

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
инвазивен карцином на дојка**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

Резиме

Ракот на дојката е најчестиот малиген тумор кај жените, кој може да се открие во раните фази на болеста и успешно да се лекува преку скрининг, редовни контроли и здравствена едукација. Методите на лекување вклучуваат хирургија, хемотерапија, радиотерапија, ендокрина терапија, имунотерапија, насочена терапија и симптоматско-супортивна терапија, која се применува зависно од стадиумот на болеста, биолошките одлики на туморот, и општата состојба, возраста и коморбидитетите на пациентите. Планот за лекување го дефинира мултидисциплинарен тим. Со оглед на инциденцата на оваа болест, можноста за рано откривање и можниот значаен ефект на терапевтските процедури врз текот на болеста, пристапот во дијагностиката, лекувањето и следењето на овие пациенти треба да се дефинира и правилно да се стандардизира. Во текстот се дадени упатства за примена на стандардизирани процедури во секојдневната работа со болните од рак на дојка во Република С. Македонија.

Македонското здружение за радиотерапија и онкологија во соработка со Лекарската Комора на Р.С. Македонија и македонското лекарско друштво, ја изработи новата верзија на упатствата за дијагноза, третман и следење на пациенти со рак на дојка базирана на препораките на хрватското онколошко здружение и европското здружение за медицинска онкологија.^{1,2}

Новата верзија на упатствата носи стандардизирани процедури, каде има новини во дијагностиката, третманот и следењето на пациентите со рак на дојка. Најмногу новини се однесуваат на примената на нови лекови како што се инхибитори на кинази зависни од циклин, алпелисиб, трастузумаб-дерукстекан, тукатиниб и други, кои значително го менуваат исходот од лекувањето на споменатите пациенти.

Упатствата се донесени со консензус, врз основа на презентации и предлози на стручњаци, најпрвин дискутирани во работна група, а потоа електронски усогласени меѓу сите споменати автори. Изработката на упатствата не е финансиски поддржана. Нивото на докази е 2А и повисоко, освен ако не е поинаку наведено. Целта на упатствата е да се стандардизираат и воедначат дијагностичките, третманските и последователните процедури за пациентите со рак на дојка кај нас, со крајна цел да се подобрат резултатите од лекувањето. Планот за лекување треба да го направи мултидисциплинарен тим, во кој мора да бидат вклучени хирург, радиолог, патолог и онколог, а може да се вклучат и други специјалности (цитолог, специјалист за нуклеарна медицина, психолог, физијатар, физиотерапевт). Третманот не смее да започне без одлука на мултидисциплинарен тим, освен во итни ситуации.

Инциденца и морталитет

Во 2018 година превидениот број на новодијагностицирани пациенти со канцер на дојка во 28 држави во Европската Унија изнесува 404 920, со пресметана годишна инциденца

стандардизирана по возраст од 144.9/100 000 и морталитет од 32.9/100 000 и 98 755 предвидена смртност.³

Дијагноза на болеста

Дијагнозата се поставува врз основа на клинички преглед, радиолошки иследувања и патохистолошка потврда на болеста од материјал земен со широка игла. Се утврдува и врз основа на цитолошка пункција (пр., папиларни интрацистични промени) (I, A).

Патологија

Патохистолошкиот наод на материјалот добиен со биопсија со широка игла треба да вклучи: место на биопсија, големина на туморот според радиолошкиот наод, број и вкупна должина на примени цилиндри, хистолошки тип на туморот, нуклеарен градус, процент и интензитет на имунохистохемиско бојење на естрогенски рецептори (EP) и прогестеронски рецептори (PP), XEP2 (хуман епидермален рецептор) статус утврден со имунохистохемиска метода со дополнителна SISH/FISH метода (сребрена/флуоресцентна ин ситу хибридизација) во случај на сомнителен наод (оценка 2+), индекс на пролиферација Ки-67, имунофенотип на туморот и Б категорија (I, A).

Патохистолошкиот наод на хируршкиот материјал треба да опфаќа: тип на операција, големина на примерок на ткивото на дојката, број и локација на сите тумори во примерокот, хистолошки тип на тумор, хистолошки градус на туморот, процент на неинвазивна компонента, статус на EP, PP и XEP2 рецептори, индекс на пролиферација Ки-67, присуство на лимфоваскуларна и перинеурална инвазија и имунофенотип на туморот (I, A).

Ако наодите за EP и PP на биопсијата со широка игла се негативни, несигурни или ако нема бојење, анализата треба да се повтори. Во случај на несогласување меѓу наодите, за конечен се смета наодот од оперативниот материјал. Статусот XEP2 треба да се повтори и ако бил позитивен на широко иглена биопсија кај инвазивни поинаку ненаведени тумори со низок градус, високи вредности на EP и PP, и кај инвазивен муцинозен, крибриформен, тубуларен и аденоид-цистичен карцином, кои по дефиниција се XEP2 негативни.⁴⁻⁶

Мора да се наведе и растојанието на инвазивната и неинвазивната компонента од најблискиот раб на сечење (се дефинира за кој раб се работи), типот на лимфаденектомија (биопсија на сентинелниот лимфен јазол или аксиларна дисекција), вкупниот број на отстранети позитивни лимфни јазли, типот на метастатски депозити во лимфните јазли (макрометастази, микрометастази, изолирани туморски клетки), големината на најголемиот метастатски депозит во лимфниот јазол и евентуално, наодот на пробој на капсулата на лимфниот јазол, како и стадиумот на болеста pTN и патолошко-прогностичкиот стадиум.^{4,5}

Конечната патохистолошка дијагноза треба да се постави според класификацијата на Светската здравствена организација и класификацијата TNM (од англ. *Tumor Node Metastasis* (Метастаза на туморски јазли)).⁷

По неоадјувантна терапија, ако има резидуална болест, на оперативниот наод треба да се наведат сите параметри, како и кај примарниот хируршки третиран карцином на дојка, одредувајќи го и степенот на резидуалната болест – RCB (од англ. *Residual Cancer Burden*).

Во случај на RCB II или III, се советува да се повтори статусот на EP, PP и XEP2 и Ки-67⁸ (I, A).

Почетни иследувања и одредување на стадиумот на болеста

Почетниот преглед и одредувањето на фазата на болеста опфаќа:

лична и семејна анамнеза, општа состојба, функции, менопаузален статус и коморбидитети;

клинички преглед на дојките и регионалните лимфни јазли;

дијагностички третман: комплетна крвна слика и биохемиски анализи на крвта, мамографија, ултразвук (УЗВ) на дојките и локорегионалните лимфни јазли и зависно од другите наоди, се разгледува и магнетна резонанца (МР) на дојките.⁹

За да се потврди малигната болест, треба да се изврши биопсија со широка игла или вакуумска биопсија на сомнителната формација под контрола на ултразвук, мамографија или МР. Кај сомневање за мултицентричен или мултифокален тумор на дојка, треба да се направи биопсија барем на два тумора во различни квадранти (мултицентричен тумор) или на два тумора во ист квадрант (мултифокален тумор) за да се докаже болеста. Цитолошката пункција не е метод на избор за дијагностицирање на рак на дојка. При сомневање за импланти во аксиларните лимфни јазли, треба да се изврши биопсија на лимфниот јазол под ултразвучна контрола, евентуално цитолошка пункција. Доколку се планира неадјувантен третман, треба да се постави ткивен маркер во биопсираните формации на дојката и/или пазувите.⁹ (I, A)

Кај клинички понапреднати фази, во случај на клинички симптоми или лабораториски наоди кои отстапуваат од нормалата, може да се додадат други дијагностички процедури за да се утврди степенот на болеста: компјутеризирана томографија (КТ) на бели дробови, абдомен и карлица и сцинтиграфија на коски, во одредени случаи и ПЕТ КТ (позитронско-емисиона томографија).¹⁰ (I, A)

Зачувување на плодноста

Со сите предменопаузални пациентки треба да се разговара за влијанието на системската терапија врз плодноста. Пациентките кои сакаат да забременат по завршување на третманот треба да се јават кај специјалисти за човечка репродукција пред почетокот на лекувањето.¹¹ (II, A)

План за лекување

Планот за лекување го подготвува мултидисциплинарен тим врз основа на карактеристиките на болеста, предиктивно-прогностичките фактори, но и одликите и желбите на пациентот.

Локална терапија

Локалната терапија вклучува хирургија и радиотерапија (РТ).

Хирургија

Хируршкиот третман вклучува поштедни и радикални зафати. При поштедните зафати (туморектомија, сегментектомија и квадрантектомија), треба да се постават титаниумски штипки во пределот на туморското лежиште, за да се означи точното место за бустирани (радиотерапија).¹² Зафатите со кои целосно се отстранува ткивото на дојката (мастектомија, мастектомија со поштеда на кожата, мастектомија со поштеда на кожата и брадавицата) се индицирани кај мултицентрични тумори, неможност да се постигне негативна маргина по повторени ресекции, во случај на претходна РТ на дојката, неповолен однос на големината меѓу туморот и дојката, кај некои коморбидитети кога е подобро да се избегне РТ (на пр., склеродермија, системски еритематозен лупус). При операција, реконструкцијата може да се направи веднаш (примарна реконструкција) или подоцна (одложена реконструкција). Примарната реконструкција не се препорачува кај воспалителни карциноми на дојка.¹² (I, A)

Задолжително е да се ориентира ресецираното ткиво (со конци, боја). Доколку е ресецирано дополнително ткиво, тоа треба да се означи со конци јасно посочувајќи на кој раб е направена ресекција, за прецизно да се наведе статусот на рабовите на ресекција во патохистолошките наоди. За негативен раб кај инвазивен карцином се смета оној без боја на работ, а за ин ситу компонентата, оној поголем од 2 mm. Исто така, мора да се процени степенот на проширеност во аксиларните лимфни јазли (I, A).

Кај клинички позитивните аксиларни лимфни јазли, често се започнува со неoadјувантен третман, а патохистолошки докажаните метастатски лимфни јазли треба да се означат со маркер пред почетокот. Дисекција на пазувите (I/II ниво) се препорачува кај мултицентрични тумори, обемна зафатеност на аксиларните лимфни јазли и кога сентинелниот лимфен јазол не може да се диференцира при операцијата. Ако првите две нивоа се многу зафатени, дисекцијата треба да се прошири на III ниво (I, A). Кај клинички негативни лимфни јазли, се препорачува биопсија на сентинелниот лимфен јазол. Одлуката за дополнителна аксиларна дисекција по биопсија на сентинелниот лимфен јазол ја носи мултидисциплинарен тим и општо, се заснова на бројот на испитани позитивни лимфни јазли, нивниот удел и степен на зафатеност со туморот. Високиот процент на позитивни во однос на испитани јазли и перикапсуларното ширење на туморот, во принцип, се индикација за дисекција на пазувите. Адјувантната локорегионална РТ и системската терапија (индицирана според одликите на болеста) постигнуваат еднакви стапки на локорегионална контрола на болеста кај пациентки со позитивен сентинелен лимфен јазол, па аксиларната дисекција може да се избегне (III, A).

Ако радиолошкиот преглед покаже зафатеност на лимфните јазли во пазувот, а пазувот е клинички негативен, се советува да се изврши биопсија на сентинелниот лимфен јазол и да се означи со ткивен маркер. Се препорачува позитивниот лимфен јазол да се означи со ткивен маркер пред почетокот на третманот за да се минимизира наод на лажно негативни лимфни јазли при хируршкото степенување. Ако се најдат позитивни јазли по биопсија на сентинелниот лимфен јазол кај пациентки кои биле подложени на неoadјувантна терапија, хируршката процедура треба да се прошири на аксиларна дисекција.^{10,13} (III, A)

Радиотерапија

Адјувантната радиотерапија (РТ) значително го намалува ризикот од локално враќање на болеста и конкретно, од смртност поради рак на дојка.^{14,15} Се препорачува да се започне со

РТ во рок од осум недели од операцијата. (I, A) Ако е индицирана адјувантна хемотерапија, РТ се спроведува четири недели по завршување на хемотерапијата. По исклучок, РТ може да се изостави кај постари пациентки со мали тумори, поволна биологија на болеста, по одлука на тимот. (III, A)

Радиотерапијата е индицирана:

по сите поштедни интервенции;

по мастектомија кај Т3 и Т4 тумори, кога маргината на ресекција е позитивна или помала од 1 mm и не може дополнително да се ресецира, но и ако има екстензивна лимфоваскуларна инвазија;

адјувантната РТ на торакалниот сид и регионалната лимфна дренажа се индицирани и ако аксиларните лимфни јазли се позитивни, без оглед на нивниот број.^{15,16} (I, B)

Денес, хипофракционирана РТ се претпочита кај скоро сите пациентки.^{17,18} РТ-дозите се од 42,5 Gy во 15-16 фракции. Ако се примени стандардно фракционирање, дозите се 46-50 Gy/23-25 фракции.¹⁹ (I, A) По поштедна операција на дојка, се зрачи целата дојка, потоа на лежиштето на туморот се применува дополнителна доза на зрачење (т.н. *засилена* доза) од 10-16 Gy во 4-8 фракции, посебно кај пациентки помлади од 50 години, кај тумори со висок градус, фокусно позитивни маргини, тумори поголеми од 3 cm, присуство на лимфоваскуларна инвазија, присуство на екстензивни интрадуктални компоненти, други фактори на ризик за враќање на болеста.²⁵ Радиотерапијата може да се изостави кај постари пациентки, со хормонски зависни тумори од низок или среден градус и негативна маргина поголема од ≥ 2 mm, тумори помали од 3 cm.²⁰ Радиотераписките дози на градниот сид (и реконструираната дојка) се 45-50,4 Gy/25-28 фракции.¹⁹ (I, A) Забрзаната парцијална РТ (со надворешни извори на зрачење или брахитерапија) значително го скратува времетраењето на адјувантната РТ (III, A). Концептот на делумна РТ се заснова на фактот дека повеќето локални рецидиви се случуваат на местото на туморското лежиште, што е основа за примена на засилена РТ врз него. Досегашните податоци за ефектот на парцијалната РТ покажуваат ниски стапки на локално враќање на болеста.²¹ Интраоперативната РТ, која се изведува со електрони или фотони, покажува значително повисоки стапки на локално повторување на болеста, освен кај тумори со многу низок ризик.²¹ (III, B)

Ако е извршен неoadјувантен третман, препораките за спроведување на адјувантна РТ се неконзистентни и се темелат главно на ретроспективни и опсервациски студии, бидејќи засега нема проспективни и рандомизирани студии и ги чекаме резултатите. (III, B) Затоа, се препорачува да се користи почетниот стадиум на болеста, пред почетокот на неoadјувантна системска терапија, со цел да се одреди полето на зрачење кај адјувантна РТ. (III, C)

Нео/адјувантен системски третман

Системскиот третман опфаќа хемотерапија (ХТ), ендокрина терапија (ЕТ), имунотерапија и супортивно-симптоматска терапија. Одлуката за типот на системски третман се заснова врз стадиумот и биологијата на болеста (туморски имунофенотип, градус, Ки-67 на индекс на пролиферација, присуство/отсуство на периваскуларна и периневрална инвазија), а и врз карактеристиките на пациентот (возраст, општа состојба, коморбидитети, желби на пациентот). Ако е спроведен неoadјувантен третман, адјувантниот дел од третманот се заснова од една страна врз почетните стадиуми на болеста, но и врз пост-тераписките стадиуми дефинирани во патохистолошкиот наод по операцијата. (I, A) Системскиот третман треба да се започне во рок од шест недели по операцијата, а неoadјувантниот третман што поскоро, но не подоцна од четири недели по дијагнозата.¹⁰

Адјувантна ХТ е индицирана кај пациенти со ХЕР2-позитивни тумори, тројно-негативни тумори, високоризични луминални тумори и позитивни аксиларни лимфни јазли, јасно земајќи ја предвид големината на примарниот тумор. Денес, стандард е комбинацијата на антрациклин и таксан (АЦ-Т протокол), која кај помладите пациенти или кај оние со поагресивна форма на болеста се применува во засилена форма (анг. *dose dense*) со профилактичка употреба на филграстим или пегфилграстим. (I, A) Кај пациентки со кардиолошки коморбидитет, се советуваат т.н неантрациклински протоколи (ТЦ протокол). Хемотерапијата која вклучува само антрациклини (четири циклуси на ЕЦ, АЦ) се користи поретко и тоа кај високо селектирани пациентки со среден или помал ризик од повторување на болеста.^{10,22,23} (I, A)

Кај пациентки со кардиоваскуларни ризици, пред почетокот на лекувањето треба да се направи ултразвук на срце и преглед од кардиолог.^{10,23}

Неoadјувантната ХТ е индицирана за третман на локално напреднат карцином на дојка, воспалителен карцином на дојка, за неповолен однос меѓу големината на туморот и големината на дојката. Исто така, индицирана е кај операбилни, тројно-негативни и ХЕР2-позитивни тумори кои се ≥ 2 cm, но и кај високоризичен луминален карцином на дојка, како и кај тумори со првично позитивни аксиларни лимфни јазли, со претходна дискусија од мултидисциплинарен тим. Неoadјувантната ХТ опфаќа комбинација од антрациклини и таксани, освен во исклучителни случаи кога коморбидитети или несакани ефекти не дозволуваат нејзина употреба.¹⁰ (I, A)

При лекување на ХЕР2-позитивни тумори на дојка, може да се изостават антрациклините и да се спроведе двојна анти-ХЕР2 терапија со таксан и карбоплатин.²⁴ (I, A) Кај тројно-негативен карцином на дојка, додавањето соли на платина во неoadјувантниот третман не е стандардна опција, треба да се разгледа кај внимателно избрани пациентки (мутација БРЦА [ген за рак на дојка] или недостаток на хомологна рекомбинација) со договор на мултидисциплинарен тим.¹⁰ (I, A)

Кога по неoadјувантна терапија на тројно-негативен и високоризичен луминален карцином на дојка Б нема да се постигне целосен патолошки одговор, се советува да се спроведе адјувантна ХТ со капецитабин во 6-8 циклуси.²⁵ (III, B) Во овој случај, РТ се применува последователно со капецитабин, најчесто по хемотерапија со капецитабин, освен при присуство на позитивни или блиски маргини и висока зафатеност на аксиларните јазли од туморот, па затоа, со голема веројатност за рано локорегионален рецидив на болеста, при што се советува прво да се препише локорегионална адјувантна РТ.¹⁰ (III, B)

Одлуката за примена на ХТ кај луминалните ХЕР2-негативни тумори се носи врз основа на другите фактори на ризик и водејќи сметка за користа и несаканите ефекти од ХТ. Ако постои можност, кај одлуката за адјувантен третман во гранични случаи, се советува да се користат генски анализи за утврдување на ризикот од враќање на болеста.^{26–28} (I, A)

Анти-ХЕР2 терапија

Кај пациентки со ХЕР2-позитивен карцином на дојка, употребата на анти-ХЕР2 терапија е индицирана како дел од адјувантен и/или неoadјувантен третман во комбинација со ХТ.

Во адјувантниот третман, анти-ХЕР2 терапијата се применува вкупно една година, а примената започнува паралелно со таксанскиот дел од хемотерапискиот протокол.^{10,29,30} (I, A)

Зависно од ризикот за повторување на болеста, трастузумаб или комбинација од пертузумаб и трастузумаб се администрира кај пациентки со позитивни лимфни јазли.³¹ (I, A)

Кај пациентки со мал ХЕР2-позитивен карцином на дојка (<2 cm), негативни аксиларни лимфни јазли и без други фактори на ризик, се препорачува од терапијата да се изостават антрациклините и да се спроведе адјувантен третман со комбинација од паклитаксел и трастузумаб.³² (I, A) Во исклучителни случаи (возраст, коморбидитети, одбивање хемотерапија) може да се спроведе терапија со трастузумаб и ЕТ.¹⁰

При неoadјувантен третман, се препорачува двојна анти-ХЕР2 терапија со пертузумаб и трастузумаб паралелно со примена на таксан.³³ (I, A) Во случај на постигнување комплетен патолошки одговор кај пациенти со првично позитивни лимфни јазли, се препорачува продолжување на двојната терапија со пертузумаб и трастузумаб вкупно една година. (I, A)

Кај други пациентки, се препорачува продолжување на адјувантната терапија само со трастузумаб исто до една година³⁴. Кај пациентки кои не постигнале целосен патолошки одговор, се препорачува адјувантен третман со трастузумаб-емтазин (Т-ДМ1) до вкупно една година анти-ХЕР2 терапија.³⁵ (I, A)

Пред почетокот на лекувањето, треба да се направи ултразвук на срце со одредување на ејекциона фракција на левата комора, клинички да се следат пациентките и прегледот да се повторува на секои три до четири месеци во текот на терапијата. (I, A)

Ендокрина терапија

Адјувантната ЕТ е индицирана при третман на сите тумори со изразен ЕР и ПР, без оглед на степенот на изразеност.^{10,36,37} (I, A) Изборот на лекот зависи од ризикот за враќање на болеста, менопаузалниот статус и коморбидитетите. Пред почетокот, неопходно е точно да се дефинира менопаузалниот статус. Постменопаузата се дефинира како: возраст на пациентката ≥ 60 години, кога од последниот менструален циклус поминале над 12 месеци (без влијание на каква било терапија – хемотерапија, тамоксифен, супресија на јајниците) и кај која била извршена билатерална овариектомија. Потребно е, посебно во сомнителни ситуации, прво да се утврди хормоналниот статус – FSH (фоликуло-стимулирачки хормон), LH (лутеинизирачки хормон) и естрадиол, а за целосно прецизен статус, АМН (анти-Милеров хормон). (I, A)

Кај пациентки во предменопауза со низок ризик од враќање на болеста, тамоксифен се користи пет до десет години со редовно следење на дебелината на ендометриумот и морфологијата на јајниците.³⁸ При примена на тамоксифен, на секои шест месеци треба да се врши контрола со гинеколошко ехо. Ако пациентките станат постменопаузални при споменатиот третман, тамоксифен може да се замени со ароматазен инхибитор (АИ) (анастрозол, летрозол, егземестан).³⁹ (I, A)

Кај предменопаузални жени со повисок или висок ризик од враќање на болеста, се препорачува индукција во јастрогена менопауза со овариосалпингектомија или со употреба на ЛХРХ агонисти (англ. хормон за ослободување на лутеинизиращкиот хормон) и примена пред сè, на АИ.^{40–42} (I, A)

Кај постменопаузални жени се препорачува употреба на АИ, но и на тамоксифен при контраиндикации или неподнесување на АИ.³⁹ Траењето на третманот зависи од ризикот за рецидив и поднесување на терапијата, со препорака за петгодишен третман кај пациентки со низок и среден ризик, и десетгодишен третман кај пациентки со поголем ризик (позитивни лимфни јазли и добар сооднос на ефективност и токсичност на индивидуално ниво). Има повеќе начини на секвенционирање и избор на терапија: тамоксифен две до три години, потоа АИ две до три години до вкупно пет години; АИ пет години; бидејќи кај луминални карциноми на дојка има ризик од доцен релапс на болеста, може да се спроведе и продолжена ЕТ: пет години тамоксифен, па пет години АИ.

Ако пациентката сè уште е во предменопауза, ЕТ со тамоксифен може да се продолжи до вкупно десет години.¹⁰ (I, A) Треба да се направи дензитометрија при почеток на третман со инхибитори на ароматаза.

Неоадјувантната ЕТ може да се користи кај постменопаузални пациентки на постара возраст, со коморбидитети, во ситуации кога не очекуваме корист од ХТ и не постои можност за операција. Ефектот на ЕТ е побавен, па се препорачува да се препише минимум шест месеци (индивидуална проценка на потребната должина на третманот со поголема веројатност за подлабок одговор кај подолго траење) (I, A) Зависно од ефектот, треба да се продолжи додека не се постигне максимален одговор.⁴³

Адјувантна употреба на бифосфонати

Бифосфонатите се препорачуваат за сите постменопаузални пациентки, без оглед на статусот на хормонските рецептори, градусот, зафатеноста на аксиларните лимфни јазли и примената на адјувантна хемотерапија. Тие се применуваат паралелно со почетокот на ЕТ, на секои шест месеци во текот на три години, во текот на две години на секои четири месеци со золендронска киселина, или со ибадронат орално еднаш дневно, три години. Пред почетокот, треба да се направи стоматолошки преглед (+/- ортопан), дензитометрија, а пред секоја примена, да се провери нивото на калциум, уреа и креатинин.^{44,45} (II, A)

Третман на локално рекурентен и напреднат карцином на дојка

Изолиран локален рецидив се третира како нов примарен тумор заради излекување со помош на локални методи (хирургија и РТ) и системски третман, зависно од биологијата и фазата на болеста, но и од претходниот третман и изминатото време.⁴⁶ (I, A)

Целите на третманот за метастатска болест се одржување на квалитетот на животот, продолжување на времето до прогресија на болеста и вкупното преживување, контрола на симптомите и спречување компликации, подобрување на општата состојба. (I, A)

Бидејќи ракот на дојката е хетерогена болест и биологијата може да се промени во однос на примарниот процес на дојката, треба да се изврши биопсија на метастатските примени и да се утврди статусот на хормоналните и ХЕР2-рецепторите кога ќе се постави дијагноза на метастатска болест. Се препорачува и БРЦА тестирање на т.н. герминативна мутација, ПД-Л1 тестирање кај тројно-негативен карцином и тестирање ПИК3ЦА кај луминален ХЕР2-негативен карцином.⁴⁶ (I, A)

При лекување на хормонски зависни, ХЕР2-негативни тумори, ЕТ прво треба да се искористи, дури и кај висцерална метастатска болест. Хемотерапијата овде е индицирана во случај на висцерална криза и кога исцрпени (искористени) другите методи на лекување.⁴⁶ (I, A)

Изборот на ЕТ зависи од менопаузалниот статус, претходно применетата терапија и дали се работи за примарна или секундарна ендокрина резистенција.

Предменопаузалните пациентки треба да се лекуваат како постменопаузални, а ако не се во менопауза, треба да се советува супресија на јајниците или оваријектомија. (I, A) Стандарден третман од прва линија за повеќето луминални ХЕР2-негативни тумори вклучува комбинација на ЦДК4/6 инхибитори во комбинација со ЕТ, било со АИ или со фулвестрант. (I, A) Во втората линија се препорачува ЕТ, која не била препишана во првата линија, сама или во комбинација со ЦДК4/6 инхибитор доколку не бил препишан во првата линија.^{47–58} (I, A)

Кај постменопаузални пациентки со мутација на ПИК3Ц α по прогресија до ЦДК4/6 инхибитор, се препорачува третман со алпелисиб* во комбинација со фулвестрант.^{56,60} (I, A) По натамошна прогресија, се разгледуваат дополнителни опции за ЕТ и евентуално, употреба на еверолимус*.⁴⁶ (III, B)

Кога се истражуваат ендокриниот и анти-ХЕР2 третманот и нивните комбинации, и ако само хемотерапијата остане како единствена терапевтска опција за системски третман, таа се препишува последователно како монотерапија, водејќи сметка за претходно примените цитостатици, кумулативните дози и времето поминато од евентуалниот адјувантен третман. (I, A)

При третманот на метастатски тројно-негативен карцином на дојка, столбот сè уште е хемотерапијата. (I, A) Кај пациентки кај кои е докажана експресија на ПДЛ1 во $\geq 1\%$ од имуните клетки во ткивото на туморот во првата линија на третман или по прогресија по 12 месеци адјувантен третман, се препорачува примена на комбинација од наб-паклитаксел и атезолизумаб (согласно актуелните препораки за PD-1/PD-L1 инхибитори).^{61–63} (I, A) Кај пациентки со докажана БРЦА мутација на герминалната линија, се советува терапија со ПАРП инхибитори (талазопариб, олапариб)*, по употреба на комбинација од ЦДК4/6 и ЕТ кај луминални тумори и во првата линија на терапија кај тројно-негативни тумори.^{64–67} (I, A)

Употребата на сацитузумаб говитекан* при третман на тројно-негативен карцином на дојка, доколку е достапен, се советува кај пациентки со рефракторна метастатска болест. 68 (III, B)

Анти-ХЕР терапијата треба да биде вклучена кај сите ХЕР2-позитивни пациентки. (I, A) Во првата линија, се препорачува да се примени комбинација од пертузумаб, трастузумаб и таксани (доцетаксел, паклитаксел). 46,69 (I, A) Таксаните може да се изостават по одреден број циклуси и зависно од степенот на болеста и толеранцијата на терапијата (ефектот се постигнува во просек со шест циклуси на доцетаксел, без дополнителен ефект од следните циклуси). Во третманот на луминалните ХЕР2-позитивни карциноми, ЕТ може да се додаде на пертузумаб/трастузумаб, посебно во терапијата за одржување. 46 (I, A) Засега, оптималното траење и секвенционирањето не се дефинирани, но се препорачува употреба на анти-ХЕР2 терапија до прогресија на болеста или до појава на неприфатлива токсичност. Трастузумаб емтанзин засега се користи во втората линија, но, врз основа на резултатите од најновите истражувања, оптимално би било да се користи трастузумаб дерукстекан*. 46,70,71 (I, A) Во третата линија, се советува трастузумаб дерукстекан*, ако пациентката не го примила во втората линија, или ТДМ1 ако примила трастузумаб дерукстекан*. 72 (III, A) Во случај на прогресија на ХЕР2-позитивна болест во мозокот, се препорачува употреба на тукатиниб* во комбинација со трастузумаб и капецитабин. 73 (III, A) Инаку, се советува континуирана анти-ХЕР2 блокада во комбинација со некои други лекови, зависно од тоа што пациентката примила претходно и кои од наведените лекови се достапни (трастузумаб по прогресија во првата линија, ТДМ1, нератиниб*, лапатиниб*, тукатиниб*, трастузумаб дерукстекан*). 46

Кај пациентки со коскени имплантации, индицирана е терапија со бифосфонати или со деносумаб, како и палијативна РТ, која се користи при болни коскени имплантации или опасност од фрактури. 9 (I, A)

Посебни форми на рак на дојка

Рак на дојка кај мажи

Ракот на дојка кај мажите се третира со истите протоколи како кај жените. Мастектомијата е униформа операција. Општо, исходите од третманот кај мажите се полоши отколку кај жените, па треба да им се посвети посебно внимание при лекувањето и следењето. 74,75 Стандардната ЕТ е тамоксифен, додека терапијата со инхибитор на ароматаза, но со агонист на ЛХРХ, може да се земе предвид кога постои јасна контраиндикација за тамоксифен. 74 (I, A)

Рак на дојка кај бремени жени

Дијагнозата на рак на дојка за време на бременоста се утврдува врз основа на клиничката слика, мамографија (со помош на заштитна престилка) и ултразвучен преглед на дојката и пазувите, и потврда на болеста од ткивото добиено со биопсија со широка игла, евентуално со цитолошка анализа. Проценката на степенот на проширеност треба да се

сведе на минимум. Кај негативни лимфни јазли, доволно е да се направи рендген на срцето и белите дробови (со помош на заштитна престилка), заедно со стандардните лабораториски тестови. Испитувањата треба да се дополнат со ултразвучен преглед на абдоменот и МР на 'рбетот при стадиум Т3 или кај пациентки со позитивни лимфни јазли. При одлуката за третман, треба да се земат предвид гестациската возраст, општата состојба и желбите на пациентката за прекинување/продолжување на бременоста, а таа треба јасно да се информира за сите начини на лекување. Во случај на ран операбилен рак, тој се оперира, при што не се прави биопсија на сентинелниот лимфен јазол, туку дисекција на пазувите, водејќи сметка за евентуална потреба од адјувантна РТ, која е контраиндицирана во бременоста. Во првиот триместар воопшто не се препишува хемотерапија, а во другите два се даваат стандардни протоколи (антрациклини и циклофосфамид, и таксани со претпазливост). (I, A) Се советува прекин на хемотерапијата три до четири недели пред породувањето. (I, A) Терапијата со трастузумаб и ЕТ за време на бременоста е контраиндицирана. Во текот на третманот, одлуките ги носи мултидисциплинарен тим со постојана консултација со гинеколог.⁷⁶⁻⁷⁹

Препораки за контрола и следење

Следењето на пациентките опфаќа клинички преглед на дојките со детална историја и следење на симптомите и несаканите ефекти од терапијата, што треба да се прави на секои три до четири месеци во првите две години (на секои шест месеци кај тумори со низок ризик), потоа на секои шест месеци до вкупно пет години, потоа еднаш годишно, со прилагодување на контролите зависно од ризикот. (I, A)

Редовна годишна мамографија (со томосинтеза) се препорачува за пациентки над 35 години со здрава втора дојка или по минимално инвазивна хируршка процедура. Во случај на густо жлездено ткиво или преболен лобуларен инвазивен карцином, се советува комплементарен ултразвук на дојките. Ако пациентката е помлада од 35 години, се препорачува ултразвук на дојки еднаш годишно, мамографија и/или годишна МР на дојките (наизменично на секои шест месеци). (I, A) По билатерална мастектомија (со или без реконструкција), не е неопходно да се вршат рутински радиолошки прегледи, освен во случај на клиничко сомневање за рецидив, кога може да се изврши ехо или МР на предниот торакален сид.⁸⁰ (I, A) По преболен инвазивен карцином на дојка кај мажите, во случај на гинекомастија, еднаш годишно треба да се прави мамограм на здравата дојка, а во случај на нејасни мамографски наоди или симптоматски пациенти, ултразвучен преглед. (I, A)

Кај пациентки со ЕТ се советува денситометрија на секои две до три години, а во случај на остеопороза, според препораките на ендокринологот. Не се препорачува другите дијагностички процедури да се вршат рутински, туку според проценката на лекарот, зависно од евентуалните симптоми и/или отстапувања во наодите. Пациентките треба да се поттикнат да го променат стилот на живот во смисла на редовно вежбање и здрава исхрана со цел зачувување или постигнување оптимална телесна маса. Кај пациентки со несакани последици од локален третман, се советува консултација со физијатар.

Кај жени што сакаат да забременат по адјувантен третман, зачнувањето се препорачува минимум 18-24 месеци по завршување на третманот. (I, A)

Кај пациентки со дисеминирана болест, треба да се следат симптомите и несаканите ефекти од терапијата, и да се контролира делотворноста (обично секои два до три месеци, а по потреба и почесто). Редовниот контролен преглед обично вклучува радиолошки

тестови (КТ на граден кош, абдомен и карлица, и сцинтиграфија на коски, по можност со истиот метод, и определување на туморски маркери Ца15-3 и ЦЕА. (I, A) Пред примена на бифосфонати, прво треба да се направи преглед на забите, а функцијата на бубрезите и нивото на калциум треба редовно да се следат.

При метастатска болест, треба навремено да се вклучат палијативна нега и симптоматско-потпорна терапија, како и психо-онколошка грижа за проценка на состојбата.

* Лекот во овој момент не е достапен во Р.С.Македонија /кога ќе стане достапен во Р.С. Македонија

Додаток 1 / Appendix 1

Ниво на докази / Levels of evidence⁸¹

Докази од барем едно големо рандомизирано, контролирано истражување со добар методолошки квалитет (низок потенцијал за субјективност) или мета-анализа на добро спроведени рандомизирани студии без хетерогеност. / 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.

Мали рандомизирани студии или големи рандомизирани студии со сомнителна објективност (низок методолошки квалитет) или мета-анализа на такви студии или студии со покажана хетерогеност. / 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.

Проспективни кохортни студии. / Prospective cohort studies.

Ретроспективни кохортни студии. / Retrospective cohort studies or case-control studies.

Студии без контролна група, извештаи за случаи, стручни мислења. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

Степени на препорака / Grades of recommendation

Цврсти докази за ефикасност со значителна клиничка корист, цврста препорака. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.

Цврсти или умерени докази за ефикасност, но со ограничена клиничка корист, општа препорака. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.

Недоволни докази за ефективност или корист, не го надминуваат ризикот од недостатоци (несакани ефекти, трошоци...), по избор. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.

Умерени докази против ефикасност или за неповолен исход, обично не се препорачува. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.

Цврсти докази против ефикасност или за неповолен исход, никогаш не се препорачува. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

Литература

- Tomek R, Oreskovic LB, Vrdoljak E, Soldic Z, Podolski P, Ples- tina S i sur. [Clinical recommendations for diagnosis, treat- ment and monitoring of patients with invasive breast cancer]. *Liječ Vjesn.* 2012;134(1–2):1–5.
- Separovic R, Ban M, Silovska T, Oreskovic LB, Soldic Z, Podol- ski 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.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30(8):1194-1220.
- Hammond ME. ASCO-CAP guidelines for breast predictive factor testing: an update. *Appl Immunohistochem Mol Mor- phol.* 2011;19(6):499–500.
- Hammond ME, Hicks DG. American Society of Clinical On- cology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guide- lines Are Living Documents. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139 (8):970–1.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS i sur. Human Epidermal Growth Factor Re- ceptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clini- cal Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364–82.
- 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.
- Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G i sur. Recommendations for standardized patho- logical characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collabora- tion. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1280–91.
- 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.
- 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.
- Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V i sur. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Cli- nical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
- Association of Breast Surgery at B. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35 Suppl 1:1–22.
- Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ i sur. Improved Axillary Evaluation Fol- lowing 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.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE i sur. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC

10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15 (12):1303–10.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattini 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.

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.

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.

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.

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.

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.

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge 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.

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.

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.

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.

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.

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK i sur. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(2):134–41.

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.

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.

von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M i sur. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–28.

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.

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.

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.

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.

Francis PA, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(17):1673.

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.

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.

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.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1353–61.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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–.

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 multi- centre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–39.

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.

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.

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.

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.

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.

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–.

Tung NM, Robson ME, Ventz 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–.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Trastuzumab Deruxtecan Data Impresses at ESMO. *Cancer Discov.* 2021;11(11):2664–5.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Prutki M, Petrovečki M, Valković Zujić P, Ivanac G, Tadić T, Štimac D i sur. Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnika oboljelih od raka dojke. *Liječ Vjesn.* 2022; 144(1–2):1–14.

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.