

**KLINIČKE UPUTE HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA/KA
OBOLJELIH OD INVAZIVNOG RAKA DOJKE**

**CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS
WITH INVASIVE BREAST CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY**

ROBERT ŠEPAROVIĆ, MARIJA BAN, TAJANA SILOVSKA, LIDIJA BEKETIĆ OREŠKOVIĆ,
ŽELJKO SOLDIĆ, PAULA PODOLSKI, STJEPKO PLEŠTINA, DAMIR GUGIĆ, MARIJA PETKOVIĆ,
JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, ŽELJKO VOJNOVIĆ, BRANKA PETRIĆ MIŠE, SNJEŽANA TOMIĆ,
ZDENKO STANEC, DANKO VELEMIR VRDOLJAK, IVAN DRINKOVIĆ, BORIS BRKLJAČIĆ,
ELVIRA MUSTAĆ, IVAN UTROBIČIĆ, EDUARD VRDOLJAK*

Deskriptori: Tumori dojke – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak dojke najčešći je 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, hormonsku terapiju i ciljanu biološku terapiju ovisno o stadiju bolesti, biološkim obilježjima tumora i općem stanju bolesnice. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim. S obzirom na važnost ove bolesti, potrebno je definirati i provoditi standardizirani pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica. U tekstu koji slijedi iznesene su kliničke smjernice s ciljem implementacije standardiziranih postupaka u radu s bolesnicama s rakom dojke u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Breast neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Breast cancer is the most common cancer in women. It can be diagnosed in early stage through screening, early detection and educational programs, and when diagnosed early it can be efficiently treated. Treatment modalities include surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy and targeted biologic therapy, according to the stage of the disease and patient condition. Treatment decisions should be made after multidisciplinary team discussion. Due to the significance of this disease it is important to define and implement standardized approach for diagnostic, treatment and monitoring algorithm as well. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with breast cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2015;137:143–149

Hrvatsko onkološko društvo, stručno društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga stručnjaka koji su najprije raspravljeni u užoj radnoj skupini, a potom usuglašeni elektroničkim putem između svih navedenih autora. Sve su preporuke razine 2A, osim ako izričito nije drugačije navedeno. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica obuhvaćaju

standardizaciju, izjednačavanje i optimalizaciju postupaka dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka dojke, što bi sve zajedno trebalo dovesti do podizanja kakvoće zdravstvene zaštite navedenih bolesnica. Inicijalni plan liječenja bolesnice s rakom dojke mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati najmanje od: kirurga, radiologa, patologa, onkologa.

Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

* Odjel za internističku onkologiju, KBC Sestre Milosrdnice (prim. Robert Šeparović, dr. med.; dr. sc. Tajana Silovski, dr. med.), Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split (Marija Ban, dr. med.; dr. sc. Branka Petrić Miše, dr. med.), Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), Odjel za radioterapijsku onkologiju, KBC Sestre Milosrdnice, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (izv. prof. dr. sc. Lidija Beketić Orešković, dr. med.), Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre Milosrdnice (prim. Željko Soldić, dr. med.), Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prim. dr. sc. Paula Podolski, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), Odjel za onkologiju i radioterapiju, KBC Osijek, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku (izv. prof. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.), Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.), Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin

(Željko Vojnović, dr. med.), Zavod za patologiju i sudsku medicinu, KBC Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu (prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.), Klinika za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava (prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med.), Zavod za kiruršku onkologiju, KBC Sestre Milosrdnice, Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru (doc. dr. sc. Danko Velemir Vrdoljak, dr. med.), Poliklinika za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku Ivan Drinković (dr. sc. Ivan Drinković, dr. med.), Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu KB Dubrava (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.), Zavod za patologiju i patološku anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (prof. dr. sc. Elvira Mustać, dr. med.), Klinika za kirurgiju, KBC Split (dr. sc. Ivan Utrobičić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 8. travnja 2015., prihvaćeno 20. travnja 2015.

Incidencija

Prema podacima Hrvatskog registra za rak za 2012. god. incidencija raka dojke u Hrvatskoj je 100,4/100.000.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz materijala uzetog širokom iglom (engl. *core biopsy*),²⁻⁵ resecciranog tkiva, ili iznimno temeljem citološke punkcije.²⁻⁵

Patologija

U operabilnih bolesnica patohistološki nalaz biopata materijala dobivenog biopsijom širokom iglom treba uključiti:

- histološki tip tumora,*
- nuklearni gradus,**
- vaskularnu invaziju (ako je moguće),
- ER i PR (IHC) postotak pozitivnih stanica i intenzitet bojenja,***
- HER-2,****

U bolesnica s inoperabilnim karcinomom dojke i onih kod kojih nije navedeno koje će se liječenje primijeniti (nema kliničkih podataka da će liječenje biti nastavljeno kirurškim zahvatom) patohistološki nalaz biopsije širokom iglom treba uključiti:

- histološki tip i nuklearni gradus tumora (vidi gornje objašnjenje),
- ER i PR-status imunohistokemijski (%),
- HER2-status imunohistokemijski, a u slučaju HER2 2+ CISH/FISH-test,
- Ki 67-proliferacijski indeks,
- imunofenotip tumora.²⁻⁵

Konačni patohistološki nalaz (operativni materijal) treba uključiti:

- broj i veličinu svih tumora u uzorku tkiva dojke,
- histološki tip tumora,
- nuklearni i histološki gradus tumora,
- evaluaciju i status resekcijских rubova (udaljenost tumora od najbližeg označenog ruba u mm),
- ukupan broj izvađenih i pozitivnih limfnih čvorova (status najvećeg izvađenoga limfnog čvora),
- stupanj proširenosti tumora u pozitivnim limfnim čvorovima (presadnice, mikropresadnice, izolirane tumorske stanice),

* Histološki se tip može navesti uz mogućnost modifikacije u operativnome materijalu jer za određene histološke tipove precizno svrstavanje u kategorije histološkog tipa na biopsiji iglom nije moguće (npr. karcinom s međularnim karakteristikama i sl.).

** Histološki gradus tumora ne može se odrediti iz materijala uzetog iglom jer uključuje između ostaloga i broj mitozna na 10 VPV-a, što je u materijalu dobivenom širokom iglom nemoguće odrediti. Stoga je preciznije izjasniti se o gradusu tumora umjesto o nuklearnom gradusu.

*** Status estrogenskih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR) određen imunohistokemijski treba obavezno ponoviti na operacijskome materijalu ako je bojenje negativno u biopsiji iglom (u patohistološkom izvješću biopsije iglom potrebno je jasno navesti da će receptori biti ponovljeni na operativnome materijalu). Ako su receptori pozitivni u biopsiji iglom, ne treba ponavljati bojenje u operativnome materijalu.

**** Smjernice ASCO/CAP iz 2013. za definiranje HER2-statusa u biopsiji iglom preporučuju da se HER2-testiranje napravi na biopsiji iglom i ponovi na operacijskome materijalu u ovim situacijama: a) ako se na biopsiji iglom inicijalno nije mogao odrediti iz bilo kojeg razloga (premalena količina materijala, tehnički problemi); b) ako je test bio negativan, osim ako je riječ o invazivnom NOS-u ili lobularnom karcinomu niskoga gradusa, visoko hormonski osjetljivom, invazivnom tubularnom, mucinoznom, kribriiformnom i adenoidno-cističnom karcinomu koji su po definiciji negativni; c) ako je HER2 bio nesiguran ili slabo pozitivan (navesti u nalazu biopsije iglom da je potrebno učiniti ponovno bojenje na operativnome materijalu).

- veličinu najvećega metastatskog depozita u limfnom čvoru i ev. nalaz proboja kapsule limfnog čvora,
- peritumorsku vaskularnu invaziju,
- proširenost *in situ* komponente (postotak u odnosu prema ukupnoj tumorskoj masi),
- status ER i PR-receptora IHC-a (postotak pozitivnih stanica i intenzitet bojenja) ako je nalaz negativan na biopsiji iglom ili nije učinjeno bojenje,
- HER2-status IHC-metodom i CISH, dual-SISH ili FISH-metodom ako je nalaz bio negativan, nesiguran ili nije učinjen na biopsiji iglom,
- stupanj proliferacije Ki 67 (IHC) na 1000 tumorskih stanica,
- surogatni imunofenotip tumora,²⁻⁵
- ostale promjene (proliferacija epitela, ravna epitelnatipija (FEA) i sl.).²⁻⁶

Konačna patohistološka dijagnoza treba biti postavljena prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije i *TNM* (engl. *Tumor Node Metastasis*) klasifikacije.²⁻⁷

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

Anamneza i klinički pregled s naglaskom na pregled dojki i regionalnih limfnih čvorova.

Daljnja dijagnostička obrada uključuje:

- kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi,
- bilateralna mamografija,
- UZ dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova,
- magnetska rezonancija (MRI) (prema odluci multidisciplinarnog tima),
- biopsija širokom iglom pod kontrolom UZ-a, mamografa ili MRI,²
- citološka punkcija samo ako nije moguće izvesti biopsiju,
- pri klinički uznapredovalijim stadijima (III. i IV.), a u slučaju postojanja kliničkih simptoma ili abnormalnih laboratorijskih nalaza mogu se razmotriti dodatni dijagnostički postupci (scintigrafija kostiju i rendgenogram patološki promijenjenih i/ili bolnih kostiju, UZ/CT trbuha, rendgenogram/CT pluća) radi utvrđivanja proširenosti bolesti,
- pri prvoj pojavi presadnica potrebno ih je biopsirati, te odrediti status hormonskih i HER2-receptora,^{2,5,7,8}
- PET-CT (prema odluci multidisciplinarnog tima).

Plan liječenja

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljive kliničke procjene prognostičkih i prediktivnih činitelja rizika uzimajući u obzir dob, menopauzalni status, komorbiditete i želje bolesnice.^{2,4,7,8} Radi optimalizacije i standardizacije odluka o liječenju i praćenju bolesnica te procjeni rizika od povrata bolesti rak dojke podijeljen je prema svojim intrinzičnim obilježjima definiranim u patohistološkom nalazu (tablica 1).^{7,8}

Očuvanje plodnosti

Treba prokomentirati utjecaj sustavnog antineoplastičnog liječenja na plodnost sa svim prijemnopauzalnim bolesnicama. Onima koje žele zatrudnjati nakon završetka liječenja treba savjetovati konzultaciju sa supspecijalistom humane reprodukcije.

Tablica 1. Podtipovi raka dojke prema imunohistokemijskim obilježjima
Table 1. Subtypes of breast cancer according to immunohistochemistry

Intrinzični podtip tumora Intrinsic subtype	Kliničkopatološka definicija Clinicopathologic surrogate definition
Luminalni tip A / Luminal A	»Luminal A like« ER-pozitivan / ER positive HER2-negativan / HER2 negative Nizak Ki 67* / low Ki 67 Visok PR** / high level PR
Luminalni tip B / Luminal B	»Luminal B like« (HER2-negativan) / HER2 negative ER-pozitivan / ER positive HER2-negativan / HER2 negative Visok Ki 67* ili nizak PR** / high level of Ki 67 or low PR level »Luminal B like« (HER2-pozitivan) / HER2 positive ER-pozitivan / ER positive HER2-pozitivan / HER2 positive Bilo koja razina Ki 67 ili bilo koja razina PR-a / any level of Ki 67 or PR
HER2-pozitivan / HER2 positive	HER2-pozitivni neluminalni / HER2 positive nonluminal HER2-pozitivni / HER2 positive ER i PR-negativni / ER i PR negative
Bazalni tip (trostruko negativan) / Basal like triple negative	»Trostruko negativan« / triple negative ER i PR-negativni / ER and PR negative HER2-negativni / HER2 negative

* Prijelomna vrijednost Ki67 između visoke i niske razine ekspresije razlikuje se među laboratorijima. / Ki 67 cut-off level between high and low expression levels differs between laboratories.

** Predložena je prijelomna vrijednost i za PR i za Ki 67 od 20%. / Proposed cut-off level for both PR and Ki 67 is 20%.

Preporuke za liječenje ranog i lokalno uznapredovalog raka dojke

Lokalni, odnosno lokoregionalni pristup liječenju uključuje kirurgiju i adjuvantnu radioterapiju (RT) koja se provodi 4–8 tjedana nakon operacije ako nije indicirana kemoterapija (KT), a ako je KT indiciran, RT započinje 4 tjedna nakon završetka KT-a, odnosno nakon oporavka od neželjenih posljedica KT-a.^{2,4,7,8}

Kirurško liječenje radi postizanja adekvatne resekcije s urednim resekcijskim rubovima uključuje poštodne kirurške zahvate, tj. zahvate s očuvanjem tkiva dojke (tumorektomija, kvadrantektomija i segmentektomija) i zahvate bez očuvanja tkiva dojke (mastektomija s primarnom rekonstrukcijom ili bez nje). Važno je obilježiti resecirano tkivo dojke (koncima; bojom i/ili sl.), kao i eventualno naknadno resecirano tkivo radi orijentacije patologa o reznim rubovima.

Obvezna je procjena stupnja proširenosti bolesti u aksilarnim limfnim čvorovima. Kod klinički pozitivnih povećanih pazušnih limfnih čvorova ili limfnog čvora vizualiziranog UZ-om potrebno je obaviti citološku punkciju ili biopsiju čvora. Kod klinički negativne aksile preporučuje se učiniti sentinelnu (engl. čuvar) biopsiju limfnog čvora. Ako je pozitivan jedan ili dva sentinelna limfna čvora, nije potrebno obaviti disekciju aksile. Ako se sentinelnom biopsijom dobije više od dva pozitivna limfna čvora, nakon sentinelne biopsije treba obaviti disekciju aksile. Disekciju aksile, i to I. i II. etaže limfnih čvorova (minimalno 10 limfnih čvorova) treba obaviti u navedenom slučaju; kod klinički pozitivnih limfnih čvorova pazuha; nakon neuspjeha diferenciranja limfnog čvora čuvara te nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije. Ako se pokaže ekstenzivna zahvaćenost u II. loži pazuha, disekciju valja proširiti i na III. ložu.^{2,4,7,8}

Adjuvantni RT indiciran je nakon svih poštudnih zahvata te nakon mastektomije ako je: tumor T3 ili T4, resekcijski

Tablica 2. Preporuke za sustavno liječenje ranog raka dojke prema podtipovima

Table 2. Systemic treatment recommended therapy for breast cancer subtypes

Podtip Subtype	Preporučeno liječenje Suggested treatment	Komentar Comment
Luminalni tip A / Luminal A	Samo HT u većini slučajeva / Only HT in most patients	Razmotriti primjenu KT-a kod: visokoga gradusa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova, T3 i viši stadij / Consider chemotherapy in patient with high grade tumor, 4 and more positive lymph nodes, T3 and higher T stage
Luminalni tip B HER2-negativni / Luminal B HER2 neg	U većini slučajeva KT i HT / Chemotherapy and endocrine therapy in most cases	
Luminalni tip B HER2 pozitivni / Luminal B HER 2 positive	KT + anti-HER terapija + HT za sve bolesnice / Chemotherapy + anti HER therapy + endocrine therapy for all patients	Ako je KT kontraindiciran, razmotriti kombinaciju HT-a i anti-HER terapije, iako nema randomiziranih studija / If chemotherapy is contraindicated consider combination of hormonal therapy and anti HER therapy although there is no randomized data
HER2-pozitivni neluminalni / Luminal B HER2 positive	KT + anti-HER / Chemotherapy and anti HER therapy	
Trostruko negativni (duktalni) / Triple negative (ductal)	KT / Chemotherapy	

rub pozitivan ili manji od 1 mm te ako postoji ekstenzivna limfovaskularna invazija, bez obzira na status limfnih čvorova. Adjuvantni RT može se izostaviti u bolesnica starijih od 70 godina ako se radi o raku dojke I. stadija i luminalnom A-tipu tumora, a prema odluci multidisciplinarnog tima. RT na području aksile savjetuje se ako su pozitivni limfni čvorovi.^{2,4,7–12} Standardne su doze zračenja od 45 do 50 Gy u 25 – 28 frakcija po 1,8 – 2 Gy uz tzv. *boost* (dopunsku) dozu na primarno sijelo tumora 10 – 16 Gy u frakcijama po 2 Gy. Valja razmotriti i kraće terapijske protokole u 15 – 16 frakcija po 2,5 – 2,67 Gy po frakciji koji imaju sličan učinak i neželjene posljedice.^{4,7,8,12}

Adjuvantno sustavno liječenje uključuje primjenu KT-a, trastuzumaba i hormonske terapije (HT). Odluka o vrsti sustavnog liječenja donosi se temeljem surogatnoga tumorskog fenotipa^{2,4,7,8} prikazanog u tablici 2., stadija i drugih osobina bolesti (gradus tumora, peritumorska vaskularna infiltracija, Ki 67) te osobitosti bolesnice (dob, komorbiditet i želje bolesnice).^{2,7,8}

Adjuvantni KT preporučuje se u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima i pozitivnim limfnim čvorovima. U skupini luminalnih A i luminalnih B HER2-negativnih bolesnica odluku o primjeni KT-a treba donijeti na temelju ostalih čimbenika rizika i vodeći računa o koristi/štetni od KT-a.^{2,4,7,8} U većine bolesnica treba primijeniti kombinaciju antitriciklina i taksana u adjuvantnom liječenju.^{2,4,7,8,13–16} Protokoli s većom gustoćom doze (engl. *dose dense*) – AC-T-protokol (AC dvotjedno i T u tjednim intervalima) preporučuje se mlađim

bolesnicama i onima s agresivnijim oblicima raka dojke. Profilaktička primjena filgastrima ili pegfilgastrima preporučuje se u protokolu s većom gustoćom doze, TC-u ili TAC-protokolu.¹⁶ Antraciklinski protokoli (EC, AC) mogu se primijeniti u bolesnica sa srednjim ili nižim rizikom od povrata bolesti.^{2,4,7,8,17,18} U skupini bolesnica s povišenim kardiovaskularnim rizikom potrebno je učiniti UZ srca prije početka liječenja antraciklinima. Neantraciklinski protokoli (CMF) mogu se primijeniti u starijih bolesnica te onih s kardijalnim komorbiditetom.^{2,4,7,8}

Adjuvantna primjena trastuzumaba u trajanju od godine dana indicirana je u liječenju bolesnica s HER2-pozitivnim rakom dojke.^{2,4,7,8,19–22} HER2-pozitivnost definirana je kao 3+ (IHC), odnosno metodom hibridizacije *in situ* kao nalaz ≥ 6 HER2-signalna po stanici ili omjer HER2/CEP17 omjer ≥ 2 neovisno o broju HER2-signalna po stanici.^{2,6,7} Prije početka liječenja potrebno je učiniti UZ srca uz određivanje ejakcijske frakcije lijeve klijetke.^{2,4,7,8} Trastuzumab se ne smije primjenjivati usporedo s KT-om temeljenim na antraciklinima, ali ga treba primijeniti usporedo s taksanima.¹⁷ Može se primijeniti usporedo s HT-om^{2,4,7,8,19–22} i RT-om.^{2,3,6,7}

Adjuvantna hormonska terapija (HT) indicirana je u liječenju svih ER i PR-pozitivnih tumora dojke bez obzira na razinu izraženosti hormonskih receptora.^{2,4,7,8} Izbor lijeka temelji se prije svega na menopauzalnom statusu bolesnica. U prijemnopauzalnih bolesnica primjenjuje se tamoksifen 5 – 10 godina.^{2,4,7,8,22–24} Bolesnice koje u međuvremenu postanu postmenopauzalne mogu nastaviti liječenje aromataznim inhibitorom (AI). Kod prijemnopauzalnih bolesnica kod kojih je u liječenju bilo indicirano ordinirati adjuvantni KT potrebno je primijeniti kombinaciju LHRH-agonista i tamoksifena ili egzestana.^{25,26} To se osobito odnosi na bolesnice mlađe od 35 godina. U prijemnopauzalnih bolesnica u kojih je kontraindicirana primjena tamoksifena savjetuje se primjena GNRH-agonista u monoterapiji ili u kombinaciji s AI.^{2,4,7,8} U dogovoru s bolesnicom dolaze u obzir ovariektomija i adnektomija. U postmenopauzalnih bolesnica primjenjuju se tamoksifen, steroidni i nesteroidni AI različito dugo u ovisnosti o podnošenju terapije, neželjenim posljedicama i riziku od povrata bolesti.

Može se 2–3 godine primijeniti tamoksifen, a nakon toga AI do ukupnog 5 godina HT. Za bolesnice s umjerenim i visokim rizikom mogu se primijeniti AI kroz 5 godina. Isto tako u obzir dolazi primjena tamoksifena kroz 5 do 10 godina. Primjenjuje se i LHRH agonist uz tamoksifen ili egzestana kroz tri do pet godina.^{25,26} Moguća je i dugotrajna HT i to: 5 godina tamoksifena potom 5 godina nesteroidnog AI. Prije početka liječenja s AI potrebno je točno definirati menopauzu (prethodna bilateralna ooforektomija; dob >60 godina i posljednja menstruacija prije >12 mjeseci pri čemu bolesnica nije primala KT, tamoksifen ili je bila podvrgnuta supresiji ovarija – potrebno je odrediti hormonski status – LH, FSH i estradiol) i učiniti inicijalnu denzitometriju kostiju. Uz AI je potrebno dodati vitamin D.^{2,4,7,8,24,27–32}

Pri primjeni tamoksifena, savjetuju se periodičke ginekološke kontrole TVCD-om (mjerjenje debljine endometrija i praćenje morfologije jajnika – cista).^{2,4,7,8} Treba razmotriti adjuvantnu primjenu bifosfonata uz AI u postmenopauzalnih bolesnica.^{2,4,7,8} Primarno/neoadjuvantno sustavno liječenje indicirano je u stadijima IIIA–IIIC, upalnom raku dojke, ali i u stadijima IIA i IIB (T2, T3, N0–N1) te kada bolesnica ispunjava sve kriterije za poštadni kirurški zahvat osim veličine tumora.² Treba primijeniti KT temeljenu na antraciklinima i taksanima u bolesnica s HER2 negativnim tumo-

rima. Procjenu učinkovitosti liječenja potrebno je učiniti nakon 3 ciklusa te ako je postignut odgovor treba dati svu planiranu kemoterapiju prije operacije.^{2,4,7,8} Kemoterapijski protokoli u neoadjuvantnom liječenju odgovaraju onima koji se primjenjuju u adjuvantnom liječenju.^{2,4,7,8} U liječenju bolesnica s HER2 pozitivnim tumorima savjetuje se primjena planirane neoadjuvantne KT te trastuzumaba, najčešće konkomitantno s taksanima.^{2,4,7,8} Adjuvantno liječenje u tih bolesnica treba nastaviti primjenom trastuzumaba do ukupno godine dana.^{2,4,7,8} U načelu, neoadjuvantna i adjuvantna KT imaju istu učinkovitost i toksičnost.^{2,4,7,8} U postmenopauzalnih, starijih bolesnica sa komorbiditetom može se primijeniti HT u hormonski ovisnih tumora (5–8 mjeseci ili do postizanja maksimalnog odgovora).^{30–32} Nakon 3 mjeseca primjene HT potrebno je procijeniti učinkovitost liječenja. Ukoliko je postignut dobar klinički odgovor koji omogućava operabilnost savjetuje se učiniti kirurški zahvat, dok je kod djelomičnog kliničkog odgovora potrebno nastaviti s HT slijedeća 3 mjeseca. Nakon operacije potrebno je provesti adjuvantno liječenje u skladu s biološkim karakteristikama tumora.^{2,4,7,8,32–34}

Liječenje lokalno recidivirajućeg i metastatskog raka dojke

Solitarni lokalni recidiv treba liječiti kao da se radi o novome primarnom tumoru s ciljem izlječenja; kirurški zahvat +/- RT.^{2,4,35} Lokalno liječenje treba biti praćeno primjenom odgovarajuće adjuvantne terapije ovisno o obilježjima tumora i prethodno primijenjenoj adjuvantnoj terapiji u liječenju primarnog tumora.^{2,4,35}

Cilj liječenja metastatske bolesti jesu održavanje kvalitete života, produženje vremena do progresije bolesti i ukupnog preživljenja, kontrola simptoma i sprječavanje teških komplikacija.³⁵

U liječenju hormonski ovisnih tumora treba najprije iskoristiti mogućnosti HT-a, a tek nakon toga ordinirati KT (ako bolest nije opsežna i/ili simptomatska tako da ugrožava život bolesnice te je potreban brz terapijski odgovor).^{2,4,35,36} U prijemnopauzalnih bolesnica koje su liječene tamoksifenom u godini dana prije razvoja metastatske bolesti, preporučuje se započeti liječenje supresijom (kirurškom ili ijtrogenom) funkcije ovarija uz terapiju koja se primjenjuje u poslijemenopauzalnih bolesnica. U bolesnica koje prethodno nisu liječene tamoksifenom ili je od njegove primjene proteklo više od godinu dana preporučuje se liječenje započeti tamoksifenom ili ga provoditi kao u prethodne skupine.^{2,4,35,37–41} Nakon progresije na tamoksifen savjetuje se LHRH-agonist i/ili ovariektomija uz AI.^{2,4,35,41}

Postmenopauzalne bolesnice mogu se liječiti preferencijalno fulvestrantom u prvoj liniji, nesteroidnim ili steroidnim AI treće generacije, ali i tamoksifenom.^{2,4,35,42} Nakon progresije na prvu liniju liječenja mogu se sekvencijski primijeniti ostali lijekovi koji nisu primijenjeni u prvoj liniji. U obzir dolaze nesteroidni i steroidni AI (eksemestan), tamoksifen, fulvestrant, progestini, estrogeni ili androgeni.^{2,4,35,41,43–47} Fulvestrant se savjetuje u dozi od 500 mg.⁴⁶

Valja razmotriti primjenu kombinacije everolimusa i eksemestana nakon progresije u 12 mjeseci nakon završetka adjuvantnog HT-a ili nakon progresije na nesteroidne AI.⁴⁸ Može se razmotriti i kombinacija everolimusa i tamoksifena nakon progresije na AI.⁴⁹

KT se savjetuje u hormonski negativnih bolesnica, hormonski rezistentnih, u bolesnica s brzo progredirajućom bolešću, simptomatskim visceralnim presadnicama bez ob-

zira na hormonski status.^{2,4,35} Pri odabiru KT-a valja voditi računa o adjuvantno primljenom KT-u i vremenu proteklom od završetka adjuvantnog KT-a do pojave povrata bolesti.

U bolesnica koje su adjuvantno ili neoadjuvantno primile antracikline mogu se oni ponovo primijeniti ako je prošlo više od 12 mjeseci vodeći računa o kardiotoksičnosti i kumulativnoj dozi ili se mogu primijeniti taksani. U bolesnica koje su primile taksane mogu se oni ponovo primijeniti ili se primjenjuju antraciklini. Može se primijeniti kombinacija taksana i antraciklina, što dovodi do povećane stope odgovora i duljeg vremena do progresije u usporedbi sa standardnim neantraciklinskim protokolima.^{2,4,33} U bolesnica s ranim relapsom koje su adjuvantno primile taksane i antracikline treba primijeniti druge citostatike.^{2,4,35}

Nakon progresije na antracikline mogu se primijeniti taksani u monoterapiji (tjedno paklitaksel ili trotjedno docetaksel) ili u kombinaciji s antimetabolitima (docetaksel/kapecitabin, paklitaksel/gemcitabin).^{2,4,35,50,51}

Nakon progresije na taksane i antracikline savjetuje se primjena kapecitabina, gemcitabina, vinorelbina, ikxabepilona i eribulina u monoterapiji ili kombinacijama vodeći računa o općem stanju bolesnice i toksičnosti.^{51–56} U liječenju metastatskog trostruko negativnog raka u obzir dolaze i spojevi platine.⁵⁷ KT se može provoditi do progresije bolesti, odustajanja bolesnice od daljnjeg liječenja ili neprihvatljive toksičnosti. Preferira se primjena monokemoterapije, dok se polikemoterapija načelno primjenjuje u bolesnica koje zahtijevaju brz terapijski odgovor (velika tumorska masa, pleuralni i perikardijalni izljev, ascites i slično). Postigne li se klinički stabilna bolest ili djelomično povlačenje, može se razmotriti privremeni prekid terapije te njezina ponovna primjena kod progresije.^{2,4,35}

Ciljano biološko liječenje HER2-pozitivnog metastatskog raka dojke

U svih HER2-pozitivnih bolesnica odmah treba uključiti anti-HER-terapiju, bilo u kombinaciji s citostaticima ili s HT-om. Anti-HER-terapija trebala bi se primjenjivati tijekom cijelog postupka liječenja. Za sada optimalno trajanje i sekvencioniranje nije definirano.^{2,4,35} U prvoj liniji mogu se primijeniti taksani (docetaksel ili paklitaksel) u kombinaciji s trastuzumabom^{58,59,60,61} ili preferencijalno kombinacija pertuzumab/trastuzumab/docetaksel (zbog klinički i statistički signifikantnog produženja života) te znatno boljeg profila toksičnosti.⁶⁰ Isto tako može se primijeniti AI uz trastuzumab ili lapatinib, posebno starijim bolesnicama s komorbiditetima.^{62,63} Nakon progresije na 1. liniju u obzir dolazi nastavak primjene trastuzumaba s drugim kemoterapijskim partnerom,⁶⁴ kombinacija kapecitabin/lapatinib⁶⁵ ili T-DM1 (zbog klinički i statistički signifikantnog produženja života te znatno boljeg profila toksičnosti).⁶⁶ T-DM1 indiciran je i u bolesnica u kojih je bolest progredirala u 6 mjeseci od adjuvantnog liječenja trastuzumabom.

Posebni oblici raka dojke

Rak dojke u muškaraca liječi se kao i u žena s razlikom da učinkovitost AI ovdje nije dokazana.^{2,4}

Rak dojke u trudnica: dijagnostika i procjena stupnja proširenosti, kao i u drugih tumora dojke s naglaskom na UZ dojke. Posebno je važno multidisciplinarno donošenje odluka vezano za održanje ili prekid trudnoće i za svaki pojedini korak u liječenju. Najčešće se liječi modificiranom radikalnom mastektomijom. Poštedni zahvati dolaze u obzir ako se u obziru na stadij bolesti RT može dogoditi poslije porođaja. Sentinelna se biopsija ne preporučuje. Savjetuje

se KT na bazi antraciklina ili alkilirajućih agenasa. KT se nikako ne smije davati u prvom tromjesečju trudnoće. HT i RT su apsolutno kontraindicirani u trudnoći baš kao i trastuzumab.^{2,4}

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon adjuvantnog liječenja s glavnom svrhom detekcije lokalnog recidiva, kontralateralnog tumora i nuspojava liječenja treba:

- klinički pregled, napraviti svaka 4 – 6 mjeseci prvih 5 godina, zatim 1x na godinu,
- mamografija 1x na godinu,
- UZ dojki 1 – 2x na godinu u skladu sa životnom dobi, nalazom mamografije i uputom radiologa,
- u bolesnica nakon rekonstrukcije dojke implantatima ili vlastitim tkivom razmotriti primjenu magnetske rezonancije,
- bolesnice koje dobivaju AI i LHRH-agoniste: denzitometrija svake 2 godine za bolesnice s urednim nalazom i osteopenijom, a za one s osteoporozom prema uputi endokrinologa,
- rendgen/CT pluća, UZ/CT abdomena, scintigrafija skeleta samo kod pojave simptoma i/ili patoloških laboratorijskih nalaza,
- bolesnice koje primaju trastuzumab svaka 3 mjeseca trebaju učiniti UZ srca sa EFLV-om.^{2,4}

U slučaju da je bolest diseminirana treba:

- evaluacija subjektivnih simptoma,
- procijeniti učinkovitosti terapije prema kriterijima RECIST: radiološke pretrage s komparativnim mjerenjem ciljnih lezija svaka 3 mjeseca u bolesnica na HT-u i svaka 3 ciklusa u bolesnica na KT-u,
- određivanje tumorskog markera CA 15-3 samo kod teško mjerljivih lezija, nikako kao jedini parametar za odluku o liječenju,
- PET/PET CT napraviti samo kada ostale dijagnostičke pretrage ne pokažu jasne rezultate,
- prije započinjanja primjene bifosfonata (osteolitičke koštane lezije) učiniti inicijalni stomatološki pregled.

S palijativnim i nutritivnim probirom započeti od trenutka postavljanja dijagnoze metastatske bolesti radi osiguravanja maksimalne moguće kvalitete života bolesnica te se adekvatna palijativna skrb mora osigurati i nakon što su opcije specifičnog onkološkog liječenja iscrpljene.

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten br. 37. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2014. v.3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Datum pristupa podacima: 6. 11. 2014.
3. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG i sur. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;21:3997–4013.
4. Tomek R, Beketić Orešković L, Vrdoljak E i sur. Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. *Liječ Vjesn* 2012;134:1–5.
5. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the breast. 4. izd. Lyon: IARC; 2012.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i sur. American Joint Committee on Cancer (AJCC): Cancer staging manual. 7. izd. New York: Springer; 2010.
7. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F i sur. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):7–23.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen Interna-

- tional Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* doi 10.1093/annonc/mdt303; August 4, 2013.
9. Veronesi U, Paganelli G, Viale G i sur. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53.
 10. Clarke M, Collins R, Darby S i sur. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
 11. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM i sur. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009;90:74–9.
 12. Whelan TJ, Pignoni JP, Levine MN i sur. Long term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513–20.
 13. Gianni L, Baselga J, Eiermann W i sur. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2474–81.
 14. Shao N, Wang S, Yao C, i sur. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012;21:389–93.
 15. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J i sur. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177–83.
 16. Citron ML, Berry DA, Cirincione C i sur. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431–39.
 17. Cognetti F, Bruzzi P, De Placido S i sur. Epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide followed by T, all given every 3 weeks or 2 weeks, in node-positive early breast cancer patients. Final results of the Gruppo Italiano Mammella (GIM)-2 randomized phase III study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2013; Abstract S5-06.
 18. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H i sur. NSABP B-36: A randomised phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients with node-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2014; Abstract S3-02.
 19. Gianni L, Dafni U, Gelber RD i sur. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236–44.
 20. Perez EA, Romond EH, Suman VJ i sur. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366–73.
 21. Slamon D, Eiermann W, Robert N i sur. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273–83.
 22. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ i sur. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; July 17 [epub ahead of print], doi:pii:S0140-6736(13)61094-6. 10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
 23. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J i sur. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3784–96.
 24. Davies C, Pan H, Godwin J 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;381:805–16.
 25. Francis PA, Regan MM, Fleming FF i sur. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436–46.
 26. Pagani O, Regan MM, Walley BA i sur. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18.
 27. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE i sur. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012;30:709–17.
 28. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A i sur. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101–08.
 29. Cuzick J, Sestak I, Baum M i sur. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135–41.
 30. Goss PE, Ingle JN, Pater JL i sur. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008;26:1948–55.
 31. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J i sur. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509–18.
 32. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S i sur. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095–103.
 33. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR 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;23:5108–116.
 34. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J i sur. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527–32.
 35. Cardoso F, Costa A, Norton L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;1(18):1–18.
 36. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A i sur. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5:337–42.
 37. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW i sur. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31:137–42.
 38. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L i sur. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:903–11.
 39. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F i sur. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343–53.
 40. Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2008;26:745–52.
 41. Lonning PE, Bajetta E, Murray R i sur. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234–44.
 42. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Feltl D i sur. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: overall survival from the phase II 'first' study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2014; Abstract S6-04.
 43. Bertelli G, Garrone O, Merlano M. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:60a.
 44. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM i sur. Efficacy of tamoxifen following anastrozole compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:2310–17.
 45. Chia S, Gradishar W, Mauriac L i sur. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664–70.
 46. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L i sur. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594–600.
 47. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P i sur. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):989–98.
 48. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M i sur. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. *Eur J Cancer* 2014;50(3):S1.
 49. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C i sur. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a

- GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2718–24.doi:10.1093/annonc/mdu385.
50. *Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ.* A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93:293–301.
 51. *Overmoyer B.* Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(2):61–70.
 52. *Ershler WB.* Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006;11:325–35.
 53. *Geyer CE, Forster J, Lindquist D i sur.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
 54. *Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O i sur.* Randomized Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28:3256–63.
 55. *Martin M, Ruiz A, Munoz M i sur.* Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219–25.
 56. *Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D i sur.* Eribulin monotherapy versus treatment of physician choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase III open label randomised study. *Lancet* 2011;377:914–23.
 57. *Andre F, Zielinski CC.* Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol* 2012;23:46–51.
 58. *Seidman AD, Berry D, Cirincione C i sur.* Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 non overexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642–49.
 59. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i sur.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
 60. *Marty M, Cognetti F, Maraninchi D i sur.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
 61. *Swain SM, Kim SB, Cortes J i sur.* Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive firstline (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Lancet Oncol* 2013;14(6):461–71.
 62. *Kaufman B, Mackey J, Clemens M i sur.* Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone dependent metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2006;9:17.
 63. *Johnston S, Pippin J Ir, Pivot X i sur.* Lapatinib combined with letrozol versus letrozol and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538–46.
 64. *von Minckwitz G, du Bois A, Shimdt M i sur.* Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999–06.
 65. *Geyer CE, Forster J, Lindquist D i sur.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–44.
 66. *Blackwell KL, Miles D, Gianni L i sur.* Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. *J Clin Oncol* 2012;30:5s (suppl 15:abstr LBA1).