

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ РАКОТ НА ДОЈКАТА

Член 1

Со ова упатство се пропишува третманот на ракот на дојката.

Член 2

Начинот на третман на ракот на дојката е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман на ракот на дојката, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2880/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

РАК НА ДОЈКА

МЗД Упаштва
Јуни 2012 година

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиумите и проценка на ризикот
- План за третман
- Третман на дуктален карцином ин ситу
- Системска терапија
- Хемотераписки протоколи
- Адјувантна радиотерапија
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

Грубата инциденција на ракот на дојката во Европската унија изнесува 109.9, а морталитетот 38.4 случаи на 100.000 жени годишно.

Во 2008 година годишната инциденца на ракот на дојка во Европа (40 земји) беше 88.4/100 000 и морталитетот 24.3/100000. Инциденцата се зголемува заради редовен мамографски скрининг и стареењето на населението; постменопаузална хормонска супституциона терапија, западен стил на исхрана, дебелината и консумирање на алкохол и тутун. Инциденцата се зголемува со возраста, околу една четвртина од ракот на дојка се јавуваат пред 50-годишна возраст и <5% пред да наполнат 35 години. Во повеќето западни земји, стапката на смртност е намалена во последниве години, особено кај помладите возрасни групи, поради подобрување на третманот и пораното откривање. Сепак, ракот на дојка сè уште е водечка причина за смрт од малигно заболување кај европските жени.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата е базирана на клиничка палпација, билатерална мамографија и ехо на дојката. Патолошка дијагноза се поставува со тенкоиглена биопсија (fine-needle aspiration) или со јадрена иглена биопсија (core-needle biopsy) и треба да се направи пред секоја хируршка процедура. Финалната патолошка дијагноза треба да биде направена според класификацијата на Светската здравствена организација и TNM-staging системот преку анализирањето на сето извадено ткиво.
- Дијагнозата се базира на клинички, радиолошки и патолошки испитувања. Клиничкото испитување содржи бимануелна палпација на градите и на локорегионалните лимфни јазли. Радиолошките испитувања вклучуваат билатерална мамографија и ултразвук на дојките (и на регионалните лимфни јазли, во зависност од локалната експертиза). Магнетна резонанца (МРИ) на дојката не е потребна како рутинска процедура, но може да се користи во случаи на дијагностички предизвици што произлегуваат, на пример, поради густото ткиво на градите, особено кај младите жени, во случај на фамилијарен рак на дојка, поврзан со BRCA мутации, силиконски гел импланти, или статус на позитивни аксиларни лимфни јазли со окултен примарен тумор во градите или каде што има сомнеж за повеќе туморски фокуси, особено кај лобуларен карцином на дојка. Патолошката дијагноза треба да се

базира на основната иглена биопсија, добиена рачно (слепо) или, по можност, водена со ултразвук или стереотакса. Ако е индицирана предоперативна хемотерапија, “core” иглена биопсија е најдобра метода и хируршки клип треба да се постави во туморот на местото на биопсијата, со цел да се олесни подоцна хируршката ресекција.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИТЕ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

Проценката вклучува целосна лична медицинска историја, семејната историја се однесува на рак на дојка/јајници и другите видови на рак во фамилијата, физикален преглед, перформанс-статусот, комплетна крвна слика, тестови за функцијата на црниот дроб и на бубрезите, алкална фосфатаза и калциум. Оценувањето на статусот на менопаузата е императив [ако има двојба, да се изврши мерење на нивоата на серумски естрадиол и фоликуло-стимулирачкиот хормон].

Предоперативно со патолошко испитување на “core” иглена биопсија на извештајот од патологот, освен за хистолошки тип и градус, може да се направат и испитувања за утврдување на статусот на естроген рецептор (ER), прогестерон рецептори (PgR) и HER2 рецепторот со помош на имунохистохемија (ИНС) или метод на *in situ* хибридизација (FISH/CISH/SISH) [III, B]. Алтернативно, овие биолошки маркери може да се проценат на дефинитивниот хируршки примерок ако примарна неoadjuvantна системска терапија не е планирана. Ако предоперативната (неoadjuvantна) системска терапија се планира, дополнителни испитувања, како што се рендген на градниот кош, ултразвук на абдоменот или КТ скенирање и скен на коските, треба да се направат за да се исклучи/потврди метастатска болест. Овие испитувања се препорачуваат кај пациенти со клинички позитивни аксиларни лимфни јазли, големи тумори (на $pr \geq 5$ cm) или клинички знаци, симптоми или лабораториски вредности кои покажуваат присуство на метастази, дури и ако предоперативниот системски третман не се планира [III, B]. Постојат патолошка проценка на хируршкиот примерок треба да се направи во согласност со системот на pTNM кој треба да вклучи: број, локализација и максимален дијаметар на отстранетите тумори, вкупниот бројот на отстранети и бројот на позитивни лимфни јазли, степенот на метастази во лимфните јазли [изолирани туморски клетки, микрометастази (0,2-2 мм), макрометастази]. Извештајот, исто така, треба да содржи: хистолошки тип и степен на диференцијација на туморот (со користење на стандардни систем на оценување), евалуација на ресекционите маргини, вклучувајќи ја и локализацијата и минимално растојание од маргината, васкуларна и лимфна инвазија; имунохистохемиска евалуација на ER, PgR и HER2 рецептор со користење на стандардизирани методи. Статусот на HER2 генска амплификација може да се утврди и директно со користење *in situ* хибридизација (FISH/CISH/SISH), заменувајќи ја ИНС, или само кај тумори со двосмислен ИНС резултат (HER2 +++) [II, B]. Пролиферационите маркери, како што е Ki67, може да дадат дополнителни корисни информации, особено ако анализата е стандардизирана. Клинички параметри се интегрирани во одредени системи со кои се овозможува релативно точна проценка на веројатноста за повторна појава и смрт од рак на дојка; пример- Прогностички Нотингем Индекс (NPI) или адјувантната! (www.adjuvantonline.com). Испитување на генската експресија со профили како Mammaprint™ или Oncotype DX™ може да се користи за да се добијат дополнителни прогностички и/или предиктивни информации за проценка и да се предвиди одговор на адјувантната хемотерапија, особено кај пациенти со ER-позитивен ран рак на дојка [II, A]. Точна интеграција на овие нови геномски алатки во тековната клиничка пракса и нивната додадена вредност сè уште е непознат и во моментот се оценува во две големи фаза III испитувања (MINDACT и TAILORx).

TNM - Класификација American joint committee on Cancer (AJCC)

- **Примарен тумор (T)** - дефинициите за класифицирање на примарниот тумор (T) се идентични за клиничката и за патолошката класификација. Ако големината на туморот се одредува со физикален преглед, тогаш се користат основните групи (T1, T2, T3). Ако се користат други мерења, како мамографски или патолошки мерења, тогаш можат да се користат и подгрупите на T1 групата. Туморите треба да се мерат со прецизност од 0,1 cm.

TX - Примарниот тумор не може да се процени.

T0 - Нема доказ за постоење на примарен тумор.

Tis - Carcinoma in situ.

Tis (DCIS) - Дуктален carcinoma in situ.

Tis (LCIS) - Лобуларен carcinoma in situ.

Tis (Paget) - Пагетовата болест на брадавицата (mamilla) која не е поврзана (без) со инвазивен карцином и / или carcinoma in situ (DCIS и / или LCIS) во паренхимот (ткивото) на дојката. Рак на паренхимот на дојката, поврзани со Пагетовата болест се класифицирани според големината и карактеристиките на паренхималната болест, иако треба да се напомене (да се нотира) и Пагетовата болест.

Paget-ова болест - на брадавицата, без тумор во подлабоките делови на дојката.

**Забелешка: Paget-овата болест, асоцирана со тумор во подлабоките делови на дојката, се класифицира според големината на туморот.*

T1 - Тумор со помалку од 2 cm во најголемиот дијаметар.

T1mic - Микроинвазивен тумор со најголем дијаметар од 0,1cm или помалку.

**Забелешка: микроинвазија е инвазија на клетките на ракот надвор од базалната мембрана во околното ткиво и во фокусот не е поголемо од 0,1 cm. Кога постојат повеќе фокуси со микроинвазија, за класификација на микроинвазијата се користи само димензијата на најголемиот фокус. (Не треба да се користи збирот на сите индивидуални фокуси). Присуството на повеќе фокуси со микроинвазија треба да се напомене, како што тоа е случај со многу големи инвазивни карциноми.*

T1a - Тумор со најголем дијаметар поголем од 0,1cm, но не поголем од 0,5cm.

T1b - Тумор со најголем дијаметар поголем од 0,5cm, но не поголем од 1cm.

T1c - Тумор со најголем дијаметар поголем од 1cm, но не поголем од 2cm.

T2 - Тумор со најголем дијаметар поголем од 2cm, но не поголем од 5cm.

T3 - Тумор поголем од 5 cm со најголемиот дијаметар.

T4 - Тумор со која било големина, но со директна екстензија на: сидот на градниот кош или на кожата, како што е подолу наведено.

T4a - Инфилтрација на сидот на градниот кош, без зафаќање на пекторалниот мускул.

T4b - Едем (вклучително и peau d'orange) или улцерација на кожата на дојката или сателитски кожни нодули ограничени на истата дојка.

T4c - Здружени промени од T4a и T4b.

T4d - Инфламаторен карцином.

**Забелешка: Инфламаторениот карцином на дојка се карактеризира со дифузно, жилаво стврднување на кожата со ериспелодни рабови, често без туморска маса. Ако биопсијата на кожата е негативна и ако нема локализиран мерлив примарен тумор, T категоријата е rTX кога патолошки стадиум е инфламаторен карцином (T4d).*

**Набирање на кожата, вовлекување на брадавицата или други промени на кожата, освен оние што се опишани во T4b и T4d, може да се појават кај T1, T2, или T3 без да влијае на класификацијата.*

- **Регионални лимфни јазли (N)**

NX - Не може да се процени состојбата на регионалните лимфни јазли (на пр. претходно биле отстранети).

N0 - Нема метастази во регионалните лимфни јазли.

N1 - Метастази во истострани подвижни аксиларни лимфни јазли) - ниво I и II.

N2 - Метастази во истостраните аксиларни лимфни јазли,) ниво I и II клинички фиксирани или слиени или клинички очигледен ипсилатерален лимфен јазол (јазли) околу внатрешната мамарна артерија во отсуство на клинички евидентни метастази во аксиларните лимфни јазли.

N2a - Метастази во истостраните аксиларни лимфни јазли кои се фиксирани еден за друг или за други структури.

N2b - Метастази само во клинички манифестни¹ истострани лимфни јазли вдолж внатрешната мамарна артерија, во отсуство на клинички евидентни метастази во аксиларните лимфни жлезди.

N3 - Метастази во ипсилатерален инфраклавикуларен (ниво III аксила) лимфен јазол (јазли) со или без зафаќање на лимфен јазол на ниво I и II на аксилата или во клинички очигледен лимфен јазол (јазли) околу внатрешната мамарна артерија со клинички евидентни метастази во аксиларните лимфни јазли, или метастази во ипсилатералниот супраклавикуларен лимфен јазол (јазли) со или без учество на аксиларниот лимфен или лимфни јазли на артерија мамарија интерна.

N3a - Метастази во истостраните инфраклавикуларни лимфни јазли (јазол).

N3b - Метастази во истостраните аксиларен и лимфен јазол (јазли) вдолж внатрешната мамарна артерија.

N3c - Метастази во истостраните супраклавикуларни лимфни јазли (јазол).

**Забелешка: Терминот клинички евидентен се дефинира како откриен со клинички преглед или со имџинг методи (со исклучок на лимфосцинтиграфија) со карактеристики на високо суспектен малигнитет или суспектен наод за макromетастази во цитолошкиот примерок, добиен со тенкоиглена аспирациона биопсија. Потврда на клинички евидентни метастази со тенкоиглена аспирација без ексцизиона биопсија се означува со наставката (f), на пример cN3a (f). Ексцизиона биопсија на лимфните јазли или биопсија на стражарски (сентинел) лимфен јазол во отсуство на наод на pT е класифицирана како клинички N, на пример cN1. Патолошката класификација (pN) се користи за ексцизија или сентинел биопсија на лимфен јазол само заедно со наод на патолошка T класификација.*

• Метастази (M)

MX - Не може да се процени дали постојат метастази.

M0 - Нема метастази.

M1 – Далечни метастази.

Постоперативна - pTNM патохистолошка класификација

pT - Примарен тумор

Патолошката класификација на примарниот тумор на дојките подразбира микроскопски видлив тумор на маргините на ресекцијата. Случајот може да се класифицира како pT ако на маргината се наоѓа само микроскопски тумор.

pT категориите одговараат на T категориите

**Забелешка: при класифицирањето со pT, големината на туморот е мерка за инвазивните компоненти. Ако постои голема in situ компонента (на пример 4 cm) и мала инвазивна компонента (на пример, 0.5 cm), туморот се означува како pT1a..*

pN - Регионални лимфни јазли

Патолошката класификација бара ресекција и испитување барем на долните аксиларните лимфни јазли (Ниво I). Ова, обично, вклучува ресекција на 6 или на повеќе лимфни јазли. Ако лимфните јазли се негативни, а бројот на испитаните не е доволен, се класифицираат како pN0. Преглед на еден или на повеќе Сентинел лимфни јазли може да се користи за патолошка класификација. Ако класификацијата се базира само врз основа на биопсијата на сентинел

¹ Клинички манифестни лимфни јазли се дефинира како промени, видливи на imaging иследувања (освен лимфосцинтиграфија) или детектибилни со физикален преглед или хистопатолошки докажани.

јазол без аксиларна дисекција на соодветен лимфен јазол треба да биде означена со (sn) заради сентинел јазолот, на пример. pN1 (sn).

pNX - Регионалните лимфни јазли не можат да се проценат (не се отстранети заради испитување или претходно се отстранети).

pN0 - Регионалните лимфни јазли се без метастази.

**Забелешка: Случаи со само изолирани туморски клетки (ITC) во регионалните лимфни јазли се класифицирани како pN0. ITC се поединечни туморски клетки или мали групи на клетки, од кои најголемите не се повеќе од 0,2 mm, а тие обично се откриени со имунохистохемиски или молекуларни методи и може да бидат потврдени со H & F бојење. ITC обично не докажува метастатска активност, на пр. пролиферација или стромална реакција.*

pN1 - Микрометастази и метастази во 1 до 3 ипсилатерални аксиларни лимфни јазли или ипсилатерални внатрешни јазли на дојката со метастази, откриени со дисекција на сентинел јазол, но не и клинички очигледни.

pN1mi - Микрометастаза (поголема од 0,2 mm и / или повеќе од 200 клетки, но не повеќе од 2mm).

pN1a - Метастази во 1 до 3 аксиларните лимфни јазли, вклучувајќи и најмалку една, чијашто максимална димензија надминува 2 mm.

pN1b - Внатрешни лимфни јазли на дојка со микроскопски метастази, откриени со дисекција на сентинел лимфен јазол, кои не се клинички евидентни.

pN1c - Метастази во 1 до 3 лимфни јазли, а внатрешните лимфни јазли на градите содржат микроскопски метастази, откриени со дисекција на сентинел лимфен јазол, кои не се клинички очигледни.

pN1d - Метастази во 4-9 ипсилатерални аксиларни лимфни јазли, или во клинички очигледен 1 ипсилатерален внатрешен лимфен јазол (јазли) на дојката, во отсуство на метастази на аксиларните лимфни јазли.

pN2 - Метастази во 4-9 ипсилатерални аксиларни лимфни јазли или клинички евидентни лимфни јазли долж мамарија интерна во отсуство на аксиларните лимфонодални метастази.

pN2a - Метастази во 4-9 аксиларни лимфни јазли, вклучувајќи најмалку една која е поголема од 2 mm.

pN2b - Метастаза во клинички очигледен внатрешен лимфен јазол (јазли) на дојката во отсуство на метастази на аксиларните лимфни јазли.

pN3 - Метастази, опишани како:

pN3a - Метастаза во 10 или во повеќе аксиларни лимфни јазли (од кои најмалку еден е поголем од 2 mm) или метастази во инфраклавикуларни лимфни јазли.

pN3b - Метастаза во клинички очигледен внатрешен лимфен јазол (јазли) во дојката со присуството на позитивни аксиларни лимфни јазли (јазол), или метастази во повеќе од Заксиларни лимфни јазли и внатрешни лимфни јазли со микроскопски метастази, откриена сентинел лимфонодална дисекција, што не е клинички очигледна.

pN3c - Метастаза во супраклавикуларен лимфен јазол (јазли).

Посттерапевтски урN:

- Посттерапевтски урN се оценува (анализира), како и за клиничкиот (преттретман) N со горенаведените методи.
Sn модификатор се користи само ако Сентинел лимфниот јазол е оценуван по извршениот третман.
Ако не постои ознака (индекс), се претпоставува дека евалуацијата на аксиларните лимфни јазли е извршена од опфатените ткива за идентификација.
- X класификација ќе се користи (урNX) ако не е направена сентинел биопсија по терапијата или аксиларната дисекција.
- N категории се исти како и во PN.

**Забелешка: Терминот клинички евидентен се дефинира како откриен од страна на имиџинг методи (со исклучок на лимфосцинтиграфијата) или клиничко испитување на карактеристиките на високо суспектниот малигнитет или на сомнителни наоди за микрометастази во цитолошки примерок, добиени со тенкоиглена аспирациона биопсија. Клинички неевидентен се дефинира како недетектиран со имиџинг методи и клинички преглед.*

pM - Оддалечени метастази

pMX - Не може да се процени дали постојат метастази.

pM0 - Нема метастази.

pM1 – Далечни метастази.

R класификација

Отсуство или присуство на резидуален тумор по третманот е означен со симболот R.

R класификацијата се однесува на:

RX - Присуство на резидуален туморот не може да се процени.

R0 - Нема резидуален тумор.

R1 - Микроскопски резидуален тумор.

R2 - Макроскопски резидуален тумор.

Прогностички фактори за рак на дојка

Прогностичките фактори, како стандардни, така и нови, се одредуваат од туморското ткиво со биопсија или од оперативниот материјал од градите и се насочени кон проценување на туморската агресивност и општата прогноза. Многу од нив се, исто така, предиктивни фактори, како што се статусот на естроген, прогестерон рецептори и HER2 рецептор, бидејќи според нив одредуваме соодветен терапевтски модалитет. Стандардните прогностички фактори се користат кај примарниот рак на дојка, кој може да биде поврзан, како со пациентот, така и со самиот тумор.

Клинички карактеристики на пациентите:

Прогностички фактори кај ракот на дојката од страна на пациентот се: возраст, менопаузален статус, процена на времетраењето на растот на туморот, клиничка презентација, имиџинг презентација (мултицентричност), резултатите од функционални тестови на црниот дроб и на бубрезите, имиџинг техники на градниот кош и на скелетот (основни), наод кој е од корист за споредба кај пациентите кај кои во текот на следењето ќе се јават симптоми), почетното ниво на маркери (на пример, СА 15-3) се определува предоперативно и може да бидат корисни кај пациенти кај кои симптомите се јавуваат во текот на следењето.

Табела: Прогностички фактори кај пациенти со операбилен (ран) карцином на дојка

Фактор	Забелешка
Големината на туморот	pT дава многу корисни информации, големината на туморот е директно во корелација со прогнозата
Статусот на аксиларните лимфни	Многу важен прогностички фактор, потребно е да се испитаат најмалку 8-10 аксиларни лимфни јазли, со цел правилно да се процени прогнозата
Статус на интрамамиларните лимфни јазли	Зафатеноста на овие јазли е важен прогностички фактор, но нивната дисекција нема никакво подобрување и прогноза
Васкуларна инвазија	Присутна васкуларна инвазија укажува на лоша прогноза, особено во карциномот на дојка со негативни јазли
Хистолошки градус	Хистолошкиот градус (I-III) е прогностички релевантен
Нотингем прогностички индекс (NPI)	$NPI = (0,2 \times \text{големината на туморот во cm}) + \text{градус} + \text{статусот на аксиларните лимфни јазли}$, ако $NPI < 3$, 15-годишното преживување е 90% од пациентите; само 8% живеат повеќе од 15 години ако $NPI > 5.4$.
Статус рецепторите ER и PgR	Статусот е најважниот предиктивен фактор за оценување на хормонсензитивноста на туморот; колку е поголема експресијата на ER и/или PgR, толку подобар е одговорот, како на адјувантната, така и на палијативната терапија, која го продолжува слободниот интервал на болеста и преживувањето
Индекси на клеточна пролиферација	
Обележување на тимидинот	Повисоки вредности укажуваат на полоша прогноза
Проточна цитометрија (Фракција на клетките во S-фазата)	Повисоки вредности укажуваат на полоша прогноза
Ki67	Повисок процент на Ki67 обоени клетки укажува на полоша прогноза
Рецептори (фактори или регулатори на растот, вклучувајќи и онкогени)	
HER2/neu (c-ERB B2)	HER2 + + +, CISH/SISH+ , и FISH > 2.0 се значајни прогностички и предиктивни фактори за целна терапија со trastuzumab
Тумор супресорни гени	
p53	Присуството на мутиран p53 протеин во серумот може да биде поврзано со полоша прогноза или резистенција на CMF хемотерапија. Мутациите на p53 кај дукталниот карцином in situ (DCIS), најверојатно, имаат прогностичко значење
nm23	Намалената експресија е поврзана со висок метастатски потенцијал на туморот и, според тоа, лоша прогноза
Други фактори	
Heat-shock протеин (hsp 27)	Висока концентрација на hsp 27 е поврзан со полоша прогноза
pS2	Индикатор за одговор на ендокрината терапија
Туморскиот фактор за раст-алфа (TGF- α)	Експресијата укажува на лоша прогноза
Катепсин D	Зголемени концентрации на оваа лизозомална протеаза во самиот тумор корелира со лоша прогноза
Урокиназа-плазминоген активатор (uPA) и плазминоген активатор инхибитор (ПАИ-1)	Зголеменото ниво укажува на значително полоша прогноза
Ангиогенеза	Мутација или амплификација на EGFR VEGFR? Знак на лоша прогноза и индикатор за одговор на антиангиогена терапија
Тестови на мултигени профили	ONCOTYPE DX MAMMAPRINT попрецизно го дефинираат фенотипот на туморот. Особено се корисни кај хормонсензитивниот рак на дојка со негативни јазли (кој адјувантно се третира со хормонална терапија), бидејќи го одредува придонесот од евентуалната хемотерапија

Во секојдневната клиничка пракса, покрај проценката на параметрите кои се поврзани со пациентот, потребно е рутински да се утврди pT, патолошкиот тип на туморот, присуството или отсуството на ангиоинвазија, градусот (G), Нотингем-скор, статусот на аксиларните лимфни јазли (најмалку 10 испитани јазли), статусот на естроген рецепторот (ER), прогестерон рецепторот (PgR), статусот на HER2 онкоген (имунохистохемиски, а во случај на HER2 ++, да се одреди со метод наISH). Секој дополнителни параметар (на пример, Ki67, EGFR ...) може да помогне за подобро да се дефинира биологијата на туморт, со цел да се примени најсоодветната индивидуална терапија.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Адјувантна системска хемотерапија

- Третманот е препорачлив особено ако соодветно се намалува проценетиот ризик од повторна појава и/или смрт и ако има прифатливо ниво на несакани ефекти, поврзани со третманот. ER и HER2 статусот се најрелевантни предиктивни фактори за изборот на третманскиот модалитет. Тумори со какво било забележливо ($\geq 1\%$) изразување на ER и / или PgR од ИНС се сметаат хормон-рецептор позитивни. Тумори без забележлив израз на ER и PgR се сметаат хормон рецептор негативни или ендокрино независни. Карактеристики кои укажуваат на несигурност на ендокриниот одговор вклучуваат ниски нивоа на стероиди хормон рецептор при имунохистохемија, недостаток на PgR, лоша диференцијација (G3), висок пролиферациски индекс (Ki67), HER2 експресија и резултат со висока генска експресија (на пример, Oncotype DX, MammaPrint). Во отсуство на сите овие карактеристики, туморите се сметаат за високо хормонски зависни. Пациенти со тумори кои имаат неизвесна ендокрина зависност обично се третираат со комбинација на ендокрина терапија и хемотерапија.
- Селектирањето на најсоодветната адјувантна системска терапија се базира врз прогностичките фактори кои ни даваат индикација за големината на ризикот за релапс или смрт од рак на дојка кај индивидуалниот пациент. Потенцијалната корист од адјувантната терапија мора, исто така, да се процени и во однос на возраста, општата здравствена состојба, како и желбите на пациентот.
- Рецепторите за естроген/прогестерон и HER2 статусот се најважните молекуларни параметри со предиктивно значење врз основа на кои се применува целна терапија или ендокрина терапија и trastuzumab.
- Развиени се неколку прогностички формулации, засновани примарно на големината на туморот, хистолошкиот градус и зафатеноста на лимфните јазли. Според публикуваните податоци од контролни групи од неколку рандомизирани студии за адјувантна терапија, вкупното 10-годишно преживување од карцином на дојка со хистолошки негативни лимфни јазли, за пациентки под 50-годишна возраст изнесува 71,9%, а во старосната група од 50-69 години е 64,8%, додека кај пациентките со позитивни лимфни јазли изнесува 42,4% и 46,3% за гореспоменатите старосни групи, соодветно.
- Зафатеноста на аксиларните лимфни јазли останува и понатаму најзначајниот индикатор на ризикот од рецидивирање и смрт, при што зафаќање на повеќе од 4 јазли се поврзува со особено висок ризик. За карциномите кои не ги зафатиле лимфните јазли генерално постои согласност дека големината на туморот е најзначајниот прогностичен фактор за дефинирање на ризикот од релапс на болеста. Опишани се уште неколку други прогностички показатели кои сè уште не си го нашле своето место во рутинската пракса. Концентрацијата на стероидни рецептори, која има дефинитивна прогностичка вредност за одговорот на хормонотерапијата на ракот на дојка, е една од нив, но таа претставува само слаб прогностички фактор кај рана болест.

Поволни прогностички фактори (Пациенти со низок ризик)

- Големина на туморот <1 цм.
- Хистолошки градус (градус I).
- Хистолошки тип (тубуларен, медуларен).
- Нуклеарен градус (градус I).

- Естроген рецептор (+).
- Прогестерон рецептор (+).
- Плоидност (диплоид).
- Процент на С фазата (< од 7 %).
- Катепсин Д (<30).
- Негативна онкогена експресија на п 53 и HER2/neu.

Неповолни прогностички фактори (Пациенти со висок ризик)

- Тумор, поголем од 3 цм во дијаметар, независно од кој и да е друг прогностички фактор.
- Тумор, поголем од 1 цм во дијаметар, заедно со кој и да е друг неповолен прогностички фактор (градус 3, естроген рецептор негативен).
- Иназивен дуктален карцином со нуклеарен градус 2 и 3 и со инвазивен фокус > 5мм во дијаметар.
- Естроген рецептор (-).
- Онкогена експресија на HER2/neu и p53.
- Карцином со сквамозна метаплазија.

ТРЕТМАН НА ДУКТАЛЕН КАРЦИНОМ IN SITU

Изборот на мастектомија или презервирачка техника како хируршки третман

- Пациентите со дуктален карцином ин ситу (ДКИС) можат да бидат оперирани или со изведување на мастектомија или со лумпектомија со зачувување на дојката.
- Стапките на смртност во текот на пет години биле слични за пациентите, третирани со операција со зачувување на дојката или мастектомија (4.2%; 95% ЦИ, 1.4% до 8.5% и 3.9%; 95% ЦИ, 1.7% до 6.8%, соодветно). Интерпретацијата на овие податоци е ограничена во голем дел од cross study споредбите, недостатокот на рандомизација, недостатокот на споредбени групи во некои студии и потенцијалниот кохортен ефект.
- На жените со дуктален карцином ин ситу, кои се кандидатки за операција на дојката, треба да им биде понуден изборот за презервирачка операција или мастектомија. (ннд-В)¹

Зрачна терапија по операција со зачувување на дојката

- Три големи рандомизирани клинички испитувања откриле сигнификантна корист за ирадијација на ипсилатералната дојка по операција со зачувување на дојката во редуција на ризикот од инвазивна и неинвазивна повторна појава на болеста во ипсилатералната дојка.
- Контралатералните карциноми на дојка се појавувале во 4.5% од пациентите во групата со само изведена лумпектомија и во 7.3% од пациентите во групата на изведена лумпектомија плус радиотерапија во текот на 12-годишно следење (несигнификантно).
- EORTC 10853 клиничкото испитување ја истражувало улогата на радиотерапијата во операција со зачувување на дојката за пациенти со ДКИС. Немало сигнификантни разлики во далечните метастази, смрт, или преживување без нови настани.
- Клиничкото испитување го поддржува мислењето дека радиотерапијата не го редуцира повторното појавување на ДКИС и инвазивната болест.
- Радиотерапијата за карцином на дојка малку придонесува кон веќе високиот ризик за секундарен карцином во спротивната дојка.
- На жените кои подлегнале на операција со зачувување на дојката, треба да им биде понудена постоперативна ирадијација на дојката. (ннд-А)
- За пациентите со граници > 10мм, немало корист од зрачната терапија во смисла на стапките на повторна појава на болеста во текот на осум години.
- Пациентите со мали (<2.5цм), добро диференцирани тумори со хистолошки испитани чисти граници (>10мм) можат да имаат доволно низок ризик за повторна појава на болеста во однос на ирадијацијата на дојката. Понатамошни клинички испитувања се потребни во оваа област за да се утврди користа.

¹ Ннд=Ниво на доказ.

Улогата на тамоксифен во ДКИС

- Едно рандомизирано клиничко испитување известило дека употребата на тамоксифен кај жени со ДКИС е асоцирана со понизок степен на повторна појава на болеста, особено кај жени помлади од 50 години или со рецептор позитивна болест. Тамоксифен не е лиценциран за третман на ДКИС надвор од сетингот на клинички испитувања.
- Употребата на тамоксифен треба само да биде земена во предвид во контекст на клиничко испитување, дури и кај естроген рецептор позитивните пациенти.

СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА

1. АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА

- Способноста на постоперативната адјувантна хемотерапија да го редуцира ризикот од повторна појава и смрт од карцином на дојка била утврдена со серии на метаанализи од многу клинички испитувања. Концептот на адјувантната хемотерапија е тежок за многу пациенти. Честопати е тешко да се објаснат причините за давање на токсичен третман кој би ги излекувал само мал број од оние кои го примаат, додека пропорцијата да се има некоја корист ќе зависи од вкупниот ризик за повторна појава на болеста. Да им се помогне на пациентите да направат коректни избори за третманот е важно, со оглед на тоа што хемотерапијата, вообичаено, го нарушува и онака краткиот период на добар квалитет на живот.
- Адјувантната хемотерапија има за цел со цитотоксичниот ефект врз потенцијалните микрометастази да го намали ризикот од претпоставениот ризик од релапс.
- Затоа е потребно да се усогласат патохистолошките методи за да се одредат сите потребни параметри за утврдување на стадиумот на болеста и ризикот од релапс (стандардна ХП анализа, големината на туморот и градусот, васкуларната инвазија, бројот на зафатени аксиларни лимфатици, одредувањето на естроген и прогестерон рецептор, определување на HER2 статусот.
- Нема јасен консензус за тоа како треба да бидат секвенционирани поединечните хемотерапевтски лекови. Лековите, вообичаено, се комбинираат и има ограничени докази дека блокирањето на секвенционалната администрација може да биде подобро, иако дадена со поддршка со стимулативен фактор на колонии на гранулоцити, можат да бидат дадени повеќе режими „со погуста доза“, кои, пак, можат да го подобрат преживувањето без болест. Стимулативните фактори на колонии на гранулоцити се достапни и како пегилирани (споро ослободувачки депоа) препарати, кои се даваат еднаш во текот на хемотерапевтскиот циклус, кои можат да бидат ефективни како и стандардниот препарат и можат да бидат подобри во превенирањето на неутропеничната треска. Резултатите од понатамошните клинички испитувања се очекуваат. Биолошките маркери кои служат за да се предвиди ризикот од релапс се покажале како ефективни, иако отежнувањето во регрутацијата на пациенти во такви клинички испитувања сугерира дека се сè уште попотребни поедноставни, отколку веродостојни тестови.
 - Предлог за третман модалитетите според 2011 Сент Гален консензус конференција: Пациенти со ендокрин-негативни тумори - имаат корист од хемотерапија и не треба да примаат ендокрина терапија.
 - Во прилог на ендокрината терапија и хемотерапија, кај пациентите со тумори укажува на зголемена HER2 експресија или генска амплификација и треба да се употреби адјувантна терапија со трастузумаб и хемотерапија.
 - За секој поединец, при изборот на адјувантна терапија мора да се земе во предвид потенцијалната корист, можните несакани ефекти и изборот на пациентот.
- Кај жени преку 70-годишна возраст има недостаток на податоци за користа од адјувантната хемотерапија, без јасен доказ за или против нејзината употреба.
- Нема податоци кои сугерираат дека степенот на корист може да биде редуциран со покачување на возраста. Има докази дека употребата на структурирано визуелно помагало може да ја подобри сатисфакцијата на пациентот и разбирањето на рационалноста за употреба на адјувантна хемотерапија.

- Одлуката во поглед на тоа на кои пациенти треба да им биде понудена адјувантна хемотерапија се базира на анализата на ризик-корист, направена врз основа на нивните туморски детали, вклучително и дали ракот бил или не откриен со помош на скрининг, возраста и типот на терапијата која е понудена. Во утврдување на прогнозата има бројни средства кои се достапни, од гуиделинес-и до биолошки анализи и едноставни и комплексни математички/компјутерски модели, но ниту еден не бил валидиран во проспективно рандомизирано клиничко испитување. Хемотерапијата има негативен ефект на сексуалноста на пациентот која не се разрешува по прекинувањето на третманот. Додавањето на хормонска терапија кон хемотерапијата не ја нарушува понатаму сексуалноста (иако употребата само на хормонална терапија ја нарушува сексуалната функција).
- Сите жени под 70-годишна возраст, со карцином на дојка во ран стадиум, треба да бидат земени во предвид за адјувантна хемотерапија. (ннд-А)
- Некои од корисните ефекти на адјувантната хемотерапија можат да бидат регулирани со оваријална супресија. Оние пациентки кои стануваат аменореични за време на хемотерапијата имаат помалку релапси. Ендокрината терапија сама по себе (оваријална супресија, со или без тамоксифен), кај пременопаузални жени над 35 години со среден или висок ризик за естроген рецептор (ЕР) позитивни тумори е ефективна, како и самата хемотерапија со циклофосфамид, метотрексат и 5-флуороурацил (ЦМФ) и дури може да биде супериорна. Други студии пронашле дека додавањето на ЦМФ хемотерапијата кон тамоксифен е од корист за пременопаузални жени со вклучени помалку од четири аксиларни лимфни јазли.
- Има малку податоци околу додавањето на тамоксифен кон хемотерапијата кај пременопаузалните жени, иако нема докази дека тоа не е од дополнителна корист. Слично на ова, нема јасни податоци за користа од дополнителната оваријална супресија кај жени со хормон рецептор позитивни тумори кои веќе примаат хемотерапија и тамоксифен.
- Пациентите со карцином на дојка на возраст помлада од 35 години имаат понизок степен на преживување и повисока стапка на релапси отколку постарите пациенти. Во студија, каде повеќето пациенти не примиле дополнителна ендокрина терапија, помладите пациенти со естроген рецептор позитивна болест имале понизок степен на стапки на преживување отколку оние со естроген рецептор негативна болест. Да не се даде хормонска терапија кај помлади пациенти може да биде многу негативно за исходот на нивната болест.
- Жените со естроген рецептор-позитивни тумори кои примаат хемотерапија треба да бидат земени во предвид за дополнителна ендокрина терапија, особено ако тие се под 35-годишна возраст. (ннд-С)

Примарна (неoadјувантна) системска терапија

- Примарна системска терапија е индицирана кај локално напреднат рак на дојка (стадиум ША-Б), вклучувајќи и инфламаторен рак на дојка [Ш, В] и за големи примарни тумори, со цел да се намали големината на туморот, за евентуално да се изврши конзервирачка операција [I, А] и да се оцени одговорот од системската терапија во клиничките испитувања. Пред примарната (неoadјувантна) системска терапија, правење на “core” иглена биопсија и комплетна патолошка проценка (т.е. хистолошки тип, градус, ER, PgR и HER2 статус) е од суштинско значење. Покрај тоа, се препорачува целосно клиничко испитување, потребно е да се отфрли присуството на метастатска болест.
- Хемотерапијата треба да биде избрана врз основа на предиктивните биомаркери, слично на адјувантната терапија. Примарна хормонска терапија може да биде корисна, но не била испитувана во рандомизирани клинички студии.
- Трастузумаб треба да се додаде на неoadјувантната терапија кај пациенти со HER2 позитивни тумори (ннд II,В), конкомитантната употреба на антрациклини и трастузумаб би требало да биде употребувана само во клинички студии.
- По примарна (неoadјувантна) системска терапија треба да следи хирургија и радиотерапија, во согласност со соодветните препораки. Ако неoadјувантна терапија е избрано да се спроведе, тоа е подобро да ги содржи сите хемотерапии во предоперативната фаза, сепак,

давање на дел од хемотерапија како неoadјувантна, а дел како адјувантна терапија, исто така е прифатлива опција.

- Нема докази дека употребата на ендокрина терапија неколку недели или месеци пред локо-регионална операција има какви било долготрајни корисни или негативни ефекти. Тоа може, како и со неoadјувантната хемотерапија, да ги подобри оперативните можности, но нема податоци за да се потврди ова. Четири месеци терапија со летрозол нуди повисока стапка на одговор отколку тамоксифен за истото времетраење.

Спречување на губење на коскената маса, бисфосфонатна адјувантна терапија

Жени, третирани со хормон заместителна терапија треба да добијат доволно витамин Д и калциум, доколку е потребно, како додатоци во исхраната; понатаму, DEXA скенирање се препорачува за да се овозможи ран третман на остеопороза. DEXA скен, исто така, треба да се направи кај жени кои имаат предвремена менопауза (на пр. <45 години возраст). Бисфосфонатите го спречуваат губењето на коскената маса кај пациенти со јастрогено предизвикана предвремена менопауза и кај постменопаузалните пациенти, третирани со хормон заместителна терапија [I, A]. Некои, но не сите студии, покажуваат дека адјувантна терапија со золедронична киселина, а веројатно и други бисфосфонати, го намалуваат ризикот од повторување на ракот на дојка кај пременопаузалните пациенти, третирани со лутеинизирачки ослободувачки хормон (LHRH) и кај избрани постменопаузални пациенти, третирани со хормон заместителна терапија. Така, употребата на адјувантна золедронична киселина сè уште е контроверзна и не се препорачува како рутинска терапија. [I, C]

Терапија со антрациклини и таксани

- Во адјувантен сетинг постојат докази дека антрациклините нудат супериорни користи во преживувањето, споредено со неантрациклинските режими (каков што е, на пр. ЦМФ). Тие се потоксични, со повисоки стапки на миелодисплазија (абнормалности на коскената срцевина) и неутропенична сепса во некои студии. Тие се, исто така, асоцирани со скроман ризик за оштетување на срцето.
- Таксаните се активни во адјувантен сетинг, но иако тие покажале дека ја подобруваат состојбата наспроти некои режими кои се базирани на адријамицин, нема сè уште никакви објавени податоци дека тие нудат дополнителни бенефити во преживувањето, наспроти оптималните антрациклински режими.

Третмани со биолошки агенси

Трастузумаб

- Во 25-30% од жените со рак на дојка (амплификација на генот) е присутна туморска абнормалност: зголемена протеинска синтеза на HER2 рецепторот на површината на клетката и/или амплификација на HER2 генот во јадрото. Присуството на HER2 рецептори на површината на клетките на туморот се одредува со имунохистохемиски (ИНС) метод. Ова е семиквантитативен метод, чиј систем за скорирање се заснова на односот на обоени и необоени клетки (како и интензитот на бојење на клеточната мембрана (0, 1 +, 2 + и 3 +). HER2 позитивен рак на дојка се смета само оној во кој повеќе од 30% од клетките покажува бојење со интензитет 3 + и само оваа подгрупа на пациенти се смета за HER2 позитивни и се кандидати за адјувантна терапија со трастузумаб. Група со HER2 2 + скоринг бара ретестирање, тоа е доказ дека постои амплификација во јадрото кај HER2 генот. За ова се на располагање 3 теста (FISH- флуоресцентна in situ хибридизација; CISH - chromogen in situ хибридизација; SISH -сребрена in situ хибридизација).
- Пациенти со рак на дојка кои имаат прекумерна експресија на HER2 протеинот (p185HER2, мерен преку ИНС, на пр. 3 +) или имаат HER2 генска амплификација (се мери со метод на ISH- индикација за адјувантна терапија со трастузумаб треба да биде врз основа на просекот HER2: CEP17 сооднос ≥ 2 или во присуство на polysomy 17-на ≥ 4 HER2 сигнали по ќелија) имаат корист од адјувантна терапија со трастузумаб. [ннд I, A] Адјувантната терапија со трастузумаб ја намалува опасноста од повторување за околу една четвртина до половина и опасноста од смрт за околу една шестина до една третина. Во рандомизирани

испитувања исклучени биле пациенти со мали примарни тумори <1 см, прекумерната експресија на HER2 дава полоша прогноза, дури и во овие мали тумори, така и употребата на трастузумаб треба да се понуди и разговара со пациентите со мали, јазол-негативен рак на дојка. Врз основа на фармакокинетски анализи на 3-неделен распоред (6 mg / kg) се смета за еквивалент на неделен распоред (2 mg / kg) на давање на трастузумаб. Засега препораката за времетраењето на адјувантната терапија со трастузумаб е 1 година. Трастузумаб може истовремено да се употреби во комбинација со таксани, но таа не треба да се дава истовремено со антрациклини надвор од клинички испитувања. Дури и кога се дава по антрациклини, режимот со трастузумаб може да има кардиотоксични ефекти и срцевата функција треба да се следи рутински. Важно е да се избегне употреба на трастузумаб кај пациенти со ниска лево вентрикуларна ежекциона фракција (LVEF, <50%) и кај пациенти чија срцевата функција се влошува во текот на терапијата. Употребата на трастузумаб сама или заедно со ендокрината терапија, односно без хемотерапија, за ран рак на дојка сè уште не е поддржана со клиничките докази.

2. НАПРЕДНАТА БОЛЕСТ

Која терапија за метастатски карцином ќе се одбере зависи од следниве фактори:

- Статус на хормонски рецептори и HER2 статус.
- Траење на интервалот до појавата на релапс од првата дијагноза, односно завршетокот од адјувантно лекување.
- Менопаузален статус.
- Локализација и зафатеност со метастази (висцерални, наспроти невисцерални).
- Претходен третман (вклучувајќи ја неговата ефикасност и подносливост).
- Симптоми на болеста.
- Претпоставени несакани дејства и согласност на пациентот.

Системска цитостатска терапија

- **Епирубицин**
 - Рандомизирани контролирани студии во напреднат карцином на дојка покажале дека епирубицин и доксорубицин имаат еквивалентна ефикасност според стапките на одговор или преживувањето. Во извлечена анализа на шест клинички испитувања, кои споредуваат еднакви дози на овие лекови, сами или како дел од комбинирана терапија, стапките на одговор биле еквивалентни (PP, 1.04; 95% ЦИ, 0.92 до 1.18; $p=0.51$). Во дози еднакви на доксорубицин, епирубицин покажал помала кардиотоксичност (промени во електрокардиограмот, намалување во вентрикуларната ежекциона фракција, покачување во ратиото на предежекционен период/лево вентрикуларен предежекционен период), (PP, 0.43; 95% ЦИ, 0.24 до 0.77; $p=0.0044$) и помалку епизоди на конгестивна срцева инсуфициенција. Стапките на одговор се повисоки со покачувањето на дозите на епирубицин, но преживувањето е исто, иако токсичните ефекти се почести со покачувањето на дозата. British National Formulary препорачува максимум кумулативна доза од 0.9-1 г/м² за да се помогне да се избегне кардиотоксичноста. Scottish Medicines Consortium советувал (декември 2003) дека пегилираниот липозомален препарат на доксорубицин не се препорачува за метастатски карцином на дојка. Било покажано дека употребата на хемотерапија, базирана на антрациклини, во напредната болест е асоцирана со скромна предност во преживувањето.
 - Антрациклините треба да бидат препишани во предност кон неантрациклинските режими во адјувантен сетинг, бидејќи тие нудат дополнителни бенефити. Епирубицин може да биде префериран, бидејќи тој предизвикува помалку кардијални несакани ефекти. (ннд-А)
- **Таксани**
 - Метаанализа на четири клинички испитувања на паклитаксел, еден агенс за прволиниски третман, покажала 25-34% вкупна стапка на одговор со време до

прогресија на болеста од пет месеци. Повеќето пациенти релапсираат во текот на 12 месеци и средното преживување е 17-22 месеци. Кога се користи паклитаксел во комбинација со други агенси за прволиниски третман, неутропенија се гледа кај 40-68% случаи, иако е нејасно дали комбинирањето со антрациклини ја влошува неутропенијата. Тромбоцитопенија (намалување на бројот на крвни плочки) е почеста кога паклитаксел е употребен во комбинација, периферна невропатија се гледа во стапка од 10%, и алопеција се јавува кај 3/4 од пациентите, но со несигнификантна разлика во квалитетот на живот кога паклитаксел се додава (четири студии, n=1545). Подобрената стапка на одговор и предноста во преживувањето биле реплицирани во други клинички испитувања.

- Таксаните треба да бидат земени во предвид кај пациенти со напредната болест. (ннд-А)

- **Терапија со винорелбин и капецитабин**

- Не биле идентификувани докази за да се поддржи употребата на овие агенси во адјувантен сетинг, иако има студии кои се во тек, а кои ќе ја адресираат нивната улога. Два систематски прегледа известуваат за следните докази кај пациенти со метастатска болест.

- **Винорелбин**

- Една рандомизирана клиничка студија која го споредувала винорелбин, даден како единствен агенс, наспроти мелфалан кај пациенти кои не успеале да одговорат на хемотерапија која содржи антрациклини (n=179). Студијата покажала корист во преживувањето за винорелбин (p=0.034). Средното време на преживување било 35 наспроти 31 недела, со подобрен квалитет на живот. Една студија во фаза 2 на винорелбин/винорелбин плус 5-флуороурацил (5-ФУ) плус леуковорин и митоксантрон плус 5-ФУ плус леуковорин (n=99) покажале еквивалентни објективни стапки на одговор и време на преживување во сите три групи (PP 21-30%). РЦТ кое го испитувало винорелбин, наспроти винорелбин плус доксорубицин (n=289 достапни за испитување), не покажало разлика во одговорот, времетраење на одговорот, или преживувањето. Токсичноста била во најголем дел од хематолошка природа и алопеција била забележана во 12%.
- Винорелбин е активен лек во третманот на напредната болест, но неговата оптимална позиција во алгоритмот за третман не е јасна како резултат на недостаток од рандомизирани клинички испитувања.

- **Капецитабин**

- Една студија во фаза 2 на капецитабин, наспроти паклитаксел за пациенти кои не одговориле на третман со антрациклини била прекината порано поради силната преференца на пациентите за капецитабин со резултати кои покажале слична ефикасност. Капецитабин покажал 8/22 одговори од кои три биле комплетни, (36%, CI 17-59%) и паклитаксел 4/20, со некомплетни одговори, (21%; 6-46%). Средното време до прогресија на болеста било исто намалено на само преку 90 дена. Несаканите ефекти, типично неутропенија и невропатија, биле почести со паклитаксел.
- Една студија во фаза 2 на капецитабин кај пациенти со метастатски карцином, резистентен на паклитаксел, покажала 20%-тна стапка на одговор, три комплетни одговори, средно времетраење на одговорот од осум месеци, средно преживување од 13 месеци, средно време до прогресија на болеста од три месеци и едногодишно преживување од 52%. Имало 30% стапка на одговор кај пациентите кои биле сметани како резистентни и на антрациклин и на паклитаксел. Несаканите ефекти кои биле нотирани биле дијареја, замор, стоматитис, гадење и неутропенија во 3%.
- Како прволиниски третман во метастатска болест, една студија во фаза 2, која го споредувала капецитабин со ЦМФ, покажала 25% PP за капецитабин и 16% PP за ЦМФ (n=95). Средното време до прогресија било 132 дена за капецитабин и 92 за ЦМФ.
- Едно рандомизирано клиничко испитување во фаза 3 на доцетаксел, со или без капецитабин, кај пациенти кои претходно подлегнале на третман со антрациклини

показало дека стапката на одговор била повисока со комбинацијата (42% наспроти 30%). Средното преживување било 14 месеци со комбинацијата и четири месеци кога бил даван само доцетаксел. Средното време до прогресија на болеста било шест месеци за комбинацијата и четири месеци за капецитабин, како и да е, на пациентите не им било препишано да примаат капецитабин по прогресијата во групата на пациенти кои примале само доцетаксел како единствен агенс.

- Капецитабин, се чини, дека е ефективен како прва линија и втора линија на третман на напредната болест, дури и по антрациклини и таксани. Не е возможно да се направи силна препорака за неговото прецизно место во третманот на напреднат карцином на дојка со оглед на недостатокот од рандомизирани клинички испитувања.
- Било капецитабин или винорелбин треба да бидат земени во предвид за пациенти со напреднат карцином на дојка. (ннд-А)

- **Третмани со биолошки агенси**

- **HER2 позитивен метастатски рак на дојка**

- Трастузумаб, додаден кон паклитаксел или адриаамин/циклофосфамид (комбинација асоцирана со зголемена инциденца на кардијална дисфункција), даваат подобро време до прогресија на болеста (седум наспроти пет месеци), подобра вкупна стапка на одговор (50% наспроти 32%) и поголемо вкупно преживување (средно преживување 25 наспроти 20 месеци), отколку истата хемотерапија, дадена самостојно. Комбинацијата на хемотерапија плус трастузумаб не била асоцирана со некоја сигнификантна разлика во квалитетот на живот. Една студија во фаза 2 на трастузумаб со цисплатин покажала 24% стапка на одговор и пет месеци средно време до прогресија на болеста. Во втората студија во фаза 2 на терапија со трастузумаб и неделно даден паклитаксел, стапката на одговор била 61%. Пациентите со ХЕР2-негативни тумори биле вклучени во клиничкото испитување, но одговарале на дадениот третман поретко, што сугерира дека додавањето на трастузумаб не било од корист кај овие тумори. Средното времетраење на одговорот било седум месеци. Стапката на кардијална дисфункција била слична со хемотерапијата, базирана на доксорубицин (кои било настани 7%, тешки 5%), но била повисока ако трастузумаб бил комбиниран со кој било антрациклин (кои било настани 28, тешки 19%).
- Рандомизирана клиничка студија покажала дека трастузумаб, даден еднаш неделно плус доцетаксел (100мг/м² на секои 3 недели), се покажал супериорен во споредба со истата доза на доцетаксел даден како единствен агенс во сите цели, вклучително и вкупната стапка на одговор (61% наспроти 34%; $p=0.0002$), вкупното преживување (средно, 31.2 наспроти 22.7 месеци; $p=0.0325$), време до прогресија на болеста (средно, 11.7 наспроти 6.1 месеци; $p=0.0001$), време до неуспех на третманот (средно, 9.8 наспроти 5.3 месеци; $p=0.0001$) и времетраењето на одговорот (средно, 11.7 наспроти 5.7 месеци; $p=0.009$). Во РЦТ на трастузумаб третманот бил продолжен сè до прогресија на болеста. Комбинирана терапија на трастузумаб со таксан се препорачува кај жени со метастатски карцином на дојка.(ннд-А)
- Систематски преглед на трастузумаб како монотерапија пронашол некои антитуморски ефекти во смисла на вкупен одговор (парцијален и комплетен) на скала од 12% до 24%. Прегледот вклучил едно рандомизирано клиничко испитување кое споредувало два режими на трастузумаб како единствен агенс кај жени со метастатски карцином на дојка кои претходно не примиле хемотерапија. Објективната стапка на одговор била 24% (95% CI, 18.0 до 34.3%) помеѓу 111 пациенти достапни за евалуација. Средното времетраење на преживувањето било 24.4 месеци. Една ретроспективна анализа која го евалуирала одговорот кон трастузумаб според прекумерната експресија на хуманиот епидермален фактор на раст рецептор 2 (HER2), демонстриран со флуоресцентна ин ситу хибридизација (FISH), пронашла дека пациентите со FISH -позитивни тумори ($n=79$) имале стапка на одговор од 34% (95% ЦИ, 23.9% до 45.7%) споредено со 7% (95% ЦИ, 0.8% до 22.8%) кај 29 жени со тумори кои биле FISH -негативни. Стапката на одговор кај таквите пациенти е споредлива со некои други системски третмани кога се

употребени како прволиниска терапија за метастатски карцином на дојка, како што се тамоксифен (20-45%-на стапка на одговор), летрозол (30%), доксорубицин (32%) и доксорубицин плус винорелбин (39%). Во РЦТ на трастузумаб третманот бил продолжен сè до прогресија на болеста. Трастузумаб треба да биде резервиран за оние пациенти, чиишто тумори имаат прекумерна експресија на HER2. (ннд-С)

- Продолжување со лекување со трастузумаб, во комбинација со друг хемотераписки режим, по првата прогресија е супериорно во споредба со хемотерапија самостојно. (ннд.В) Бенефитот од продолжување на анти-HER2 терапијата по првата прогресија е базиран на помал број на податоци, но достапните докази сугерираат продолжена употреба на анти-HER2 терапија колку што е можно подолго.
- Лапатиниб² е индициран за третман на пациенти со рак на дојка, со прекумерна експресија на HER2 (ErB2) во комбинација со капецитабин, за третман на пациенти со напреднат или метастатски карцином, каде постои прогресија по претходна прва линија на терапија за метастатска болест, која мора да вклучува антрациклини, таксани и терапија со трастузумаб.
- Комбинираната терапија со трастузумаб и лапатиниб се чини дека е супериорна во однос на вкупното преживување во споредба со монотерапијата со лапатиниб кај пациенти каде постои прогресија по претходна терапија со антрациклини, таксани и трастузумаб.
- Додавање на анти-HER2 терапија (трастузумаб или лапатиниб) кон ендокрината терапија доведува до зголемување на преживувањето без прогресија на болеста и може да е опција за некои пациенти со хормон-позитивен и HER2-позитивен метастатски рак на дојка, посебно кај оние кај кои не може да се примени цитостатска терапија.
- Додавањето на пертузумаб во прва линија на терапија кон трастузумаб е асоцирано со подобрување на стапката на одговор, преживување без прогресија на болеста и вкупно преживување во една фаза 3 рандомизирана студија. Во јуни 2012 година, Агенцијата за храна и лекови на САД (ФДА) ја одобри употребата на пертузумаб во комбинација со трастузумаби хемотерапијата доцетаксел за лекување на луѓето со HER2 позитивен метастатски рак на дојка, кои претходно не примале анти-HER2 терапија или хемотерапија за нивната метастатска болест, врз основа на резултатите од CLEOPATRA студијата, а во декември 2012 година Комитетот за медицински производи за хумана употреба (CHMP) при Европската унија даде позитивно мислење за употребата на пертузумаб во комбинација со трастузумаб и доцетаксел.

• **Инхибитори на ангиогенезата**

Оваа група на лекови има значајно место во терапијата на метастатски рак на дојка, пред сè HER2- негативен карцином на дојка. Бевацизумаб³, прв регистриран инхибитор на ангиогенезата во светот, во фаза III, отворена, рандомизирана, плацебо контролирана, мултицентрична студија, докажа дека комбинацијата на бевацизумаб со паклитаксел во однос на монотерапијата со паклитаксел е видно поуспешна и постигнато е сигнификантно продолжување на преживувањето без прогресија ($p < 0,0001$), односно 11,3 наспроти 5,8 месеци, како и стапка на одговор кој во комбинацијата е 48,9 наспроти 22,2% во монотераписка група ($p < 0,0001$). Вкупното преживување не е различно во двете групи. Уште две фаза 3 рандомизирани клинички студии докажаа дека комбинацијата на цитостатската терапија (доцетаксел или капецитабин) со бевацизумаб, статистички значително го зголемува преживувањето без прогресија на болеста. Лекот е вклучен во глобалните препораки од NCCN. Бевацизумаб е препорачан за прволиниски третман на HER2-негативен метастатски карцином на дојка во комбинација со paclitaxel (ннд 2A).

• **Бисфосфонатна терапија**

Бисфосфонати или антителото кон RANK-лигандот (деносумаб) би требало да се користат за третман на клинички потврдени коскени метастази (за палијација на симптомите и да се намали ризикот за коскени настани) [I, A]. Терапијата со бисфосфонати треба да започне по откривањето на коскени метастази. Иако оптималното времетраење на овие третани е непознато и бенефитот од времетраење подолго од 2 години не е покажан во клинички студии,

ризикот за коскени настани постои, особено при прогресија на болеста, со тоа долготрајната терапија се чини дека е прифатлива. Појавата на несакани ефекти, поврзани со терапијата со бисфосфонати и деносумаб (вклучително и остеонекроза на вилицата и нефротоксичност) е помала и за поголем број од пациентите користи од третманот го надминува ризикот. Изборот помеѓу бисфосфонати и деносумаб зависи од достапноста на лекот, присуството на можни контраиндикации (бубрежна инсуфициенција) и изборот на пациентот.

Ендокрина терапија

Пременопаузални жени

- Кај пациентки во пременопауза тамоксифен сам (20 mg дневно за 5 години) или комбинација на супресори на функцијата на јајниците со тамоксифенот се стандардни терапии [II, A], особено по хемотерапија. Супресија на функцијата на јајниците и тамоксифен се барем толку ефикасни како хемотерапија без понатамошна хормонална терапија [I, A]. Подолготрајна терапија може да биде ефикасна кај пациенти со јазол-позитивни болест. Аблација на функцијата на јајниците може да се постигне со билатерална оофоректомија што води кон неповратна аблација на функцијата на јајниците. Гонадотропин-ослободувачки хормон аналози (GnRHAs) доведуваат до реверзибилна супресија на јајниците, доволна за терапевтска активност. GnRHAs треба да се даваат најмалку 2 години, иако оптималното траење за овој третман сè уште не е формиран [III, D]. Комбинирање на GnRHAs и ароматаза инхибиторите кај пременопаузалните пациентки не е индицирана надвор од клинички испитувања, како што е употребата и на ароматаза инхибиторите самостојно. Тамоксифенот не треба да се користи истовремено со хемотерапија [I, A], а најдобриот начин за употреба на GnRHAs (заедно или секвенцијално со хемотерапија) е непознат.
- Оваријалната супресија и тамоксифенот како адјувантен третман покажале дека го подобруваат петгодишното преживување, дури и кога се даваат на популација за која естроген-рецептор статусот не е познат.
- Има податоци кои потврдуваат дека не е од корист кај пациенти, чии тумори немаат експресија на хормонални рецептори, стандардна практика е да се мери хормоналниот статус кај пациент со карцином на дојка. Оваријалната супресија се покажала исто ефективна како и ЦМФ хемотерапијата сама и, кога е дадена во комбинација со тамоксифен, се покажала дури и како поефективна. Само ендокрина терапија не била никогаш споредувана со режими базирани на антрациклини или таксани на кои сега се гледа како на стандард на третман.
- Бидејќи нема јасни податоци да сугерираат дека користи од тамоксифен, додаден на хемотерапијата кој се гледа кај постменопаузалните жени, не се гледа како таков кај пременопаузалните жени, иако ова не било формално евалуирано.
- Во напреднат карцином на дојка, додавањето на тамоксифен кон оваријалната супресија со агонисти на ослободувачки хормон на лутеинизирачкиот хормон (ЛХРХ) ја подобрува стапката на одговор и вкупното преживување.
- Пременопаузалните жени, чии тумори не покажуваат отсутни естроген или прогестерон рецептори, треба да се сметаат за кандидатки за адјувантна ендокрина терапија. (ннд-А)
- Кај пременопаузалните жени со напредната болест, комбинацијата на тамоксифен плус оваријална аблација треба да им биде понудена пред терапија само со тамоксифен. (ннд-А)

Постменопаузални жени

- Кај постменопаузалните пациентки ароматаза инхибиторите (АИ) може да се користат самостојно во текот на 5 години, во едно клиничко испитување покажано е скромно подобрување на вкупното преживување во споредба со тамоксифен; или АИ може да се препишат секвенцијално по 2-3 години на тамоксифен [I, A]. За пациентите кои се лекуваат со тамоксифен, една линија на АИ по 2-3 години се препорачува [I, A]. Кај постменопаузалните пациентки, 5 години на тамоксифен самостојно сè уште е прифатлива опција за одредени пациенти со многу мал ризик од релапс на болеста. За пациентките кои имаат завршено 5 години на тамоксифен додавање на АИ во дополнителен период од 2-5

години се препорачува особено за пациенти со јазол-позитивна болест [I, A]. Вкупното траење на оптимален адјувантен ендокрин третман е помеѓу 5 и 10 години, но не постои докажан бенефит за рутинска употреба на АИ во времетраење подолго од 5 години. Треба да се користи секвенцијално наместо истовремено употреба на цитотоксични и ендокрини терапии [II, A], додека истовремена употреба на тамоксифен и антрациклини е штетно, истовремена употреба на АИ и хемотерапија не е испитана. Тамоксифен, даден на пациенти со напредната болест, во текот на петгодишен период во адјувантен сетинг значително го редуцира ризикот за повторната појава на карциномот на дојка, развитокот на втор карцином на дојка и го подобрува вкупното преживување. Сепак, пациентите можат сè уште да релапсираат и наспроти неговата употреба и е асоциран со токсични ефекти, вклучително тромбо-емболична болест и ендометријално задебелување, атипична и, ретко, карцином. Овие промени можат да бидат превенирани со употреба на интра-утерини прогестерон-ослободувачки направи, иако тие можат да не бидат прифатливи за сите жени. Употребата на ароматазен инхибитор, која е асоцирана со такви утерини ефекти, е алтернатива кај приемчиви жени.

Адјувантна хормонска терапија

- Единствената група на жени кои немаат корист од тамоксифен се оние со естроген рецептор негативни тумори. За постменопаузалните жени кои се кандидатки за адјувантна ендокрина терапија пет години на терапија со тамоксифен не е оптималниот режим во смисла на кратко/средно преживување без болест, со супериорност која се покажува за или пет години со анастразол, пет години на тамоксифен, следен со средно две и пол години со летрозол, или две до три години на тамоксифен, следено со две до три години со ексеместан или анастразол. Некои од овие алтернативи треба допрва да покажат убедувачки бенефит во вкупното преживување, иако скоро е известно за субгрупа на пациенти. MA17 клиничкото испитување, кое истражувало дали продолжената адјувантна терапија со ароматазен инхибитор летрозол по тамоксифен го редуцира ризикот за доцни повторни појавувања на болеста и покажало дека летрозол го подобрува преживувањето без болест (ХР) за повторно појавување на болеста или контралатерален карцином на дојка = 0.58, 95% (ЦИ) = 0.45 до 0.76; $p < 0.001$). Вкупното преживување било исто и во двете гранки (ХР за смрт од која било причина = 0.82, 95% ЦИ = 0.57 до 1.19; $p = 0.3$). Помеѓу пациентите со позитивни лимфни јазли, вкупното преживување било статистички сигнификантно подобро со летрозол (ХР = 0.61, 95% ЦИ = 0.38 до 0.98; $p = 0.04$). Дополнително, има различен профил на несакани ефекти, со помалку гинеколошки и тромботични настани, но повеќе мускулоскелетни нарушувања, вклучително и фрактури.

Хормонска терапија за напредната болест

- Нема јасни докази дека која било особена секвенца на ендокрини агенси нуди предност во однос на вкупното преживување врз другата. Третата генерација на ароматазни инхибитори покажува докази за супериорност во клинички значајни крајни цели, вклучително и стапката на одговор и времето до прогресија на болеста, споредено со тамоксифен, без оглед на претходната употреба на тамоксифен адјувантно. Има добри докази дека кај пациентките кои не даваат одговор на терапија со тамоксифен третата генерација на ароматазни инхибитори се супериорни во однос на мегестрол ацетат.
- Кај постменопаузалните жени со карцином на дојка тамоксифенот останува третман на избор како иницијална терапија во адјувантен сетинг. Ако има релативни контраиндикации за неговата употреба (висок ризик на тромбоемболизам или ендометријални абнормалности) или нетолеранција, ароматазниот инхибитор може да биде користен на негово место (ннд-А).
- Постменопаузалните пациентки треба да бидат земени во предвид за пренасочување (switch) кон ароматазен инхибитор по две или три години или по пет години на терапија со тамоксифен (ннд-А).
- Кај постменопаузалните жени со напредната болест, третогенерациските ароматазни инхибитори треба да бидат земени во предвид пред кој било тамоксифен или мегестрол ацетат (ннд-А).

Временско одредување на операцијата и хемотерапијата

- Ниеден доказ не бил идентификуван за да ја поддржи препораката за одложување на операцијата зависно од системската терапија. Одложувањето на радиотерапијата за адјувантна хемотерапија може да ја покачи стапката на локална повторна појава на болеста, додека одложувањето на хемотерапијата за радиотерапија може да има некој негативен импакт во смисла на системска повторна појава на болеста.
- Има контрадикторни докази во однос на ефектот од одложувањето на хемотерапијата по операција кај жени со ЕР негативни тумори. Една метаанализа покажа дека стапката на 10-годишно преживување без болест кај жени кои започнале со хемотерапија во текот на 21 ден била значително повисока отколку кај оние кои започнале со хемотерапија на 21-86-от ден по операцијата (60% наспроти 34% (ХР), 0.49; 95% (ЦИ), 0.33 до 0.72; $p=0.0003$).
- Една ретроспективна анализа на слична кохортна група од 1161 пациентки не пронашла сигнификантна разлика во преживувањето без болест помеѓу оние жени кои примиле хемотерапија во текот на 21 ден од операцијата и оние кои започнале со хемотерапија подоцна.
- Сите третмани за пациентите со ран карцином на дојка треба да бидат започнати колку што е можно порано, тоа практично да се изведе. Младите жени со естроген рецептор негативни тумори можат да имаат корист, особено од раното започнување со хемотерапија по операцијата. (ннд-С)

Справување со менопаузалните симптоми

- Има добри докази дека и ниска доза на мегестрол ацетат и депо интрамускуларно даден медроксипрогестерон ацетат можат да ја редуцираат фреквенцијата на топли бранови кај постменопаузалните жени со карцином на дојка. Има помалку податоци за тоа дали овие агенси влијаат на исходот од третманот на карциномот на дојка. Нема јасни податоци дали употребата на конвенционалната хормон заместителна терапија ги намалува овие симптоми или го менува исходот кај жени со карцином на дојка третирани со ендокрини агенси. Моменталната употреба на хормон-заместителна терапија е асоцирана со покачен ризик за инцидентен и фатален карцином на дојка; ефектот е супстанцијално поголем за естроген-прогестаген комбинациите отколку за другите типови на хормон заместителна терапија. Клонидинот, се чини, дека има некои ефекти врз контролата на топли бранови, но има некои докази дека тој не го подобрува квалитетот на живот.
- Мегестрол ацетат или депо интрамускуларно даден медроксипрогестерон ацетат можат да бидат земени во предвид за да се контролира силината на топлиите бранови кај жени со карцином на дојка. (ннд-В)

ХЕМОТЕРАПИСКИ ПРОТОКОЛИ

Хормонотерапија

Прва линија

- Антиестрогени (Тамоксифен).
- Ароматаза инхибитори.

Втора или трета линија

- Ароматаза инхибитори.
- ЛХ-РХ-агонисти.
- Прогестагени (мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат).
- Кастрација (хируршка, зрачна).

Протоколи за адјувантна хемотерапија

- CMF
- FAC
- FEC 75/100
- AC60
- AC60 + Taxol

- Taxol-FAC
- FEC + Taxol
- TAC
- AC60+Paclitaxel+Trastuzumab (за HER2 позитивен карцином)
- Таксани + Trastuzumab (за HER2 позитивен карцином)

Протоколи за третман на метастатска болест

- CMF
- FAC
- FEC
- Таксани + Doxorubicin
- Taxotere + Capecitabine
- Capecitabine
- Paclitaxel + Bevacizumab (прва линија на HER2 негативен карцином)
- Capecitabine + Bevacizumab (прва линија на HER2 негативен карцином)

Протоколи за прва линија на третман на HER2 позитивен метастатски рак на дојка

- Paclitaxel + Trastuzumab
- Docetaxel + Trastuzumab
- Capecitabine + Trastuzumab
- Paclitaxel + Carboplatin + Trastuzumab

Протоколи за втора/трета линија на третман на HER2 позитивен метастатски рак на дојка

- Trastuzumab монотерапија
- Втора линија хемотерапија + trastuzumab
- Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab + Lapatinib
- Lapatinib + Capecitabin

АДЈУВАНТНА РАДИОТЕРАПИЈА

Вовед

- Адјувантната радиотерапија продолжува да има важна улога во справувањето со карциномот на дојка. Повеќето пациенти сега се третираат со радиотерапија по мастектомијата отколку што тоа беше случај пред 10 години. Распоредот на радиотерапијата е важна тема и е адресирано во оваа секција.
- Додавањето на радиотерапија кон операцијата и адјувантниот систематски третман го редуцира ризикот од какво било повторно појавување на карциномот на дојка за 30%, во најголем дел како резултат на зголемениот број на локорегионални контроли. Една голема метаанализа пресметува дека ризикот од локорегионално повторно појавување на болеста е редуцирано за 2/3 по адјувантната радиотерапија. Ефектот бил виден дека е во голем дел независен од типот на пациентот или типот на радиотерапијата (8.8% наспроти 27.2% локално повторно појавување на болеста во текот на десеттата година). Како резултат на подобрената локална контрола, морталитетот од карцином на дојка бил редуциран ($p=0.0001$), но другиот, особено васкуларен, морталитет бил покачен ($p=0.0003$) и вкупното 20-годишно преживување било 37.1% кај пациентите кои примале радиотерапија наспроти 35.9% кај пациентите во контролната група ($p=0.06$).
- Постоперативна радиотерапија се препорачува по BCS [I, A] . Целата дојка со радиотерапија го намалува ризикот од локална повторна појава за две третини и дава дополнителни 50% намалување на ризикот. Понатаму, радиотерапијата има корисен ефект врз преживувањето. Во принцип, користа од зрачење е наведено, исто така, кај постари пациенти [I, A], но по желба кај пациенти со претпоставениот низок ризик за локалниот

неуспех (широки маргини, јазол-негативни, без широка инвазија) [III, B]. Кај пациентки > 70 години кои би имале добар ендокрин одговор кај инвазивен канцер на дојка со максимална фаза pT1N0 и чисти маргини, може да биде можно да се изостави радиотерапија без да се загрози преживувањето [II, B].

- **Неинвазивен карцином (интраепителна неоплазија).** Адјувантно зрачење на целата дојка по BCS на DCIS го намалува ризикот од локална повторна појава, но нема ефект врз преживувањето [I, A]. Рандомизирани податоци за дополнителна доза на туморот кревет (boost) недостигаат, но поттик може да се смета кај пациенти со зголемен ризик за локалните проблеми, на пример, за млади пациенти [III, B]. PBI само треба да се врши во рамките на клиничкото испитување. Намалувањето на ризикот од локална повторна појава со радиотерапија е евидентен во сите поттипови на DCIS. Сепак, кај некои пациенти со низок ризик DCIS (големината на туморот <10 mm, мала / средна нуклеарна одделение, соодветни хируршки маргини), ризикот од локална повторна појава по ексцизија само што е толку ниска што пропуштајќи зрачење може да биде опција. Во ER-позитивните DCIS тамоксифенот може да се даде по BCS (со или без адјувантно зрачење) [II, A]. Мастектомија со јасни маргини во DCIS е куративна и терапија со зрачење не се препорачува. Во оваа група на пациенти тамоксифен, исто така, може да се даде за да се намали ризикот од контралатерален рак на дојка [II, B]. Лобуларна неоплазија (порано наречена LCIS) е фактор на ризик за идниот развој на инвазивен канцер во градите; радиотерапија не е оправдана, можеби со исклучок на плеоморфен поттип.

Радиотерапија по мастектомија (PMRT)

- Ефектот на радиотерапијата по мастектомија на морталитетот е варијабилен. Еден систематски преглед (вклучувајќи 34 РЦТ) споредувал само мастектомија со мастектомија следена со радиотерапија на градниот кош и пронашол дека радиотерапијата не ја редуцирала смртноста од која било причина или смртноста од карцином на дојка само по мастектомија или мастектомија плус чистење на аксилата. Радиотерапијата ја редуцира севкупната смртност и смртноста од карцином на дојка по мастектомија плус семплинг на аксилата. Во прегледот, радиотерапијата може да биде асоцирана со доцни несакани ефекти, кои се ретки, вклучително и пневмонитис, перикардитис, едем на раката, брахијална плексопатија и радионекротична фрактура на ребро, во најголем дел како резултат на застарени радиотерапевтски техники кои повеќе не се во употреба. Оваа студија испитувала приближно 20,000 жени, внесени во рандомизирани клинички испитувања на адјувантна радиотерапија пред 1990 год. Радиотерапевтските техники и дозите користени во студиите се помалку напреднати отколку оние денеска. Како додаток, популацијата на пациенти е различна од оние кои се презентираат во моментот, со подрепрезентација на пациенти со тумори кои биле детектирани со скрининг и на оние кои примале тамоксифен во текот на пет години. На пр., повеќето од студиите вклучени во овој преглед биле од клинички испитувања на зрачење на градите, аксилата, супраклавикуларната јама и на внатрешниот ланец на лимфни јазли во дојката - во мал број (7%) на пациенти кои примиле радиотерапија само за дојката. Ова може да го објасни средното, но сигнификантно, покачување на смртноста која не е поврзана со карциномот, како што е смртноста поради васкуларни причини. Во голем број, смртните случаи се исто така евидентни по две години по радиотерапијата, но се особено сигнификантни ако повеќе од 10 години елапсирале по адјувантната радиотерапија. Во моментот и можеби конзервативно, пресметано е дека ако се избегнуваат несаканите ефекти кои се поврзани со долготрајниот третман, тогаш адјувантната радиотерапија може да понуди 1%-но подобрување во стапката на смртност за жените со низок ризик (на пр. оние со мали карциноми кои биле откриени со скрининг или без докази за вклучени лимфни јазли по мастектомија со чистење на аксилата) и 2-4%-но подобрување кај оние со висок ризик.
- (PMRT) е секогаш препорачлива кај пациенти со четири или повеќе позитивни аксиларни лимфни јазли [II, b] и индицирана кај пациенти со T3-T4 тумори, независно од статусот јазол [III, B]. На PMRT, исто така, може да се смета кај пациенти со 1-3 позитивни аксиларни лимфни јазли, во присуство на дополнителни фактори на ризик, како млада

возраст, широка инвазија и мал број на испитани аксиларни лимфни јазли; вредноста на PMRT кај такви пациенти е во истражување во клиничките испитувања.

Радиотерапија по операција со зачувување на дојката

- Еден систематски преглед и една последователна РЦТ пронашле дека додавањето на радиотерапија кон операција со зачувување на дојката го редуцираат ризикот од локална повторна појава на болеста, споредено со само направена операција со зачувување на дојката. Прегледот пронашол дека постоперативната радиотерапија сигнификантно го редуцира годишниот ризик од смртност од карцином на дојка, споредено со без да се даде радиотерапија, но не пронашол сигнификантна разлика помеѓу третманите во годишниот ризик на севкупната смртност (оддс ратио (ОР) за смртност поради карцином на дојка 0.86; $p=0.04$; ОР за севкупната смртност 0.94; $p>0.1$). Прегледот пронашол дека постоперативната радиотерапија значително го намалува годишниот ризик за изолирана повторна појава на болеста, споредено со без постоперативна радиотерапија (ОР 0.32; $p<0.00001$). Тоа, исто така, индицира дека радиотерапијата ја покачува годишната стапка на смртност не поради карциномот на дојка, споредено со без радиотерапија, ова покачување било од гранична сигнификантност (ОР 1.34; $p=0.05$).
- Едно супсеквентно РЦТ кое вклучило 1187 жени со инвазивен карцином на дојка во стадиум И-ИИ со негативни лимфни јазли не пронашло сигнификантна разлика во вкупното преживување помеѓу адјувантната радиотерапија и без адјувантна радиотерапија, но пронашло дека адјувантната радиотерапија значително ја редуцира повторна појава на болеста на ипсилатералната дојка, споредено со без адјувантна радиотерапија во текот на пет години (вкупно преживување на пет години: (PP) 1.16, 95% (ЦИ) 0.81 до 1.65; повторна појава на болест на ипсилатералната дојка на пет години: апсолутен ризик 14% без радиотерапија, наспроти 4% со радиотерапија; PP 3.33, 95% ЦИ 2.13 до 5.19).
- Еден систематски преглед и едно дополнително РЦТ биле идентификувани кои ја споредувале радиотерапијата по операција со зачувување на дојката, наспроти едноставна или модифицирана радикална мастектомија кај жени со инвазивен карцином на дојка. Прегледот не пронашол сигнификантна разлика во годишниот ризик од смрт преку 10 години (ОР 1.02; $p=0.7$), или годишен ризик за која било повторна појава на болест или локална повторна појава на болест (вкупен ОР за која било повторна појава на болест; мастектомија наспроти зачувување на дојка плус радиотерапија 0.96, 95% ЦИ 0.88 до 1.04; апсолутен ризик; AP за локална повторна појава на болест: 6.2% со радиотерапија по операција со зачувување на дојката, наспроти 5.9% со радикална мастектомија; несигнификантно).
- Радиотерапијата треба да биде дадена по мастектомија или операција со зачувување на дојката за да ја редуцира локалната повторна појава на болеста каде што бенефитот за поединецот, се чини, ги премавнува ризиците од морбидитет, поврзан со зрачењето. (ннд-А)

Селектирање на соодветното место за зрачење

Радиотерапија на градниот кош и супраклавикуларната јама

- Прашањето дали адјувантна радиотерапија треба да биде аплицирана на градниот кош и супраклавикуларната јама е адресирано во други гуиделинеси. Помалку податоци се достапни кои ја дискутираат користа од радиотерапија по мастектомија во подгрупи на пациенти со специфични броеви на позитивни аксиларни лимфни јазли. Неуспесите кај супраклавикуларните лимфни јазли се почести кај незрачените пациенти со 4 или повеќе позитивни аксиларни лимфни јазли.
- Во една серија, неуспех кај супраклавикуларните лимфни јазли се појавува во 17% кај незрачените или несоодветно зрачените пациенти (17 од 102), споредено со 2% од 56% зрачени пациенти. Во други серии, ризикот од неуспех кај супраклавикуларните лимфни јазли бил 13% (шест од 46) помеѓу незрачените пациенти со четири или со повеќе позитивни лимфни јазли, споредено со 4% (две од 52) кај оние кои биле зрачени.
- Едно РЦТ покажало подобрувања во ризикот за локорегионален неуспех кај зрачените пациенти во подгрупите со една до три-четири или повеќе позитивни лимфни јазли.

Разликата во стапките за пациентите со 1-3 позитивни лимфни јазли била од гранична сигнификантност помеѓу гранките (20% во контролната група и 8% во зрачената група, $p=0.066$), додека разликата помеѓу гранките за пациентите со 4 или со повеќе позитивни лимфни јазли останува високо сигнификантна (стапки на локорегионален неуспех од 51% и 17% во двете гранки, соодветно, $p=0.004$).

- Во друго клиничко испитување, кај пациентите со една до три позитивни лимфни јазли и оние со 4 или повеќе позитивни лимфни јазли имало статистички сигнификантни подобрувања во преживувањето без болест кога била давана радиотерапија по мастектомија како додаток на хемотерапијата, но само пациентите со 4 или повеќе вклучени лимфни јазли имале сигнификантна предност во преживувањето специфично за карциномот од додавањето на радиотерапијата по мастектомијата.
- Супраклавикуларни лимфни јазли може да се вклучат во целниот волумен во случај на голема зафатеност со болест на аксиларни и супраклавикуларните лимфни јазли ($N \geq 2$), а внатрешните мамарни лимфни јазли треба да бидат вклучени во целниот волумен во случаи на метастатско ширење во оваа област.
- Супраклавикуларното поле треба да биде зрачено кај сите пациенти со четири или со повеќе позитивни аксиларни лимфни јазли. (ннд-D)

Аксиларна радиотерапија

- Американското друштво за клиничка онкологија препорачува дека по соодветна операција со комплетна или аксиларна дисекција на ниво I/II, рутинската адјувантна аксиларна радиотерапија не е неопходна и може да придонесе кон морбидитетот.
- Рандомизирани испитувања покажале дека аксиларни релапси по аксиларна дисекција и релапси во внатрешната регија на дојката се ретки и зрачењето на овие места не е рутински препорачлива, освен ако постои сомнителен остаток на туморот.

Радиотерапија на внатрешниот ланец на лимфните јазли на дојката

- Има студии кои адресираат дали радиотерапијата на внатрешниот ланец на лимфни јазли на дојката е од корист. Доказите за ова се конфликтнозни.
- Две клинички испитувања не покажале подобрување во преживувањето на пациентите кои подлегнале на дисекција на внатрешните лимфни јазли на дојката како додаток на стандардната радикална мастектомија.
- Едно клиничко испитување со 150 пациенти со вклученост на внатрешните лимфни јазли на дојката ги рандомизира поединците било на радикална дисекција на внатрешниот супраклавикуларен ланец на дојката, зрачење на супраклавикуларните и внатрешните лимфни јазли на дојката, или без понатамошна операција или врзувачка ирадијација на овие полиња. Стапките на петгодишно преживување без болест биле слични во овие три гранки (57%, 53% и 51%, соодветно), иако ризикот за супраклавикуларна и/или повторна појава на болеста во внатрешниот ланец на дојката бил најнизок во озрачената група (12%, 0% и 16% соодветно).
- Еден преглед на серии на случаи и рандомизирани контролирани клинички испитувања не покажале корист за радиотерапијата на внатрешниот ланец на лимфни јазли на дојката. Студиите кои ги прегледувале податоците од вклучените пациенти од 1938 год. па наваму, ја покачиле можноста дека несаканите ефекти од неадекватните третмани можеле да влијаат на резултатите против ирадијацијата на внатрешниот ланец на лимфни јазли на дојката. Нема докази дека ваквата ирадијација треба да биде изведувана рутински во која било група на пациенти.
- Бројот на карциноми кои биле детектирани со скрининг се покачува и, заедно со фактот дека помалку пациенти се презентираат со локално напреднати карциноми, треба да резултира со редуција во вклучување на внатрешниот ланец на лимфни јазли на дојката.

Распоред на радиотерапијата

- Оптималниот тајминг на адјувантната радиотерапија по операција не бил утврден во рандомизирано клиничко испитување. Во едно големо РЦТ, 244 пациенти биле рандомизирани да примат прво или хемотерапија или радиотерапија, следено со

конзервативна операција на дојката. Немало значајни разлики помеѓу гранките на хемотерапија прво и радиотерапија прво во времето до кој било настан, далечни метастази или смрт. Студијата заклучува дека нема предност за давањето на радиотерапија пред адјувантната хемотерапија. Како и да е, оваа студија нема доволно статистичка моќ да изведе клинички сигнификантна корист во преживувањето за која било секвенца. Вообичаено за критериумите за вклучување во клиничкото испитување е тоа што радиотерапијата е започната во текот на најмалку 12 недели по операцијата ако пациентката не примала адјувантна хемотерапија. Доказот за ова е опишан во упатството кое вклучува пациентки кои имале операција со зачувување на дојката, но не е неразумно да се екстраполира ова исто така и за пациентките кои подлегнале на мастектомија. Достапноста кон радиотерапијата во текот на 4 недели е моменталната политичка цел и минимум 95% од пациентките кои примиле радиотерапија за дојката по конзервацијата за инвазивен карцином е посакуван критериум во текот на 4 недели од конечната доза на операција/хемотерапија.

- Има недоволно докази за да се препорача идеално секвенционирање на радиотерапија по мастектомија и системската терапија.

Фракционирање на дозата

- Еден систематски преглед сугерира дека локалната повторна појава на болеста може да биде повисока под одредени биолошки ефективни дози. Моменталниот доказ не е способен да идентификува оптимална доза/фракционирање за постоперативната радиотерапија. Затоа е разумно да се третираат пациенти со моментално прифатените режими, како што се 50 греа во 25-дневни фракции во текот на 5 недели, 45 греа(Gy) во 20 фракции или 40 греа во 15 или 16 фракции. Резултатите од клиничките испитувања кои се во тек и го истражуваат фракционирањето се очекуваат.
- Адјувантна доза што се користи за локално и/или регионално зрачење се 45-50 Gy во 25-28 фракции од 1,8-2,0 Gy. Можно е и да се додаде доза (boost) од 10-16 Gy во 2 Gy единечна доза. Како опција, пократко фракционирање шеми (на пример 16 фракции со 2,66 Gy единечна доза) покажале слична ефективност и споредливи несакани ефекти [1, b], но потребна е претпазливост кај пациенти со G3 диференцирани тумори, кај помладите пациенти и кај пациенти со мастектомија и/или дополнително регионално зрачење, бидејќи овие пациенти не се вклучени или се недоволно застапени во релевантни испитувања.

Следење

Нема докази од рандомизирани испитувања за поддршка на некоја посебна за следење секвенца или протокол. Целите на следење се да се открие рано во градите и локалните рецидиви или контралатерални рак на дојка, да се оцени и лекување и терапија, поврзани со компликации (како што се симптомите на менопаузата, остеопороза и вториот рак) и да обезбеди психолошка поддршка и информации, со цел подобрување и враќање кон нормалниот живот по ракот на дојката. Без оглед на следење протокол и зачестеноста на посетите, секоја посета треба да вклучува земање на анамнеза, извлекување на симптомите и физикалниот преглед. Ипсилатерална (по BCS) и контралатерална клиничка мамографија се препорачува годишно за пременопаузални жени и за постменопаузалните жени [V, D]. Кај асимптоматски пациентки, не постојат податоци за да се покаже дека други лабораториски наоди или тестови (на пример, крвна слика, рутински хемија тестови, градите на X-зраци, коска скенирање, црниот дроб ултразвук испити, КТ скенови или тумор маркери, како што CA15-3 или ЦЕА) ќе произведат опстанок и корист [I, A]. Сепак, на располагање беа изведени студии во ерата, каде третманот за напредната болест, како системски и locoregional, беше помалку ефикасен и потребни се нови испитувања за да го преиспитаат ова прашање во денешно време.

- Најголем дел од пациентките заболени од карцином на дојка го завршуваат третманот, по што се враќаат во своите домови. Таму за нив се грижат нивните матични лекари и другите медицински лица вклучени во примарното здравство, но многу од нив исто така се следат и

во онколошките центри. Пациентките кои се јавуваат на контролни прегледи по завршениот третман можат да се поделат во 2 групи:

- Пациентки кои завршиле со примарниот третман и се во ремисија.
- Пациентки со активна болест, т.е. пациентки со локално напредната и/или метастатска болест.
- Следењето на болните по примарната терапија се спроведува со цел порано да се открие евентуалниот релапс на болеста и со евентуално порано отпочнатиот третман да се подобри квалитетот на животот. Ретроспективните студии укажуваат на фактот дека историјата на болеста и физичкиот преглед откриваат 50 до 90 % од релапсите.

Фреквентност на рутинските контроли

- Нема дефиниран оптимален режим на рутински контроли. Практично би било пациентките да се јавуваат на секои шест месеци во текот на првите две години, а потоа еднаш годишно, со рутински мамографии по гореспоменатиот распоред.
- Анамнеза, рутински физички прегледи секои 3-6 месеци за период од 3 години, а потоа годишно. (ннд-А)
- Ипсилатерална (по поштедна операција на дојката) и контралатерална мамографија секои 1-2 години. (ннд-Д)

Пациентки со активна болест

- Рутински дијагностички тестови за скрининг на далечни метастази не треба да се прават. (ннд-А)

Табела 2. Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO¹ и ASCO²

Ниво на доказ

- I. Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).**
- II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).**
- III. Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.**
- IV. Доказ, кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).**
- V. Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.**

Степен на препорака

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.**
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни.**
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни.**
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.**

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55–65.
2. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35 Suppl 1: 1–22.
3. ATAC Trialists' Group. Forbes JF, Cuzick J et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45–53.
4. Autier P, Boniol M, Lavecchia C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341: c3620.
5. B. I. G. Collaborative Group. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766–776.
6. Barnett GC, Shah M, Redman K et al. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3310–3316.
7. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
8. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658–1667.
9. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545–1547.
10. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 217.
11. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008; 112: 1001–1010.
12. Burnell M, Levine MN, Chapman JA et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:77–82.
13. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–3796.
14. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2134–2140.
15. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1128–1143.
16. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–1439.
17. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogenreceptor- poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
18. Coleman R, Thorpe H, Cameron D et al. Adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 1/4). *Cancer Res* 2010; 70: S4–5.
19. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332–1341.

20. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1–98 study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1117–1124.
21. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559–570.
22. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
23. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 21–29.
24. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973–5982.
25. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–518.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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: 2087–2106.
28. Eccles DM, Evans DG, Mackay J. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer. UK Cancer Family Study Group (UKCFSG). *J Med Genet* 2000; 37: 203–209.
29. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010; 21: 2188–2194.
30. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized doubleblind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527–1532.
31. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2288–2293.
32. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin– cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483–1496.
33. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993–2000.
34. Francis P, Crown J, Di Leo A et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 121–133.
35. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 602–611.
36. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963–970.
37. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or

- primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474–2481.
38. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
 39. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–691.
 40. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 820–828.
 41. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329.
 42. Gondos A, Bray F, Hakulinen T et al. Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009: a model-based analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 564–573.
 43. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2006–2011.
 44. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784–2795.
 45. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287–5312.
 46. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4739–4745.
 47. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479–2486.
 48. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971–977.
 49. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3958–3964.
 50. Isern AE, Loman N, Malina J et al. Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1148–1154.
 51. Janssen-Heijnen ML, Gondos A, Bray F et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: age-specific analyses of 13 cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2520–2528.
 52. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1683–1690.
 53. Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–1183.
 54. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 655–661.
 55. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.
 56. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in

- premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5166–5170.
57. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrine-responsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial. *Cancer Res* 2010; 70: S1–S8.
 58. Li CI, Daling JR, Porter PL et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5312–5318.
 59. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005001.
 60. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302–2313.
 61. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast* 2009; 18 Suppl(3): S84–S86.
 62. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–2065.
 63. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334: 517.
 64. National Cancer Institute. PDQ_ Breast Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010.
 65. Nicholson RM, Leinster S, Sassoon EM. A comparison of the cosmetic and psychological outcome of breast reconstruction, breast conserving surgery and mastectomy without reconstruction. *Breast* 2007; 16: 396–410.
 66. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2716–2725.
 67. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene Expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726–3734.
 68. Peto R, Davies C. the ATLAS investigators. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 vs 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women: preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl 1): Abstract 48.
 69. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672.
 70. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–273.
 71. Poole CJ, Earl HM, Hiller L et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1851–1862.
 72. Rae J, Drury S, Hayes D et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial. *Cancer Res* 2010; 70: S1–S7.
 73. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–785.
 74. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl 1: S3–S18.
 75. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664–5671.
 76. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
 77. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738–2746.

78. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
79. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 2009; 361: 664–673.
80. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB et al. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2699–2705.
81. Sideras K, Ingle JN, Ames MM et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2768–2776.
82. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Cancer Res* 2009; 69: 500s–500s.
83. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108–5116.
84. Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663–1671.
85. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2053–2065.
86. Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2003.
87. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
88. Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg* 2008; 247: 136–142.
89. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 145–156.
90. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
91. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118–145.

1. **Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011, www.esmo.org**
2. **Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012 www.esmo.org**
3. **NCCN clinical practice guidelines, Version 3 2012. www.nccn.org**
4. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network december 2005 www.sign.ac.uk**
5. **Cancer Care Ontario www.cancercare.on.ca**
6. **BC Cancer Agency www.bccancer.bc.ca**
7. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
8. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2016 година.**