljedećih disciplina:

- Internističkog onkologa
- Hirurga (po mogućnosti onkološki hirurg)
- Patologa
- Radiologa
- Radijacijskog onkologa / radioterapeuta

Ukoliko je to moguće obezbijediti na nivou ustanove, optimalno bi bilo da u sastavu konzilija budu i onkološka medicinska sestra, fizijatar, te psiholog/psihijatar. S obzirom na značaj onkološkog hirurga za konačni ishod liječenja raka dojke, stručni panel snažno podržava i preporučuje uvođenje specijalizacije iz oblasti onkološke hirurgije u plan i program specijalizacija za doktore medicine u Republici Srpskoj.

Dijagnoza HER2+ raka dojke

Kako bi se mogla donijeti optimalna odluka o liječenju i prognozi HER2+ karcinoma dojke, adekvatna i brza dijagnostika je od krucijalnog značaja. Optimalan put pacijenta kod kojeg je pod bilo kojim okolnostima postavljena sumnja na rak dojke podrazumijeva slanje pacijenta od strane porodičnog ljekara u Centar za dojku (ukoliko isti postoji u nadležnoj ustanovi) odnosno specijalisti radiologu.

Važno je identificirati tip i stadij karcinoma dojke, što pomaže u donošenju odluke o tretmanu i prognozi bolesti. Budući da se prognoza pogoršava kako karcinom dojke napreduje (širi se), važno je postaviti dijagnozu i tretirati karcinom dojke u ranom stadiju.

Radiološka obrada i nalaz

Dijagnostika malignog tumora dojke zasnovana je na kliničkom pregledu u kombinaciji sa radiološkim pretragama, a potvrđuje se patohistološkim nalazom. Optimalan put pacijenta bi podrazumijevao odlazak pacijenta u Centar za dojku nakon obavljenе posjete porodičnom ljekaru.

Klinička procjena stanja **dojke** prije donošenja terapijske odluke treba da uključuje:

- Klinički pregled
- Bilateralnu mamografiju (po mogućnosti digitalnu nativnu mamografiju)
- UZV dojke
- Core needle i stereotaksijsku biopsiju
- MRI preoperativno ili mamografiju s kontrastom (ukoliko je dostupno) kao zamjena za MRI zbog listi čekanja.

Klinička procjena stanja **aksile** prije donošenja terapijske odluke treba da uključuje:

- Klinički pregled
- UZV aksile
- UZV vođena iglenu biopsiju kod suspektnih limfnih čvorova
- Fine needle biopsy

Potrebno je provesti stadiranje bolesti prije donošenja terapijske odluke, koje se vrši na osnovu kliničke istorije i kliničkog pregleda, te ostalih pregleda. Dijagnostička obrada u svrhu stadiranja bolesti, pored naveden kliničke procjene stanja dojke i aksile uključuje:

- kompletну krvnu sliku i biohemijiske pretrage krvi,
- bilateralnu mamografiju,
- UZ dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova,
- magnetnu rezonancu (MRI) (prema odluci multidisciplinarnog tima),
- biopsiju širokom iglom pod kontrolom UZV-a, mamografa
- citološku punkciju samo ako nije moguće izvesti biopsiju,
- pri klinički uznapredovalijim stadijima (III i IV), a u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili abnormalnih laboratorijskih nalaza mogu se razmotriti dodatni dijagnostički postupci (scintigrafija kostiju i rendgen patološki promijenjenih i/ili bolnih kostiju, UZ/CT trbuha, rendgen/CT pluća) radi utvrđivanja proširenosti bolesti,
- Pri prvoj pojavi metastaza potrebno ih je bioptirati, te odrediti status hormonskih i HER2-receptora – sve metastaze, recidivi moraju proći retestiranje
- PET-CT (prema odluci multidisciplinarnog tima).

Prema aktuelnim ESMO preporukama, sa kojima je panel eksperata u potpunosti saglasan, nijedna terapijska procedura ne bi trebala biti započeta prije nego se dobiju rezultati „core needle“ biopsije (CNB), rađene pod kontrolom ultrazvuka ili stereotaktičkom kontrolom.^{7,8}

Stav radiologa je da je potrebno 3-5 uzoraka uzetih iglom od 14 gejdža (G), s naglašenim vremenom uzimanja uzorka. Za svaku CNB potrebno je uraditi rutinsku evaluaciju ER/PgR i HER2 receptora. Stručni panel, iako svjestan limitacija vezanih za interpretaciju i cut-off vrijednosti, takođe preporučuje rutinsku evaluaciju Ki67 za svaku CNB. Preporučeno vrijeme za izdavanje nalaza (turn-around time) je 7 radnih dana.

Nove ESMO smjernice posebno ističu veliki značaj adekvatnog obilježavanje mesta tumora tokom core needle biopsije (za koju su zaduženi radiolog i hirurg). Preporučuju automatsko postavljanje klipsi ili karbona prilikom obavljanja CNB, s naglaskom na multicentrične tumore, kod kojih je u svaki tumor potrebno postaviti klipsu/karbon.⁸

Panel je saglasan da evaluacija „tumorskih markera“ (CA 15-3, CA 27.29, CEA) nema validiranu vrijednost u dijagnosticiranju niti detekciji rekurencije karcinoma dojke, te preporučuje da se iz prakse izbaci njihova standardna upotreba u ovim stadijima. Evaluacija tumorskih markera je i dalje preporučena u monitoringu uznapredovalog/metastatskog karcinoma dojke.

Patohistološka obrada i nalaz

Za pravilnu patohistološku obradu i procjenu HER2 statusa (te posljedično i pravilan izbor optimalne terapijske opcije za pacijenta), ključna je adekvatna preanalitička obrada uzorka, koja podrazumijeva:

- Minimiziranje vremena do fiksacije uzorka (vrijeme hladne ishemije) do maksimalno 1h.
- Optimalno vrijeme fiksacije uzorka:
 - 6-72h za uzorke biopsije
 - 12-72h za resekcione uzorke
- Obavezno korištenje 10% neutralnog puferovanog formalina.

Svaka patološka laboratorija u saradnji sa radiolozima i hirurzima koji vrše uzorkovanje, specifičnim operativnim procedurama treba definisati uzimanje uzorka, postupanje sa uzorkom i transport uzorka od mjesta uzorkovanja do patološke laboratorije, poštujući prethodno navedene preporuke preanalitičke faze i specifičnosti organizacije matične ustanove.

Patohistološki nalazi bioptata materijala dobivenog core needle biopsijom ili hirurškom resekcijom trebaju biti standardizovani između centara i sadržati slijedeće informacije:

Tabela 1. Preporuke za sadržaj standardizovanog patohistološkog nalaza

Histološki tip tumora	<ul style="list-style-type: none"> Klasifikacija tumora dojke SZO, najnovije izdanje (trenutno važeće 4. izdanje, 2012., u pripremi 5. izdanje)
Gradus tumora (kombinovani histološki gradus)	<ul style="list-style-type: none"> Nottingham sistem sa ukupnim zbirom i procjenom (score) sva tri elementa: tubularne formacije, jedarni pleomorfizam i broj mitoza (Scarff-Bloom-Richardson sistem – Nottingham modifikacija) Nalaz gradusa tumora uvek i u numeričkoj formi (G1, G2, G3)
Veličina i proširenost tumora (primjenjivo za hirurške uzorke)	<ul style="list-style-type: none"> Veličina invazivnog tumora u tri dimenzije uzimajući u obzir makroskopske i histološke karakteristike, dodatne informacije u slučajevima multifokalnih tumora (broj, veličina), zastupljenost <i>in situ</i> komponente (gradus, nekroza), mikrokalcifikacije i sl. Broj izvađenih i pozitivnih limfnih čvorova (sa metastazom) uz dodatne informacije (veličina najveće metastaze, odnos prema kapsuli i okolnom masnom tkivu, u slučaju probaja, dubina infiltracije izražena u mm) pTNM klasifikacija, AJCC (najnovije izdanje), trenutno važeća „AJCC Cancer Staging Manual, 8th, 2017.“
Limfovaskularna invazija	<ul style="list-style-type: none"> LVI 1: prisustvo limfovaskularne invazije; LVI 0: odsustvo limfovaskularne invazije
Perineuralna invazija	<ul style="list-style-type: none"> PNI 1: prisustvo perineuralne invazije; PNI 0: odsustvo perineuralne invazije
Status hormonskih receptora	<ul style="list-style-type: none"> Na nalazu naznačiti procenat i intenzitet tumorskih jedara pozitivnih na ER i PgR („scorovi“ nisu neophodni i nikada se ne smiju koristiti kao jedini način izvještavanja ER i PgR statusa) ER/PgR status se smatra pozitivnim ako je 1% ili više ćelija pozitivnih na ER/PgR Reevaluacija ekskisionog uzorka u slučaju nejasnog nalaza ili TN nalaza na CNB
HER2 status	<ul style="list-style-type: none"> Izvještavanje HER2 statusa prema rezultatima imunohistohemijske analize (IHC) ili <i>in situ</i> hibridizacije (ISH) Izvještavati tekstualno (POZITIVNO/NEGATIVNO/GRANIČNO) i numerički (npr. 3+ a ne +++) Minimalna udaljenost do resekcione marge
Status margina	<ul style="list-style-type: none"> Procjena udaljenosti od svih preostalih resekcionalnih margini makroskopski i margina <1cm mikroskopski (orientacija uzorka naznačena od strane hirurga) R-klasifikacija: R0, R1, R2 i RX
Proliferacijski index	<ul style="list-style-type: none"> Ki67 uključiti u rutinske obavezne parametre (panel je svjestan da postoje limitacije vezane za subjektivnu interpretaciju i cut-off vrijednosti)

Konačna patohistološka dijagnoza treba biti postavljena prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije i TNM (*engl. Tumor Node Metastasis*) klasifikacije.⁹

Određivanje HER2 statusa

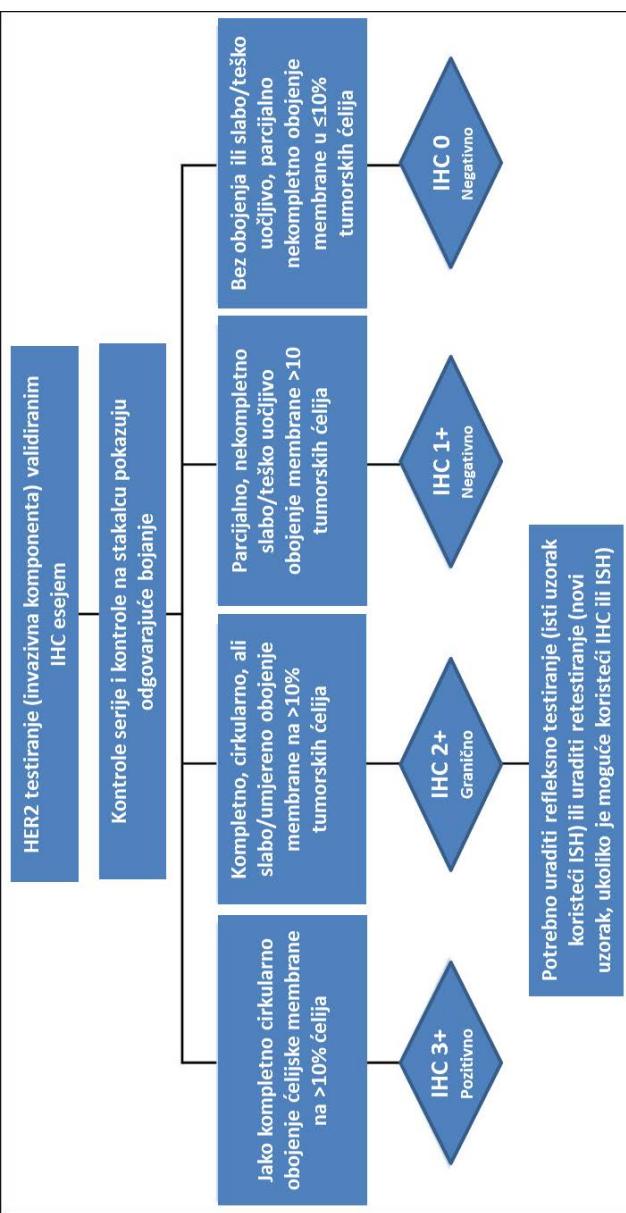
Panel jednoglasno preporučuje određivanje HER2 statusa pri inicijalnoj dijagnozi i prvoj rekurenciji svakog karcinoma dojke, ne samo radi njegove važne prognostičke vrijednosti već i radi adekvatne selekcije pacijenata za anti-HER2 terapiju. Određivanje HER2 statusa je moguće izvršiti ili mjeranjem broja kopija *HER2* gena korištenjem *in situ* hibridizacije (ISH), ili komplementarnom imunohistohemijskom (IHC) metodom koja kvantificira HER2 receptore na površini tumorskih ćelija. Testiranje se u osnovi vrši prema najnovijim smjernicama ASCO/CAP, posljednje izdanje 2018. godina.¹⁰

Kako bi se minimizirao broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, HER2 testiranje bi trebalo biti automatizovano i sprovedeno u centrima sa standardizovanim procedurama i mjerama kontrole za HER2 testiranje. Ukoliko je testiranje obavljeno van ovakvih centara, potrebno ga je ponoviti.

Centri koji nisu automatizovani i/ili nemaju adekvatne mjere kontrole (vanjska kontrola) trebaju obezbijediti adekvatne uslove u određenom vremenskom roku (12 mjeseci).

Određivanje HER2 statusa imunohistohemijskom (IHC) metodom

HER2 status određen pomoću IHC metode se izražava skorovima 3+, 2+, 1+ ili 0, odnosno:



Slika 2. Algoritam za procjenu ekspresije proteina humanog epidermalnog faktora rasta (HER2) imunohistohemijskom (IHC) analizom invazivne komponente uzorka raka dojke¹⁰

U slučaju graničnog rezultata nakon IHC, potrebno je uzorak refleksno testirati (isti uzorak drugom metodom) pomoću *in situ* hibridizacije. Neki specifični subtipovi karcinoma dojke (npr. mikropapilarni karcinom) koji imunohistohemijski pokazuju jako bazolateralno i lateralno parcijalno prebojavanje ćelijskih membrana mogu se smatrati graničnim i neophodno ih je refleksno testirati *in situ* hibridizacijom zbog eventualno postojeće amplifikacije. U nekim slučajevima imunohistohemije, kada $\leq 10\%$ tumorskih ćelija pokazuje jako, cirkularno prebojavanje membrana, ali heterogeno i neravnomjerno, diskohezivno u tumoru ti slučajevi mogu se smatrati graničnim HER2 2+ i potrebno je obezbijediti drugi uzorak za (re)testiranje zbog izražene heterogenosti tumora.

Određivanje HER2 statusa pomoću *in situ* hibridizacije (ISH)

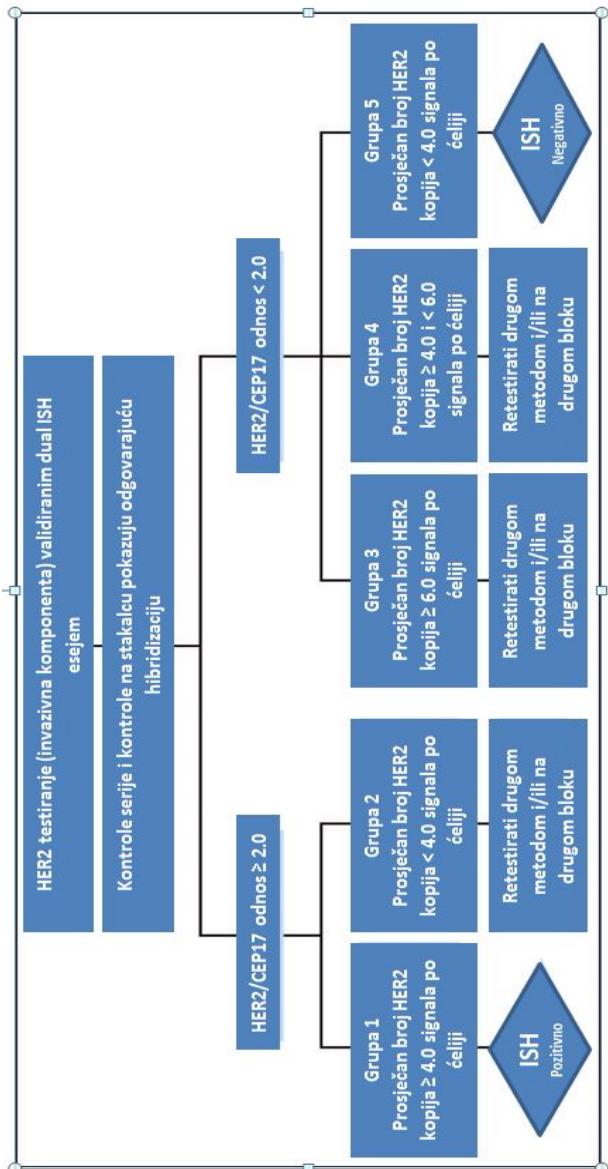
HER2 status određen pomoću ISH metode se izražava kao POZITIVAN, NEGATIVAN ili GRANIČAN, odnosno:

POZITIVAN REZULTAT: odnos HER2:CEP17 ≥ 2.0 i/ili HER2-signali ≥ 6
GRANIČNI REZULTAT:

- IHC: 2+
- ISH: ≥ 4 - <6 signala

NEGATIVAN REZULTAT: odnos HER2:CEP17 <2.0 i/ili HER2-signali $<4^{10}$

U slučaju graničnog rezultata nakon ISH, potrebno je uzorak ponovo testirati, drugom metodom i/ili na drugom bloku (IHC, ako nije prethodno testiran).



Slika 3. Algoritam za procjenu amplifikacije gena receptora humanog epidermalnog faktora rasta (HER2) upotrebom metode in situ hibridizacije (ISH) invazivne komponente uzorka raka dojke primjenom testa dvostrukog signala (HER2 gen)¹⁰

Ukoliko je rezultat graničan nakon IHC i ISH, na nalazu je potrebno napisati da su obje metode granične, te onkolog odnosno multidisciplinarni tim donosi odluku da li pacijentu ordinirati anti-HER2 terapiju.¹⁰

Smjernice ASCO/CAP iz 2013., redefinisane 2015. i 2018. godine za definisanje HER2 statusa preporučuju da se HER2 testiranje napravi na svim uzorcima CNB, a ponovi na hirurškom materijalu u sljedećim situacijama:

- a) ako se HER2 status na biopsiji iglom inicijalno nije mogao odrediti iz bilo kojeg razloga (premalena količina materijala, tehnički problemi, problemi sa preanalitičkim procedurama, u slučajevima graničnih rezultata u CNB sa obje metode (ISH i IHH), u slučajevima da hirurški resekat sadrži morfološki različit tumor visokog gradusa u odnosu na CNB);
- b) ako je test bio pozitivan, a u slučajevima tumora niskog histološkog gradusa G1 (invazivni NOS-u ili lobularni karcinom niskoga gradusa, visoko hormonski osjetljiv, invazivni tubularni, mucinozni, kribiformni i adenoidno-cistični karcinomi koji su po definiciji negativni)¹⁰

Laboratorija koja vrši HER2 testiranje treba kontinuirano da sprovodi kontrolu kvaliteta HER2 testiranja. Stopa HER2 – pozitivnosti bi trebala da bude 15% (+/- 5%).

Radiološko – patološka korelacija

Nakon provedenih dijagnostičkih procedura radiolog i patolog koreliraju nalaze kojima raspolažu i donose sud o lokalizaciji i veličini tumora, tipu tumora, histološkom gradusu i biološkim osobinama tumora. Nadalje se procjenjuje lokalni opseg oboljenja i eventualna regionalna raširenost, kao i multifokalnost/multicentričnost tumora. Navedeni podaci su temelj za pravilne odluke o onkološkom i hirurškom liječenju malignog oboljenja dojke i specijalisti radiologije i patologije ih nakon međusobne korelacije prezentiraju na sastancima MDT-a.

Terapija ranog HER2 pozitivnog karcinoma dojke

Cilj tretmana ranog HER2+ karcinoma dojke je izlječenje. Pacijenti treba da prime kompletan optimalni protokol liječenja kako bi se maksimizirale šanse da budu u potpunosti izlječeni. Izbor terapijske strategije je odluka multidisciplinarnog tima, uz uvažavanje želja samog pacijenta kojem terapijske opcije trebaju biti jasno i detaljno objašnjene. Optimalni terapijski pristup se mora bazirati na važnim prognostičkim i prediktivnim faktorima, kao što su veličina tumora, broj zahvaćenih limfnih čvorova, gradus i histološki tip tumora, HER2 i hormonski status (ER/PgR), Ki67, komorbiditeti, limfovaskularna i perineuralna invazija, te dob i opšti status pacijenta.

Prije početka liječenja HER2+ karcinoma dojke, svakom pacijentu je potrebno uraditi osnovne nalaze:

- KKS, ŠUK
- Funkcija bubrega i jetre
- ALP
- Ca
- UZV srca (LVEF)

Neoadjuvantna sistemska terapija pacijenata sa ranim i lokalno uznapredovalim HER2+ karcinomom dojke

Liječenje ranog karcinoma dojke može započeti ili hirurškim zahvatom nakon čega može uslijediti adjuvantno sistemsко liječenje, ili neoadjuvantnom (preoperativnom) sistemskom terapijom. Neoadjuvantna sistemska terapija može pomoći da se tumor prevede iz neoperabilnog u operabilni stadij, povećava šansu za sprovođenje poštедnog hirurškog zahvata i manje radikalnu disekciju aksile, smanjuje morbiditet povezan sa hirurškim zahvatima dojke, te uz ostale riziko-faktore može potpomoći u procjeni prognoze bolesti. Generalno, studije su pokazale da nema razlike u ukupnom preživljjenju ako se isti sistemski terapijski protokol (isti protokol, isti broj ciklusa) primijeni neoadjuvantno ili adjuvantno, ali kompletan patološki

odgovor (pCR) nakon primjene neoadjuvantne sistemske terapije je povezan sa poboljšanjem u preživljjenju.¹¹ HER2+ status, zajedno sa drugim faktorima poput negativnog hormonskog statusa, G3, N0, cT1/cT2 predstavlja jak prediktivni faktor za odgovor na neoadjuvantnu terapiju, te stoga anti-HER2 terapiju treba po mogućnosti započeti još u neoadjuvantnom stadiju, kako bi se povećala šansa za postizanje pCR-a.

Svi pacijenti sa HER2+ ranim i lokalno uznapredovalim karcinomom dojke koji su kandidati za adjuvantnu sistemsku terapiju su ujedno i kandidati za neoadjuvantnu sistemsku anti-HER2 terapiju³² bez obzira na veličinu tumora, a posebno u sljedećim slučajevima:

- N+ tumor
- Želja pacijentice za poštедnom operacijom, a ista nije moguća bez prvobitnog smanjenja tumora sistemskom terapijom
- Inoperabilni tumor
- Inflamatorni karcinom dojke¹¹

Neoadjuvantna anti-HER2 terapija je danas standard u liječenju HER2+ ranog i lokalno uznapredovalog karcinoma dojke. Anti-HER2 terapiju je potrebno započeti čim prije, preferabilno bez antraciklina kako se ne bi odgađala primjena ciljane anti-HER2 terapije. Anti-HER2 terapiju u neoadjuvantnom liječenju treba uvijek primijeniti u kombinaciji sa hemoterapijom, a ne samostalno ili kao kombinaciju dva anti-HER2 agensa.

Tabela 2. Preporučeni terapijski protokoli u neoadjuvantnom liječenju HER2+ karcinoma dojke

Pertuzumab + trastuzumab u kombinaciji sa hemoterapijom (preferirani protokol)

Trastuzumab u kombinaciji sa hemoterapijom

Preferirani protokol u neoadjuvantnom liječenju HER2+ karcinoma dojke je kombinacija pertuzumab + trastuzumab uz hemoterapiju (Tabela 2), a na osnovu rezultata kliničkih studija NeoSphere i TRYPHAENA, koje su pokazale da primjena dualne blokade trastuzumab + pertuzumab uz hemoterapiju u neoadjuvantnom stadiju dovodi do značajnog povećanja stope kompletног patološkog odgovora (pCR) u odnosu na primjenu jednog anti-HER2 lijeka uz hemoterapiju. U kliničkoj studiji NeoSphere dualnom HER2 blokadom kombinacijom trastuzumaba i pertuzumaba uz docetaksel, stopa kompletног patološkog odgovora tumora u dojci i u pazušnim i regionalnim limfaticima (pCR) iznosila je 45.8% u odnosu na 29.0% i 26.0% kada se docetaksel kombinuje samo sa trastuzumabom odnosno pertuzumabom.^{12,13}

U studiji TRYPHAENA ispitivan je uticaj dualne HER2 blokade trastuzumabom i pertuzumabom u kombinaciji sa različitim hemoterapijskim režimima. Kod prve grupe bolesnica dualna blokada je kombinovana sa kombinacijom docetaksel/karboplatin, druga grupa pacijentica primala je trastuzumab i pertuzumab u kombinaciji sa docetakselom nakon četiri ciklusa antraciklinskog režima dok je kod treće grupe pacijentica dualna blokada primjenjivana konkomitantno sa antraciklinskim protokolom i docetakselom. U sve tri grupe stopa pCR-a iznosila je preko 54%, uz najveću stopu pCR-a od 63.6% u grupi pacijentica tretiranih dualnom blokadom u kombinaciji sa docetakselom i carboplatinom.¹⁴ Kod pacijentica koje su imale karcinom dojke koji je bio negativan na hormonske receptore (HR-) stopa pCR-a je iznosila čak i do 83.8% zavisno od protokola koji su primile, te je za očekivati da bi ove pacijentice imale najveći benefit od primjene dualne blokade pertuzumab + trastuzumab i u kliničkoj praksi.¹⁴

Na osnovu rezultata studija NeoSphere i TRYPHAENA, učesnici panela su zaključili da je primjena dualne blokade HER2 receptora trastuzumabom i pertuzumabom uz upotrebu hemoterapije u neoadjuvantnoj terapiji optimalna terapijska opcija, naročito kod pacijentica sa visokim rizikom od povrata bolesti.

Slične preporuke o primjeni dualne blokade u neoadjuvantnom tretmanu daju i ESMO, NCCN i St. Gallen smjernice.^{8,9} S obzirom da su komparativne studije apsolutno dokazale da intravenska i subkutana formulacija lijeka trastuzumab imaju komparabilnu efikasnost i farmakokinetički profil, kao i slične sigurnosne profile¹⁷, panel smatra da svaki pacijent koji je kandidat za terapiju trastuzumabom može primiti bilo koju od dvije navedene formulacije, u skladu sa procjenom ordinirajućeg ljekara i ličnim preferencijama pacijenta.

Procjena odgovora na sistemsку neoadjuvantnu terapiju

Procjena odgovora na sistemsku neoadjuvantnu terapiju (NAT) se može vršiti tokom i nakon primjene sistemske neoadjuvantne terapije. Manuelna palpacija i radiološki modaliteti (mamografija i MRI) predstavljaju osnovne metode u monitoringu efikasnosti sistemske NAT i identifikaciji potencijalne progresije bolesti. Planiranu sistemsku NAT treba sprovesti do kraja, osim ukoliko dođe do progresije bolesti tokom liječenja. Finalna procjena efikasnosti NAT vrši se patohistološki, na hirurškom uzorku, ukoliko je tumor nakon NAT operabilan.

Radiološka procjena odgovora na sistemsku neoadjuvantnu terapiju

Radiološke metode koje se mogu koristiti u procjeni efekta sistemske NAT su:

- UZV dojke
- Mamografija
- MRI

Najprecizniji dijagnostički modalitet za monitoring neoadjuvantne terapije je MRI pregled dojki koji je potrebno uraditi pred sami početak neoadjuvantnog tretmana, u sredini i na kraju neoadjuvantne terapije. Radiolog procjenjuje veličinu rezidualnog tumora oslanjajući se na RECIST kriterije i izvještava o morfologiji i intezitetu radiološkog odgovora.

Ukoliko MRI pregled nije dostupan u centru gdje se pacijent liječi, efekat sistemske NAT može se procijeniti manuelnom palpacijom, ultrazvukom dojke/aksile i/ili bilateralnom mamografijom. Jednog pacijenta je potrebno pratiti istom radiološkom metodom. Nije preporučeno koristiti PET-CT u procjeni efekta NAT.

Patohistološka procjena odgovora na sistemsku neoadjuvantnu terapiju

Patohistološka evaluacija tkiva dojke i rezidualne bolesti nakon sistemske NAT je ključna komponenta evaluacije efekta sistema NAT, i potrebno ju je učiniti u bliskoj korelaciji i komparaciji sa kliničkim i radiološkim nalazima. Kliničke ustanove bi trebale imati jasno definisane procedure o označavanju i orientaciji svih segmentektomijskih/mastektomijskih hirurških uzoraka koji se šalju na PH analizu. Patohistološki nalaz nakon NAT treba da sadrži sljedeće:

- Prefiks yp uz TNM klasifikaciju
- Identifikaciju tumorskog ležišta makroskopski i mikroskopski u komparaciji sa radiološkim nalazima
- Izvještaj o ypTN nakon NAT – određivanje veličine najvećeg makroskopski i mikroskopski mjenog fokusa tumora
- Izvještavanje veličine tumora kao ukupne površine tumorskog ležišta involvirane infiltratima rezidualnog vitalnog invazivnog karcinoma
 - S obzirom da rezidualna bolest ima prognostičku vrijednost, određivanje Residual Cancer Burden (RCB) skora je od značaja kod karakterizacije efekta terapija kod pacijenata kod kojih nije postignut pCR. MD Anderson RCB skor se računa na osnovu frakcije tumorskog ležišta involviranoj invazivnim karcinomom bez *in situ* komponente, dimenzija tumorskog ležišta involviranoj rezidualnim karcinomom, broja rezidualno-positivnih limfnih čvorova, i najvećeg dijametra najveće rezidualne nodalne metastaze. RCB skor se izražava na ljestvici od 0 do 3, gdje 0 predstavlja pCR, a skorovi 1-3 predstavljaju progresivno veću rezidualnu bolest. RCB skor ima dokazanu vrijednost nezavisno od yAJCC stadija nakon NAT.

- Jasno naveden terapijski efekat:
 - izostanak terapijskog efekta ili minimalan odgovor,
 - parcijalna regresija tumora ili
 - kompletne regresije-pCR ukoliko imamo odsustvo invazivnog karcinoma te angioinvazije i metastaza u limfnim čvorovima Nakon završetka NAT nije potrebno ponavljati IHC analizu ER/PgR i HER2 receptora.

U slučaju kada nakon sprovedene sistemske NAT uz anti-HER2 terapiju nije postignut zadovoljavajući odgovor te je karcinom i dalje inoperabilan, preporučuje se liječenje nastaviti neoadjuvantnom radioterapijom uz trastuzumab.

Hirurški tretman ranog HER2+ karcinoma dojke

Hirurški zahvat je jedan od ključnih i neizostavnih koraka u tretmanu ranog HER2+ karcinoma dojke, te primarnu (neoadjuvantnu) sistemsku terapiju uvijek treba da prati hirurški zahvat. Hirurško liječenje radi postizanja adekvatne resekcije s urednim reseksijskim rubovima uključuje:

- poštredne zahvate s očuvanjem tkiva dojke i
- radikalne zahvate bez očuvanja tkiva dojke (mastektomija s primarnom rekonstrukcijom ili bez nje).

Ukoliko je planiran poštredni hirurški zahvat, ključno je markerom markirati primarni tumor kako bi se omogućio adekvatan hirurški pristup.

Izbor hirurškog zahvata nakon sistemske neoadjuvantne terapije (NAT)

Hirurški zahvat na dojci

Generalno, stopa preživljjenja nakon poštednog hirurškog zahvata praćenog radioterapijom je ekvivalentna stopi preživljjenja nakon (modifikovane) radikalne mastektomije. Poštedni hirurški zahvat treba biti prvi izbor nakon sistemske NAT, ali samo ukoliko je moguće obezbijediti mikroskopski čiste margine. Optimalan period za operativni zahvat nakon završetka NAT kod HER2+ karcinoma dojke je do 3 sedmice.

Mastektomija nakon NAT je indicirana u slučajevima:

- Pozitivnih tumorskih margina nakon ponovljene ekscizije,
- Kada nije moguće sprovesti radioterapiju,
- Inflamatornog karcinoma dojke,
- Izričite želje pacijenta,
- Velikog tumora u odnosu na veličinu dojke,
- Multicentričnih tumora,
- Ukoliko nije moguće identifikovati primarno tumorsko sijelo nakon CR zbog nedostatka plasirane klipse.⁹

Važno je obilježiti resecirano tkivo dojke, kao i eventualno naknadno resecirano tkivo radi orientacije patologa o resepcionim rubovima. Obavezna je procjena stepena proširenosti bolesti u aksilarne limfne čvorove.⁸

Hirurški zahvati u aksili

Kod klinički pozitivnih povećanih pazušnih limfnih čvorova ili suspektnog limfnog čvora vizualiziranog UZ-om potrebno je obaviti citološku punkciju ili biopsiju čvora.

Kod klinički negativne aksile karcinoma dojke stadija I, IIA, IIB i IIIA preporučuje se uraditi sentinel (*engl. čuvar*) biopsiju limfnog čvora (*engl. Sentinel Lymph Node Biopsy*), koja danas predstavlja zlatni standard u stadiranju aksile u ranom karcinomu dojke sa klinički negativnim limfnim čvorovima.⁹ Randomizirane kliničke studije su pokazale da ovaj pristup, u poređenju sa standardnom disekcijom aksile, dovodi do smanjenja morbiditeta ruke i ramena (bol, limfedem, gubitak osjećaja dodira).

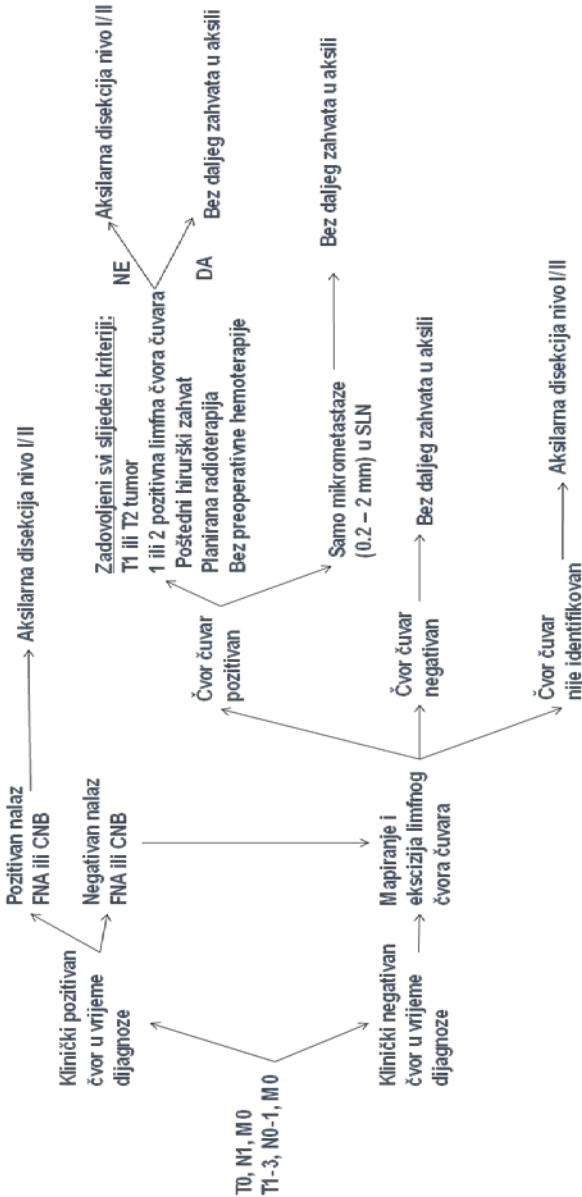
Sentinel biopsiju limfnog čvora je preferabilno uraditi *nakon* primjene sistemске neoadjuvantne terapije.

Trenutni zlatni standard u sprovođenju SLNB je upotreba dvojnog markiranja – radioizotopa Tc-99m i plave boje. U slučaju patohistološke verifikacije makrometastaza u jednom ili dva sentinel limfna čvora, a u slučaju poštедnog operativnog zahvata i kod planirane postoperativne radioterapije, te u slučaju kada je sentinel limfni čuvar negativan, nije neophodna disekcija aksile.¹⁶ U slučaju verifikacije metastaza u sentinel limfnom čvoru kod pacijenata kojima je planirana mastektomija, treba napraviti disekciju aksile.

Disekciju aksile, i to I i II sprata limfnih čvorova prema Bergu (minimalno 10 limfnih čvorova) treba obaviti u slučaju:

- potvrde pozitivnih limfnih čvorova pazuha pomoću FNA, CNB ili SLNB;
- nakon neuspjelog pokušaja identifikacije limfnog čvora čuvara te
- nakon provedene neoadjuvantne hemoterapije disekcija nije obavezna, kod negativne aksile može se sprovesti procedura sentinel biopsije nakon NAT, ali je poželjno da se identifikuju 3-4 sentinel limfna čvora.

Ukoliko se intraoperativno verifikuje infiltracija limfnih čvorova u trećem spratu aksile, indikovana je po mogućnosti disekcija i trećeg sprata aksile.



Slika 4. Algoritam hirurškog stadiranja i disekcije aksile

Adjuvantna terapija HER2+ karcinoma dojke

Uloga adjuvantne (postoperativne) terapije je eliminacija mikrometastaza koje perzistiraju nakon hirurškog zahvata te prevencija povrata bolesti. Terapija u ranom stadiju HER2+ karcinoma dojke ima za cilj izlječenje. Ako je terapija neuspješna, može doći do pojave udaljenih metastaza i karcinom dojke time postaje neizlječiv.

S obzirom na agresivnu prirodu HER2+ karcinoma dojke, sa anti-HER terapijom (trastuzumab / trastuzumab + pertuzumab) treba započeti što je prije moguće nakon hirurškog zahvata odnosno unutar 3-6 sedmica nakon operacije. Primjenu anti-HER terapije bi trebalo započeti konkomitantno sa početkom primjene terapije taksanima. Kliničke studije su pokazale da je optimalno trajanje adjuvantne anti-HER2 terapije 1 godina (odnosno do ukupnog trajanja liječenja ciljanom anti-HER2 terapijom od jedne godine, ukoliko pacijent primi anti-HER2 terapiju u neoadjuvantnom stadiju).

Preporučeni protokoli sistemske adjuvantne anti-HER2 terapije

Ako je pacijentica u neoadjuvantnom stadiju primila 4-8 ciklusa antraciklina i taksana, čak i u odsustvu pCR, u adjuvantnom liječenju nije potrebna dalja primjena hemoterapije, te se nastavlja samo sa primjenom anti-HER2 terapije do ukupno 1 godine. Preferirani protokoli anti-HER2 terapije u adjuvantnom stadiju su predstavljeni u Tabeli 3:

Tabela 3. Preferirani protokoli u adjuvantnom liječenju HER2+ karcinoma dojke

AC/EC → taksani + trastuzumab ± pertuzumab

TCH ± pertuzumab

Adjuvantna primjena trastuzumaba je obavezna kod svih pacijenata sa ranim HER2+ tumorom dojke većim od 1 cm. Kod tumora veličine 0.6 cm – 1 cm bez zahvaćenih limfnih čvorova, kao i kod HER2+ tumora manjih od 0.6 cm sa mikrometastazama u aksilarnim limfnim čvorovima, trebalo bi takođe primijeniti trastuzumab adjuvantno.

Iako je uvođenje trastuzumaba u trajanju od jedne godine u kombinaciji sa hemoterapijom u (neo)adjuvantni tretman ranog HER2-pozitivnog karcinoma dojke učinjen ogroman napredak, ipak će 1 od 4 pacijenta doživjeti povrat bolesti unutar 10-11 godina od dijagnoze³³, a više od 50% njih koji u prvoj liniji liječenja HER2+ metastatskog karcinoma dojke prime kombinaciju pertuzumab-trastuzumab uz taksan umrijet će unutar 5 godina. Posebno veliki rizik od povrata bolesti imaju pacijenti sa zahvaćenim limfnim čvorovima, kao i pacijenti sa hormonski-negativnim karcinomom dojke.

Imajući u vidu gore navedeno kao i rezultate kliničke studije APHINITY, kod pacijenata sa HER2+ karcinomom dojke sa visokim rizikom od povrata bolesti (posebno N+ i/ili HR- bolest), u adjuvantni protokol bi obavezno, pored trastuzumaba, trebalo inkorporirati i pertuzumab. APHINITY studija, sprovedena na 4804 pacijenta, pokazala je da dodavanje pertuzumaba kombinaciji trastuzumaba i hemoterapije dovodi do redukcije rizika od povrata invazivnog karcinoma dojke od 23% kod pacijenata sa N+ bolešću i 24% sa HR- bolešću. U adjuvantnom liječenju, pertuzumab treba administrirati u kombinaciji sa trastuzumabom u trajanju od godinu dana (do ukupno 18 ciklusa, rekurencije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti), kao dio sveobuhvatnog liječenja ranog karcinoma dojke, bez obzira na vrijeme hirurškog zahvata.

Pacijenti sa rezidualnim tumorom nakon neoadjuvantne anti-HER2 terapije

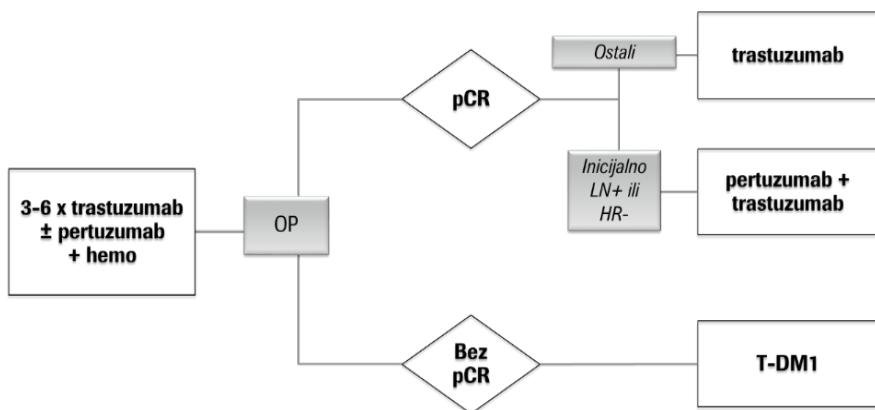
Posebnu grupu pacijenata predstavljaju pacijenti kod kojih nakon sistemske NAT nije postignut kompletan patološki odgovor (pCR), odnosno kod kojih u dojci i/ili aksili i dalje postoji rezidualna bolest. Rezultati CTNeoBC meta-analize su pokazali da je pCR povezan sa poboljšanjem dugoročnog kliničkog benefita, te da pacijenti sa rezidualnim tumorom nakon NAT imaju viši rizik od povrata bolesti.²⁰ Kod ovakvih pacijenata sa rezidualnim karcinomom nakon primjene sistemske NAT potrebno je eskalirati terapiju i primijeniti 14 ciklusa trastuzumab emtanzina (T-DM1).

Preporuka za ovaj pristup zasnovana je na rezultatima kliničke studije KATHERINE koja je pokazala da je adjuvantna terapija sa T-DM1 rezultirala 50% nižim rizikom od recidiva invazivnog karcinoma dojke ili smrti od nastavka primjene trastuzumaba adjuvantno kod pacijentica s HER2+ ranim karcinomom i rezidualom invazivnom bolešću nakon završetka neoadjuvantne hemoterapije i anti-HER2 terapije.²¹

Procijenjeni postotak pacijenata bez invazivne bolesti u 3 godine je 88.3% u grupi pacijentica koje su primile T-DM1 u poređenju s 77.0% u grupi koja je primala samo trastuzumab.²¹ Jasna i dosljedna korist liječenja uočena je u svim ključnim klinički relevantnim podgrupama uključujući veličinu rezidualnog tumora, status hormonskih receptora (HR), status limfnih čvorova i prethodnu upotrebu dualne blokade HER2 (pertuzumab-trastuzumab).²¹

Ukoliko dođe do prekida terapije sa T-DM1 radi toksičnosti, pacijentima je indicirano nastaviti primjenu trastuzumaba (sa ili bez pertuzumaba) do ukupnog trajanja liječenja od jedne godine.⁹ Anti-HER2 terapija se može primijeniti konkomitantno sa radioterapijom i endokrinom terapijom, ukoliko su iste indicirane.

Optimalni terapijski protokoli u adjuvantnom liječenju HER2+ karcinoma dojke u odnosu na terapijski odgovor na sistemsku neoadjuvantnu terapiju predstavljeni su na Slici 5 ispod:



Slika 5. Algoritam adjuvantne anti-HER2 terapije nakon neoadjuvantnog liječenja uzimajući u obzir postizanje kompletног patoloшког odgovora kao tačke odluke o daljnoj terapiji²¹

Monitoring srчane funkcije tokom primjene anti-HER2 terapije

Kod primjene lijekova koji blokiraju aktivnost HER2 receptora, vrlo dobro opisana nuspojava je kardiotoksičnost, koja se može manifestovati ili kao asimptomatsko smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore (LVEF) ili kao simptomatsko zatajenje srчane funkcije. Iz ovog razloga preporučuje se evaluacija srчane funkcije odnosno mjerenje ejekcione frakcije lijeve srчane komore (LVEF) prije početka primjene anti-HER2 terapije te svaka 3 mjeseca tokom primjene anti-HER2 terapije.

Liječenje trastuzumabom može započeti ukoliko je inicijalna vrijednost LVEF >50%. Ako LVEF tokom liječenja trastuzumabom padne za 10 ili više jedinica ispod početne vrijednosti i na manje od 50% terapiju treba privremeno obustaviti. Procjenu LVEF-a potrebno je ponoviti unutar 3 sedmice te ukoliko se vrijednost LVEF popravi na iznad 50% ili na vrijednost manju 10 jedinica u odnosu na početnu vrijednost, terapija trastuzumabom se može nastaviti. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, te ukoliko se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca (CHF) potrebno je razmotriti mogućnost prekida terapije trastuzumabom. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled uz praćenje.

Treba napomenuti da je kardiotoksičnost povezana sa primjenom anti-HER2 terapije reverzibilne prirode, te da standardna terapija ACE inhibitorima u velikoj većini slučajeva dovodi do poboljšanja srčane funkcije i oporavka LVEF, nakon čega većina pacijenata može nastaviti planiranu anti-HER2 terapiju

Kriteriji uključenja te algoritam prekida dualne terapije trastuzumab-pertuzumab su prikazani u Tabeli 4 ispod:

Tabela 4. Kriteriji uključenja/prekida dualne terapije trastuzumab-pertuzumab

LVEF prije početka terapije	Liječenje lijekovima pertuzumab i trastuzumab mora se prekinuti na najmanje 3 sedmice u slučaju pada LVEF	Liječenje lijekovima pertuzumab i trastuzumab može se nastaviti ako se LVEF oporavi
Rani karcinom dojke ≥55% (odn ≥50% nakon završetka primjene antraciklina ako se koriste)	<50% i za ≥ 10 jedinica u odnosu na vrijednost prije liječenja	≥ 50% IL I <10 jedinica u odnosu na početnu vrijednost
Metastatski karcinom dojke ≥50%	<40% IL I 40-45% i za ≥10 jedinica u odnosu na početnu vrijednost	>45% IL I 40-45% i <10 jedinica u odnosu na početnu vrijednost

Adjuvantna radioterapija karcinoma dojke

Cilj adjuvantne (postoperativne) radioterapije HER2+ karcinoma dojke je poboljšanje lokalne kontrole bolesti i smanjenje stope recidiva. Ukoliko se radioterapija sprovodi nakon sistemskе neoadjuvantne terapije (NAT), odluka o radioterapijskom liječenju treba biti zasnovana na pred-tretmanskom kliničkom stadiju, a uzimaju se u obzir i parametri navedeni u patohistološkom izvještaju i karakteristike tumora (Tabela 5):

- prisustvo rezidualnog tumora nakon provedene NAT,
- broj zahvaćenih limfnih čvorova,
- odnos metastaze u limfnom čvoru prema kapsuli čvora,
- infiltracija perinodalnog tkiva i
- prisustvo bilo kojeg od faktora povećanog rizika za lokalni relaps.

Faktori povećanog rizika od relapsa i diseminacije bolesti uključuju:

- centralnu lokalizaciju tumora,
- visok histološki gradus (G3),
- negativni ER,
- (fokalno) pozitivne resekcione margine (za veću pozitivnost resepcionih margini treba preporučiti reoperaciju),
- prisustvo limfovaskularne i/ili perineurale invazije i
- mlađu životnu dob (< 50 godina).

Tabela 5. Primjena radioterapije u odnosu na status prije i nakon sistemskе NAT

Prije NAT	Poslije NAT	Poštedni zahvat + RT	Mastektomija + RT torakalnog zida	RT regionalnih limfnih čvorova
Lokalno uznapredovali	pCR / bez pCR	DA	DA	DA
cT1/2 cN1+	ypT1+ ili ypN1+ (bez pCR)	DA	DA	DA
cT1/2 cN1+	ypT0/is ypN0	DA	Ako je povećan rizik od relapsa*	
cT1/2 cN0	ypT0/is ypN0	DA	Ako je povećan rizik od relapsa*	

Radioterapija cijele dojke je preporučena u svim slučajevima gdje je urađen poštredni operativni zahvat. Izostavljanje radioterapije dojke nakon poštne operacije HER2+ karcinoma dojke se ne preporučuje ni u kom slučaju, čak i kada su zadovoljeni ostali uslovi izostavljanja iradijacije (očekivano preživljenje <10 god, pT1, pN0, R0, HR+).

Tabela 6. Primjena radioterapije nakon sistemске NAT i hirurškog zahvata

			Preporuka
Frakcije	~50 Gy u 25-28 frakcija tokom 5-6 sedmica, 5 dana u sedmici ~40 Gy u 15-16 frakcija tokom 3 sedmice, 5 dana u sedmici		DA DA
Boost RT	Premenopauzalne pacijentice Postmenopauzalne pacijentice, visok rizik relapsa		DA DA
Radioterapija torakalnog zida nakon mastektomije	>3 zahvaćena limfna čvora 1-3 zahvaćena limfna čvora T3/T4 RO resekcija nemoguća Mladi pacijenti sa visokim rizikom		DA DA, ako visok rizik od recidiva DA DA DA
Radioterapija aksile	Rezidualni tumor nakon disekcije aksile >3 zahvaćena limfna čvora 1-3 zahvaćena limfna čvora		DA DA DA, ako visok rizik od recidiva
Izostavljanje RT nakon poštene operacije dojke	HER2+ (čak i ako je očekivano preživljenje <10 god, pT1, pN0, R0, HR+)		NE
RT uz trastuzumab	Konkomitantna RT uz primjenu trastuzumaba		DA

Volumen zračenja uključuje ostatak dojke, preporučena doza je TD 45–50.4 Gy u 25-28 frakcija, odnosno 40–42.5 Gy u 15-16 frakcija (hipofrakcionirano zračenje). Zračenje se sprovodi u dnevnim dozama od 1.8-2 Gy 5 dana u sedmici tokom 5-6 sedmica, odnosno 2.5-2.67 Gy 5 dana u sedmici tokom 3 sedmice u hipofrakcioniranom protokolu. U slučajevima nakon poštedne operacije kada postoji visok rizik od recidiva bolesti (bez obzira na postmenopauzalni status) preporučuje se dodavanje doze na ležište tumora (tzv. *boost*) od 10–16 Gy u 4-8 frakcija.¹⁵

Radioterapija limfnih čvorova je preporučena u slučaju zahvaćenosti 4 i više limfnih čvorova. Za 1 -3 pozitivna limfna čvora postoji i dalje dilema, ali se radioterapija može razmotriti i u ovom slučaju. U tim slučajevima treba posebno razmotriti sve ranije spomenute parametre, te obavezno uzeti u obzir prisustvo ekstranodalne ekstenzije bolesti. Postoje i slučajevi visokog rizika sa N0 statusom kod kojih treba razmotriti iradijaciju regija limfne drenaže (moguća samo aksilarna, bez supraklavikularne lože). U slučaju prisustva mikrometastaza u SLNB, preporučuje se iradijacija aksile bez disekcije. Za mikrometastaze nije preporuka da se provodi i disekcija i iradijacija aksilarne regije.

Radioterapija torakalnog zida nakon mastektomije preporučena je u slučaju lokalno/lokoregionalno uznapredovale bolesti (T3/T4 primarni tumor, sa zahvaćena >3 limfna čvora odnosno 1-3 limfna čvora u prisustvu ostalih faktora rizika), ukoliko je nemoguće izvesti R0 resekciju, te ukoliko je pacijentica mlađe životne dobi.

Za okultni tumor dojke, čija se dijagnoza postavi na osnovu prisustva metastaza u limfnom čvoru aksile, preporučena je iradijacija cijele dojke i aksile, ukoliko nije urađena mastektomija (tada samo iradijacija regije limfne drenaže, prema indikacijama).

Radioterapija se sigurno provodi uz trastuzumab (i hormonalnu terapiju) konkomitantno i smatra se da imaju sinergistički efekat. Sofisticirane tehnike zračenja, poput respiratorno sinhronizirane radioterapije, omogućavaju značajnu poštedu srca kod lijevostrane lokalizacije tumora. To je izuzetno važno za pacijentice koje primaju kardiotoksičnu terapiju poput trastuzumaba ili antraciklina.¹⁵

Praćenje pacijenata nakon adjuvantnog liječenja ranog HER2+ karcinoma dojke

Nakon adjuvantnog liječenja potrebno je vršiti praćenje pacijentica s glavnom svrhom detekcije lokalnog recidiva, kontralateralnog tumora i nuspojava liječenja (Tabela 7).

Proaktivnu potragu za udaljenim metastazama uz pomoć radioloških metoda (scintigrafija kostiju, UZ jetre, rentgen, CT i PET sken) ne treba sprovoditi uzimajući u obzir ozračivanje pacijenata kao i nedokazan klinički benefit ranog pronalaska asimptomatskih metastaza u smislu ukupnog preživljjenja. Takođe, upotreba tumorskih markera u praćenju i detekciji rekurencije HER2+ karcinoma dojke nema dokazanu vrijednost, te se u tu svrhu ne trebaju koristiti.

Pored ovoga, potrebno je motivisati pacijentice za kontinuiranu adjuvantnu endokrinu terapiju (ukoliko je ista indicirana), pružiti psihološku podršku za povratak normalnom životu nakon karcinoma dojke, te savjetovati i podržavati u vođenju zdravog stila života, uključujući modifikaciju u ishrani i fizičku aktivnost⁹.

Tabela 7. Algoritam praćenja pacijenata nakon završene adjuvantne terapije

Klinički follow-up	Follow-Up*	Screening/ Follow up
Godine nakon primarne terapije		
Istorijski pregled, svjetovanje	1 2 3 4 5 Svaka 3 mjeseca	>5 Svakih 6 mjeseci Svakih 12 mjeseci
Samopregled dojki		mjesечно
Dodatni imaging i biohemijski nalazi	Indicirano samo u slučaju pojave simptoma, kliničkog nalaza ili sumnje na rekurenciju oboljenja	
Mamografija i dodatačna sonografija	Poštredna operacija	Obje dojke: svakih 12 mjeseci (počevši 1 god nakon inicijalne mamografije ili 6 mjeseci nakon završetka RT)
	Mastektomija	Kontralateralna dojka: svakih 12 mjeseci

Loko-regionalna rekurencija bolesti

U slučaju pojave loko-regionalne bolesti nakon adjuvantne terapije, potrebno je napraviti sljedeće nalaze (kao i pri inicijalnoj obradi primarnog tumora) prije odluke o daljem tretmanu:

- biopsiju,
- status hormonskih receptora
- status HER2 receptora
- kompletan re-staging

Nakon obavljenih dijagnostičkih pretraga, dalji tretman uključuje hirurški i radioterapijski tretman te sistemska terapiju, u skladu sa inicijalnim tretmanom, prema odluci multidisciplinarnog tima i Tabeli 8 ispod.^{9, 10}

Tabela 8. Terapijske opcije u slučaju loko-regionalne rekurencije HER2+ karcinoma dojke

Inicijalni tretman	Rekurentni događaj	Hirurška terapija	Radioterapija	Sistemska terapija
Mastektomija	Aksilarna rekurencija	Kurativno: R0 resekcija M1: palijativni hirurški zahvat	Eventualno RT ovisno o parametrima ranije primijenjene RT	Nakon R0 i R1 resekcije: razmotriti hemo + anti-HER2
	Rekurenca na torakalnom zidu	Kurativno: R0 resekcija M1: palijativni hirurški zahvat	Eventualno RT ovisno o parametrima ranije primijenjene RT	
Poštredni zahvat + RT	Ipsilateralna rekurencija	Mastektomija (cilj: R0 resekcija) M1: palijativni hirurški zahvat	Eventualno RT ovisno o parametrima ranije primijenjene RT	

Tretman metastatskog HER2-pozitivnog karcinoma dojke

Ciljevi liječenja metastatskog HER2+ karcinoma dojke jesu produženje vremena do progresije bolesti i ukupnog preživljjenja, te održavanje kvaliteta života, kontrola simptoma i sprječavanje teških komplikacija.^{9,10} Sistemska terapija metastatskog HER2+ karcinoma dojke (anti-HER2 terapija uz hemoterapiju) treba biti terapija izbora u odnosu na lokalnu hiruršku i radioterapiju, koja imaju dokazan benefit u palijaciji simptoma kod diseminirane bolesti. Poseban entitet čini oligometastatska bolest u kojoj lokalni tretman metastaza ima veći značaj i može odgoditi početak sistemske terapije.

Lokalna terapija metastatskog HER2+ karcinoma dojke

Hirurški zahvati

Odluka o lokalnoj hirurškoj terapiji metastatskog HER2+ karcinoma dojke treba da bude konzilijskog, i u skladu sa željama pacijenta.

Hirurško odstranjivanje dojke kod HER2+ metastatskog karcinoma dojke ne dovodi do poboljšanja u preživljjenju (izuzev kod pacijenata samo sa koštanim metastazama).

Hirurgija dojke u metastatskoj HER2+ bolesti se generalno ne preporučuje, dok se „palijativna” mastektomija može uraditi kod probranih pacijenata (mlađa životna dob, nemogućnost podnošenja sistemskih terapija), u cilju poboljšanja kvaliteta života te u skladu sa željama pacijenta. Također, indicirana je kod pacijenata sa oligometastatskom bolešću, koji su imali dobar odgovor na sistemsku terapiju.^{9,10}

Kod prisustva solitarne ili malog broja CNS metastaza, može se razmotriti metastazektomija (sa ili bez iradijacije cijelog mozga) ukoliko je moguće postići R0 resekciju.

Resekcija metastaza u jetri se generalno ne preporučuje s obzirom da studije nisu dokazale benefit lokalnog tretmana u odnosu na sistemsku hemoterapiju^{9,10,22,23}, uz razmatranje kod HER2+ pacijentica mlađih od 50 godina sa solitarnom metastazom <5cm.

Radioterapija

Lokalna radioterapija metastatskog HER2+ karcinoma dojke može se primijeniti nakon hirurškog zahvata kod *de novo* metastatske bolesti ili kao jedina lokalna terapija, bez prethodnog hirurškog zahvata. Uloga radioterapije u polimetastatskom stadiju HER2+ karcinoma dojke je palijacija boli i prevencija komplikacija (npr. patoloških frakturnih usljed metastaza na kostima). U izdvojenim slučajevima pacijenata sa HER2+ oligometastatskim karcinomom dojke, uloga stereotaksijske radioterapije može potencijalno biti kurativna.

U zavisnosti od lokalizacije i proširenosti sekundarnih promjena u CNS-u, moguće su opcije iradijacije prikazane u Tabeli 7 ispod:

Tabela 9. Moguće opcije iradijacije u zavisnosti od lokalizacije i proširenosti sekundarnih promjena u CNS-u

Solitarna metastaza	Oligometastatska bolest	Multiple metastaze
<ul style="list-style-type: none">• Stereotaksijska radiohirurgija (SRS) kod mete $\leq 4\text{cm}$• Frakcionirana stereotaksijska radioterapija (FSRT)• WBRT nakon resekcije• WBRT + Boost (SRS, FSRT)	<ul style="list-style-type: none">• Stereotaksijska radiohirurgija (SRS) kod mete $\leq 4\text{cm}$• Frakcionirana stereotaksijska radioterapija (FSRT)• WBRT nakon resekcije• Samo WBRT	<ul style="list-style-type: none">• WBRT (uz suportivnu terapiju steroidima)

*WBRT (engl. *Whole Brain Radiation Therapy*) - radioterapija cijelog mozga

Stereotaksijska radioterapija u oligometastatskoj bolesti provodi se i van CNS (tada se naziva SBRT, engl. *Stereotactic Body Radiotherapy*), najčešće u plućima, jetri, kostima, te limfnim čvorovima. Za svaku regiju postoje preporuke o dozi i načinu frakcioniranja.

Sistemska terapija metastatskog HER2+ karcinoma dojke

Sistemska anti-HER2 terapija uz hemoterapiju predstavlja terapiju izbora metastatskog HER2+ karcinoma dojke. Prije uključenja sistemske terapije, uočene metastatske promjene bi trebale biti (re)bioptirane kako bi se potvrdila dijagnoza, kao i status hormonskih i HER2 receptora. Anti-HER2 terapiju treba uključiti odmah, u prvoj liniji liječenja HER2+ metastatskog karcinoma dojke. U slučaju progresije bolesti tokom anti-HER2 terapije, pacijentu je potrebno nastaviti anti-HER2 terapiju, optimalno uz zamjenu anti-HER2 agensa. Liječenje anti-HER2 terapijom u metastatskom stadiju treba sprovoditi do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti.

Prva linija terapije metastatskog HER2+ karcinoma dojke

Zlatni standard u prvoj liniji liječenja metastatskog HER2+ karcinoma dojke predstavlja kombinacija dualne blokade (trastuzumab – pertuzumab) uz hemoterapiju (Tabela 10). Ovu preporuku podržavaju sve svjetske smjernice (ESMO, AGO, NCCN, ST.Gallen) kao i stručni panel, a zasnovana je na rezultatima kliničke studije CLEOPATRA. Ova studija, u koju je bilo uključeno 808 pacijentica u prvoj liniji liječenja metastatskog HER2+ karcinoma dojke, pokazala je da je dodatak pertuzumaba doveo do statistički značajnog produženja vremena bez progresije bolesti (PFS) u odnosu na sam trastuzumab uz hemoterapiju (sa 12.4 na 18.5 mjeseci), te do produženja ukupnog preživljjenja (OS) sa 40.8 na 56.5 mjeseci. Rizik od smrti smanjen je za 32% dodatkom pertuzumaba kombinaciji trastuzumaba i hemoterapije.^{24,25}

Tabela 10. Preferirani protokoli u prvoj liniji terapije metastatskog HER2+ karcinoma dojke

Preferirani protokoli	Ostali protokoli
<ul style="list-style-type: none">Pertuzumab + trastuzumab + docetakselPertuzumab + trastuzumab + paklitaksel (sedmični)	<ul style="list-style-type: none">T-DM1 (relaps tokom ili unutar 6 mj od adjuvantnog liječenja trastuzumabom i taksanom)Trastuzumab + paklitakselTrastuzumab + docetakselTrastuzumab + drugi agensiTrastuzumab monoterapija

Sam trastuzumab u kombinaciji sa raznim hemoterapijskim agensima ili kao monoterapija takođe predstavlja validnu opciju u prvoj liniji liječenja metastatskog HER2+ karcinoma dojke. Posebnu grupu pacijenata predstavljaju pacijenti koji su doživjeli relaps bolesti tokom ili unutar 6 mjeseci od adjuvantnog anti-HER2 liječenja, kod kojih terapiju izbora predstavlja T-DM1.

Druga linija terapije metastatskog HER2+ karcinoma dojke

Terapiju izbora u drugoj liniji liječenja metastatskog HER2+ karcinoma dojke predstavlja trastuzumab emtanzin (T-DM1), a na osnovu rezultata EMILIA studije. U studiji EMILIA, pacijenti koji su primali lijek trastuzumab emtanzin (T-DM1) živjeli su u prosjeku 5.8 mjeseci duže (ukupno preživljavanje) u poređenju sa pacijentima koji su primili lapatinib i kapecitabin (medijana ukupnog preživljavanja: 30.9 mjeseci naspram 25.1 mjeseci). Pacijenti koji su primili lijek T-DM1 imali su za 32% smanjen rizik od smrti u poređenju sa pacijentima koji su primili kombinaciju lapatiniba i kapecitabina (HR=0.68; p=0.0006), te su živjeli znatno duže bez pogoršanja bolesti (PFS) u poređenju sa onima koji su primili lapatinib i Xelodu (PFS 9.6 mjeseci naspram 6.4 mjeseci).²⁶

Nakon što nisu zabilježeni dodatni sigurnosni signali i svi neželjeni efekti su bili u skladu sa već zabilježenim podacima iz prijašnjih studija i s obzirom na povoljan sigurnosni profil koji odgovara potrebama već pretretiranih pacijenata, upotreba trastuzumab emtanzina u 2. liniji metastatskog HER2 pozitivnog karcinoma dojke predstavlja apsolutnu preporuku, kako vodećih smjernica za liječenje karcinoma dojke (ESMO, ASCO, AGO, NCCN, St.Gallen) tako i panelista, učesnika konsenzusnog sastanka.^{8,9,27,28, 29}

Tabela 11. Preferirani protokoli u drugoj liniji liječenja metastatskog HER2+ karcinoma dojke

Preferirani protokoli	Ostali protokoli
• T-DM1	<ul style="list-style-type: none">Trastuzumab nakon progresije uz izmjenu hemoterapijePertuzumab + trastuzumab + taksan (ukoliko nije ranije ordinirano)Lapatinib + kapecitabinTrastuzumab + lapatinib (kod HR- bolesti)

Reference

1. Ferlay J, et al. [Online]. Dostupno na: <http://globocan.iarc.fr> [Pristup: 16. Septembar 2019]
2. Institut za javno zdravstvo Republike Srpske [Online]. Dostupno na: <https://www.phi.rs.ba>
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Peto R, Davies C, Godwin J 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 Feb 4;379(9814):432-44.
4. Loprinzi CL, Thomé SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):972-9.
5. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Jun;12(6):335-43.
6. Wilson ARM. et al. The requirements of a specialist Breast Centre. European Journal of Cancer. 2013 Aug 13; 49, 3579–3587
7. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
8. Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 2019 Jun 4; 30: 1194–1220
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2019.v.3. [http://https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). [Pristup: 16. Septembar 2019]
10. Wolff et al. ASCO/CAP HER2 Testing in Breast Cancer Update. Arch Pathol Lab Med—Vol 142, November 2018; 1370-1374

11. Untch M. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3351-7
12. 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, open-label, phase 2 trial *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32.
13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (Neo-Sphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800.
14. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278-2284.
15. Gnant M, Thomassen C, Harbeck N St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion Breast Care (Basel). 2015 Apr;10(2):124-30.
16. Giuliano AE. et al. A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. (ACOSOG Z0011). *J Clin Oncol.* 2010 28:18
17. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):e190339. doi:<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0339>

18. Von Minckwitz et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer (APHINITY). *N Engl J Med* 2017; 377:122-131
19. Beslija S. et al. Clinical outcomes of delayed start of trastuzumab treatment in patients with early breast cancer: (ML25232 study). *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v43-v67.
20. Cortazar P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
21. Von Minckwitz et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer (KATHERINE). *N Engl J Med* 2019; 380:617-628
22. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 1(18):1–18.
23. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5:337–42.
24. Swain SM. et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* (2014) 25 (5): 1-41. 10.1093/annonc/mdu438
25. Swain SM. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461-71
26. Verma S. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer (EMILIA study). *N Engl J Med* 2012; 367:1783-1791
27. Tyagi NK, Thind SD. Clinical practice guidelines in breast cancer. (ASCO Guidelines). *Curr Oncol*. 2018 Jun;25(S1):S151-S160

28. Ditsch N. et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care* 2019; 14:224–245.
29. Balic M. et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019;14:103–110
30. Udruženje Onkologa u Bosni i Hercegovini [Online]. Dostupno na: <http://udruzenjeonkologa.ba/stav-udruzenja-onkologa-o-upotrebi-biolski-slicnih-lijekova-biosimilara/> [Pristup: 16. Septembar 2019]
31. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3669–3678. doi:10.1007/s00330-015-3807-z
32. Colomer R, Saura C, et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *The Oncologist*. 2019 May;24(5):603-611. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0228. Epub 2019 Feb 1.
33. Slamon D, et al. SABCS 2015 (Abstract S5-04; oralna prezentacija).