



Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3)

Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer – Croatian Oncology Society (BC-3 COS)

Ingrid Belac Lovasić¹, Martina Bašić Koretić², Paula Podolski², Natalija Dedić Plavetić², Tajana Silovski², Stjepko Pleština², Marijana Jazvić³, Željko Soldić³, Robert Šeparović⁴, Ana Tečić Vuger⁴, Lidija Beketić Orešković⁵, Ilijan Tomaš⁶, Josipa Flam⁶, Branka Petrić Miše⁷, Marija Ban⁷, Vesna Telesmanić Dobrić⁸, Anuška Budisavljević⁹, Josipa Jović Zlatović¹⁰, Marijo Nalbani¹¹, Željko Vojnović¹², Zlatko Marušić¹³, Snježana Tomić¹⁴, Manuela Avirović¹⁵, Bojan Štambuk¹⁶, Danko Velimir Vrdoljak¹⁷, Maja Prutki¹⁸, Boris Brkljačić¹⁹, Tade Tadić²⁰, Davor Mijatović²¹, Zdenko Stanec²², Ivan Milas²³, Eduard Vrdoljak^{7✉}

¹ Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka

² Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

³ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁴ Zavod za internističku onkologiju, KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Zagreb

⁵ Zavod za onkologiju i radioterapiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁶ Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek

⁷ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split

⁸ Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu, OB Zadar, Zadar

⁹ Odjel internističke onkologije i hematologije, OB Pula, Pula

¹⁰ Odjel internističke onkologije, OB Šibenik, Šibenik

¹¹ Odjel za onkologiju, OB Dubrovnik, Dubrovnik

¹² Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, OB Varaždin, Varaždin

¹³ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

¹⁴ Zavod za patologiju i sudsku medicinu i citologiju, KBC Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

¹⁵ Zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka

¹⁶ Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split

¹⁷ Zavod za kiruršku onkologiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

¹⁸ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

¹⁹ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB Dubrava, Zagreb

²⁰ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split

²¹ Zavod za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju i kirurgije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

²² Poliklinika Edumed

²³ Zavod za onkoplastičnu kirurgiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori

TUMORI DOJKE – dijagnoza, liječenje, patologija;
MULTIMODALNO LIJEČENJE; MASTEKTOMIJA;
PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI;
NEOADJUVANTNO LIJEČENJE; TUMORSKI STADIJ;
INVAZIVNOST TUMORA; TUMORSKE METASTAZE;
PRAĆENJE BOLESNIKA – metode;
SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

BREAST NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy;
COMBINED MODALITY THERAPY; MASTECTOMY;
ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY
PROTOCOLS; NEOADJUVANT THERAPY;
NEOPLASM STAGING; NEOPLASM INVASIVENESS;
NEOPLASM METASTASIS; AFTERCARE – methods;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena koji se može probirom, redovitim kontrolama i zdravstvenim odgojem otkriti u ranim stadijima bolesti i uspješno liječiti. Metode liječenja uključuju kirurgiju, kemoterapiju, radioterapiju, endokrinu terapiju, imunoterapiju, ciljanu terapiju te simptomatsko-suportivnu terapiju, koja se primjenjuje ovisno o stadiju bolesti, biološkim obilježjima tumora i općem stanju, dobi i komorbiditetima bolesnica. Plan liječenja definira multidisciplinarni tim. S obzirom na pojavnost ove bolesti, mogućnost ranog otkrivanja i mogućeg značajnog učinka terapijskih postupaka na tijek bolesti, potrebno je definirati i pravilno standardizirati pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica. U tekstu su iznesene smjernice s ciljem primjene standardiziranih postupaka u svakodnevnom radu s bolesnicama s rakom dojke u Republici Hrvatskoj.

SUMMARY. Breast cancer is the most common cancer in women, which can be diagnosed early through screening, early detection and through education. When diagnosed early, it can be successfully treated. Treatment modalities include surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, immunotherapy, targeted therapy and supportive therapy applied depending on the stage of the disease, tumor and patient's characteristics.

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-pošta: edo.vrdoljak@gmail.com

Primljeno 19. svibnja 2022., prihvaćeno 22. kolovoza 2022.

Treatment should be defined by a multidisciplinary team. Due to the incidence of this disease, opportunity of early detection and possible significant influence of various treatment modalities on the course of the disease, it is important to define and implement a standardized approach for diagnosis, treatment and monitoring algorithm. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for diagnosis, treatment and monitoring of breast cancer patients in the Republic of Croatia.

Hrvatsko onkološko društvo, stručno društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, izradilo je treću inačicu smjernica za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke.^{1,2} Nova verzija smjernica donosi standardizirane postupnike u koje su uvrštene novosti u dijagnostici, liječenju i praćenju bolesnica oboljelih od raka dojke. Najviše novosti se odnosi na implementaciju novih lijekova potput inhibitora o ciklinima ovisnih kinaza, alpelisiba, trastuzumab-de-rukstekana, tukatiniba i drugih koji značajno mijenjaju ishode liječenja navedenih bolesnica.

Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga stručnjaka koji su najprije raspravljani u radnoj skupini, a potom usuglašeni elektroničkim putem između svih navedenih autora. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Razina dokaza je 2A i viša, osim ako nije drugačije navedeno. Cilj smjernica je standardizirati i ujednačiti postupke dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka dojke kod nas, sve s konačnim ciljem poboljšanja ishoda liječenja. Plan liječenja trebao bi donijeti multidisciplinarni tim u koji moraju biti uključeni kirurg, radiolog, patolog i onkolog, a moguće je uključiti i druge specijalnosti (citologa, specijalista nuklearne medicine, psihologa, fizijatra, fizioterapeuta). Liječenje se ne smije započeti bez odluke multidisciplinarnog tima, osim u hitnim stanjima.

Incidencija i mortalitet

Prema podacima Hrvatskog registra za rak za 2018. godinu, u Republici Hrvatskoj incidencija raka dojke je 134,7/100.000 po grubim stopama i 94,4/100.000 po dobno standardiziranim stopama te je od raka dojke oboljelo 2845 žena.³ U istoj godini umrlo je 789 bolesnica od raka dojke, mortalitet je 37,3/100.000 po grubim stopama te 21/100.000 po dobno standardiziranim stopama.³

Dijagnoza bolesti

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda, radioloških pretraga i patohistološke potvrde bolesti iz materijala uzetog širokom iglom. Iznimno se dijagnoza može postaviti temeljem citološke punkcije (npr. papilarne intracistične promjene) (I, A).

Patologija

Patohistološki nalaz materijala dobivenog biopsijom širokom iglom treba uključiti: mjesto biopsije, veličinu

tumora prema radiološkom nalazu, broj i ukupnu dužinu primljenih cilindara, histološki tip tumora, nuklearni gradus, postotak i intenzitet imunohistokemijske obojenosti estrogenskih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR), HER2 (engl. *human epidermal growth factor receptor*) status određen metodom imunohistokemije uz dodatnu SISH (engl. *silver in situ hybridization*) u slučaju dvojbene nalaza (score 2+), Ki-67 proliferacijski indeks te imunofenotip tumora i B kategoriju (I, A).

Patohistološki nalaz na operativnom materijalu treba uključiti: vrstu operativnog zahvata, veličinu uzorka tkiva dojke, broj i lokaciju svih tumora u uzorku tkiva dojke, histološki tip tumora, histološki gradus tumora, postotak neinvazivne komponente, status ER, PR i HER2 receptora, proliferacijski indeks Ki 67, prisutnost limfovaskularne i perineuralne invazije i imunofenotip tumora (I, A).

Ako je ER i PR nalaz na biopsiji širokom iglom negativan, nesiguran, ili ako nije učinjeno bojenje, analizu treba ponoviti. U slučaju nesuglasja nalaza, konačnim se nalazom smatra onaj iz operativnog materijala. HER2 status treba ponoviti i ukoliko je bio pozitivan na biopsiji širokom iglom kod invazivnih NOS (engl. *non otherwise specified*) tumora niskog gradusa, visokih vrijednosti ER i PR, te kod invazivnog mucinoznog, kribriiformnog, tubularnog i adenoid-cističnog karcinoma koji su po definiciji HER2 negativni.⁴⁻⁶ Također se mora navesti udaljenost invazivne i neinvazivne komponente od najbližeg reznog ruba (definirati o kojem je rubu riječ), tip limfadenektomije (biopsija limfnog čvora stražara ili disekcija aksile), ukupan broj izvađenih i pozitivnih limfnih čvorova, tip presadnice u limfnim čvorovima (makropresadnice, mikropresadnice, izolirane tumorske stanice), veličinu najvećeg metastatskog depozita u limfnom čvoru i eventualno nalaz proboja kapsule limfnog čvora te stadij bolesti pTN i patološki prognostički stadij.^{4,5}

Konačna patohistološka dijagnoza treba biti postavljena prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije i TNM klasifikaciji (od engl. *Tumor Node Metastasis*).⁷

Nakon neoadjuvantnog liječenja na operativnom nalazu kod postojanja rezidualne bolesti potrebno je navesti sve parametre kao i kod primarno kirurški liječenog raka dojke uz određivanje stupnja rezidualne bolesti – RCB (od engl. *Residual Cancer Burden*). U slučaju RCB II ili III savjetuje se ponoviti ER, PR i HER2 status te Ki67⁸ (I, A).

Inicijalna obrada i određivanje stadija bolesti

Inicijalna obrada i određivanje stadija bolesti obuhvaća:

- osobnu i obiteljsku anamnezu, opće stanje, funkcije, menopauzalni status te komorbiditete;
- klinički pregled dojki i regionalnih limfnih čvorova;
- dijagnostičku obradu: kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, mamografija, ultrazvuk (UZV) dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova i, ovisno o ostalim nalazima, u obzir dolazi i magnetska rezonancija (MR) dojki⁹.

Za potvrdu maligne bolesti potrebno je učiniti biopsiju širokom iglom ili vakuumom potpomognutu biopsiju suspektne tvorbe pod kontrolom UZV-a, mamografije ili MR-a. Kod sumnje na postojanje multicentričnog ili multifokalnog tumora dojke potrebno je učiniti biopsiju najmanje dva tumora u različitim kvadrantima (multicentrični tumor) ili dva tumora u istom kvadrantu (multifokalni tumor) za dokaz bolesti. Citološka punkcija nije metoda izbora za postavljanje dijagnoze karcinoma dojke. Pri sumnji na presadnice u pazušne limfne čvorove, potrebno je učiniti biopsiju limfnog čvora pod UZV kontrolom, eventualno citološku punkciju. Ukoliko se planira neoadjuvantno liječenje, u bioprirane tvorbe dojke i/ili aksile potrebno je postaviti tkivni marker.⁹ (I, A)

Pri klinički uznapredovalijim stadijima, u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili laboratorijskih nalaza koji odstupaju od normale, mogu se dodati ostali dijagnostički postupci kako bi se utvrdila proširenost bolesti: kompjutorizirana tomografija (CT) pluća, trbuha i zdjelice te scintigrafija kostiju, u određenim slučajevima i PET CT (engl. *Positron Emission Tomography*).¹⁰ (I, A)

Očuvanje plodnosti

Sa svim premenopauzalnim bolesnicama treba provesti razgovor o utjecaju sustavne terapije na plodnost. Sve pacijentice koje žele zatrudnjeti nakon završetka liječenja trebaju se javiti specijalistima za humanu reprodukciju¹¹ prije početka liječenja. (II, A)

Plan liječenja

Plan liječenja donosi se na multidisciplinarnom timu i temelji se na obilježjima bolesti, prediktivnim i prognostičkim čimbenicima te obilježjima i željama bolesnica.

Lokalna terapija

Lokalna terapija uključuje kirurgiju i radioterapiju (RT).

Kirurgija

Kirurško liječenje uključuje poštedne i radikalne zahvate. Prilikom poštednih zahvata (tumorektomija,

segmentektomija i kvadrantektomija) u područje tumorskog ležišta treba postaviti titanske klipse, kako bi se obilježilo točno mjesto za radioterapijski „boost“.¹²

Zahvati kojima se potpuno odstranjuje tkivo dojke (mastektomija, mastektomija s očuvanjem kože, mastektomija s očuvanjem kože i bradavice), indicirani su kod multicentričnih tumora, nemogućnosti postizanja negativnog ruba nakon opetovanih resekcija, u slučaju prethodne RT dojke, nepovoljnog omjera veličine tumora i dojke, u nekim komorbiditetima kada je bolje izbjeći RT (npr. sklerodermija, eritemski sistemski lupus). Kod kirurškog zahvata može se odmah učiniti rekonstrukcija (primarna rekonstrukcija) ili se ista može učiniti naknadno (odgođena rekonstrukcija). Primarna rekonstrukcija ne preporučuje se kod inflamatornih karcinoma dojke.¹² (I, A)

Obvezno je resecirano tkivo orijentirati (koncima, bojom). Ukoliko je resecirano dodatno tkivo treba ga obilježiti koncima uz jasno navođenje prema kojem rubu je napravljena resekcija, kako bi se u patohistološkom nalazu moglo precizno izjasniti o statusu resekcijskih rubova. Negativnim reznim rubom za invazivni karcinom smatra se onaj bez boje na rubu, a za komponentu *in situ* onaj veći od 2 mm. Također je obvezna procjena stupnja proširenosti bolesti u pazušne limfne čvorove (I, A).

U klinički pozitivnih pazušnih limfnih čvorova često se inicijalno počinje s neoadjuvantnim liječenjem te se patohistološki dokazane metastatski promijenjene limfne čvorove treba obilježiti markerom prije početka liječenja. Disekcija pazuha (I./II. etaža) preporučuje se kod multicentričnih tumora, kod opsežne zahvaćenosti limfnih čvorova aksile te kada se kod operativnog zahvata ne uspije diferencirati limfni čvor stražar. Ako je opsežna zahvaćenost prvih dviju etaža, potrebno je proširiti disekciju i na III. etažu (I, A).

Kod klinički negativnih limfnih čvorova preporučuje se učiniti biopsiju limfnog čvora stražara (engl. *sentinel lymph node*). Potreba za dodatnom disekcijom pazuha nakon provedene biopsije limfnog čvora stražara donosi se na multidisciplinarnom timu i generalno se temelji na broju pregledanih i udjelu pozitivnih limfnih čvorova i stupnja njihove zahvaćenosti tumorom. Visok omjer pozitivnih u odnosu na pregledane čvorove te perikapsularno širenje tumora u načelu predstavljaju indikaciju za disekciju pazuha. Adjuvantna lokoregionalna RT i sustavna terapija (indicirana prema obilježjima bolesti) postižu jednake stope lokoregionalne kontrole bolesti kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorom stražarom, te se disekcija pazuha u ovih bolesnica može izbjeći (III, A).

Ako radiološka obrada pokaže zahvaćenost limfnih čvorova pazuha, a pazuhu je klinički negativno, savjetuje se učiniti biopsiju limfnog čvora stražara i obilježiti ga tkivnim markerom. Preporučuje se pozitivni limfni čvor obilježiti tkivnim markerom prije početka liječe-

nja kako bi se nalaz lažno negativnih limfnih čvorova pri kirurškom stupnjevanju smanjio na minimum. Ukoliko se u bolesnica koje su provele neoadjuvantno liječenje nađu pozitivni čvorovi nakon biopsije limfnog čvora stražara, potrebno je operativni zahvat proširiti u disekciju pazuha.^{10,13} (III, A)

Radioterapija

Adjuvantna radioterapija (RT) značajno smanjuje rizik lokalnog povrata bolesti i specifični mortalitet od raka dojke.^{14,15} Preporučuje se započeti RT unutar osam tjedana od operativnog zahvata. (I, A) Ukoliko je indicirana adjuvantna kemoterapija, RT se provodi četiri tjedna od završetka kemoterapije. Iznimno se RT može izostaviti u bolesnica visoke životne dobi s malim tumorima, povoljne biologije bolesti, uz odluku tima. (III, A)

Radioterapija je indicirana:

- nakon svih pošteđenih zahvata;
- nakon mastektomije u T3 i T4 tumorima, kada je pozitivan reseksijski rub ili manji od 1 mm, a koji se ne može dalje resecirati, te ako postoji ekstenzivna limfovaskularna invazija;
- adjuvantna RT torakalne stijenke i regionalne limfne drenaže indicirana je također ukoliko su pozitivni limfni čvorovi pazuha, neovisno o broju pozitivnih limfnih čvorova.^{15,16} (I, B)

Danas se preferira hipofrakcionirana RT u gotovo svih bolesnica.^{17,18} Doze RT su od 42,5 Gy u 15–16 frakcija. Ako se primjenjuje standardno frakcioniranje doze su 46–50 Gy/23–25 frakcija.¹⁹ (I, A) Nakon pošteđene operacije dojke zrači se cijela dojka, potom se na ležište tumora primjenjuje dodatna doza zračenja (tzv. *boost* doza), u dozi od 10–16 Gy u 4–8 frakcija, osobito u bolesnica mlađih od 50 godina, kod tumora visokog gradusa, kod fokalno pozitivnih rubova, tumora većih od 3 cm, prisutne limfovaskularne invazije, prisutne ekstenzivne intraduktalne komponente, drugih rizičnih čimbenika vezanih uz povrat bolesti.²⁵ Radioterapija se može izostaviti u starijih bolesnica, s hormonski ovisnim tumorima niskog ili intermedijarnog gradusa i negativnim rubom većim od ≥ 2 mm, tumorima manjim od 3 cm.²⁰ Radioterapijske doze na prsnu stijenku (i rekonstruiranu dojku) su 45–50,4 Gy/25–28 frakcija.¹⁹ (I, A) Akcelirana parcijalna RT (vanjskim izvorima zračenja ili brahiterapijom) značajno skraćuje trajanje adjuvantne RT (III, A). Koncept parcijalne RT temelji se na činjenici da se većina lokalnih povrata bolesti događa na mjestu tumorskog ležišta, što je i podloga apliciranju *boosta* na tumorsko ležište. Dosadašnji podatci o učinku parcijalne RT pokazuju niske stope lokalnog povrata bolesti.²¹ Intraoperativna RT, koja se može provesti elektronima ili fotonima, pokazala je značajno više stope lokalnog povrata bolesti, osim u tumorima vrlo niskog rizika.²¹ (III, B)

Ukoliko je provedeno neoadjuvantno liječenje, preporuke za provođenje adjuvantne RT su nekonzistentne i temelje se uglavnom na retrospektivnim i opservacijskim studijama jer prospektivne i randomizirane studije za sada nedostaju, a rezultate očekujemo. (III, B) Stoga je preporuka da se trebamo koristiti inicijalnim stadijem bolesti, prije početka neoadjuvantne sistemske terapije, kako bismo odredili polje zračenja u adjuvantnoj RT. (III, C)

Neo/adjuvantno sustavno liječenje

Sustavno liječenje uključuje primjenu kemoterapije (KT), endokrine terapije (ET), imunoterapije te suportivno-simptomatske terapije. Odluka o vrsti sustavnog liječenja temelji se na stadiju i biologiji bolesti (imunofenotip tumora, gradus, Ki67 proliferacijskog indeksa, prisutnost/odsutnost perivaskularne i perineuralne invazije) te na obilježjima bolesnice (dob, opće stanje, komorbiditeti, želje bolesnice). Ako se provodilo neoadjuvantno liječenje, adjuvantni dio liječenja temelji se s jedne strane na inicijalnim obilježjima bolesti, ali i na postterapijskim obilježjima bolesti definiranim na patohistološkom nalazu nakon operacije. (I, A) Sustavno se liječenje treba započeti unutar šest tjedana od operativnog zahvata, a neoadjuvantno liječenje što prije, a najdulje četiri tjedna od postavljanja dijagnoze.¹⁰

Adjuvantna KT indicirana je u bolesnica s HER2 pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima, luminalnim tumorima visokog rizika i kod pozitivnih limfnih čvorova pazuha, jasno uvažavajući pri tome i veličinu primarnog tumora. Danas se kao standard primjenjuje kombinacija antraciklina i taksana (AC-T protokol) koji se u mlađih bolesnica ili u onih s agresivnijim oblikom bolesti primjenjuje u intenziviranoj formi (engl. *dose dense*) uz profilaktičku primjenu filgrastima ili pegfilgrastima. (I, A) U bolesnica s kardiološkim komorbiditetom savjetuju se tzv. neantraciklinski protokoli (TC protokol). Kemoterapija koja uključuje samo antracikline (četiri ciklusa EC, AC) rjeđe se primjenjuje, i to u visoko selektiranih bolesnica sa srednjim ili nižim rizikom od povrata bolesti.^{10,22,23} (I, A)

U bolesnica s kardiovaskularnim rizicima potrebno je prije početka liječenja učiniti UZV srca i pregled kardiologa.^{10,23}

Neoadjuvantna KT indicirana je u liječenju lokalno uznapredovalog raka dojke, inflamatornog raka dojke, kod nepovoljnog odnosa veličine tumora i veličine dojke. Indicirana je također u operabilnih, trostruko negativnih i HER2 pozitivnih tumora koji su ≥ 2 cm, te kod luminalnog visokorizičnog raka dojke, kao i u tumorima s inicijalno pozitivnim limfnim čvorovima pazuha, uz prethodnu raspravu na multidisciplinarnom timu. Neoadjuvantna KT uključuje kombinaciju antraciklina i taksana, osim iznimno kada komorbiditeti ili nuspojave ne dopuštaju njezinu primjenu.¹⁰ (I, A)

U liječenju HER2-pozitivnih tumora dojke moguće je izostaviti antracikline te terapiju provesti dvojnog anti-HER2 terapijom te taksanom uz karboplatinu.²⁴ (I, A) Kod trostruko negativnog raka dojke dodavanje soli platine u neoadjuvantno liječenje nije standardna opcija, treba je razmotriti kod pomno izabranih bolesnica (BRCA [engl. *breast cancer gene*] mutacije ili deficijencija homologne rekombinacije) uz dogovor na multidisciplinarnom timu.¹⁰ (I, A)

Kada se nakon neoadjuvantne terapije trostruko negativnog i visokorizičnog luminalnog B raka dojke ne postigne potpuni patološki odgovor, savjetuje se adjuvantno provesti KT kapecitabinom kroz 6–8 ciklusa.²⁵ (III, B) U ovom slučaju RT se primjenjuje sekvencijski s kapecitabinom, najčešće nakon kemoterapije kapecitabinom, osim u slučaju prisutnosti pozitivnih ili blizih rubova te visoke zahvaćenosti aksilarnih čvorova tumorom te posljedično veliku vjerojatnost ranoga lokoregionalnog recidiva bolesti, kada se savjetuje prvo ordinirati lokoregionalnu adjuvantnu RT.¹⁰ (III, B)

Odluka o primjeni KT u luminalnih HER2-negativnih tumora donosi se na temelju ostalih čimbenika rizika i vodeći računa o koristi, kao i nuspojavama KT. Ako postoji mogućnost, u odluci o adjuvantnom liječenju kod graničnih slučajeva savjetuje se iskoristiti genske eseje za određivanje rizika povrata bolesti.^{26–28} (I, A)

Anti-HER2 terapija

U bolesnica s HER2-pozitivnim rakom dojke indicirana je primjena anti-HER2 terapije bilo u sklopu adjuvantnog i/ili neoadjuvantnog liječenja u kombinaciji s KT.

U adjuvantnom liječenju primjenjuje se anti-HER2 terapija u trajanju od ukupno godine dana, a primjena započinje usporedno s taksanskim dijelom kemoterapijskog protokola.^{10,29,30} (I, A) U ovisnosti o visini rizika povrata bolesti primjenjuje se trastuzumab ili kombinacija pertuzumaba i trastuzumaba u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima.³¹ (I, A) U bolesnica s malim HER2-pozitivnim rakom dojke (<2 cm), negativnim limfnim čvorovima pazuha i bez drugih rizičnih čimbenika savjetuje se izostaviti iz terapije antracikline i provesti liječenje adjuvantno kombinacijom paklitaksela i trastuzumaba.³² (I, A) U iznimnim slučajevima (dob, komorbiditeti, odbijanje kemoterapije) moguće je provesti terapiju trastuzumabom uz ET.¹⁰

U neoadjuvantnom liječenju preporučuje se dvojnog anti-HER2 terapija pertuzumabom i trastuzumabom paralelno s primjenom taksana.³³ (I, A) U slučaju postizanja potpunoga patološkog odgovora u bolesnica s inicijalno pozitivnim limfnim čvorovima preporučuje se dvojnog terapiju pertuzumabom i trastuzumabom nastaviti do ukupno godinu dana. (I, A) U ostalih bolesnica preporučuje se nastaviti adjuvantno liječenje samim trastuzumabom također do ukupno godinu

dana.³⁴ U bolesnica u kojih nije postignut potpuni patološki odgovor preporučuje se adjuvantno liječenje trastuzumab-emptanzinom (T-DM1) do ukupno godinu dana anti-HER2 terapije.³⁵ (I, A)

Prije početka liječenja potrebno je učiniti ultrazvuk srca uz određivanje istisne frakcije lijeve klijetke, bolesnice klinički pratiti i pretragu ponavljati svaka tri do četiri mjeseca tijekom trajanja terapije. (I, A)

Endokrina terapija

Adjuvantna ET indicirana je u liječenju svih tumora koji imaju izražene ER i PR bez obzira na razinu izraženosti.^{10,36,37} (I, A) Odabir lijeka ovisi o riziku povrata bolesti, menopauzalnom statusu i komorbiditetima. Prije početka liječenja potrebno je točno definirati menopauzalni status. Postmenopauza se definira: kad je dob pacijentice ≥ 60 godina, kad je od zadnjeg menstrualnog ciklusa prošlo više od 12 mjeseci (bez utjecaja ikakve terapije – kemoterapije, tamoksifena, ovarijalne supresije), te kod kojih je učinjena obostrana ovarijektomija. Potrebno je, posebno u dvojbjenim situacijama, inicijalno odrediti hormonski status – FSH (folikul-stimulirajući hormon), LH (luteinizirajući hormon) i estradiol, a za potpuno precizan status AMH (antimilerov hormon). (I, A)

U premenopauzalnih bolesnica s niskim rizikom povrata bolesti primjenjuje se tamoksifen kroz pet do deset godina uz redovito praćenje debljine endometrija i morfologije jajnika.³⁸ Tijekom primjene tamoksifena potrebno je svakih šest mjeseci obaviti kontrolni pregled ginekološkim ultrazvukom. Ukoliko bolesnice u tijeku navedenog liječenja postanu postmenopauzalne, tamoksifen se može zamijeniti aromatiznim inhibitorom (AI) (anastrozol, letrozol, eksemestan).³⁹ (I, A)

U premenopauzalnih bolesnica s višim ili visokim rizikom povrata bolesti savjetuje se uvođenje u jatrogenu menopauzu bilo ovarijesalpingektomijom ili primjenom LHRH agonista (od engl. *luteinising hormone release hormone*) uz primjenu preferencijalno AI.^{40–42} (I, A)

U postmenopauzalnih bolesnica preporučuje se primjena AI, ali i tamoksifena u slučaju kontraindikacija za AI ili teškog podnošenja istih.³⁹ Trajanje liječenja ovisi o riziku povrata bolesti te podnošenju terapije, uz preporuku o petogodišnjem liječenju u bolesnica s niskim i srednjim rizikom povrata bolesti te desetogodišnjim liječenjem u bolesnica s višim rizikom povrata bolesti (pozitivni limfni čvorovi i dobar omjer učinkovitosti i toksičnosti na individualnoj razini). Više je načina sekvencioniranja i odabira terapije: tamoksifen kroz dvije do tri godine, potom AI kroz dvije do tri godine do ukupno pet godina; AI kroz pet godina; kako u luminalnih karcinoma dojke postoji rizik kasnog povrata bolesti, moguće je provesti i produženu ET: pet godina tamoksifena, potom pet godina AI.

Ukoliko je bolesnica i dalje premenopauzalna moguće je produžiti i ET tamoksifenom do ukupno deset godina.¹⁰ (I, A) Uz početak liječenja inhibitorom aromataze potrebno je učiniti denzitometriju.

Neoadjuvantna ET može se primijeniti u postmenopauzalnih bolesnica visoke dobi, s komorbiditetima, u situacijama kada ne očekujemo korist od KT, a ne postoji mogućnost operativnog zahvata. Učinak ET je sporiji, te se ista savjetuje ordinirati najkraće šest mjeseci (individualna procjena potrebne duljine liječenja s većom vjerojatnošću dubljeg odgovora s duljim trajanjem liječenja). (I, A) Ovisno o učinku, treba je nastaviti do postizanja maksimalnog odgovora.⁴³

Adjuvantna primjena bifosfonata

Bifosfonati se savjetuju svim postmenopauzalnim bolesnicama, bez obzira na status hormonskih receptora, gradus, zahvaćenost limfnih čvorova pazuha te primjenu adjuvantne kemoterapije. Primjenjuju se paralelno s početkom ET, bilo svakih šest mjeseci tijekom tri godine, tijekom dvije godine svaka četiri mjeseca sa zoledroničnom kiselinom ili orlani ibadronat dnevno kroz tri godine. Prije početka primjene potrebno je učiniti stomatološki pregled (+/- ortopan), denzitometriju, te prije svake aplikacije razinu kalcija, ureje i kreatinina.^{44,45} (II, A)

Liječenje lokalno recidivirajućeg i proširenog raka dojke

Izolirani lokalni recidiv liječi se kao novi primarni tumor s ciljem izlječenja koristeći lokalne metode liječenja (kirurgiju i RT) te sustavno liječenje, ovisno o biologiji i stadiju bolesti te ranije provedenom liječenju i vremenu proteklom od istog.⁴⁶ (I, A)

Ciljevi liječenja metastatske bolesti jesu održavanje kvalitete života, produženje vremena do progresije bolesti i ukupnog preživljenja, kontrola simptoma i sprječavanje komplikacija bolesti, poboljšanje općeg stanja bolesnice. (I, A)

Budući da je karcinom dojke heterogena bolest i biologija se može promijeniti u odnosu na primarni proces dojke, potrebno je kod postavljene dijagnoze metastatske bolesti učiniti biopsiju presadnica te odrediti status hormonskih i HER2 receptora. Preporučuje se također učiniti BRCA testiranje tzv. *germline* mutacija, u trostruko negativnog raka preporučuje se učiniti i PD-L1 testiranje, a kod luminalnog HER2-negativnog raka PIK3CA testiranje.⁴⁶ (I, A)

Kod liječenja hormonski ovisnih, HER2-negativnih tumora treba najprije eksplorirati ET, čak i kod visceralne metastatske bolesti. Kemoterapija se u ovih bolesnica indicira u slučaju visceralne krize i kad su ostale metode liječenja eksplorative.⁴⁶ (I, A)

Odabir ET ovisi o menopauzalnom statusu, prethodno primijenjenoj terapiji te radi li se o primarnoj ili sekundarnoj endokrinoj rezistenciji.

Premenopauzalne bolesnice treba liječiti kao postmenopauzalne, a ako nisu u menopauzi savjetovati ovarijalnu supresiju ili ovarijektomiju. (I, A) Standardna prva linija liječenja za većinu luminalnih HER2-negativnih tumora uključuje kombinaciju CDK4/6 inhibitora u kombinaciji s ET, bilo s AI ili fulvestrantom. (I, A) U drugoj liniji preporučuje se ET koja nije ordinirana u prvoj liniji, sama ili u kombinaciji s CDK4/6 inhibitorom ako nije ordiniran u prvoj liniji.^{47–58} (I, A) U postmenopauzalnih bolesnica s PIK3Ca mutacijom nakon progresije na CDK4/6 inhibitor savjetuje se liječenje alpelisibom u kombinaciji s fulvestrantom.^{56,60} (I, A) Nakon daljnje progresije razmotriti dalje opcije ET i eventualno primjenu everolimusa.⁴⁶ (III, B)

Kada se eksploriraju endokrino i anti-HER2 liječenje i njihove kombinacije, i ostane samo kemoterapija kao jedina terapijska opcija sustavnog liječenja, ista se ordinira sekvencijski kao monoterapija, vodeći računa o prethodno primljenim citostaticima, kumulativnim dozama te vremenu proteklom od eventualne adjuvantne primjene. (I, A)

U liječenju metastatskog trostruko negativnog raka dojke okosnica liječenja je i dalje kemoterapija. (I, A) U bolesnica u kojih je dokazana ekspresija PDL1 u $\geq 1\%$ imunoloških stanica u tkivu tumora u prvoj liniji liječenja ili nakon progresije koja uslijedi nakon 12 mjeseci od adjuvantnog liječenja, savjetuje se primjena kombinacije nab-paklitaksela i atezolizumaba.^{61–63} (I, A) U bolesnica u kojih je dokazana zametna BRCA mutacija, savjetuje se terapija PARP inhibitorima (talazoparibom, olaparibom), nakon primjene kombinacije CDK4/6 i ET kod luminalnih tumora te u prvoj liniji terapije kod trostruko negativnih tumora.^{64–67} (I, A)

Primjena sacituzumab govitekana u liječenju trostruko negativnog raka dojke, ukoliko je dostupan, savjetuje se u bolesnica s refraktornom metastatskom bolešću.⁶⁸ (III, B)

U svih HER2-pozitivnih bolesnica treba u liječenje uključiti anti-HER terapiju. (I, A) U prvoj liniji se preporučuje aplicirati kombinaciju pertuzumaba, trastuzumaba i taksana (docetaksel, paklitaksel).^{46,69} (I, A) Taksani se mogu nakon određenog broja ciklusa te ovisno o opsegu bolesti i podnošenju terapije i izostaviti (učinak postignut u prosjeku sa šest ciklusa docetaksel, bez dodatnog učinka naknadnih ciklusa). U liječenju luminalnih HER2-pozitivnih karcinoma može se uz pertuzumab/trastuzumab dodati i ET, posebice u terapiji održavanja.⁴⁶ (I, A) Za sada optimalno trajanje i sekvencioniranje nije definirano, ali se savjetuje primjena anti-HER2 terapije do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U drugoj liniji zasad se primjenjuje trastuzumab emtanzin, međutim, temeljem rezultata najnovijih istraživanja optimalno bi bilo primijeniti trastuzumab derukstekan.^{46,70,71} (I, A) U trećoj liniji se savjetuje trastuzumab

derukstekan, ako ga pacijentica nije primila u drugoj liniji, ili TDM1 ako je primila trastuzumab derukstekan.⁷² (III, A) U slučaju progresije HER2-pozitivne bolesti u mozak savjetuje se upotreba tukatiniba u kombinaciji s trastuzumabom i kapecitabinom.⁷³ (III, A) Inače, savjetuje se kontinuirana anti-HER2 blokada u kombinaciji s nekim drugim lijekovima ovisno o tome što je bolesnica primila ranije i što je od navedenih lijekova dostupno (trastuzumab nakon progresije u prvoj liniji, TDM1, neratinib, lapatinib, tukatinib, trastuzumabderukstekan.⁴⁶

U bolesnica s koštanim presadnicama indicirana je terapija bisfosfonatima ili denosumabom te palijativna RT koja se primjenjuje kod bolnih koštanih presadnica ili prijeteće frakture.⁹ (I, A)

Posebni oblici raka dojke

Rak dojke u muškaraca

Rak dojke u muškaraca liječi se istim protokolima kao i u žena. Mastektomija je uniformni operativni zahvat. Općenito, ishodi liječenja u muškaraca su lošiji nego kod žena te im se kod liječenja i praćenja treba posvetiti posebna pažnja.^{74,75} Standardna ET je tamoksifen, dok se terapija inhibitorom aromataze, ali uz LHRH agonist, može razmotriti kada postoji jasna kontraindikacija za tamoksifen.⁷⁴ (I, A)

Rak dojke u trudnica

Dijagnoza raka dojke u trudnoći se postavlja temeljem kliničke slike, mamografije (uz primjenu zaštitne pregače) i UZV pregleda dojke i aksile, a potvrda bolesti iz tkiva dobivenog biopsijom širokom iglom, eventualno citološkom analizom. Procjenu stupnja proširenosti treba svesti na minimum. Kod negativnih limfnih čvorova dovoljno je učiniti rendgensku snimku srca i pluća (uz primjenu zaštitne pregače), uz standardne laboratorijske pretrage. Pretrage treba nadopuniti UZV pregledom abdomena i MR-om kralježnice kod T3 stadija bolesti ili bolesnica s pozivnim limfnim čvorovima. Prilikom odluke o liječenju treba voditi računa o gestacijskoj dobi, općem stanju i preferencijama bolesnice s obzirom na prekid/nastavak trudnoće i jasno ju informirati o svim modalitetima liječenja. U slučaju ranog operabilnog raka dojke operira se, s tim da se ne radi biopsija limfnog čvora stražara, nego disekcija pazuha vodeći pritom računa o eventualnoj potrebi adjuvantne RT koja je u trudnoći kontraindicirana. Kemoterapija se ne ordinira u prvom trimestru nikako, a u ostala dva ordiniraju se standardni protokoli (antraciklini i ciklofosamid te taksani uz oprez). (I, A) Savjetuje se prekinuti kemoterapiju tri do četiri tjedna prije termina poroda. (I, A) Terapija trastuzumabom i ET tijekom trudnoće je kontraindicirana. Odluke se tijekom liječenja donose na multidisciplinarnom timu uz stalne konzultacije s ginekologom.^{76–79}

Preporuke za kontrolu i praćenje

Praćenje bolesnica podrazumijeva klinički pregled dojki uz detaljnu anamnezu i praćenje simptoma i nuspojava terapije, koje treba napraviti svaka tri do četiri mjeseca tijekom prve dvije godine (svakih šest mjeseci kod tumora niskog rizika), potom svakih šest mjeseci do ukupno pet godina, potom jednom godišnje, uz prilagodbe kontrola ovisno o riziku. (I, A)

Redovnu godišnju mamografiju (s tomosintezom) savjetuje se učiniti bolesnici starijoj od 35 godina sa zdravom drugom dojkom ili nakon poštenoga kirurškog zahvata. U slučaju gustoga žljezdanog tkiva ili preboljeloga lobularnog invazivnog karcinoma savjetuje se učiniti i komplementarni UZV dojki. Ako je bolesnica mlađa od 35 godina, tada se savjetuje učiniti UZV dojki jednom godišnje, a umjesto mamografije godišnji MR dojki (svakih šest mjeseci naizmjenično). (I, A) Nakon obostrane mastektomije (s rekonstrukcijom ili bez rekonstrukcije) nije potrebno raditi rutinske radiološke pretrage osim u slučaju kliničke sumnje na recidiv, kada se može učiniti UZV ili MR prednje torakalne stijenke.⁸⁰ (I, A) Nakon preboljenoga invazivnog karcinoma dojke kod muškaraca u slučaju ginekomastije treba raditi mamografiju zdrave dojke jednom godišnje, a UZV pregled kod nejasnih nalaza mamografije ili simptomatskih bolesnika. (I, A)

Denzitometrija se savjetuje u bolesnica na ET jednom u dvije do tri godine, a u slučaju osteoporoze prema preporuci endokrinologa. Ostale se dijagnostičke postupke ne preporučuje provoditi rutinski, već prema procjeni ordinarijusa ovisno o eventualnim simptomima i/ili odstupanjima u nalazima. U okviru praćenja preporučuje se bolesnice potaknuti na promjenu životnog stila u smislu redovite tjelevoježbe i primjene zdrave prehrane s ciljem očuvanja ili postizanja optimalne tjelesne mase. U bolesnica s neželjenim posljedicama lokalnog liječenja savjetuje se konzultacija fizijatra.

U žena koje nakon adjuvantnog liječenja planiraju trudnoću savjetuje se začće nakon minimalno 18–24 mjeseca po završetku liječenja. (I, A)

U bolesnica s diseminiranom bolesti potrebno je praćenje simptoma bolesti i nuspojava terapije te kontrola učinkovitosti terapije (obično se provodi svaka dva do tri mjeseca, po potrebi češće). Redovita kontrolna obrada obično uključuje radiološke pretrage (CT toraksa, abdomena i zdjelice te scintigrafija kostiju, po mogućnosti istom metodom, te određivanje tumorskih biljega Ca15-3 i CEA. (I, A) Prije primjene bifosfonata treba učiniti inicijalni stomatološki pregled, redovito pratiti funkciju bubrega i razinu kalcija.

U bolesnica s metastatskom bolešću u sklopu evaluacije stanja potrebno je pravodobno uključiti palijativnu skrb i simptomatsko-suportivnu terapiju, kao i psihoonkološku skrb.

Dodatak 1 / Appendix 1

Razina dokaza / Levels of evidence⁸¹

- I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti. / Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.
- II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti. / Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.
- III. Prospektivne kohortne studije. / Prospective cohort studies.
- IV. Retrospektivne kohortne studije. / Retrospective cohort studies or case-control studies.
- V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

Stupanj preporuke / Grades of recommendation

- A. Snažan dokaz o djelotvornosti sa značajnom kliničkom koristi, snažna preporuka. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.
- B. Snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.
- C. Nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi...), po izboru. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.
- D. Umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.
- E. Snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

LITERATURA

1. Tomek R, Oreskovic LB, Vrdoljak E, Soldic Z, Podolski P, Ples-tina S i sur. [Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer]. *Liječ Vjesn.* 2012;134(1–2):1–5.
2. Separovic R, Ban M, Silovska T, Oreskovic LB, Soldic Z, Podolski P i sur. [Clinical Guidelines for Diagnosis, Treatment and Monitoring of Patients with Invasive Breast Cancer-Croatian Oncology Society]. *Liječ Vjesn.* 2015;137(5–6):143–9.
3. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F i sur. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749–68.
4. Hammond ME. ASCO-CAP guidelines for breast predictive factor testing: an update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011;19(6):499–500.
5. Hammond ME, Hicks DG. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(8):970–1.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS i sur. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364–82.
7. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ i sur. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290–303.
8. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G i sur. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1280–91.
9. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P i sur. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1):66.
10. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT i sur. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194–220.
11. Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V i sur. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
12. Association of Breast Surgery at B. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35 Suppl 1:1–22.
13. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ i sur. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072–8.
14. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE i sur. Radiotherapy or surgery of the ax-

- illa after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303–10.
15. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R i sur.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707–16.
 16. *Ebctcg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F i sur.* Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127–35.
 17. *Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S i sur.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513–20.
 18. *Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ i sur.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086–94.
 19. *Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C i sur.* Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(3):145–52.
 20. *Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, investigators PI.* Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266–73.
 21. *Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattani A, Petoukhova A i sur.* ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol.* 2020;149:150–7.
 22. *Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P i sur.* Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541–57.
 23. *Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK i sur.* Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1965–77.
 24. *van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO i sur.* Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1630–40.
 25. *Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I i sur.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147–59.
 26. *Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF i sur.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005–14.
 27. *Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delalogue S i sur.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717–29.
 28. *Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R i sur.* The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1298–305.
 29. *Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A.* Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(8):815–24.
 30. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative g.* Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139–50.
 31. *Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja Ed, Clark E, Ewer MS i sur.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1448–57.
 32. *Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcrom PK i sur.* Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(2):134–41.
 33. *Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC i sur.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25–32.
 34. *von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G i sur.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–31.
 35. *von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M i sur.* Trastuzumab Emtrastine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–28.
 36. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G.* 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(9472):1687–717.
 37. *Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D i sur.* Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3959–77.
 38. *Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V i sur.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805–16.
 39. *Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J i sur.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509–18.
 40. *Francis PA, Regan MM, Fleming GF.* Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1673.

41. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I i sur. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(2):107–18.
42. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I i sur. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122–37.
43. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU i sur. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108–16.
44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1353–61.
45. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES i sur. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2062–81.
46. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F i sur. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–49.
47. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F i sur. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307–16.
48. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A i sur. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;382(6):514–24.
49. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis MD, Im S-A i sur. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–72.
50. Sledge GW, Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X i sur. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 2020;6(1):116–24.
51. George W, Sledge J, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K i sur. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–84.
52. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N i sur. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–15.
53. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–48.
54. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA i sur. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Canc Res Treat.* 2019;174(3):719–29.
55. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J i sur. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–46.
56. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):1038–.
57. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N i sur. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–39.
58. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J i sur. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–46.
59. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS i sur. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–40.
60. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA i sur. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–17.
61. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H i sur. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–21.
62. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM i sur. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817–28.
63. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM i sur. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):1000–.
64. Tung NM, Robson ME, Venz S, Santa-Maria CA, Marcom PK, Nanda R i sur. TBCRC 048: A phase II study of olaparib monotherapy in metastatic breast cancer patients with germline or somatic mutations in DNA damage response (DDR) pathway genes (Olaparib Expanded). *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):1002–.
65. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B i sur. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558–66.
66. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N i sur. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–33.
67. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H i sur. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–63.

68. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR i sur. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):741–51.
69. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M i sur. 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;14(6):461–71.
70. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J i sur. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91.
71. Trastuzumab Deruxtecan Data Impresses at ESMO. *Cancer Discov*. 2021;11(11):2664–5.
72. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K i sur. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;382(7):610–21.
73. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E i sur. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2610–9.
74. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P i sur. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405–17.
75. Vrdoljak E, Gligorov J, Wierinck L, Conte P, De Greve J, Meunier F i sur. Addressing disparities and challenges in underserved patient populations with metastatic breast cancer in Europe. *Breast*. 2021;55:79–90.
76. Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Lok C, Amant F. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(4):302–10.
77. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):536–44.
78. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(5):328–34.
79. Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, Demeestere I, Awada A. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(4):243–52.
80. Prutki M, Petrovečki M, Valković Zujić P, Ivanac G, Tadić T, Štimac D i sur. Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. *Liječ Vjesn*. 2022; 144(1–2):1–14.
81. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S i sur. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J*. 2004;328(7454):1490.

