

РЕКОМЕНДОВАНО
Наказом МОЗ України
від «23» листопада 2011р.№ 816

Рак молочної залози

**Адаптована клінічна настанова,
заснована на доказах**

Первина і вторинна медична допомога

2011 рік

Зміст

- 1 Вступ
 - 2 Діагностика, направлення і дослідження
 - 3 Хірургічне лікування
 - 4 Променева терапія
 - 5 Системна терапія
 - 6 Психологічна допомога
 - 7 Спостереження
 - 8 Інформація для обговорення з пацієнтами та особами, які за ними доглядають
 - 9 Розробка настанови
 - 10 Впровадження та аудит
- Скорочення
Додатки
Список літератури

Робоча група з перегляду настанови 2011 р.

Седаков І.Є., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Онкологія», д.мед.н., професор

Матюха Л.Ф., к.мед.н., доцент Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина»

Ліщишина О.М. директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр» МОЗ України

Смоланка І.І., завідувач відділення пухлин грудної залози і її реконструктивної хірургії Національного інституту раку, д.мед.н., професор

Литвиненко О.О., головний лікар клініки «Інновація», д.мед.н., професор

Скляр С.Ю., провідний науковий співробітник н/д відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, д.мед.н.

Досенко І.В., науковий співробітник н/д відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, к.мед.наук

Парамонов В.В., головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансера

Дарчинів В.М., лікар-онколог Черкаського обласного онкологічного диспансера

Азаматова Н.М., психолог загально-лікарняного персоналу Черкаського обласного онкологічного диспансера

Лопата Л.М., Всеукраїнська громадська організація онкоінвалідів «Разом проти раку», головуєча

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Степаненко А.В., консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Горох Є.Л., начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Кравець О.М., начальник Відділу доказової медицини ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Шилкіна О.О., начальник Відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Переклад SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women (2005, оновлена, 2007)

Максєва Л.Ю., провідний фахівець відділу методичного забезпечення державних гарантій Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр» МОЗ України

Рецензенти

Фецич Т.Г., завідувач кафедри онкології Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького, д.мед.н., професор

Ковальов О.О., завідувач кафедрою Запорізької медичної академії післядипломної освіти, головний позаштатний спеціаліст з онкології Управління охорони здоров'я Запорізької ОДА

Перегляд 2013 року.

ШКАЛА ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

РІВНІ ДОВЕДЕНOSTІ ПЕРВИННИХ ДАНИХ

- | | |
|-----------------|--|
| 1 ⁺⁺ | Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки |
| 1 ⁺ | Належним чином проведений мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки |
| 1 ⁻ | Мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної помилки |
| 2 ⁺⁺ | Високоякісний систематичний огляд досліджень "випадок-контроль" або когортних досліджень
Високоякісні дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку |
| 2 ⁺ | Належним чином проведені дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і допустимою вірогідністю причинного зв'язку |
| 2 ⁻ | Дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з високим ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним |
| 3 | Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадок, низку випадків |
| 4 | Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків |
| 4 | Думка експерта |

ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

*Примітка. Градації рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають **клінічне** значення рекомендацій*

A	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд РКВ або РКВ, оцінені як 1 ⁺⁺ і безпосередньо застосовних до цільової популяції Сукупність доказів, що складаються в основному з досліджень, оцінених як 1 ⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції і, які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів, включаючи дослідження 2 ⁺⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції, мають узгоджувані результати Екстрапольовані докази з досліджень 1 ⁺⁺ або 1 ⁺
C	Сукупності доказів включає дослідження, застосовні до цільової популяції, які мають узгоджувані результати; Екстрапольовані докази з досліджень, які оцінюються як 2 ⁺⁺
D	Докази рівня 3 або 4, Екстрапольовані дані з досліджень 2 ⁺

ПОЛОЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ

- Рекомендована належна практики, заснована на клінічному досвіді групи з розробки настанов

Коментарі робочої групи: В процесі адаптації клінічної настанови було використано кілька прототипів, розроблених SIGN і NICE. Оскільки шкали рівнів доведеності первинних даних і градації рекомендацій цих організацій-розробників не містять значних розбіжностей, в тексті адаптованої клінічної настанови наводяться шкали основного прототипу, SIGN 84.

1. Вступ

1.1 ПОТРЕБА В НАСТАНОВІ

Рак молочної залози у жінок є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки це захворювання уражає багатьох жінок. Тридцять відсотків усіх випадків захворювання на рак складають випадки раку молочної залози у жінок, що робить його найчастішим раком серед жінок. Захворюваність в Шотландії за п'ять років склала 116 на 100 000 жінок, і більш ніж у 3600 жінок вперше виявлено рак молочної залози в 2002 році¹. 80% випадків раку молочної залози виявляють у жінок після менопаузи.

Незважаючи на той факт, що рак молочної залози є однією з найбільш досліджуваних областей медицини, залишаються значні прогалини в опублікованих даних, тобто відсутні відповіді на питання, які мають важливе значення для пацієнток і медичних працівників.

Коментарі робочої групи: За даними Національного канцер-реєстру (бюлетень № 10) в 2009 році в Україні було зареєстровано 16342 випадки раку молочної залози, з яких лише 147 — серед чоловіків. Рак молочної залози — це найбільш поширений серед мешканок України вид рак, він складає 19,5% від усіх злоякісних новоутворень у жінок. Рак молочної залози посідає перше місце за кількістю смертей (20,3%) серед онкологічних захворювань у жінок; абсолютне число смертей з даної причини в Україні становило 77010 випадків у 2008 році.

1.2 ПРИПИНЕННЯ ДІЇ НАСТАНОВИ

З моменту публікації настанови з раку молочної залози у жінок 29 SIGN у 1998² були опубліковані нові дані для оновлення рекомендацій в таких сферах як психологічні аспекти, хірургія, променева терапія, системна терапія. Ця нова настанова, яка замінює SIGN 29, акцентує увагу на доказах в деяких спірних областях, в яких на практиці є найбільше варіацій (див. розділ 1.5).

1.3 КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ

Інформація в цій настанові була отримана з пошуку літератури, проведеного з метою отримання відповіді на "ключові питання" відповідно до чинної методології SIGN.³ Ключові питання, які застосовуються в цій настанові представлені в додатку 1.

Пошук доказів за спеціальною методикою показав, що не всі теми з останньої настанови з раку молочної залози, SIGN 29, можуть бути переглянуті. Основні рекомендації SIGN 29 були включені, щоб представити документ, який є корисним для тих, хто потребує настанови з широкого кола аспектів лікування раку молочної залози.

1.4 ЗАЯВА ПРО НАМІРИ

Ця настанова не повинна тлумачитись як стандарт лікування. Стандарти надання допомоги визначаються на основі всіх наявних клінічних даних з певної проблеми і можуть змінюватися з поширенням наукових знань, науково-технічних досягнень та видів надання медичної допомоги. Дотримання рекомендацій настанови не забезпечить успішний результат у кожному випадку, вони не повинні тлумачитись як такі, що включають усі належні методи надання допомоги або виключають інші прийнятні методи лікування, спрямовані на ті ж результати. Остаточне рішення має бути ухвалене відповідними професіоналами охорони здоров'я, відповідальними за прийняття клінічних рішень, що стосуються конкретної клінічної процедури або плану лікування. Рішення має бути прийнятим лише після обговорення варіантів лікування з пацієнткою, включаючи діагностику і наявні методи лікування. Проте, рекомендується, щоб значні відхилення від національних або місцевих настанов були повністю обґрунтовані в історії хвороби пацієнтки на момент прийняття відповідного рішення.

1.5 ПЕРЕГЛЯД І ОНОВЛЕННЯ

Ця настанова була опублікована в 2005 році і буде переглядатися через три роки. Будь-які оновлення в настанові у перехідний період будуть зазначатися на сайті: www.sign.ac.uk

SIGN 29 Попередні настанови, взяті безпосередньо з SIGN 29, позначені як SIGN 29 і виділені зеленим шрифтом. Слід мати на увазі, що ці попередні настанови не розроблялися з такою ретельністю, як нинішня публікація SIGN 84 і докази, на яких вони засновувалися, можуть бути замінені.

1.6. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип адаптованої клінічної настанови «Рак молочної залози (первина і вторинна медична допомога)» взято оновлену клінічну настанову **SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women (2005, оновлену 2007 року)**. Проте, деякі розділи, за відсутності оновлення доказів ґрунтуються на даних SIGN Guideline 29: Breast Cancer in Women (1998).

Нові докази включені з інших джерел:

1. NICE Clinical Guideline update CG 041: Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG 14), 2006.
2. Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009.
3. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009.

Настанови, засновані на доказах, використані при розробці національних стандартів медичної допомоги хворим на рак молочної залози, можуть бути застосовані на первинному та вторинному рівнях, а також при удосконаленні регіональних стандартів та інших нормативних документів.

2 Діагностика, направлення та обстеження

Коментарі робочої групи: В Україні організація надання медичної допомоги онкологічним хворим з раком молочної залози регламентуються Наказами МОЗ України № 208 від 30.12.1992. "Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню", №10 від 22.01.1996 „Про створення національного канцер-реєстру України" та № 645 від 30.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія".

Робоча група вважає за необхідне акцентувати, що існуюча нормативно-правова база не враховує існування сучасних методів організації надання медичної допомоги, зокрема, інституту лікаря загальної практики – сімейної медицини. Спеціальне лікування раку молочних залоз здійснюється в онкологічних диспансерах. На рівні первинної медико-соціальної допомоги можуть здійснюватися окремі його етапи за призначенням фахівців-онкологів.

Приклади зі світової практики свідчать, що лікарі загальної практики – сімейної медицини відіграють ключову роль у консультуванні з питань сімейного раку, ранньому виявленні та своєчасному направленні пацієнток у онкологічний диспансер, психологічній підтримці пацієнток та їх сімей під час спеціального лікування, у наданні їм паліативної допомоги.²¹⁹

2.1 ВСТУП

У даному розділі розглядаються конкретні мотиви, які повинні спонукати звертатися до відділень з захворювань молочної залози (розділ 2.2.1); затримка від встановлення діагнозу до початку лікування, яка може вплинути на результат лікування пацієнтки (розділ 2.2.2) і докази щодо найбільш ефективного методу діагностики симптоматичного раку молочної залози (розділ 2.3).

2.1.1. ПАЦІЄНТЦЕНТРИЧНА ДОПОМОГА

Ця настанова пропонує найкращу рекомендовану практику щодо класифікації та надання допомоги жінкам з груп ризику сімейного раку молочної залози.

Лікування та догляд повинні брати до уваги потреби і переваги пацієнтів. Люди з підвищеним або високим ризиком раку молочної залози повинні мати можливість приймати обґрунтовані рішення щодо надання їм допомоги і лікування спільно з фахівцями охорони здоров'я. Якщо пацієнти не мають можливості приймати рішення, фахівці охорони здоров'я повинні дотримуватись настанови Департаменту охорони здоров'я - "Довідник щодо згоди на обстеження або лікування" (2001) (доступний www.dh.gov.uk). З квітня 2007 року фахівці охорони здоров'я повинні дотримуватись Кодексу практики, який супроводжується Актом про розумову здатність (резюме доступно www.dca.gov.uk/menincap/bill-summary.htm).

Важливою є хороша комунікація між медичними працівниками та пацієнтами. Вона має підтримуватись доказовою письмовою інформацією з урахуванням потреб пацієнта. Лікування, догляд, а також інформація для пацієнтів щодо цього мають бути культурно

прийнятними з урахуванням звичаїв культури. Вона також повинна бути доступна для людей з особливими фізичними або сенсорними потребами, з нездатністю до навчання, а також для людей, які не говорять або не читають англійською.

Особи, які здійснюють догляд, і родичі повинні мати можливість брати участь у прийнятті рішень про надання допомоги пацієнту і лікування, якщо пацієнт спеціально їх виключає.

Особам, які здійснюють догляд, і родичам має бути також надана інформація та підтримка, якої вони потребують.

ВІКОВА ГРУПА ДО 50 РОКІВ (SIGN 29)

Мета-аналіз міжнародних досліджень маммографічного скринінгу дав важливі статистичні дані про скорочення смертності на 18-29% у віковій групі 40-49 років. Ефективність скринінгу у Великобританії оцінювалася серед жінок у віці 40-41 років.

Персонал первинної допомоги повинен переконувати жінок в необхідності брати участь у програмі скринінгу ⁵.

Коментарі робочої групи: В Україні в даний час загальнодержавна програма скринінгу не затверджена. Подібні ініціативи щодо скринінгу впроваджуються в рамках окремих проектів.

SIGN 29 Лікуванню осіб з підвищеним генетичним ризиком раку молочної залози було присвячено настанову NICE з сімейного раку молочної залози⁶. Докази стосовно підвищеного ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які отримували променеви терапію з приводу хвороби Ходжкіна, є в настанові SIGN щодо довготривалого спостереження осіб, які хворіли на рак у дитинстві⁷.

SIGN 29 Існують докази того, що самообстеження молочної залози не знижує захворюваність і смертність від раку молочної залози⁸⁻⁹. Проте, оскільки більшість випадків раку молочної залози виявлені самими жінками, самообстеження оптимізує шанси жінки виявити зміни у молочній залозі порівняно з нормальною¹⁰. 1+

SIGN 29 **C** Жінок слід спонукати, щоб вони усвідомлювали і відчували форму грудей, щоб вони знали, що для них є нормою.

SIGN 29 **C** Жінок слід спонукати, щоб вони повідомляли про будь-які зміни своєму лікарю.

Сімейний анамнез та направлення

- Коли жінка звертається з симптомами патології молочної залози або відчуває схвильованість з приводу родичів з раком молочної залози, на рівні первинної медичної

допомоги має бути оцінений ризик сімейного анамнезу родичів першого та другого ступеня спорідненості, оскільки це дозволяє відповідно класифікувати і надавати допомогу.

- Медичні працівники повинні реагувати на жінок, які звертаються з проблемами, але не повинні, в більшості випадків, активно виявляти жінок з сімейним анамнезом раку молочної залози.
- В локальних протоколах для догляду за жінками з груп ризику сімейного раку молочної залози повинні бути розроблені чіткі механізми направлення між первинним, вторинним та третинним рівнями медичної допомоги, а також відповідні послуги.

Допомога

- Доступ до психологічної підтримки та оцінки є ключовою частиною пакету допомоги, яка необхідна багатьом жінкам, які є цільовою популяцією цієї настанови.
- Усім жінкам 40-49 років, які відповідають критеріям направлення на вторинний рівень або до спеціалізованої медичної допомоги (на підвищений або високий ризик), має бути запропоноване щорічне мамографічне спостереження.
- Спостереження слід проводити тільки після надання інформації про його потенційні переваги та недоліки для раннього виявлення раку молочної залози, і якщо воно пропонується, то має бути високої якості (що еквівалентно стандарту програми скринінгу молочної залози NHS) і перевірено.
- Жінкам, які мають генетичну мутацію, має бути запропоноване щорічне спостереження МРТ, якщо вони є:
 - носіями мутації BRCA1 і BRCA2 у віці 30-49 років
 - носіями мутації TP53 у віці від 20 років і старше.
- МРТ спостереження має бути запропоноване щорічно за наявності показань.

30-39 років:

- Жінкам з 10-річним ризиком більше ніж на 8%.

40-49 років:

- Для жінок з 10-річним ризиком більше ніж на 20%, або
- Для жінок з 10-річним ризиком більше ніж на 12%, де мамографія показала картину ущільнень молочної залози.
- Генетичне тестування підходить лише для невеликої частини жінок з сімей з високим ступенем ризику.
- Операція зі зниження ризику (мастектомія та/або оваріектомія) підходить тільки для невеликої частини жінок з сімей з високим ступенем ризику, яких має вести мультидисциплінарна група.

Рівні ризику та оцінки

Для класифікації ризиків, за допомогою яких визначаються рівні, і які представлені у настанові, використані дані з Claus and coworkers (1994)¹ і Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001)².

- Жінки в групі ризику або близькі до популяційного ризику розвитку раку молочної залози (тобто, 10-річний ризик менший ніж для 3% жінок 40-49 років і ризик протягом всього життя менше 17%) отримують допомогу на первинному рівні медичної допомоги.
- Жінки з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози (тобто, 10-річний ризик для 3-8% жінок 40-49 років або ризик протягом всього життя 17% або більше, але менше 30%), як правило, отримують допомогу на вторинному рівні медичної допомоги.
- Жінки з високим ризиком розвитку раку молочної залози (тобто, 10-річний ризик більше ніж для 8% жінок 40-49 років або ризик протягом всього життя 30% або більше) отримують допомогу на третинному рівні медичної допомоги. Високий ризик також включає 20% або більше шансів у сім'ї на пошкоджені BRCA1, BRCA2 або TP53 гени.

Щоб зробити ці розрахунки, вік жінки в її 40-49 років береться за 40 років. 10-річний ризик розраховується на віковий діапазон 40-49 років.

1 Claus EB, Risch N, Thompson WD (1994) Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. *Cancer* 73: 643–51.

2 Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer (2001) Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 358: 1389–99..

3 In the original guideline (CG014), raised risk was referred to as moderate risk. The definition of raised and moderate risk is the same in both guidelines.

Критерії направлення, представлені у цій настанові, є прикладами сімейних історій, які можуть порівнюватись до рівнів ризику, що описані вище, за умови, що жінки направляються і оцінюються належним чином. Однак, інші аспекти сімейного анамнезу також можуть викликати підозру на підвищений ризик у зв'язку з кількістю випадків раку молочної залози або інших видів раку в родині, або у разі двостороннього раку молочної залози, коли кожна молочна залоза має таке ж значення, що й інша. За наявності сумнівів, лікарі повинні проконсультуватися з призначеною контактною особою.

В контексті цієї настанови:

Усі уражені родичі повинні бути з одного боку сім'ї і бути кровними родичами жінки і один одного.

У разі двостороннього раку молочної залози, кожна молочна залоза має таке ж значення, що й інша.

Родичі першого ступеня: мати, батько, донька, син, сестра, брат.

Родичі другого ступеня: баба, дід, онуки, тітка, дядько, племінник і племінниця, зведена сестра і зведений брат.

Родичі третього ступеня: прадід і прабаба, правнуки, двоюрідна баба, двоюрідний дід, двоюрідна сестра, внучатий племінник і внучата племінниця.

2.1.1.1 Підходи до лікування усіх жінок

Надання інформації є дуже важливим аспектом у допомозі жінкам зрозуміти їхній рівень ризику розвитку раку молочної залози, а також як його порівняти з іншими ризиками для здоров'я.

Ефективна допомога включає збалансоване партнерство між пацієнтами і фахівцями охорони здоров'я. Пацієнти повинні мати можливість зробити усвідомлений вибір щодо будь-якого лікування та допомоги, а також брати участь у прийнятті рішень.

Для забезпечення професійного партнерства пацієнтів, їм необхідно запропонувати індивідуальну інформацію, в тому числі інформацію про джерела підтримки (в т.ч. місцеві та національні організації).

Підбір інформації має враховувати формат (у тому числі у письмовий або друкований), а також фактичний зміст і форму, яка повинна бути надана (див. вставку 1).

Стандартна інформація має ґрунтуватися на доказах, де це можливо, і узгоджена на національному рівні, якщо це можливо («Розуміння настанови NICE» Інституту забезпечує хороший початок, див. розділ 5.3 прототипу настанови)

Коментарі робочої групи: серед оригінальних документів, які розроблені у Великобританії та доповнюють оновлену настанову NICE CG41, є також інформаційні документи для пацієнтів щодо стандартів організації медичної допомоги при раку молочної залози, які розподілені відповідно до рівня надання медичної допомоги: як для первинного рівня (завдання лікаря загальної практики), так і для вторинного (завдання мультидисциплінарної команди). Версія для пацієнтів до настанови NICE Clinical Guideline update CG 041: Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG 14), 2006. «Understanding NICE guidance» («Розуміння настанови NICE») доступна <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10994/30251/30251.pdf> .

Стандартна інформація не повинна суперечити повідомленням інших надавачів послуг, в тому числі, спільно узгодженої інформації через локальні заклади.

Вставка 1 Рекомендації щодо забезпечення інформацією

Стандарт письмової інформації для усіх жінок

- Інформація про ризики на рівні популяції та ризики на рівні сімейного анамнезу, в

тому числі визначення сімейного анамнезу.

- Повідомлення про те, що у разі зміни їхнього сімейного анамнезу, їх ризик також змінюється.
- Поінформованість щодо молочної залози.
- Рекомендації щодо способу життя враховуючи ризик раку молочної залози, в тому числі й інформацію щодо нього:
 - ГЗТ і пероральні контрацептиви
 - спосіб життя, в тому числі дієта, алкоголь тощо
 - годування груддю, розмір сім'ї та вибір часу.
- Контактна інформація тих, хто надає підтримку та інформацію, в тому числі локальні та національні групи підтримки.
- Повідомлення про те, що для забезпечення допомоги у підтримці і розуміння питань, які обговорюються, перед зустрічами жінки мають бути поінформовані про те, що вони можуть взяти з собою на зустріч члена сім'ї або подругу.
- Детальна інформація про випробування або дослідження, які можуть бути цікаві жінкам, і які б могли взяти у них участь.

Для жінок, які отримують допомогу на первинному рівні медичної допомоги

- Стандартна письмова інформація (як зазначено вище).
- Рекомендувати повернутися до обговорення будь-яких ускладнень, якщо відбудуться зміни в сімейному анамнезі або з'являться симптоми молочної залози.

Для жінок, які направляються на вторинний рівень медичної допомоги

- Стандартна письмова інформація (як зазначено вище).
- Інформація про проведення оцінки ризиків, яка матиме місце, і консультування щодо того, як відтворити зрозумілий сімейний анамнез у разі необхідності.
- Інформація про потенційні результати, залежно від результатів оцінки ризиків (в тому числі направлення назад на первинний рівень, ведення на вторинному рівні або направлення до спеціалізованих генетичних послуг), і що відбувається на кожному рівні.

Для жінок, які направляються з вторинного, третинного рівнів на первинний рівень медичної допомоги

- Стандартна письмова інформація (як зазначено вище).
- Детальна інформація про те, чому вторинна медична допомога або спеціалізовані генетичні послуги не потрібні.
- Рекомендувати повернутися на первинний рівень для обговорення будь-яких ускладнень, якщо відбудуться зміни в сімейному анамнезі або з'являться симптоми патології молочної залози.

Для жінок, які отримують допомогу на вторинному рівні медичної допомоги

- Стандартна письмова інформація (як зазначено вище).
- Детальна інформація про результати оцінювання ризиків, в тому числі, чому вони не були направлені до спеціалізованих генетичних послуг.
- Детальна інформація про можливості спостереження, в тому числі ризику і переваги.

2.1.1.2 Поінформованість про молочну залозу та обстеження

Жінки з підвищеним ризиком раку молочної залози мають бути «поінформовані про молочну залозу», відповідно до рекомендацій Департаменту охорони здоров'я для всіх жінок (див. www.cancerscreening.nhs.uk/BreastScreen/breastaware.pdf).

2.1.1.3 Допомога жінкам на рівні первинної медичної допомоги

Багато жінок, які стурбовані з приводу їхнього сімейного анамнезу, звертаються до лікарів загальної практики. Більшість жінок отримують медичну допомогу на рівні первинної медичної допомоги, оскільки вони не будуть в групі ризику, що вимагає спеціальної допомоги. Надання інформації, підбадьорювання та підтримка на рівні первинної медичної допомоги є найважливішими аспектами допомоги жінкам з проблемами молочної залози.

Єдине втручання, яке може бути запропоноване жінкам з підвищеним ризиком, є мамографічне спостереження. МРТ може бути запропоновано окремим жінкам, які мають високий ризик і які відповідають певним критеріям спостереження.

Оскільки користь спостереження змінюється з віком (див. розділ 1.4.4), під час розгляду направлення з рівня первинної медичної допомоги має враховуватись вік жінки. Відповідно до цієї настанови, жінкам молодше 30 років з підвищеним ризиком (наприклад, тільки одна родичка з раком молочної залози), на практиці не буде запропоновано втручання. Тому жінка та її лікар загальної практики можуть вирішити, що направлення не принесе жодної користі. Так само, жінки старше 50 років вже матимуть право на 3-річне мамографічне спостереження і, якщо матимуть підвищений ризик, не отримають ніяких додаткових втручань до направлення.

І навпаки, жінки віком 40-49 років, які належать до групи підвищеного ризику, можуть отримати найбільшу користь від направлення і збільшення частоти мамографічного спостереження.

Зважаючи на користь обстеження МРТ у молодих жінок з ущільненням грудей, жінки у віковій групі 20-49 років, які мають високий ризик і відповідають певним критеріям, ймовірно, отримають найбільшу вигоду від збільшення скринінгу МРТ.

2.1.1.3.1 Уроки сімейного анамнезу та первісна оцінка

Коли жінка звертається з симптомами патології грудей або відчуває стурбованість з приводу родичок з раком молочної залози, на рівні первинної медичної допомоги має бути проведена оцінка ризику сімейного анамнезу першого та другого ступеня спорідненості, тому що це дозволяє відповідно класифікувати ризики і надати допомогу.

Медичні працівники повинні відповідати жінкам, які звертаються зі стурбованістю, але не мають, в більшості випадків, активно шукати жінок з сімейним анамнезом раку молочної залози.

У деяких випадках може також бути клінічно значущим переглянути сімейний анамнез, наприклад, жінок старше 35 років, які використовують пероральні контрацептиви, або жінок, щодо яких розглядається питання про довгострокове використання замісної гормонотерапії (далі – ЗГТ).

Жінкам повинна бути надана можливість обговорення питань, пов'язаних з їхнім сімейним анамнезом раку молочної залози, якщо вони виникають під час консультації.

Сімейний анамнез, пов'язаний з родичами другого ступеня (тобто, тітки, дядьки, бабусі і дідусі) має бути врахований на рівні первинної медичної допомоги до пояснення ризиків і можливостей.

Сімейний анамнез, пов'язаний з родичами другого ступеня, повинний містити родичів з боку і матері, і батька.

Пропонуйте жінкам обговорення їхньої сімейного анамнезу з родичами, оскільки це допоможе зібрати найбільш точну інформацію.

Існують такі інструменти, як анкети сімейного анамнезу і комп'ютерні пакети, що можуть допомогти в точному зборі інформації щодо сімейного анамнезу, і вони повинні бути доступні.

Для рішення щодо направлення повинні бути зроблені спроби зібрати якомога точнішу інформацію:

- вік діагностування будь-якого раку у родичів
- місце пухлин
- множинний рак (у тому числі двобічне ураження)
- єврейське походження 4.

4 Жінки єврейського походження у 5-10 разів частіше є носіями мутації BRCA1 або BRCA2, ніж жінки, неєврейського походження.

2.1.1.3.2 Ведення на первинному рівні медичної допомоги

Жінки можуть отримати допомогу на первинному рівні, якщо сімейний анамнез свідчить тільки про одну родичку першого або другого ступеня з раком молочної залози, який був діагностований у віці старше 40 років, за умови, що жодне з нижчезазначеного не присутнє в сімейному анамнезі:

- двосторонній рак молочної залози
- рак молочної залози у чоловіків
- рак яєчників
- єврейське походження
- саркоми у родича молодше 45 років
- гліома або карциноми кори наднирників у дитинстві
- складні випадки множинного раку в молодому віці
- батьківська історія раку молочної залози (дві або більше родичок з боку родичів батька).

Жінки, які не відповідають критеріям направлення, повинні отримати інформацію на первинному рівні медичної допомоги у вигляді стандартної письмової інформації (див. вставку 1).

2.1.1.3.3 Направлення з первинного рівня медичної допомоги

Деяким жінкам подальша оцінка їх сімейного анамнезу на рівні спеціалізованої медичної допомоги дозволить краще зрозуміти її вплив, якщо такий є, щодо оцінки їхнього власного рівня ризику. Це може означати, що направлення на вторинний або інший рівень спеціалізованої допомоги дозволить розгляд цієї оцінки. Представлені критерії направлення є прикладами сімейного анамнезу, які можуть бути результатом запропонованого направлення; приклади не є вичерпними. Інші приклади можуть також виникнути після пропозиції направлення, але це, як правило, після консультації визначеною контактною особою вторинного рівня медичної допомоги щодо невизначеної або незвичайної моделі раку. Критерії досить місткі для того, щоб не пропустити сім'ї з високим ступенем ризику.

Однак, якщо є тільки одна родичка з раком молочної залози, навіть у молодому віці (молодше 40 років) або дві старші родички (у середньому старше 50 років) з раком молочної залози, направлення навряд чи приведе до додаткового спостереження, якщо жінка знаходиться за межами вікової групи 40-49 років.

Перед прийняттям рішення щодо направлення, фахівці первинного рівня медичної допомоги повинні відзначити, що жінка, яка за оцінкою має підвищений ризик (наприклад, вона має тільки одну родичку з раком молочної залози, який було діагностовано у будь-якому віці, або вона має двох родичок з раком молочної залози в середньому старше 50 років), знаходиться поза межами групи 40-49 років, і їй взагалі не буде запропонована додаткова мамографія.

Жінки з підвищеним ризиком, які знаходяться за межами вікової групи 40-49 років, можуть бути направлені для консультування і отримання рекомендацій щодо управління ризиками або розгляду з приводу проведення профілактики. Визначення доцільності направлення, консультування має проводитись призначеною контактною особою вторинного рівня медичної допомоги.

Жінкам, які відповідають зазначеним в цьому пункті критеріям, має бути запропоноване направлення на вторинний рівень медичної допомоги:

- одна родичка першого ступеня з діагностованим раком молочної залози у віці молодше 40 років, або
- одна родичка першого ступеня з діагнозом рак грудної залози в будь-якому віці, або
- одна родичка першого ступеня з двостороннім раком молочної залози, де первинний діагноз було встановлено у віці молодше 50 років або
- дві родички першого ступеня, або одна родичка першого ступеня і одна другого ступеня з встановленим діагнозом рак молочної залози в будь-якому віці, або
- одна родичка першого ступеня або другого ступеня з діагностованим раком молочної залози в будь-якому віці і одна першого ступеня або другого ступеня з діагностованим раком яєчників в будь-якому віці (одна з них має бути родичкою першого ступеня) або
- три родички першого або другого ступеня споріднення з раком молочної залози в будь-якому віці.

Поради необхідно шукати у призначеної контактної особи вторинного рівня медичної допомоги, якщо будь-яка характеристика в сімейному анамнезі, крім раку молочної залози у родичів, не відповідає вищезазначеним критеріям:

- двосторонній рак молочної залози
- рак молочної залози у чоловіків
- рак яєчників
- єврейське походження
- саркоми у родича молодше 45 років
- гліома або карциноми кори наднирників у дитинстві
- складні випадки множинного раку в молодому віці

- батьківська історія раку молочної залози (два або більше родичів з боку родичів батька).

Обговорення з призначеною контактною особою вторинного рівня медичної допомоги повинно мати місце, якщо фахівець первинного рівня медичної допомоги не впевнений у доцільності направлення, оскільки представлений сімейний анамнез незвичайний або важко прийняти чітке рішення щодо нього, або якщо жінку не достатньо заспокоїла надана стандартна інформація.

Має бути пряме направлення до спеціалізованих генетичних послуг, якщо було виявлено високий ризик схильності до генної мутації (наприклад, BRCA1, BRCA2 або TP53).

2.1.1.3.4 Інформація для жінок, які направляються

Жінкам, які направляються на вторинний або третинний рівень медичної допомоги, має надаватися в письмовій формі інформація про те, що відбувається на цьому етапі (див. вставку 1).

2.1.1.3.5 Інформація і постійна підтримка жінок, які не направляються

Повинні бути визначені механізми підтримки (наприклад, консультування щодо ризиків, психологічне консультування і рекомендації щодо управління ризиками), і запропоновані жінкам, які не мають права на направлення та/або спостереження відповідно до віку або рівня ризику, але які мають проблеми .

2.1.1.3.6 Підтримка на рівні первинної медичної допомоги

Жінкам з сімейним анамнезом раку молочної залози необхідна підтримка на рівні первинної медичної допомоги від фахівців охорони здоров'я. Основні вимоги для підтримки на первинному рівні медичної допомоги є:

- визначений первинний контакт і локально узгоджений механізм направлення для жінок, що належать до групи підвищеного ризику
- навчальні матеріали про сімейний рак молочної залози
- системи підтримки прийняття рішень
- стандартизовані інформаційні листки для пацієнта
- призначена контактна особа з вторинного рівня медичної допомоги для обговорення ведення "невизначених" випадків.

2.1.1.4 Допомога жінкам на рівні спеціалізованої (вторинної та третинної) медичної допомоги

Послуги змінюватимуться залежно від місцевості. Тим не менш, представлені рекомендації можна знайти в більшості закладів. В закладах спеціалізованої медичної допомоги,

доступніше ширше коло фахівців. Це дозволяє проведення подальшої оцінки у разі необхідності, а також гарантує, що різні медичні працівники зможуть надати інформацію і підтримку, які можуть бути необхідні. У деяких випадках, направлення прийматиме більш повну історію; це може означати, що деякі жінки направляються назад на первинний рівень медичної допомоги, в той час як іншим може бути запропонована спеціалізована допомога.

Допомога жінкам на вторинному рівні медичної допомоги (наприклад, команда з лікування молочної залози, сімейний анамнез або клініка захворювання молочної залози, які можуть бути розділені між трастами) має надаватися мультидисциплінарною командою. Це має включати наступне:

- письмові протоколи ведення
- центральні стандартизовані ресурси
- мамографічне спостереження доступне для стандарту NHS Програми скринінгу молочної залози (NHSBSP)
- доступ до команди, яка пропонує операцію зі зниження ризику
- стандартизована письмова інформація
- призначені/провідні клініцисти
- визначена особа для контакту на первинному рівні медичної допомоги
- визначена особа для контакту на третинному рівні медичної допомоги
- аудит
- доступ до клінічних випробувань
- доступ до психологічної оцінки і консультування
- інформація про групи підтримки та волонтерські організації
- адміністративна підтримка.

2.1.1.4.2 Сімейний анамнез на вторинному рівні медичної допомоги

Сімейний анамнез має братися до уваги, коли жінка звертається з симптомами молочної залози або стурбована тим, що її родички мали рак молочної залози.

Сімейний анамнез родичів третього ступеня має бути взятий до уваги на вторинному рівні медичної допомоги, де це можливо і доцільно.

Існують такі інструменти як опитувальники з сімейного анамнезу і комп'ютерні пакети, які можуть допомогти в зборі точної родинної інформації та оцінки ризиків, і вони повинні бути доступні.

Для цих розрахунків, вік жінки повинен бути 40 років для жінки віком в межах років від 40. 10-річний ризик повинен бути розрахований на віковий діапазон 40-49.

2.1.1.4.3 Ведення хворих на вторинному рівні медичної допомоги

Представлені критерії є прикладами сімейного анамнезу. Інші моделі також можуть бути прирівняні до груп підвищеного ризику (тобто, 10-річний ризик 3-8% для жінок у віці від 40 до 49 років або ризик протягом життя 17% або більше, але менше 30%), яким було б доцільно надавати допомогу на вторинному рівні медичної допомоги. Консультації з визначеним фахівцем третинного рівня медичної допомоги про невизначений або незвичайний тип раку допоможе у прийнятті рішень у відповідних випадках.

Жінкам, які відповідають наступним критеріям, повинна бути запропонована медична допомога вторинного рівня і не потрібне направлення до третинного рівня допомоги:

- одна родичка першого ступеня з діагнозом раку молочної залози у віці до 40 років, або
- дві родички першого або другого ступеня з раком молочної залози у віці понад 50 років, або
- три родички першого або другого ступеня з раком молочної залози у віці понад 60 років, або
- офіційна оцінка ризику (як правило, здійснюється на третинному рівні медичної допомоги) або картина сімейного анамнезу може дати 10-річний ризик 3-8% для жінок у віці 40-49 років, ризик протягом життя 17% або більше, але менше 30% за умови, що жоден з наступних моментів відсутній в сімейному анамнезі:
 - двосторонній рак молочної залози
 - рак грудей у чоловіків
 - раку яєчників
 - єврейське походження
 - саркоми у родичів до 45 років
 - гліома або карцинома кори надниркових залоз у дитячому віці
 - складні типи множинного раку в молодому віці
 - досить сильна батьківська історія (чотири родичі з діагнозом, встановленим у віці до 60 років у родичів з боку батька).

2.1.1.4.4 Спостереження

В цій оновленій настанові оцінювалися нові дослідження NICE, опубліковані з травня 2004 року. Група з розробки настанови розглянула ці докази у контексті інших наявних доказів.

Доказова база з мамографічних та МРТ спостережень жінок з певним рівнем ризику і різних вікових груп є неповною, як для жінок загальної популяції, так і для жінок з ризиком через сімейний анамнез. Таким чином, існує значний ступінь невизначеності стосовно того, хто повинен проходити мамографічний та МРТ скринінг, в якому віці, і з яким інтервалом.

У деяких сферах існують знання, які дозволяють краще зрозуміти можливу користь або недоліки для окремих груп. Наприклад, щільність тканини молочної залози у молодих жінок (особливо у жінок до 30 років) означає, що інформативні маммограми навряд чи будуть отримані. Крім того, користь від маммографічного спостереження жінок віком 50 років і старше в загальній популяції була показана в багатьох дослідженнях. Хоча ще недостатньо доказів щодо жінок з сімейним анамнезом, передбачається, що маммографічні спостереження корисні для жінок цієї категорії.

Проте, існує невизначеність щодо користі маммографічного спостереження жінок у віці 30-49 років, але є певні докази можливої користі у жінок з підвищеним ризиком у віці 40-49 років, і дослідження, що фінансується NHS, оцінює це. Таким чином, маммографічне спостереження для цієї вікової групи рекомендується в цій настанові. Ця рекомендація може змінитися, коли буде отримано остаточні докази. Практично немає ніяких доказів щодо вікової групи 30-39 років, і тому скринінг повинен проводитися тільки в рамках затверджених досліджень у цій віковій групі.

Останні докази показали, що МРТ підвищує чутливість скринінгу на рак молочної залози, хоча це відбувається за рахунок специфічності. Ця додаткова чутливість має потенціал для виявлення випадків раніше, що повинно привести до більш перспективних прогнозів. Аналогічним чином, докази показали, що МРТ більш ефективна, ніж маммографія при скринінгу жінок молодших вікових груп через проблеми щільності тканини молочної залози. Таким чином, 1, 2 МРТ спостереження молодих жінок з високим ризиком раку молочної залози, які відповідають певним критеріям, рекомендує Настанова 1.

Користь МРТ скринінгу має порівнюватись між різними групами жінок, беручи до уваги питання специфічності і кількості хибно позитивних результатів, в результаті яких збільшена вартість через неправильне повернення до подальшого дослідження.

При прийнятті будь-якого рішення щодо спостереження повинні бути розглянуті користь і ризику кожного втручання. Вони включають можливість того, що можуть бути необхідні подальші дослідження, які викликають дискомфорт і занепокоєння, а також можливі наслідки додаткового опромінення від маммографії тих, хто може бути більш вразливим до радіаційних ризиків.

Рекомендується заохочувати пацієнток брати участь у доступних дослідженнях, результати МРТ та маммографії повинні збиратися для аудиту. Ця інформація буде створювати доказову базу і сприятиме розробці майбутніх рекомендацій. Тривають дослідження в декількох з цих областей і в результаті з'являються рекомендації в світлі цих даних.

Під час розрахунку 10-річного ризику у жінок 30-39 років припускається, що вік жінки 30 років і 40 років — для жінок у віковій групі від 40 до 49 років. 10-річний ризик повинен розраховуватися для жінок віком від 30 до 39 і від 40 до 49 років відповідно.

Перед прийняттям рішення щодо спостереження пропонується інформація для пацієнтів в письмовому вигляді, а також обговорення. Вона повинна:

- відображати можливе зниження чутливості мамографічного виявлення патології у молодшої вікової групи з щільними грудьми і збільшення потенціалу для подальших досліджень
- обговорювати потенційні переваги і недоліки мамографічного спостереження для раннього виявлення раку молочної залози, у тому числі:
 - радіаційних ризиків
 - можливого психологічного впливу повторного візиту

Маммографічне спостереження не повинно призначатися жінкам до 30 років.

Для жінок у віці 30-39 років відповідні критерії для направлення на вторинний або спеціалізований рівень медичної допомоги, мамографічне спостереження повинно проводитися:

- тільки як частина дослідження (етично затвердженого) або у визначеній службі на національному рівні
- індивідуальні стратегії повинні бути розроблені у виняткових випадках, таких як:
 - у жінок, в сім'ях яких визначені мутації BRCA1, BRCA2 або TP53
 - у жінок з високим ризиком раку молочної залози.

Підтримуючі механізми (наприклад, консультування з ризиків, психологічна допомога та інформація про управління ризиками) повинні бути визначені і запропоновані жінкам, яким не пропонують мамографічне спостереження через поточні проблеми.

Усім жінкам, які відповідають критеріям направлення на другий або спеціалізований рівень медичної допомоги (при підвищеному ризику або високому), слід запропонувати маммографічне спостереження у віці від 40 років.

Жінкам, які були направлені до клінічного генетичного центру, у яких не відомо про генетичні мутації, слід запропонувати оцінку їх 10-річного ризику раку молочної залози за допомогою перевіреного інструменту оцінки ризиків (наприклад, Tyrer-Cuzick або BOADICEA6, 7), щоб оцінити, наскільки їм можна призначати МРТ.

Для жінок у віці 40-49 років з підвищеним або високим ризиком, маммографічне спостереження має проводитись:

- щорічно
- відповідно до стандартів скринінгової програми молочних залоз NHS
- контрольне спостереження
- як частина Програми досліджень і оцінки медичних технологій NHS для оцінки маммографічного спостереження жінок до 50 років з сімейним анамнезом, якщо можливо
- тільки після надання письмової інформації про позитивні і негативні аспекти спостереження.

6 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al (2003) Ризики раку молочної залози і яєчників, пов'язані з мутаціями BRCA1 або BRCA2, виявленими у серії випадків без акценту на сімейний анамнез: спільний аналіз 22 досліджень. *American Journal of Human Genetics* 72: 1117-1130.

7 Amir E, Evans DG, Shenton A et al (2003) Оцінка пакетів оцінки ризиків раку молочної залози в оцінці сімейного анамнезу та програми скринінгу. *Journal of Medical Genetics* 40: 807-814.

Для жінок у віці 50 років і старше, спостереження мають бути:

- у рамках скринінгової програми молочних залоз NHS, скринінг кожні 3 роки
- частіше маммографічне спостереження повинно проводитися тільки в рамках досліджень (етично затверджених) або на національному рівні ухваленої і перевіреної служби, і
- індивідуальні стратегії повинні бути розроблені у виняткових випадках, таких як:
 - у жінок з сімей з виявленими мутаціями BRCA1, BRCA2 або TP53
 - у жінок з високим ризиком раку молочної залози.

Якщо рекомендується маммографія у жінок до 50 років, перевагу слід надавати цифровій маммографії в порівнянні зі звичайною маммографією в центрах, де є така можливість відповідно до стандартів скринінгової програми з молочної залози NHS.

При включенні в програму спостереження MPT і при кожній наступній зміні в програмі жінки повинні бути забезпечені задокументованим планом, який включає:

- чіткий опис методу (ів) і інтервали, у тому числі ризики та переваги
- причини для будь-якої зміни в плані спостереження
- джерела підтримки і додаткової інформації.

Жінкам, у яких відомо про генетичні мутації, слід пропонувати щорічне МРТ спостереження, якщо вони:

- є носіями мутацій BRCA1 і BRCA2 і їхній вік 30-49 років
- є носіями мутацій TP53 і їхній вік від 20 років і старше.

10-річний ризик 8% у віці 30-39 років і 10-річний ризик 12% у віці 40-49 років буде у жінок з наступним сімейним анамнезом:

- 2 близьких родички з встановленим діагнозом у віці до 30 років *
- 3 близьких родички з встановленим діагнозом у віці до 40 років *
- 4 близьких родички з встановленим діагнозом у віці до 50 років .*

Генетичний тест, як правило, потрібен, щоб визначити 10-річний ризик від 20% і більше у жінок у віці 40-49 років.

* Всі родички повинні бути з однієї лінії сім'ї і одна родичка повинна бути матір'ю або сестрою жінки.

Відповідно до визначення маммографічної класифікації з 3 пунктів, що використовується радіологами-маммологами Великобританії (Група з молочної залози Королівського коледжу радіологів 1989)

Від 30 до 39 років:

- жінкам з 10-річним ризиком понад 8% 8

Від 40 до 49 років:

- жінкам з 10-річним ризиком понад 20%, або
- жінкам з 10-річним ризиком понад 12%, у яких маммографія показала щільну модель молочної залози.

МРТ спостереження має пропонуватися щорічно при наявності показань.

Жінкам, у яких не проводили генетичне дослідження, але які мають високий шанс мутації генів BRCA1 або TP53, слід запропонувати щорічне МРТ спостереження від 30 до 49 років, якщо у них є:

- 50% ризик однієї з цих мутацій у сім'ї, в якій проводили генетичне дослідження або
- 50% ризик мутацій BRCA1 або TP53 у сім'ї, в якій не проводили генетичне дослідження, або з безрезультатним дослідженням з принаймні 60% вірогідністю мутацій BRCA1 або TP53 (тобто 30% ризик бути самій носієм однієї з цих мутацій).

MPT обох грудей повинна бути проведена відповідно до високоякісних стандартів з забезпеченням високої часової і просторової роздільності. Динамічні послідовності рекомендуються після введення контрасту. Вони повинні бути прочитані 2 фахівцями, де це можливо.

MPT та всі супутні дані маммографії повинні бути зібрані для аудиту для підтримки національної бази даних.

Наявні дані свідчать, що ультразвук не повинен застосовуватись в повсякденній практиці спостереження, але може відігравати важливу роль в уточненні проблем, виявлених на маммографії або MPT.

2.1.1.4.5 Направлення до закладів третинного рівня медичної допомоги

Жінки, які оцінюються як такі, що мають високий ризик (тобто, 10-річний ризик у віці 40-49 років більше ніж 8% або ризик впродовж життя 30% або більше, або 20% або більший шанс порушень генів BRCA1, BRCA2 або TP53 в сім'ї) повинні бути направлені до спеціалізованої генетичної клініки на високоспеціалізованому рівні медичної допомоги.

Критерії направлень, наведені в цій настанові, є прикладами сімейного анамнезу, які можуть прирівнюватися до рівнів ризику, описаних у розділі 2.1 з тим, щоб жінок направляли і оцінювали належним чином. Інші випадки також можуть відповідати критеріям направлення. Консультації з відповідним фахівцем третинного рівня медичної допомоги щодо сумнівного або незвичайного типу раку допоможе у прийнятті рішень у відповідних випадках.

Жінкам, які відповідають наступним критеріям, слід запропонувати направлення до закладів третинного рівня медичної допомоги.

- Принаймні тим, у кого є випадки раку молочної залози в сім'ї:
 - у двох родичок першої або другої лінії, у яких встановлено діагноз раку молочної залози у віці від 50 до 55 років (принаймні одна повинна бути родичкою першої лінії) або
 - у трьох родичок першої або другої лінії, у яких встановлено діагноз раку молочної залози у віці від 60 до 65 років (принаймні одна повинна бути родичкою першої лінії) або
 - у чотирьох родичок раку молочної залози діагностовано в будь-якому віці (принаймні одна повинна бути родичкою першої лінії) або
- Сім'ї, в яких одна родичка хворіла на рак яєчників в будь-якому віці з одного боку сім'ї:
 - одна родичка першої лінії (в тому числі родички з раком яєчників) або родичка другої лінії, у яких було встановлено діагноз раку молочної залози у віці до 50 років, або

- дві родички першої або другої лінії, з раком молочної залози, у яких було встановлено діагноз раку молочної залози у віці від 60 до 65 років, або
- інший рак яєчників у будь-якому віці. або
- Сім'ї з двостороннім раком (рак кожної молочної залози рахується як один рак у родички)
 - у однієї родички першої лінії з раком в обох грудях, встановленим у віці до 50 років, або
 - у однієї родички першої або другої лінії з раком обох молочних залоз і у однієї родички першої або другої лінії з раком обох молочних залоз, встановленим у віці від 60 до 65 років або
- Сім'ї з чоловіками з раком грудної залози в будь-якому віці, які є родичами по тій же лінії, принаймні:
 - у одного родича першої або другої лінії з раком грудної залози, діагностованим у віці від 50 до 55 років або
 - у двох родичів першої або другої лінії з раком грудної залози, діагностованим у віці від 60 до 65 років. або
- офіційна оцінка ризику дала показники ризику:
 - 20% або більший шанс мутацій BRCA1, BRCA2 або TP53 у сім'ї, або
 - більше 8% вірогідності розвитку раку молочної залози у віці 40-49 років, або
 - 30% або більший ризик розвитку раку молочної залози впродовж життя.

Клініцисти повинні прагнути отримати консультацію у фахівця генетичної служби для сімей, в яких крім раку молочної залози є наступні фактори:

- єврейське походження
- саркоми у віці до 45 років
- гліома або карциноми кори надниркових залоз в дитинстві
- ускладнені типи множинного раку в молодому віці
- дуже серйозна батьківська історія (чотири родичі з боку батька з раком, діагностованим у віці до 60 років).

Лікування жінок з високим ступенем ризику може проводитись на вторинному рівні медичної допомоги, якщо вона не бажає проведення генетичного тесту або операції для зменшення ризику і не бажає, щоб її направляли до служби з генетики.

Після першої консультації на вторинному рівні медичної допомоги, повинна бути представлена письмова інформація з урахуванням результатів консультацій (див. вставку 1).

2.1.1.6 Допомога жінкам на третинному рівні медичної допомоги

Допомога жінкам на третинному рівні медичної допомоги має надаватися мультидисциплінарною командою. Крім доступу до компонентів, які є на вторинному рівні медичної допомоги, вона повинна також включати наступне:

- клінічна оцінка генетичного ризику
- перевірка на злоякісні новоутворення і можливі саркоми у черевній порожнині.

2.1.1.7 Сімейний анамнез на третинному рівні медичної допомоги

Сімейний анамнез третього ступеня спорідненості має бути врахований на третинному рівні, якщо це не було зроблено раніше.

Для точної оцінки ризику, необхідно наступне:

- вік смерті уражених і неуражених родичів
- поточний вік неуражених родичів.

Загалом, не обов'язково перевіряти анамнез тільки щодо раку молочної залози (за допомогою медичних записів / канцреєстру / свідоцтва про смерть).

Якщо розглядаються важливі рішення щодо ведення пацієнтки, такі, як операції зі зниження ризику, і не була виявлена мутація, клініцисти повинні шукати підтвердження в анамнезі тільки раку молочної залози (за допомогою медичних записів / канцреєстру / свідоцтва про смерть).

Якщо неможлива перевірка сімейного анамнезу, мультидисциплінарна команда має укласти угоду перш, ніж буде виконана операція зі зниження ризику.

Злоякісні пухлини черевної порожнини у молодому віці і можливі саркоми повинні бути підтверджені на спеціалізованому рівні медичної допомоги.

Інструменти для оцінки ризиків

Комп'ютеризовані моделі оцінки ризику можуть бути корисними засобами для оцінки ризиків, але також можуть ввести в оману і не повинні повністю замінювати ретельну клінічну оцінку генеалогічного дерева з використанням ручного підходу.

2.1.1.8 Генетична консультація

Генетична консультація може бути дуже важливою у допомозі жінці зрозуміти вплив її сімейного анамнезу та способу життя на її ризик захворіти на рак молочної залози. Консультування надає інформацію про ступінь ризику у окремої жінки; дозволяє обговорення наявних варіантів; допомагає жінці зробити вибір щодо напряму дій, який здається найбільш підходящим, і допомагає жінці в адаптації до свого ризику та його наслідків.

Жінкам, які відповідають критеріям направлення на третинний рівень медичної допомоги, має пропонуватися направлення на генетичне консультування з врахуванням їхніх ризиків і можливостей.

Жінки, які відвідують генетичне консультування, мають отримувати заздалегідь стандартизовану інформацію, що описує процес генетичної консультації, отримання інформації до консультування, коло питань, які охоплюються і короткі навчальні матеріали про спадковий рак молочної залози, а також генетичне тестування.

Прогностичне генетичне тестування не має пропонуватися без адекватного генетичного консультування.

2.1.1.9 Комунікація щодо ризиків

Жінкам має бути запропонована індивідуальна оцінка ризику, але також повинна бути інформація про невизначеність оцінки.

Якщо потрібно провести індивідуальну оцінку ризику, вона має бути представлена більш ніж одним способом (наприклад, чисельне значення, якщо розраховується, і якісний ризик).

Жінкам має бути надіслане письмове резюме їхніх консультацій у спеціалізованій генетичній клініці, яке включає інформацію щодо їхнього індивідуального ризику.

2.1.1.10 Генетичне тестування

Генетичне тестування підходить тільки для невеликої кількості жінок з сімей з високим ризиком і має починатися з ураженого родича. Це двоступеневий процес.

Перший етап: пошук/скринінгу мутації в ураженого родича

Генетичне тестування в сім'ї починається з тестування окремих хворих на рак (уражених членів сім'ї) на наявність мутацій в генах BRCA1, BRCA2 або TP53. Позитивний тест, як правило, означає, що інші неуразені члени родини можуть бути перевірені на виявлення мутації.

Якщо пошук мутацій у ураженого члена сім'ї є негативним, результати вважаються непереконливими для сім'ї, яка таким чином не знатиме, чи є дефектний ген в сім'ї.

Кількість сімей, яким може бути зроблений генетичний тест, залежатиме від порогу тестування. Передбачається, що з повним тестуванням генів ураженого родича і 20% порогом, мутація буде знайдена приблизно в одній з трьох родин. Таким чином, двом з трьох сімей з високим ризиком, прогностичний тест не може бути запропонований навіть після тестування уражених членів сім'ї, тому що мутації можуть бути не знайдені.

Другий етап: прогностичне тестування (тестування неуражених осіб)

Як тільки мутація була виявлена в ураженого члена сім'ї, остаточний генетичний тест (тест на мутації) може бути доступним для усіх кровних родичів. Близько двох з трьох жінок у клінічній практиці показують негативний тест на пошкоджений ген.

Жінка з негативним результатом тестування на відомі генетичні мутації в сім'ї не матиме ризику передачі пошкодженого гена своїм дітям. Можна припустити, що вона, ймовірно, матиме приблизно популяційний рівень ризику розвитку раку молочної залози (або раку яєчників). Такі заходи, як ранній скринінг і операція зі зниження ризику не будуть необхідні. Вона може бути направлена назад до первинної медичної допомоги і отримувати допомогу як і всі жінки загальної популяції.

Тестування неураженої особи без попереднього тестування ураженого члена сім'ї

Якщо дефектний ген раніше не був визначений шляхом тестування ураженого родича, негативна повна панель для мутації (наприклад, BRCA1, BRCA2 або TP53) у неураженого члена сім'ї, ймовірно, буде малоінформативним. Це тому, що у більшості сімей, навіть відібраних для тестування, не буде виявлено мутації. У цих умовах тестування не вплине на оцінку ризику раку молочної залози у неуражених осіб і, отже, не забезпечує гарантії або зміни рішень щодо ведення. Отже, ця настанова рекомендує, щоб тестування починалося з ураженої особи.

Усі жінки з підвищеним ризиком повинні мати доступ до інформації про генетичні тести, спрямовані на виявлення мутацій.

Має проводитись попереднє консультування (бажано дві сесії).

Обговорення генетичного тестування (прогностичного і виявлення мутації) має проводитись медичним працівником з відповідною підготовкою.

Жінки з високим ризиком та їхні уражені родичі повинні бути проінформовані про ймовірну інформативність тесту (значення позитивного і негативного тесту) та про можливі часові рамки наданих результатів.

Тести на виявлення мутацій

Тести на виявлення мутацій спочатку мають проводитись для уражених членів сім'ї, якщо це можливо.

Жінки з сімей з 20% або більшим шансом на наявність мутацій генів, таких як BRCA1, BRCA2 або TP53 повинні мати доступ до тестування.

Розробка генетичного тесту для сім'ї завжди має починатися з тестування окремих уражених осіб (пошук/скринінг мутації), щоб спробувати визначити мутацію у відповідному гені (такому як, BRCA1, BRCA2 або TP53).

Пошук /скринінг на наявність мутації в гені (такому як, BRCA1, BRCA2 або TP53) має бути спрямований на пошук якомога ближче до 100% чутливості для виявлення кодування альтерацій і всього гена.

2.1.1.11 Операція зі зниження ризику

Операція зі зниження ризику показана лише невеликій частині жінок з сімейним анамнезом раку молочної залози. Жінки, які розглядають цей варіант, можливо, потребуватимуть значного часу і підтримки у прийнятті рішень щодо операції зі зниження ризику і, можливо, потребуватимуть підтвердження того, що невелика затримка не буде істотно впливати на їх шанси на розвиток раку. Рішення необхідно приймати тільки після ретельної оцінки всіх наслідків, включаючи визнання того, що:

- може бути невизначеність щодо їхнього абсолютного ризику у зв'язку з неповною або неточною інформацією
- операція зі зниження ризику не усуває усіх ризиків раку молочної залози
- втручання мають ризики, пов'язані з ними, як і всі хірургічні втручання.

У службах, які пропонують операції зі зниження ризику, мають бути доступні:

- умови для перевірки сімейного анамнезу та клінічної оцінки генетичного ризику
- умови для відповідної візуалізації (мамографія +/- МРТ)
- психологічна оцінка та консультування
- інформація про групи підтримки
- пластика/реконструкція грудей.

Якщо в даний час розглядається операція зі зниження ризику, і не була виявлена мутація, лікарі мають отримати підтвердження із сімейного анамнезу (за допомогою медичних записів/канцреєстру/свідоцтва про смерть).

У разі відсутності можливості перевірки сімейного анамнезу, мультидисциплінарною командою має бути укладена угода, перш ніж буде виконана операція зі зниження ризику.

2.1.1.12 Двостороння мастектомія зі зниження ризику

Двостороння мастектомія зі зниження ризику показана лише для невеликої частини жінок, які належать до сімей з високим ступенем ризику і чиї випадки мають вестися мультидисциплінарними командами.

Двостороння мастектомія має розглядатися як варіант стратегії зі зниження ризику для усіх жінок з високим ризиком.

Жінки, які розглядаються щодо двосторонньої мастектомії зі зниження ризику, повинні пройти генетичне консультування в спеціалізованій генетичній онкологічній клініці перед прийняттям рішення.

Повинні мати місце обговорення індивідуального ризику раку молочної залози та його потенційного зниження за допомогою операції, а також врахування індивідуальних чинників ризику, включаючи нинішній вік жінки (особливо з екстремальних вікових груп).

Сімейний анамнез має бути перевірений, якщо мутація не була виявлена перед двосторонньою мастектомією зі зниження ризику.

У разі відсутності можливості перевірки сімейного анамнезу, мультидисциплінарною командою має бути укладена угода перш ніж буде виконана двостороння мастектомія зі зниження ризику.

До оперативного втручання має бути проведено консультування про психологічні і сексуальні наслідки двосторонньої мастектомії зі зниження ризику.

Можливість гістологічної діагностики раку молочної залози після двосторонньої мастектомії зі зниження ризику має бути обговорена до операції.

Усі жінки, які розглядаються щодо двосторонньої мастектомії зі зниження ризику, повинні мати можливість обговорити варіанти реконструкції їх грудей (невідкладних і відстрочених) з одним із членів команди хірургів зі спеціалізацією з пластики або реконструкції грудей.

Мастектомію зі зниження ризику та/або реконструкцію має виконувати хірургічна команда зі спеціалізацією з пластики або реконструкції грудей.

Жінкам, які розглядаються щодо двосторонньої мастектомії зі зниження ризику, має бути запропонований доступ до груп підтримки та/або жінок, які перенесли процедуру.

2.1.1.13 Двостороння оваріектомія зі зниження ризику

Двостороння оварієктомія зі зниження ризику показана лише для невеликої частини жінок, які належать до сімей з високим ступенем ризику і чиї випадки мають вестися мультидисциплінарними командами..

Інформація про двосторонню оварієктомію як потенційну стратегію зі зниження ризику, має бути доступна усім жінкам, які належать до групи високого ризику.

Має бути перевірений сімейний анамнез, якщо мутація не була виявлена, перед двосторонньою оварієктомією зі зниження ризику.

У разі відсутності можливості перевірки сімейного анамнезу, мультидисциплінарною командою має бути укладена угода перш ніж буде виконана двостороння оварієктомія зі зниження ризику.

При обговоренні двосторонньої оварієктомії як стратегії зі зниження ризику, повною мірою мають бути взяті до уваги такі чинники, як рівень тривоги з боку самої жінки.

Медичні працівники повинні знати, що жінки, яким пропонується двостороння оварієктомія зі зниження ризику, можливо, не були інформовані про їхні ризики розвитку раку яєчників, а також раку грудей і повинні бути здатні це обговорити.

Наслідки ранньої менопаузи повинні бути обговорені з будь-якою жінкою, яка розглядається щодо двосторонньої оварієктомії зі зниження ризику.

Варіанти з ведення ранньої менопаузи мають обговорюватись з будь-якою жінкою, яка розглядається щодо двосторонньої оварієктомії зі зниження ризику, в тому числі, переваги, недоліки і ризик впливу ГЗТ.

Жінки, які розглядаються щодо двосторонньої оварієктомії зі зниження ризику, повинні мати доступ до груп підтримки та/або жінок, які перенесли процедуру

Жінки, які розглядаються щодо двосторонньої оварієктомії зі зниження ризику, мають бути проінформовані про можливі психологічні та сексуальні наслідки процедури, а також можливість обговорення цих питань.

Жінкам, які не належать до групи високого ризику, але щодо яких розглядається можливість двосторонньої оварієктомії зі зниження ризику, має пропонуватися відповідна інформація, а якщо серйозно розглядається цей варіант, то має бути запропоноване направлення до команди, яка займається жінками з високим ризиком.

У жінок, які піддаються двосторонній овариєктомії зі зниження ризику, мають бути видалені маткові труби

Тамоксифен

Тамоксифен не ліцензований у Великобританії для використання в якості хіміопрофілактики у жінок, у яких не встановлений діагноз раку молочної залози.

2.1.1.14 Фактори ризику

Проведено пошук доказів, які можуть показати, чи ризики у жінок з сімейним анамнезом відрізняються від ризиків у жінок загальної популяції. Якщо були доступні такі докази, то вони були використані для складання рекомендацій. Якщо конкретної інформації про ризики у жінок з сімейним анамнезом не було, була проведена екстраполяція результатів загальної популяції.

Загалом, фактори ризику для розвитку раку молочної залози у жінок з сімейним анамнезом такі ж, як для жінок загальної популяції. Однак вплив цих факторів ризику, як позитивних, так і негативних, ймовірно, буде більшим для жінок з сімейним анамнезом, оскільки вони мають вищий ризик розвитку раку молочної залози. Медичні працівники повинні повністю обговорити ці питання, для щоб жінка зрозуміла, що вона може і не може робити для зміни ризику раку молочної залози, і який вплив це матиме на її ризик щодо інших захворювань і станів.

Багато з факторів ризику не змінні (наприклад, вік початку менструації) або які важко змінити (наприклад, вік першої вагітності). Проте, для деяких жінок, зміна поведінки, яка стосується способу життя, вплине на їх загальний ризик раку молочної залози.

У деяких випадках, наприклад, для жінок, які належать до групи високого ризику, ризик, пов'язаний з сімейним анамнезом такий, що зміна способу життя буде мати незначний вплив.

2.1.1.14.1 Усі фактори ризику

Жінкам має бути надана стандартизована письмова інформація про ризик, в тому числі вік як фактор ризику (див. вставку 1).

Змінні фактори ризику повинні обговорюватися на індивідуальній основі з кожною жінкою у відповідному закладі охорони здоров'я.

2.1.1.14.2 ГЗТ

Жінки з сімейним анамнезом раку молочної залози, які розглядаються щодо прийому, або вже приймають ГЗТ повинні бути поінформовані про збільшення ризику раку молочної залози з типом і тривалістю ГЗТ.

Консультації для окремих жінок щодо застосування ГЗТ повинні варіюватися залежно від індивідуальних клінічних умов (наприклад, безсимптомні симптоми менопаузи, вік, тяжкість симптомів менопаузи або остеопороз).

Застосування ГЗТ жінками з сімейним ризиком має бути обмежено короткою тривалістю і якомога нижчою дозою. Якщо можливо, має бути призначена тільки естрогенна ГЗТ.

Жінка з ранньою (природною чи штучною) менопаузою має бути поінформована про ризики і переваги ГЗТ, але в цілому використання ГЗТ має бути обмежено для жінок до 50 років, якщо вони мають підвищений або високий ступінь ризику.

За наявності конкретних симптомів, таких як остеопороз або симптоми менопаузи, слід розглядати альтернативу ГЗТ.

Вивчення має стосуватися типу ГЗТ, якщо він розглядається для використання у зв'язку з ризиком зниження гінекологічної хірургії.

2.1.1.14.3 Гормональні контрацептиви

Консультації для жінок до 35 років з сімейним анамнезом раку молочної залози мають проводитись відповідно до загальних рекомендацій щодо здоров'я з використання пероральних контрацептивів.

Кількість жінок після 35 років з сімейним анамнезом раку молочної залози повинні бути поінформовані про підвищений ризик раку молочної залози, який пов'язаний із застосуванням пероральних контрацептивів, враховуючи, що абсолютний ризик збільшується з віком.

Щодо жінок до 40 років з мутаціями гена BRCA1, суперечливим впливом потенційно підвищеного ризику раку молочної залози і захистом від ризику розвитку раку яєчника впродовж життя має обговорюватись застосування пероральних контрацептивів.

Жінкам не варто призначати пероральні контрацептиви тільки для профілактики раку, хоча в деяких випадках зменшення ризику виникнення раку яєчників може переважати будь-яке збільшення ризику раку молочної залози.

Якщо до 40 років жінка має мутацію BRCA1 і розглядається щодо зниження ризику оварієктомії, пероральні контрацептиви не слід призначати тільки для зменшення ризику розвитку раку яєчників.

2.1.1.14.4 Грудне вигодовування

Якщо можливо, жінкам слід рекомендувати грудне вигодовування, оскільки це може знизити ризик раку молочної залози і відповідає загальним рекомендаціям щодо здоров'я.

2.1.1.14.5 Вживання алкоголю

Жінки з сімейним анамнезом мають бути поінформовані, що алкоголь може трохи збільшити ризик раку молочної залози. Однак, це слід розглядати у зв'язку з будь-якою потенційною вигодою від помірнього споживання алкоголю за інших умов (таких як хвороба серця) і побічних ефектів, пов'язаних з надмірним споживанням алкоголю.

2.1.1.14.6 Паління

Жінкам має бути рекомендована відмова від паління, відповідно до чинних рекомендацій щодо здоров'я.

2.1.1.14.7 Вага та фізична активність

Жінкам мають бути надані консультації щодо імовірного збільшення постменопаузального ризику раку молочної залози, який пов'язаний з надмірною вагою.

Жінки мають бути надані консультації щодо потенційної користі фізичних вправ на зменшення ризику раку молочної залози.

2.1.1.5.8 Менструальні/репродуктивні фактори

Медичні працівники мають бути здатні надати інформацію про вплив гормональних і репродуктивних факторів на ризик розвитку раку молочної залози.

ВІКОВА ГРУППА 50-70 РОКІВ

Всіх жінок у віці від 50 до 70 років один раз на три роки запрошують пройти скринінг на рак молочної залози в рамках програми Державної служби охорони здоров'я Шотландії (NHSBSP). Жінкам віком понад 70 років пропонується проходити скринінг один раз на три роки з власної ініціативи, і запрошення їм уже не надсилаються.

2.1.2 ПЕРСОНАЛ

Радіографісти

SIGN Рентгенологи, які виконують маммографію, повинні проходити курси післядипломного навчання з маммографії і повинні регулярно відвідувати курси для поновлення знань з техніки.

29

Коментарі робочої групи: В Україні маммографію виконують рентгенлаборанти, які мають середню медичну освіту. Вони зобов'язані пройти спеціальну підготовку для роботи на маммографі і регулярно підвищувати кваліфікацію з удосконалення техніки знімків

Рентгенологи

Рентгенологи з відповідною підготовкою¹¹ щодо захворювань молочної залози і відповідним навантаженням мають бути членами мультидисциплінарної команди.

Рентгенологи повинні проводити мінімум одне дослідження молочної залози за робочий тиждень і мати щонайменше 500 висновків маммографії на рік і, в ідеалі, мають бути залучені як до скринінгу, так і до обстеження симптоматичних хворих. Вони також повинні вміти виконувати ультразвукове дослідження молочної залози, а також інтервенційні процедури.

Рентгенологи зі скринінгу повинні розглядати приблизно 5000 маммограм на рік, брати участь в оцінці клінічних випадків, а їх робота повинна регулярно перевірятися¹¹.

Коментарі робочої групи: В Україні маммограми хворих з симптомами патології молочної залози та безсимптомних пацієнток аналізують та описують лікарі-рентгенологи, які мають вищу медичну освіту. Вони повинні пройти спеціальну підготовку з раку молочної залози, регулярно підвищувати кваліфікацію з питань рентгенодіагностики.

2.1.3 РАДІАЦІЙНИЙ РИЗИК ВІД МАММОГРАФІЇ

Вважається, що іонізуюче випромінювання підвищує ризик розвитку раку молочної залози після латентного періоду 10 років, що ризик є кумулятивним, і що ризик є найбільшим для підлітків і зменшується зі збільшенням віку на час впливу іонізуючого випромінювання¹². У осіб віком понад 50 років ризик розвитку раку приблизно 1:100,000 на одну проекцію обстеження¹³⁻¹⁷. Середня доза на обстеження (одна проекція на молочну залозу) становить приблизно 2 мГр, доза залежить від товщини грудей і використаних факторів впливу¹⁶.

Коментарі робочої групи: В Україні також існують нормативні вимоги до обладнання, його регулярних перевірок. Крім того, існують вимоги до якості зображення і нормативи доз випромінювання при маммографії, які затверджені Наказом МОЗ України №340 від 28.11.1997 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».

2.2 ДІАГНОСТИКА РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

2.2.1 СПОНУКАННЯ ДО НЕГАЙНОГО ЗВЕРНЕННЯ ДО СПЕЦІАЛІСТІВ КЛІНІКИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Існує досить мало опублікованих даних про ознаки і симптоми, які швидше за все пов'язані з діагнозом раку молочної залози^{18,19}. Шотландська Онкологічна Група підготувала настанову²⁰ з критеріїв для направлення до лікаря на основі настанови з проблем направлення хворих на рак молочної залози¹⁸ та роботи, виконаної за Програмою скринінгу молочної залози NHS та Кампанії з дослідження раку (див. Таблицю 1).

Деяких жінок з симптомами можуть лікувати спочатку їх лікарі загальної практики, як зазначено в таблиці 1.

Таблиця 1: Настанова з направлення пацієнтів Шотландської Онкологічної Групи

Проблема	Хто направляється	Хто лікується у закладах первинної медичної допомоги
ПУХЛИНА	<p>жінки з будь-якою новою окремою пухлиною</p> <p>жінки з будь-якою новою пухлиною при вже існуючій вузлуватості</p> <p>жінки з будь-якою новою асиметричною вузлуватістю, яка зберігається при огляді після менструації.</p> <p>жінки з нелактаційним абсцесом або маститом, який не зникає після одного курсу антибіотиків</p> <p>абсцес у пацієнтки віком > 40 років навіть після незмінного стану (за маммографією)</p> <p>жінки з будь-якою кістою, яка постійно наповнюється або з рецидивом кисти</p> <p>жінки з односторонньою пухлиною в пахвовому лімфатичному вузлі</p>	<p>молоді жінки до 35 років, з невеликими вузлуватими грудьми</p> <p>літні жінки з симетричною вузлуватістю, якщо немає локалізованої аномалії</p> <p>дівчата з мало розвинутими грудьми</p> <p>жінки з двосторонніми аномально розвинутими грудьми</p> <p>жінки з двосторонньою гінекомастією без аномалії в центральній зоні</p>
БІЛЬ	<p>жінки в постменопаузі з одностороннім стійким болем</p> <p>жінки з болем, пов'язаним з пухлиною</p> <p>жінки з болем, що не піддається лікуванню, заважає звичайному способу життя або сну при відсутності</p>	<p>жінки з помірним болем в грудях, не пальпується окрема пухлина</p> <p>women < 50 years with persistent</p>

	змін при вживанні простих заходів, таких як носіння зручного бюстгальтера і прийом звичайних лікарських засобів	
СИМПТОМИ СОСКА	жінки до 50 років з постійним виділенням з соска, яке: кров'янисте; (тест на кров за допомогою стрічки) чи з одного протока у жінки з двосторонніми виділеннями, які залишають плями на одязі (тобто слід розглядати на операцію) всі жінки віком понад 50 років з виділеннями жінки з втягуванням соска жінки з екземою соска, якщо немає цієї патології в іншому місці або не відповідає на місцеве застосування стероїдів	Жінки віком до 50 років з виділеннями із сосків більш ніж з 1 протоку, періодично - не закривавлені (тест на кров у сечі за допомогою стрічки) жінки з тривалим втягуванням соска
ЗМІНИ ШКІРИ	жінки з фіксацією шкіри жінки з виразками жінки з абсцесом або запаленням грудей, якщо не припинилися після одного курсу антибіотиків жінки віком понад 40 з абсцесом або запаленням навіть після того, як виключили підозрювану причину (маммографія)	жінки з очевидними простими ураженнями шкіри, наприклад, сальні кисти повинні лікуватися так, як і локалізовані в іншому місці, не пов'язаному з грудьми

2.2.2 ВПЛИВ ЗАТРИМОК З МОМЕНТУ ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ

Доказів стосовно того, що затримки менш ніж на 3 місяці впливають на виживаність, не було встановлено. Існують дані про несприятливі наслідки затримок у направленні на консультацію від 3 до 6 місяців. Такі докази включають затримки починаючи від появи перших симптомів до лікування, а також затримки у обстеженні фахівцями до лікування²¹.

2⁺⁺

2.3 ДОСЛІДЖЕННЯ СИМПТОМАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

SIGN Методи оцінки патології молочних залоз включають клінічний огляд, візуалізацію та
29 взяття зразків ураження голкою для цитологічної/гістологічної оцінки (пункція тонкою голкою для цитології або біопсія центрального ураження. Ці три

дослідження разом складають потрібну оцінку.

Існує доказ того, що потрібна оцінка дає більш точні діагнози, ніж менша кількість тестів²².

2⁺⁺

SIGN 29	B	Усі пацієнтки повинні пройти повне клінічне обстеження.
	B	Пацієнтки з локалізованими аномаліями повинні пройти обстеження методами візуалізації з наступною пункцією тонкою голкою для цитологічного дослідження або біопсією центрального ураження для гістологічного дослідження.
	B	Ураження вважається злоякісним після підтвердження клінічного обстеження, знімків або лише цитології, де це можливо, гістопатологічного підтвердження злоякісного процесу до проведення будь-яких остаточних хірургічних процедур (наприклад, мастектомії або видалення лімфатичних вузлів пахви).

Існує доказ того, що "клініки одного візиту" для симптоматичних захворювань молочної залози забезпечують точне і ефективно встановлення правильного діагнозу у жінок з симптомами захворювання молочних залоз, яких направили на консультацію. Мультидисциплінарна клініка одного візиту, як правило, залучає маммологів, радіологів і цитологів²³.

3

D Пацієнтки повинні обстежуватися в мультидисциплінарній клініці за участю маммолога, радіолога і цитолога

SIGN
29 Пацієнтки, які звернулися для діагностики, повинні бути оглянуті лікарем фахівцем з захворювань молочних залоз (консультант хірург, лікар-маммолог) або старшим стажером в області хірургії молочних залоз. Стажери повинні висловлювати самостійні думки в діагностичних клініках, якщо вважаються компетентними робити це в присутності консультанта.

Медичні сестри з надання допомоги пацієнтам з захворюваннями молочних залоз, які мають відповідну підготовку, є членами клінічної команди. Хороші зв'язки між лікарнею та командами первинної медичної допомоги мають важливе значення. Лікар загальної практики повинен бути поінформований про план подальшого ведення хворої після першого візиту, а при виписці йому направляють дані на основі документу про виписку з клініки, виданого SIGN.²⁴

4

- SIGN 29 C** Між командою первинної допомоги і персоналом відділення молочної залози повинен підтримуватися зв'язок.
- C** Лікар загальної практики повинен знати про інформацію, яка надана пацієнці і її родичам.

Існує ряд доказів, що жінки, яким встановили діагноз раку молочної залози в клініці одного візиту, мають більший ризик психологічних несприятливих наслідків, ніж жінки, які відвідували клініку більше одного разу. Одне дослідження продемонструвало цей ефект лише у жінок з підтвердженим діагнозом злоякісного захворювання через вісім тижнів після встановлення діагнозу²⁵, а друге дослідження показало аналогічний вплив затримки, але не представило дані стосовно діагнозу злоякісних і доброякісних захворювань²⁶.

1+

- A** Психологічна підтримка повинна бути доступною в клініках для жінок з діагнозом раку молочної залози.

Обговорення на мультидисциплінарних клініко-патологічних засіданнях випадків хворих, які знаходяться на лікуванні у маммологів та їхніх колег, вважається хорошою практикою.

- Випадки хворих, у яких потрібна оцінка не виключає рак, повинні обговорюватися на міждисциплінарному засіданні за участю фахівців з хірургії, догляду за хворими, патології, онкології і візуалізації.

- SIGN 29** Клініки, в яких реєструється зазвичай принаймні 100 нових випадків захворювання на рак щорічно, повинні постійно підтримувати свої професійні знання. У районах, де щільність населення низька і, отже, кількість нових хворих на рак низька, необхідно встановити офіційні зв'язки для співпраці з сусідніми великими відділеннями/центрами щодо надання пацієнтам доступу до всіх необхідних об'єктів, а також допомогти підтримуваним професійні знання фахівців менших закладів.

- SIGN 29 C** Центри і відділення повинні розробити комплексну мережу з лікування раку з використанням загальних клінічних настанов, протоколів лікування і стратегій надання допомоги.

2.3.1 ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ПРИ СИМПТОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Було показано, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) є важливим методом обстеження пацієнток з грудними імплантатами з симптомами, у яких ультразвукове обстеження не

встановило діагноз. Пацієнтки з підозрою на рецидив захворювання, у яких збережена грудь, можуть пройти МРТ обстеження, якщо маммографія, УЗД та цитологія виявилися неефективними^{27,29}. МРТ також може бути корисною у жінок з метастазами в пахвових вузлах, де первинний рак не був виявлений.³⁰⁻³³

Таблиця 2: Коротка характеристика обстежень

Обстеження	
Маммографія	Повинна виконуватися в рамках потрібної оцінки — не може бути використана тільки для виключення раку молочної залози. Маммографія не рекомендується у віці до 35, якщо нема значної клінічної підозри на рак ³⁴⁻³⁹ .
Ультразвукове дослідження	Може надати додаткову інформацію до маммографії. Може бути корисним для вузлової хвороби молочної залози у жінок у віці до 35 років ⁴⁰ .
Магнітно-резонансна томографія	Корисна у симптоматичних хворих з імплантатами, якщо ультразвукове дослідження не дозволило дійти діагностичного висновку. Може бути корисною у жінок з метастазами у пахвових вузлах, якщо первинний рак не було виявлено ²⁷⁻²⁹ .

- SIGN 29**
- В** У хворих з симптоматичним захворюванням маммографія в двох проекціях повинна виконуватися у якості потрібної оцінки (клінічна оцінка, візуалізація і дослідження зразків тканини) у спеціальній клініці з молочної залози
 - В** Маммографія не рекомендується у жінок віком до 35 років, крім випадків, коли є значна підозра раку.
 - С** Магнітно-резонансна томографія повинна розглядатися в конкретних клінічних ситуаціях, коли інші методи візуалізації не є надійними або були безрезультатними, а також там, де є ознаки того, що МРТ може бути корисною.

2.3.2 ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

SIGN 29 При початкових операбельних стадіях раку молочних залоз (T₁₋₂, N₀₋₁; див. додаток 2) наразі немає доказів на підтримку рутинного скринінгу на метастази у безсимптомних жінок. Пацієнтки з симптомами метастазів певної локалізації потребують відповідного обстеження. Частота безсимптомних метастазів підвищується зі збільшенням стадії T і N локально-регіонарного раку молочної залози. У хворих з більш поширеним захворюванням, але операбельним (T₃ N₁₋₂), може потребуватися визначення стадії, щоб виключити віддалені метастази, і це

буде впливати на вибір методів лікування.

Коментарі робочої групи: В Україні склалася практика визначення стадії раку молочної залози до початку спеціального лікування: незалежно від наявності скарг досліджуються зони типового метастазування. Стадія раку встановлюється тільки 1 раз на початку спеціального лікування відповідно до загальнозживаної міжнародної класифікації TNM. У всіх інших випадках говорять про поширеність процесу, регіонарне чи віддалене метастазування, не змінюючи стадію. Стандартне обстеження хворих регламентується Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія".

2.3.3 ПАТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОПСІЇ

Вивчення рентгенограм у патологічному відділенні сприятиме проведенню дослідження потрібної порції зразка біопсії і дозволить підтвердити видалення визначеної на маммографії пухлини.

3 Хірургія

3.1 КОНСЕРВАТИВНА ХІРУРГІЯ У ПОРІВНЯННІ З МАСТЕКТОМІЄЮ

Існують дві добре встановлені хірургічні процедури для місцевого лікування інвазивного раку молочної залози:

- консервативна (малоінвазивна) операція, яка передбачає видалення пухлини з навколишньою нормальною тканиною молочної залози зі збереженням грудей
- мастектомія.

Всі випадки інвазивного раку молочної залози повинні включати пахову лімфаденектомію (розділ 3.3).

Одна надійна, заснована на доказах настанова, рекомендує:⁴²

- Жінкам з первинним операбельним інвазивним раком молочної залози, які є кандидатами на консервативну операцію, слід запропонувати вибір між консервативною операцією і радикальною мастектомією;
- Кожна пацієнтка має індивідуальний вибір. Пацієнтки повинні бути повністю поінформовані про альтернативні методи лікування, включаючи ризики та переваги кожного з них, про те, що опромінення раку молочної залози є частиною процедури щодо збереження грудей, а також повинні бути поінформовані про потенційну необхідність подальшого хірургічного лікування, якщо край операційного поля позитивний на наявність злоякісних клітин.

В оновленому дослідженні, проведеному в Мілані, порівнювали ефективність радикальної мастектомії з ефективністю операції зі збереженням груді з променевою терапією у 701 жінки (349 мастектомій, 352 збереження груді) впродовж 20 років.⁴³ Результати показали збільшення кількості локальних рецидивів у групі зі збереженням груді (кумулятивна захворюваність 8,8% проти 2,3% після 20 років). Ніякої різниці в довготривалій виживаності

між двома групами не відзначено. При середньому терміні спостереження до 20 років смерть від всіх причин була 41,7% у групі з операцією зі збереженням груді і 41,2% у групі з мастектомією. Смерть від раку молочної залози складала 26,1% і 24,3% відповідно. З дослідження зроблено висновок, що органозберігаюча операція є методом вибору у жінок з відносно невеликими раковими пухлинами молочної залози.

В дослідженні, проведеному National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Group⁴⁴, порівнювали ефективність мастектомії з консервативною операцією з або без променевої терапії. Дослідження, що включало 1851 жінок, показало збільшення місцевих рецидивів, якщо променева терапія не була проведена після консервативної операції. Ніяких суттєвих відмінностей показників виживаності, віддаленої безрецидивної виживаності і загальної виживаності у цих трьох групах не відзначено. Променева терапія пов'язувалася з невеликим зниженням смертності від раку молочної залози. Це компенсувалося за рахунок збільшення смертності від інших причин. Таке збільшення може бути результатом використання більш застарілих методів променевої терапії. З дослідження зроблено висновок, що видалення пухлини молочної залози і опромінення є відповідною терапією раку молочної залози у жінок при умові, що краї видаленого зразку вільні від пухлини і може бути отриманий прийнятний косметичний результат.

1⁺⁺

Дослідження Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC)⁴⁵ порівнювало модифіковану радикальну мастектомію з консервативною операцією, а також порівнювало якість життя у двох групах з 278 пацієнток, які заповнювали опитувальник щодо якості життя через два роки. Група зі збереженим органом показала істотний вигравш щодо зовнішнього вигляду тіла і задоволеності. Ніякої різниці щодо побоювань з приводу розвитку рецидивів не відмічено.

1⁺⁺

Кілька рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) порівнювали застосування/відсутність променевої терапії після консервативної операції. Міланська група зробила висновок, що променева терапія необхідна всім жінкам до 55-річного віку, у жінок у віці 55-65 з негативними вузлами і у жінок старше 65 років її можна уникнути⁴⁶. Дані стосуються квадрантектомії, при якій ризик місцевого рецидиву нижчий там, де видалені більші поля нормальної тканин. Більшість хірургів Великобританії виконують набагато більше малоінвазивних операцій з вузьким відступом від пухлини. Ще одне дослідження повідомило, що променева терапія необхідна у всіх випадках, навіть при наявності сприятливих прогностичних ознак⁴⁷. Оновлене дослідження NSABP B-06 показало, що жодна клінічна або морфологічна ознака не дозволяє відмовитись від променевої терапії після малоінвазивної операції⁴⁶.

1⁺⁺

Операція зі збереженням груді потребує повного видалення пухлини з чистими краями і прийнятним косметичним виглядом після видалення і променевої терапії.

A Усім жінкам з ранньою стадією інвазивного раку молочної залози, які є кандидатами на консервативну операцію, має бути запропоновано вибір між операцією зі збереженням груді (видалення пухлини в межах здорових тканин) і радикальною мастектомією.

A Вибір операції повинен бути адаптований до конкретної пацієнтки, яка повинна бути повністю поінформована про альтернативні методи лікування, яка повинна знати, що після такої операції необхідно проведення опромінення і, що може знадобитися ще одна операція, якщо краї будуть позитивні щодо наявності новоутворення.

C Органозберігаюча операція протипоказана, якщо:

- співвідношення розміру пухлини з розміром грудей не дасть прийнятного косметичного вигляду
- є мультифокальне захворювання або велика злаякісна мікрокальцифікація на маммограмі
- є протипоказання щодо місцевої променевої терапії (наприклад, попередня променева терапія на цьому місці, захворювання сполучної тканини, важкі серцеві та легеневі захворювання, вагітність).

C Центральне положення пухлини не є протипоказанням до збереження груді, хоча воно може потребувати видалення соска і ареоли, що може погіршити косметичний вигляд.

3.2 РЕКОНСТРУКЦІЯ ГРУДІ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ

SIGN 29 Реконструкція молочної залози ніяк не впливає на ймовірність виникнення локального рецидиву і на можливість виявлення симптомів рецидиву⁴⁹, але при цьому вона дає позитивний психологічний ефект.⁵⁰

Реконструкція молочної залози може проводитися як безпосередньо під час мастектомії, так і через якийсь період часу. Було встановлено, що в першому випадку досягається кращий косметичний ефект⁵¹. Психологічний ефект від пластичної реконструкції молочної залози, а також відносні переваги невідкладної і подальшої реконструкції ще як слід не вивчені.

Вибір операції у кожної конкретної пацієнтки залежить від ряду чинників. Це — розмір молочної залози, достатня кількість шкіри, планування променевої

терапії або її проведення до операції. Операція на другій груді може знадобитися, щоб домогтися симетричності. Існує опис прийомів пластики комплексу сосок-ареола^{49,52,53}. Альтернативно можуть використовуватися протези соска, виконані за формою відповідною соску пацієнтки⁵³.

У Великобританії в даний час силіконові імплантати дозволені для використання при реконструкції молочної залози. Незважаючи на деякий негатив з боку громадськості, не існує доказів того, що силіконові імплантати викликають системні порушення⁵⁴.

Хірург, який виконує реконструкцію, повинен бути повністю підготовлений і володіти всіма відповідними прийомами. У більшості медичних закладів цю операцію робить пластичний хірург. Пацієнткам, які готуються до мастектомії, необхідно повідомити про можливість реконструкції і, якщо потрібно, надати можливість перед операцією обговорити різні варіанти з пластичним хірургом.

SIGN 29 **C** **Можливість реконструкції молочної залози повинна обговорюватися з хворими перед мастектомією.**

3.3 ХІРУРГІЧНЕ ВТРУЧАННЯ НА ПАХВОВІЙ ОБЛАСТІ

Поширення метастазів у пахвових лімфатичних вузлах є найбільш важливим прогностичним індикатором і використовується в якості однієї з основних детермінант відповідної системної ад'ювантної терапії⁵⁵⁻⁵⁶. Операція на пахві необхідна для адекватного визначення стадії та лікування інвазивного раку молочної залози. Хірургічне видалення пахвових лімфатичних вузлів служить також для лікування метастазів.

Деякі ускладнення, пов'язані з хірургічним лікуванням, добре задокументовані випробуваннями і настановами. Одне шотландське дослідження показало відсутність різниці в кількості пахвових рецидивів між видаленням лімфатичних вузлів 3 рівня і видалення чотирьох пахвових нижніх вузлів з селективним пахвовим опроміненням у пацієнток з позитивними вузлами. Було деяке зростання рецидивів, пов'язане з видаленням лімфатичних вузлів⁵⁷.

A **Операція з видалення пахвових лімфатичних вузлів повинна виконуватися в усіх групах хворих з інвазивним раком молочної залози.**

Консенсусу стосовно найкращого способу лікування метастазів у лімфатичні вузли пахвової впадини у хворих інвазивним раком молочної залози не досягнуто. Таблиця 3 описує процедури, які застосовуються в повсякденній практиці.

Таблиця 3: Хірургічне лікування пахвових лімфовузлів

Зразки з пахового лімфатичного вузла Хірургічне видалення пахових лімфатичних вузлів	Беруть зразки мінімум з 4 окремих лімфатичних вузлів з пахової жирової тканини Підходить лише для визначення стадії Розтин вмісту пахових лімфатичних вузлів блоком <ul style="list-style-type: none"> ▪ рівень 1 — до латеральної межі малого грудного м'яза ▪ рівень 2 — до середньої межі малого грудного м'яза ▪ рівень 3 — до верхівки пахови
Біопсія сторожових лімфатичних вузлів	Вибіркове видалення перших дренажних лімфатичних вузлів

РКВ, яке порівнювало результати у 232 пацієток, що перенесли видалення пахових лімфатичних вузлів, з результатами у 234 пацієток, у яких отримували пахові зразки + променеву терапію при позитивних вузлах з середнім терміном контролю 4,1 років показало, що не було ніяких істотних відмінностей щодо місцевих і віддалених рецидивів (14 проти 15 пацієток та 8 проти 7 пацієток). Про різницю у 5-річній виживаності (82,1% проти 88,6%, $p = 0,20$) або безрецидивну виживаність (79,1% проти 76%, $p = 0,68$) не повідомлялося. Видалення пахових лімфатичних вузлів асоціювалося зі значним лімфонабряком верхніх кінцівок при порівнянні лише зі взяттям зразків пахових вузлів. Взяття проб з лімфатичних вузлів при променевій терапії асоціювалося зі значним зниженням рухливості плеча на третьому році⁵⁷. Хірургічне видалення лімфатичних вузлів може знизити ризик пахових рецидивів⁵⁸.

1++

Лімфонабряк (SIGN 29)

Лімфонабряк руки може з'явитися у жінок з раком молочної залози в результаті ураження лімфатичних колекторів, викликаного хірургічною операцією та/або опроміненням, а також в результаті обструкції, викликаного локальною пухлиною. Встановлено, що лімфонабряк виникає з частотою від 5% до 38%, залежно від поєднання методів лікування (Див. Розділ 9). Хоча в даний час лікування лімфонабряку відсутнє, розміри руки можна зменшити. Найбільш ефективні методи допомоги та догляду включають різні методи фізіотерапії (догляд за шкірою, зовнішня підтримка, вправи, масаж) і навчання. На сечогінні та пневматичні компресорні насоси покладатися не можна. Лімфонабряк потрібно починати лікувати при появі перших ознак, тоді лікування дає найкращий ефект.

3

Коментарі робочої групи: робоча група вважає за доцільне залишити підрозділ з лімфонабряку при лікуванні раку молочної залози з SIGN 29

В Всі пацієнтки, яким роблять хірургічну операцію та / або проводять променеву терапію пахови, повинні бути проінформовані про лімфонабряк ще до початку

лікування.

В Лікарі повинні пам'ятати про небезпеку розвитку лімфонабряку у їхніх пацієнтів.

В Пацієнткам, у яких почав розвиватися лімфонабряк, має бути терміново запропоновано обстеження і лікування, проведене мультидисциплінарною командою.

Коментарі робочої групи: В даний час складається тактика профілактики лімфонабряку із застосуванням лікувальної фізкультури в найкоротші терміни після операції.

РУХЛИВІСТЬ РУКИ (SIGN 29)

В одному з досліджень продемонстровано, що жінки з раком молочної залози відчувають багато фізичних труднощів, викликаних безпосередньо хірургічним втручанням і променевою терапією. Жінкам, які перенесли операцію на молочній залозі і / або пахві, необхідно виконувати вправи для плечей, щоб відновити повну рухливість руки і плеча. Медичні сестри повинні забезпечити пацієнток необхідною літературою і спостерігати за процесом відновлення після виписки (Рівень доказів III)

В Жінок потрібно попередити про можливе зменшення рухливості руки після операції або променевої терапії. Їм необхідні консультації і догляд з підбором відповідних вправ.

Коментарі робочої групи: робоча група вважає за доцільне залишити підрозділ з рухливості руки при лікуванні раку молочної залози з настанови 29. В даний час складається тактика профілактики контрактури плечового суглоба з застосуванням лікувальної фізкультури в найближчі терміни після втручання

Жодних РКВ не знайдено в літературі, які б порівнювали біопсію сторожових лімфатичних вузлів зі звичайним видаленням пахвових лімфатичних вузлів. Перша процедура була пов'язана з технічними труднощами і графіком надбання навичок. Вона давала хибно негативні результати в 5-7% випадків у досвідчених фахівців.⁴² В даний час не представляється можливим рекомендувати біопсію сторожового лімфатичних вузлів, крім випадків, коли вона виконується в рамках РКВ або після поглибленої навчальної програми. Будь-які подібні випробування повинні враховувати клінічне значення мікрометастазів.

Біопсія сторожових вузлів рекомендується тільки в якості частини РКВ або після поглибленої навчальної програми.

3.3.1 РЕЗЮМЕ ІСНУЮЧИХ НАСТАНОВ З ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Кілька настанов і РКВ розглянули відносні переваги різних хірургічних втручань на пахві. Настанова Cancer Care Ontario рекомендує дисекцію пахвових вузлів (рівень доказів 1 і 2 з морфологічним обстеженням) в якості стандартної медичної допомоги жінкам з раком молочної залози I і II стадії.⁴² В настанові відзначається, що немає достатніх доказів на підтримку лише біопсії сторожового вузла, але заохочує пацієнок до участі у відповідних клінічних випробуваннях, оскільки процедура представляється перспективною. Настанова робить свої висновки на результатах шести РКВ, узагальнених в одному мета-аналізі.

4

Настанова з клінічної практики Національної Ради охорони здоров'я та медичних досліджень рекомендує, щоб питання про лікування лімфатичних вузлів пахви вирішувалося після обговорення міждисциплінарною командою за участю пацієнтів, проте, як мінімум повинен пропонуватися 1-2рівень видалення лімфатичних вузлів в якості стандартної процедури.⁵⁹

4

Далі настанова також пропонує:⁵⁹

- Видалення або опромінення пахвових лімфатичних вузлів знизить кількість пахвових рецидивів. На практиці дисекція пахвових лімфатичних вузлів пропонується більшості жінок в якості першого вибору, оскільки надає інформацію щодо стадії і сприяє прийняттю рішення про системну або місцево-регіональну ад'ювантну терапію. У деяких пацієнок опромінення пахви буде найкращим методом лікування.
- У деяких пацієнок променева терапія, а не дисекція буде найкращим методом пахового контролю. Такими пацієнтками є жінки, у яких мало ймовірно, що результат дисекції пахвових вузлів вплине на рішення щодо системної терапії. Інші жінки можуть не захотіти додаткову операцію, і будь-яке рішення повинно включати консультації з відповідними членами міждисциплінарних команд.
- Деякі жінки з високим ризиком пахвових рецидивів потребують як дисекції, так і опромінення. Зокрема, до них будуть належати ті жінки, у яких у пахві ще є залишок новоутворення після дисекції.
- Повинна бути національна координація випробувань, які стосуються біопсії сторожових лімфатичних вузлів.

4

3.4 ЛІКУВАННЯ ПРОТОВОЇ КАРЦИНОМИ IN SITU

SIGN 29 Протокова карцинома in situ (DCIS) охоплює різні групи пухлин і класифікується за гістологічним типом, категорією і наявністю некрозу⁶⁰.

3.4.1 ВИБІР МІЖ МАСТЕКТОМІЄЮ І ОПЕРАЦІЄЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯМ ГРУДІ

Пацієнок з протоковою карциномою in situ молочної залози (DCIS) можуть лікувати хірургічно: виконувати мастектомію або операцію з видалення пухлини зі збереженням груді. Не було знайдено жодного рандомізованого дослідження, яке б порівнювало

результати цих типів операцій. Пацієнтки з DCIS в дослідженні NSABP B-06 консервативної операції молочної залози у хворих з ранніми стадіями інвазивного раку молочної залози були розподілені на три групи лікування: радикальна мастектомія, видалення лише пухлини молочної залози, видалення лише пухлини з післяопераційною променевою терапією. Аналіз підгруп лікування у випробуванні показав ступінь іпсилатеральних рецидивів раку молочної залози 43% (9/21) в групі лише з видаленням пухлини і 7% (2 / 27) в групі з видаленням пухлини і опроміненням ($p = 0,01$); локальних рецидивів у групі мастектомії (0/28) не було⁶¹.

2+

Один мета-аналіз когортних досліджень пацієнток з DCIS, яким проводилася мастектомія або органозберігаюча операція, включав також і вище зазначене випробування NSABP B-06.⁶² Локальні рецидиви на 5 році частіше були виявлені у пацієнток, яким проводили органозберігаючу операцію з або без опромінення, (21,5%, 95% довірчий інтервал (ДІ) від 14,0% до 30,7%) у порівнянні з тими, кому виконували мастектомію (4,6%, 95%-ДІ від 2,3% до 7,6%). У дослідженнях, які представили результати хворих з органозберігаючими операціями + опромінення, ризик локальних рецидивів не збільшився в порівнянні з мастектомією (10,6%, 95%-ДІ від 5,6% до 16,9% при органозберігаючій операції + опромінення у порівнянні з 7,3%; 95%-ДІ, від 2,7% до 14,1% при мастектомії). Показники летальності на 5 році були однакові у пацієнток з органозберігаючими операціями або мастектомією (4,2%, 95%-ДІ від 1,4% до 8,5% і 3,9%, 95%-ДІ від 1,7% до 6,8%, відповідно). Інтерпретація цих даних обмежена в значній мірі перехресними порівняльними дослідженнями, відсутністю рандомізації, відсутністю порівняльних груп в деяких дослідженнях і потенційним ефектом когорти.

2++

В Жінкам з протоковою карциномою *in situ*, які є кандидатами на хірургічне лікування, слід запропонувати вибір операції — видалення лише пухлини або мастектомію.

Коментарі робочої групи: В Україні не застосовується широко локальне видалення злоякісних пухлин молочної залози.

3.4.2 ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ ОПЕРАЦІЇ

Виявлено три великих РКВ, які визначили користь, отриману від іпсилатерального опромінення молочної залози після консервативної операції у зниженні ризику інвазивного і неінвазивного рецидиву в молочній залозі. В цьому дослідженні повідомлялося про підвищений ризик розвитку раку контралатеральної молочної залози у тих, хто отримував променевою терапією. Якщо це було пов'язано з променевою терапією, то можна очікувати новий переважно медіально локалізований первинний рак, але це не так.

У дослідженні NSABP B-17 818 жінок з DCIS, яким видалили пухлини з чистими краями,

були рандомізовані в одну з двох груп: опромінення молочної залози (5000 сГр за 25 фракцій протягом 5 тижнів) або лише спостереження⁶³. За 12 річний період спостереження встановлено значне зменшення кількості іпсилатеральних рецидивів при опроміненні (16,4% проти 7%, $p < 0,001$). Було значне скорочення показників неінвазивних місцевих рецидивів протягом 5 років з 14,1% до 7,8% ($p = 0,001$). Суттєвого зниження загальної виживаності не спостерігалось (87% в групі з операцією + променевою терапією в порівнянні з 86% в групі лише з операцією, $P = 0,80$). Контралатеральний рак молочних залоз мав місце лише у 4,5% пацієток в групі лише з видаленням пухлини і у 7,3% пацієток в групі з видаленням пухлини + радіотерапією на 12 році спостереження (не значущий).

1⁺⁺

У дослідженні EORTC 10853 вивчали роль променевої терапії у пацієток з DCIS⁶⁴. Жінкам з DCIS розміром до 5 см проводили локальне видалення і рандомізували в групу без подальшого лікування ($n=503$) або в групу променевої терапії ($n=507$) на основі принципу "від наміру — до лікування". Чотирирічна безрецидивна виживаність в групі без подальшого лікування склала 84% у порівнянні з 91% пацієток у групі з променевою терапією (log rank $p=0,005$; співвідношення ризиків = 0,62). Група з променевою терапією відносно групи без подальшого лікування мала зниження ризику рецидиву інвазивного раку з 8% до 4% (співвідношення ризиків = 0,60, ДІ від 0,37 до 0,97) і ризик рецидиву неінвазивного раку з 8% до 5% (співвідношення ризику 0,65, ДІ 0,41 до 1,03). Ніяких істотних відмінностей у частоті віддалених метастазах, смерті або виживаності без подій не було.

1⁺⁺

У випробуванні DCIS в Великобританії порівнювали ефективність лише широкого видалення пухлини з видаленням пухлини + променевою терапією або видаленням пухлини + тамоксифен протягом 5 років або обидва методи в зменшенні рецидивів іпсилатеральних DCIS або інвазивного раку молочної залози⁶⁵. У випробуванні підтверджено дані, що променева терапія зменшує рецидиви DCIS і інвазивні захворювання⁶³⁻⁶⁴.

1⁺

Одна настанова стосується токсичності опромінення при інвазивному захворюванні, але з огляду на аналогічні технічні питання розумно передбачити гостру і хронічну токсичність при неінвазивних захворюваннях порівняно з променевою терапією інвазивного захворювання⁶⁶. Хоча ризик розвитку пухлини в протилежній молочній залозі вищий у пацієток, які отримують променеву терапію, слід зважити можливу більшу користь з нижчим ризиком рецидиву в іпсилатеральній молочній залозі у тих пацієнтів, які отримують променеву терапію. Променева терапія раку молочної залози мало додає до вже високого ризику розвитку другого раку в протилежній молочній залозі.

4

A Жінкам, яким проведена органозберігаюча операція, має бути запропоновано післяопераційне опромінення молочної залози.

Не виявлено ніяких випробувань, які б визначили, що пацієнтки з низьким ризиком локального рецидиву, рандомізовані в групу спостереження, в порівнянні з пацієнтками, рандомізованими в групу ад'ювантної променевої терапії можуть лікуватися без ад'ювантної променевої терапії. Один ретроспективний аналіз представив результати 439 жінок з DCIS, 213 з яких отримували променевоу терапію після консервативної операції і 256, які не отримували подальшого лікування. Для пацієнток з операційним відступом від пухлини понад 10 мм не було ніякої користі від променевої терапії з точки зору рецидивів на 8-му році (відносний ризик; 1,14; ДІ від 0,10 до 12,64, $p=0,92$). Для пацієнток з операційними краями від 1 до <10 мм не повідомляли про користь від променевої терапії (ВР 1.49; ДІ від 0.76 to 2.90, $p=0.24$); проте, променева терапія мала значну користь у пацієнток з краями <1 мм (ВР 2.54; ДІ, 1.25 до 5.18, $p = 0.01$).⁶⁷

2+

Пацієнтки з невеликими (<2,5 см), добре диференційованими пухлинами з гістологічно підтвердженими чистими краями (>10 мм), можуть мати досить низький ризик рецидиву і відмовитися від променевої терапії. Необхідні подальші випробування в цій області, щоб визначити користь.

3.4.3 РОЛЬ ТАМОКСИФЕНУ ПРИ ПРОТОВОКІЙ КАРЦИНОМІ in situ

В одному РКВ повідомлялося, що застосування тамоксифену у жінок з протоковою карциномою in situ асоціювалося з більш низьким рівнем рецидивів, особливо у віці до 50 років або з захворюванням з позитивними рецепторами⁶⁸. Виходячи з цього, рекомендовано, що жінки повинні бути поінформовані про можливість терапії тамоксифеном протягом 5 років, а також про шкоду і користь, пов'язані з використанням тамоксифену, але абсолютна користь невелика⁶⁹. Тамоксифен не дозволено використовувати для лікування протокової карциноми in situ, тільки в рамках клінічних випробувань.

1+
4

Випробування, яке вивчало протокову карциному in situ в Великобританії, не показало переваги в запобіганні рецидивів протокової карциноми in situ або розвитку інвазивного раку. Використання тамоксифену слід розглядати тільки в контексті клінічного випробування, навіть у хворих з позитивними рецепторами естрогена⁶⁵.

1+

Користь і шкода гормональної терапії повинні обговорюватися з хворими на протокову карциному in situ, і рішення про лікування повинно прийматися у відповідності до індивідуальних обставин.

Коментарі робочої групи: хірургічні втручання та гормональна терапія, які застосовуються при раку молочної залози, регламентуються Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія".

4 Променева терапія

4.1 ВСТУП

Ад'ювантна променева терапія продовжує відігравати важливу роль у лікуванні раку молочної залози. Після мастектомії променеву терапію стали отримувати більше пацієнток, ніж це було 10 років тому⁷⁰. Планування променевої терапії є важливим питанням і розглядається у цьому розділі.

4.2 АД'ЮВАНТНА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

Призначення променевої терапії після операції та ад'ювантної системної терапії знижує ризик рецидивів раку молочної залози на 30%, в основному в результаті збільшення локально-регіонарного контролю⁷¹. У результаті проведення мета-аналізу зроблено висновок, що ризик локально-регіонарного рецидиву знижується на 2/3 після ад'ювантної променевої терапії⁷². Відзначено, що ефект у значній мірі залежить від типу пацієнтки або типу променевої терапії (8,8% проти 27,2% місцевих рецидивів на 10 рік). У результаті покращення локального контролю смертність від раку молочної залози знизилася ($p=0,0001$), але від інших захворювань, особливо судинних, смертність збільшилася ($p=0,0003$), а загальна 20-річна виживаність склала 37,1% серед пацієнток, які отримували променеву терапію в порівнянні з 35,9% пацієнток в контрольній групі ($p = 0,06$).

1++

4.2.1 ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ (ПТПМ)

Вплив променевої терапії після мастектомії на смертність різний. Систематичний огляд (включено 34 РКВ) порівнював мастектомію з мастектомією + променевою терапією грудної стінки і виявив, що променева терапія не знижує смертність від усіх причин або смертність від раку молочної залози після лише мастектомії або мастектомії + видалення пахвових лімфатичних вузлів. Променева терапія скорочує смертність від будь-яких причин і смертність після мастектомії + взяття пахвових зразків⁷³. В огляді зазначено, що променева терапія може асоціюватися з рідкісними пізніми побічними реакціями, такими, як пневмонія, перикардит, набряки рук, порушення плечового сплетіння і переломи ребер, пов'язані з некрозом після опромінення, в основному внаслідок застарілих методів променевої терапії.

1++

У даній роботі обстежено близько 20000 жінок, включених в РКВ ад'ювантної променевої терапії до 1990 року. Методи променевої терапії та дози, використані в дослідженнях, більш застарілі, ніж сьогоденні. Крім того, популяція хворих відрізняється від популяцій, представлених в даний час, кількістю хворих з пухлинами, виявленими при скринінгу і хворих, які отримували тамоксифен протягом 5 років. Наприклад, більша частина

випробувань, включених в цей огляд, були випробуваннями щодо опромінення грудної клітки, пахви, надключичної ямки і внутрішнього ланцюжка вузлів молочних залоз, меншість (7%) пацієнтів отримували променеву терапію лише на молочні залози. Це може пояснювати помірне, але значуще збільшення смертей, не пов'язаних з раком, наприклад, смертей від судинних захворювань. Надмірне збільшення смертей від судинних захворювань також очевидне через два роки після променевої терапії, але особливо важливо, якщо пройшло більше 10 років після ад'ювантної променевої терапії. Сучасні і, можливо, консервативні оцінки засновуються на тому, що, якщо уникати тривалих побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, то ад'ювантна променева терапія може на 1% поліпшити показники смертності серед жінок з низьким ризиком (наприклад, з раком невеликого розміру, виявленого при скринінгу або без ураження вузлів після мастектомії з видаленням пахвових лімфовузлів) і на 2-4% у жінок з високим ризиком⁷³.

4.2.2 ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ОПЕРАЦІЇ

Один систематичний огляд⁷³ і РКВ⁷⁴ виявили, що додавання променевої терапії до органозберігаючою операції знижує ризик локального рецидиву порівняно з лише органозберігаючою операцією. Огляд показав, що післяопераційна променева терапія значно зменшує щорічний ризик смертності від раку молочних залоз у порівнянні з відсутністю променевої терапії, але не виявили суттєвих відмінностей між видами лікування щодо ризику смертності від усіх причин (співвідношення шансів смертності від раку молочної залози, смертність 0,86, $P=0,04$; співвідношення смертності від інших причин 0,94, $p > 0,1$). Огляд показав, що післяопераційна променева терапія значно скорочує щорічний ризик локальних рецидивів порівняно з відсутністю післяопераційної променевої терапії (співвідношення шансів 0.32, $p < 0,00001$). В ньому також зазначено, що променева терапія збільшує показники щорічної смертності з причин, не пов'язаних з раком у порівнянні з відсутністю променевої терапії, це збільшення було на рівні граничного значення (співвідношення шансів 1,34; $p=0.05$).

1⁺⁺

Наступне РКВ за участю 1187 жінок з РМЗ I-II стадії з негативною інвазією вузлів не виявило суттєвих відмінностей у загальній виживаності між групами з ад'ювантною променевою терапією і без ад'ювантної променевої терапії, але виявило, що ад'ювантна променева терапія значно скоротила іпсилатеральні рецидиви в порівнянні з відсутністю ад'ювантної променевої терапії на 5-му році (загальна виживаність на 5-му році: відносний ризик 1,16, 95%-ДІ від 0,81 до 1,65; іпсилатеральний рецидив на 5-му році: абсолютний ризик 14% без променевої терапії проти 4% з променевою терапією, відносний ризик 3.33, 95%- ДІ від 2,13 до 5,19)⁷⁴.

1⁺

Було знайдено один систематичний огляд⁷⁵ і одне РКВ⁷⁶, які порівнювали застосування

променевої терапії після консервативної операції з простою або модифікованою радикальною мастектомією у жінок з інвазивним раком молочної залози. Огляд не виявив істотних відмінностей в щорічному ризику смерті за 10 років (співвідношення шансів 1,02; p 0,7) або в щорічному ризику будь-якого рецидиву або локального рецидиву (в цілому співвідношення ризиків для будь-якого рецидиву: мастектомія проти органозберігаючої операції + променевої терапії 0,96, 95%-ДІ від 0,88 до 1,04; абсолютний ризик (АР); АР локальних рецидивів: 6,2% при променевій терапії після органозберігаючої операції проти 5,9% при радикальній мастектомії; не значущий).

1+

А Променева терапія має назначатися після мастектомії або консервативної операції для зниження локальних рецидивів, де користь, швидше за все, переважає ризики захворюваності, пов'язаної з опроміненням.

4.3 ВИБІР ВІДПОВІДНОЇ ДІЛЯНКИ

4.3.1 ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ГРУДНОЇ СТІНКИ І НАДКЛЮЧИЧНИХ ЯМОК

Питання про те, чи призначати ад'ювантну променеву терапію на грудну стінку і надключичні ямки, були розглянуті в іншій настанові⁷⁷. Даних, які обговорюють користь ПТПМ в підгрупі хворих з певною кількістю позитивних пахвових вузлів, досить мало. Надключичні вузлові проблеми частіші у неопромінених хворих з 4 або більше позитивними пахвовими вузлами.

В одному з досліджень надключичні проблеми виникли у 17% неопромінених або неадекватно опромінених пацієток (17 з 102) у порівнянні з 2% з 56 опромінених хворих⁷⁸. В іншому дослідженні ризик надключичних проблем склав 13% (6 із 46) серед опромінених хворих з 4 або більше позитивними вузлами, у порівнянні з 4% (2 з 52) серед тих, хто отримував променеву терапію.⁷⁹

3

РКВ показало покращення щодо ризику локально-регіонарних метастазів у підгрупах опромінених пацієток з 1-3 або 1-4-х і більше позитивних лімфатичних вузлів⁸⁰. Різниця в показниках локально-регіонарних проблем у хворих з 1-3 позитивними лімфатичними вузлами мала граничне значення між підгрупами (20% у групі контролю і 8% в групі опромінення, $p=0,066$), тоді як різниця між підгрупами хворих з 4 або більше позитивними вузлами залишалася значущою (показники локально-регіонарних проблем 51% і 17% у двох підгрупах, відповідно, $p=0,004$).

1++

У іншому дослідженні хворі з 1-3 позитивних вузлами і хворі з 4 або більше позитивними вузлами мали статистично значущі покращення виживаності без ознак захворювання при застосуванні променевої терапії перед мастектомією на додаток до хіміотерапії, але лише

1+

хворі з ураженими 4 або більше лімфатичними вузлами отримали кращу виживаність при застосуванні променевої терапії перед мастектомією⁸¹.

D Надключичне поле слід опромінювати у всіх пацієнтів з чотирма або більше позитивними пахвовими лімфатичними вузлами.

4.3.2 ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ПАХВИ

Американське товариство з клінічної онкології рекомендує, що після адекватної* операції з повним видаленням або пахвовим видаленням I/II рівня, рутинна ад'ювантна променева терапія не є необхідною і може спричинити додатковий випадок захворювання.⁷⁷

4

4.3.3 ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ВНУТРІШЬОГО ЛАНЦЮГА ВУЗЛІВ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Існують дослідження, які вивчали питання, чи приносить користь променева терапія на внутрішній ланцюг вузлів молочної залози (ІМС). Дані стосовно ІМС суперечливі.

Два дослідження не показали ніякого поліпшення виживаності хворих після видалення внутрішніх вузлів молочних залоз на додаток до стандартної радикальної мастектомії⁸²⁻⁸³.

4

Дослідження 150 хворих з ураженням внутрішніх вузлів молочних залоз рандомізували на радикальну резекцію внутрішнього надключичного ланцюга, опромінення надключичної області і внутрішніх вузлів молочних залоз і на лікування без операції або опромінення цих областей. Показники 5-річної безрецидивної виживаності були аналогічними в 3-х підгрупах (57%, 53% і 51% відповідно), хоча ризик надключичних та / або внутрішніх рецидивів був найнижчим в опроміненій групі (12%, 0% і 16% відповідно)⁸⁴.

1+

Один огляд серії випадків і рандомізованих контрольованих випробувань не показав ніякої користі від променевої терапії.⁸⁵ Дослідження розглянули дані включених хворих з 1938 р., в результаті чого висока вірогідність того, що побічні ефекти від застарілих методів лікування могла вплинути на результати не на користь опромінення внутрішнього ланцюга вузлів молочної залози. Ніяких доказів того, що опромінення ІМС повинно проводитися рутинно в будь-якій групі хворих, немає^{77,85}. Кількість випадків раку, виявлених при скринінгу, зростає, тому до лікаря звертається менше хворих з місцево-поширеним раком і, в зв'язку з цим, слід очікувати зменшення ураження внутрішнього ланцюга вузлів молочної залози.

4

4.4. ПЛАНУВАННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

У РКВ не були визначені оптимальні терміни проведення ад'ювантної променевої терапії після операції. В одному великому РКВ 244 пацієнтки були рандомізовані на отримання спочатку хіміотерапії або променевої терапії після органозберігаючої операції молочної залози. Відсутні істотні відмінності між виживаністю підгруп, де спочатку проводили хіміотерапію і де спочатку проводили променевоу терапію до будь-якої події, дистальних метастазів або смерті. У дослідженні робиться висновок, що не існує ніяких переваг щодо призначення променевої терапії до ад'ювантної хіміотерапії. Проте це дослідження не має достатньої статистичної сили, щоб визначити клінічно значущу користь будь-якої з цих послідовностей⁸⁶.

1+

Зазвичай критеріям прийнятності відповідає призначення променевої терапії не пізніше ніж впродовж 12 тижнів після операції, якщо не призначається ад'ювантна хіміотерапія⁸⁷. Докази цього описані в настанові, в яку включено результати хворих з органозберігаючою операцією, але положення не обґрунтоване стосовно поширення на хворих з мастектомією. Доступ до променевої терапії впродовж 4 тижнів наразі — це політична мета,⁸⁸ і мінімум 95% пацієнтів, які отримують променевоу терапію на груди після органозберігаючої операції з приводу інвазивного раку, повинні відповідати бажаним критерієм впродовж 4 тижнів після остаточної операції/доза хіміотерапії⁸⁹. Достатніх доказів, щоб рекомендувати ідеальну послідовність ПТПМ і системної терапії, немає.

4

4.5 ФРАКЦІОНУВАННЯ ДОЗИ

Систематичний огляд показує, що ризик локального рецидиву може бути вищим при певних нижчих біологічно ефективних дозах⁹⁰. Наявні дані не можуть визначити оптимальну дозу/фракціонування післяопераційної променевої терапії⁸⁷⁻⁹¹. Тому розумно призначати хворим прийнятні в даний час режими 50 Гр за 25 щоденних фракцій протягом 5 тижнів, 45 Гр за 20 фракцій або 40 Гр за 15 або 16 фракцій. Очікуються результати поточних випробувань, які вивчають фракціонування.

1+

4

Коментарі робочої групи: дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення визначаються Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія".

5 Системна терапія

5.1 АД'ЮВАНТНА ХІМІОТЕРАПІЯ

Мета-аналіз багатьох клінічних випробувань встановив здатність післяопераційної ад'ювантної хіміотерапії знижувати ризик рецидиву й смерті від раку молочної залози⁹². Поняття ад'ювантної хіміотерапії складне для багатьох пацієнтів. Часто буває важко пояснити хворій причини призначення токсичного лікування, яке виліковує лише небагатьох з тих, хто його отримує, тоді як кількість тих, хто отримує певну користь, буде залежати від загального рівня ризику рецидиву. Важливо допомогти пацієнтам зробити

1++

правильний вибір лікування, тому що хіміотерапія зазвичай погіршує на короткий термін якість життя хворої.

Чіткого консенсусу щодо послідовності хіміотерапевтичних препаратів немає. Хіміопрепарати часто комбінуються і є мало доказів того, що послідовне введення блоку хіміопрепаратів може бути кращим⁹³ і, якщо їх вводити з підтримкою гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF), можна призначати режими більш "високих доз", що може поліпшити безрецидивну виживаність⁹⁴⁻⁹⁵. G-CSF наявний у пігельованому препараті (депо повільного вивільнення), який призначаються лише один раз на цикл хіміотерапії і, який може бути таким же ефективним, як і стандартний препарат і може бути кращим для профілактики нейтропенічного підвищення температури⁹⁶. Очікуються результати подальших випробувань. Було показано, що біологічні маркери ефективні для прогнозування ризику рецидиву⁹⁷, хоча труднощі в наборі пацієнтів у такі випробування показують, що ще необхідні більш прості надійні тести⁹⁸.

1⁺⁺

Є мало даних про користь ад'ювантної хіміотерапії у жінок віком понад 70 років, але без чітких доказів на користь її використання або проти.

Є дані, що свідчать про те, що користь може зменшуватися зі збільшенням віку⁹². Існує доказ того, що використання структурованого наочного посібника може підвищити задоволеність пацієток і розуміння обґрунтованості ад'ювантної хіміотерапії⁹⁹.

1⁺⁺

1⁺

Рішення, за якими хворим слід пропонувати ад'ювантну хіміотерапію, ґрунтуються на аналізі ризику і користі, зробленого на основі особливостей їхніх пухлин, включаючи, чи був рак виявлений при скринінгу; вік та вид запропонованої терапії. При визначенні прогнозу існує цілий ряд інструментів (від настанов до біологічних аналізів, простих і складних математичних/комп'ютерних моделей), але жоден з них не був підтверджений проспективним рандомізованим дослідженням. Хіміотерапія має негативний вплив на сексуальність пацієток, які не відновилися після припинення лікування. Додавання гормональної терапії до хіміотерапії не погіршує сексуальність надалі (хоча саме використання гормональної терапії погіршує сексуальну функцію)¹⁰⁰.

A Усі жінки у віці до 70 років з ранніми стадіями раку молочної залози повинні розглядатися на отримання ад'ювантної хіміотерапії.

Деякі з благотворних впливів ад'ювантної хіміотерапії можуть бути зумовлені опосередковано пригніченням яєчників. Ті, у кого припинилися менструації під час хіміотерапії, мають менше рецидивів¹⁰¹. Гормонотерапія самостійно (пригнічення яєчників з

або без тамоксифену) у жінок в передменопаузі віком понад 35 років з помірним або високим ризиком пухлини з позитивними рецепторами естрогену (ER+), так само ефективна, як і хіміотерапія CMF (циклофосфамід, метотрексат і 5-фторурацил)¹⁰²⁻¹⁰³ і може мати вищий ефект¹⁰⁴. Інші дослідження виявили, що додавання хіміотерапії CMF до тамоксифену корисне у жінок в передменопаузі з менше ніж 4 ураженими пахвовими лімфатичними вузлами¹⁰⁵.

1+

Існує мало даних щодо додавання тамоксифену до хіміотерапії у передменопаузальних жінок, хоча немає ніяких доказів відсутності додаткової користі. Крім того, немає чітких даних щодо користі додаткового пригнічення яєчників у жінок з пухлинами з гормонопозитивними рецепторами естрогену, які вже отримують хіміотерапію і тамоксифен.

Хворі на рак молочної залози у віці до 35 років мають меншу виживаність і більше рецидивів, ніж літні хворі. У дослідженні, де більшість пацієнок не отримували додатково гормонотерапію, молоді хворі з ER+ пухлинами мали нижчі показники виживаності, ніж хворі з пухлинами з ER⁻¹⁰⁶. Не застосування гормональної терапії у молодих пацієнтів може особливо згубно вплинути на їх результат.

2+

С Жінки з ER+ пухлинами, які отримують хіміотерапію, повинні розглядатися на отримання додаткової гормональної терапії, особливо у віці до 35 років

Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer

A

Пропонуйте доцетаксел пацієнтам з позитивними лімфатичними вузлами при раку молочної залози як частину схеми ад'ювантної хіміотерапії.

Не пропонуйте паклітаксел як ад'ювантну терапію при позитивних лімфатичних вузлах при раку молочної залози.

5.2 НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОТЕРАПІЯ

Існують докази хорошої якості щодо відсутності різниці в довготривалій виживаності, якщо однакову терапію призначати до, а не після хірургічного втручання у хворих з операбельним раком молочної залози з тим, що неoad'ювантна хіміотерапія зменшує необхідність мастектомії¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Її часто пропонують для полегшення операції у жінок з пухлинами більшими ніж T₃, у яких мастектомія може бути ускладнена, або у жінок з великими пухлинами T₂—T₃, коли при першому зверненні до лікаря зрозуміло, що

1+

збереження груді не можливе, але було б можливим при пухлині меншого розміру. Деякі дані свідчать про те, що тип призначеної хіміотерапії може впливати на кількість повних відповідей¹¹⁰, хоча різниця між режимами не завжди очевидна¹¹¹.

А **Неoad'ювантна хіміотерапія повинна розглядатися у жінок з великими пухлинами, оскільки вона поліпшує показники збереження грудей, і шкідливо не впливає на довготривалий результат.**

5.3 ЛІКУВАННЯ АНТРАЦИКЛІНАМИ І ТАКСАНАМИ

Є докази того, що застосування антрациклінів у ад'ювантних режимах призводить до кращої виживаності в порівнянні з неантрацикліновими режимами (наприклад, ЦМФ)⁹²⁻¹¹². Вони більш токсичні з вищими показниками мієлодисплазії (аномалії кісткового мозку) і сепсису з нейтропенією в деяких дослідженнях¹¹². Вони також спричиняють помірний ризик серцевих порушень¹¹⁴.

Коментарі робочої групи: В Україні склалася практика застосування як препаратів 2-ї лінії похідних антрациклінів, так і платиновмісних препаратів.

Таксани активно застосовуються у ад'ювантній терапії, але хоча було показано, що вони поліпшують деякі схеми з адріаміціном¹¹³, все ж поки немає жодних опублікованих даних про те, що вони призводять до поліпшення виживаності порівняно з оптимальними режимами з антрациклінами.

5.3.1 ПОШИРЕНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

Епірубіцин

Рандомізовані контрольовані випробування поширеного раку молочної залози показали, що епірубіцин і доксорубіцин мають еквівалентну ефективність за показниками відповіді або виживаності. В узагальненому аналізі 6 досліджень, які порівнювали рівні дози цих препаратів самостійно або в складі комбінованої терапії, показники відповіді були еквівалентні (відносний ризик 1,04; 95%-ДІ, від 0,92 до 1,18, $p=0,51$). Епірубіцин у дозах, еквівалентних дозам доксорубіцин, був менш кардіотоксичним (зміни на ЕКГ, зниження фракції викиду шлуночків, збільшення співвідношення періоду перед викидом/періоду перед викидом лівого шлуночка), (відносний ризик 0,43; ДІ від 0,24 до 0,77; $p=0,0044$) і меншої кількості епізодів застійної серцевої недостатності. Показники відповіді збільшуються зі збільшенням дози епірубіцину, але виживаність та ж сама, хоча токсичність зростає при збільшенні дози¹¹⁴. Британський Національний Формуляр рекомендує максимальну кумулятивну дозу 0,9-1 г/м², щоб уникнути кардіотоксичності¹¹⁵. Шотландський консорціум лікарських засобів не рекомендує (грудень 2003 р.) застосування пігельованого ліпосомного препарату доксорубіцину для лікування

метастатичного раку молочної залози¹¹⁶. Було показано, що використання хіміотерапії на основі антрацикліну при поширеному захворюванні асоціюється з низькою виживаністю¹¹⁷.

А Слід призначати переважно антрацикліни порівняно з неантрацикліновими схемами ад'ювантної терапії, оскільки вони пропонують додаткову користь. Епірубіцин може бути кращим, оскільки він спричиняє менше кардіологічних побічних реакцій.

Таксани

Мета-аналіз 4 випробувань паклітаксела як самостійного препарату для першої лінії лікування, показав загальну відповідь 25-34% протягом 5 місяців до прогресування¹¹⁸. У більшості пацієнтів виникає рецидив протягом 12 місяців, медіана виживаності становить 17-22 місяців. При застосуванні паклітаксела в комбінації з іншими препаратами першої лінії, спостерігається нейтропенія в 40-68% випадків, хоча залишається неясним, чи погіршує картину комбінація з антрациклінами. Тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів крові) буває частіше при застосуванні паклітаксела в комбінації, спостерігається у 10% випадків периферійна нейропатія, облісіння має місце у 3/4 хворих, але без яких-небудь значних змін в якості життя при додаванні паклітаксела (4 дослідження n=1545). Поліпшення показників відповіді і покращення виживаності були показані в інших дослідженнях¹¹⁹⁻¹²⁰.

1⁺⁺

А Таксани слід розглядати у хворих з поширеним захворюванням.

5.4 БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

Коментарі робочої групи: В Україні даний вид терапії має назву "імунобіологічна терапія"

5.4.1 МОНОТЕРАПІЯ ТРАСТУЗУМАБОМ

Систематичний огляд¹²¹ застосування трастузумабу в якості монотерапії встановив деякі протипухлинні ефекти з точки зору загальної відповіді (часткової та повної): від 12% до 24%¹²²⁻¹²⁴. Огляд включав одне РКВ, яке порівнювало 2 режими монотерапії трастузумабом у жінок з метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували хіміотерапію¹²⁴. Об'єктивна відповідь склала 24% (95%-ДІ, від 18,0 до 34,3%) серед 111 хворих. Медіана виживаності була 24,4 місяці. Ретроспективний аналіз, який оцінював відповіді на трастузумаб щодо підвищеної експресії людського рецептора епідермального фактора росту 2 (HER2), який демонструвався флуоресценцією гібридизації in situ (FISH), показав, що пацієнтки з FISH-позитивними пухлинами (n=79) мали відповідь 34% (95%-ДІ від 23,9% до 45,7%) у порівнянні з 7% (95%-ДІ від 0,8% до 22,8%) у 29 жінок з пухлинами, які були FISH-негативними. Відповіді у таких хворих можна порівняти з відповідями на інші методи системної терапії при

1⁺⁺

2⁺

використанні в якості першої лінії терапії метастатичного раку молочної залози, такі як тамоксифен (20-45% відповідей), летрозол (30%), доксорубіцин (32%) і доксорубіцин + вінорельбін (39%)¹²⁵⁻¹²⁶.

С Трастузумаб повинен бути зарезервований для тих хворих, чії пухлини мають високу експресію HER2.

5.4.2 Трастузумаб у ад'ювантній терапії

Кілька великих міжнародних випробувань проводяться для перевірки користі від цього препарату на ранніх стадіях раку молочної залози, і попередні доповіді деяких показують, що лікування протягом одного року призводить до отримання користі.

У випробуванні HERA рандомізовано жінок з завершеною місцево-регіонарною терапією та ад'ювантною хімотерапією протягом року трьома тижневими курсами трастузумабу або протягом двох років лікування трастузумабом або спостереження¹²⁷. Є проміжні дані, які порівнюють результати між групою спостереженням і групою лікуванням протягом одного року. В цілому було зареєстровано 127 подій у групі лікування трастузумабом протягом року і 220 у групі спостереження. Нескоректований коефіцієнт ризику в групі трастузумабу протягом одного року у порівнянні з групою спостереженням був 0,54 (95%-ДІ від 0,43 до 0,67, $p < 0,0001$), що відповідало абсолютній безрецидивній виживаності 8,4% на другому році. Приблизно 2/3 хворих повідомили, що першою подією були віддалені метастази. Коефіцієнт ризиків стосовно часу віддалених рецидивів в групі трастузумабу протягом одного року в порівнянні з групою спостереження склав 0,49 (95% -ДІ від 0,38 до 0,63, $p < 0,0001$).

1+

Були опубліковані результати двох випробувань, які порівнювали ад'ювантну хімотерапію з застосуванням або без одночасного застосування трастузумабу у жінок з хірургічно видаленим HER2-позитивним раком молочної залози¹²⁸. Випробування за Національним проектом Surgical Adjuvant Breast and Bowel B-31 порівнювало застосування доксорубіцину і циклофосфаміду після паклітаксела кожні 3 тижні (група 1) з таким же режимом 52 тижні трастузумабу одночасно з паклітакселем (група 2). Випробування North Central Cancer Treatment Group N9831 порівнювало доксорубіцин і циклофосфамід після щотижневого застосування паклітаксела (група А), з тим же режимом + 52 тижні трастузумаб одночасно з паклітакселем (група С). В ці дослідження було включено спільний аналіз порівняльних груп 1 і А (контрольна група $n=1679$) з групами 2 і С (група з трастузумабом $n=1672$). Проміжний аналіз показав, що група трастузумабу мала близько половини зареєстрованих подій (рецидив раку, другий первинний рак або смерть до появи рецидиву) в контрольній групі; (261 проти 133 подій; коефіцієнт ризиків 0,48; 95% ДІ, від 0,39 до 0,59, $p < 0,0001$).

1+

В групі з трастузумабом було зареєстровано приблизно на третину менше смертей, ніж у контрольній групі (92 проти 62; коефіцієнт ризику 0,67 95% ДІ від 0,48 до 0,93, $p = 0,015$). Час до виникнення рецидиву в групі трастузумабу складав майже половину від часу в контрольній групі (193 проти 96 хворих з рецидивом; коефіцієнт ризику 0,47, 95%-ДІ від 0,37 до 0,61, $p < 0,0001$).

В даний час недостатньо доказів довготривалих результатів для оцінки балансу токсичність—користь для різних груп пацієнтів або різних схем лікування. Попередні результати підбадьорюють, але поки є проміжні дані про користь і відсутність побічних реакцій з боку серця, які не дають можливості давати будь-які чіткі рекомендації на користь або проти використання цього препарату в ад'ювантній терапії. Це дослідження в даний час продовжується. Будь-які оновлення будуть представлені на сайті SIGN.

Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer



Пацієнти, які отримують трастузумаб для лікування прогресуючого раку молочної залози, мають припинити лікування трастузумабом, якщо хвороба прогресує за межами центральної нервової системи. Не припиняти трастузумаб, якщо захворювання прогресує в центральній нервовій системі.

5.4.3 КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ З ЗАСТОСУВАННЯМ ТРАСТУЗУМАБУ

Додавання трастузумабу до паклітаксела або адріаміцину/циклофосфаміду (комбінація асоціюється з високою частотою порушень серцевої функції)¹²⁹ подовжило тривалість часу до прогресування (7 проти 5 місяців), покращило загальну відповідь (50% проти 32%) і покращило 1-річну виживаність (медіана виживаності 25 замість 20 місяців) у порівнянні з хіміотерапією без додавання трастузумабу¹³⁰. Хіміотерапія з трастузумабом не пов'язується з істотною різницею в якості життя. 2 фаза одного дослідження трастузумабу з цисплатином показала 24% відповідей і 5 місяців до початку прогресування¹³¹. В одному дослідженні 2 фази вивчали щотижневе застосування комбінованої терапії з паклітакселом/трастузумабом, відповідь склала 61%¹³². Пацієнти з HER2-негативними пухлинами були включені в випробування, але відповідали рідше, що свідчило про те, що додавання трастузумабу не мало ніякої користі при цих пухлинах. Середня тривалість відповіді складала 7 місяців. Показники дисфункції серця були аналогічними показникам дисфункції при хіміотерапії на основі доксорубіцин (будь-яка дисфункція 7%, серйозна 5%), але були вищими при застосуванні трастузумабу у комбінації з антрацикліном (будь-яка дисфункція 28%, серйозна 19)¹³³. Одне РКВ показало, що застосування трастузумабу щотижнево + доцетаксел (100 мг/м² кожні три тижні) виявилось кращим ніж застосування тієї ж дози лише доцетаксела щодо всіх

1+
2+

кінцевих показників, включаючи показники загальної відповіді (61% проти 34%, $p=0,0002$), загальної виживаності (в середньому 31,2 місяця проти 22,7, $p=0,0325$), часу до прогресування захворювання (у середньому 11,7 місяця проти 6,1 $p=0,0001$), часу до визначення неефективності лікування (в середньому 9,8 проти 5,3 місяця, $p=0,0001$), а також тривалості відповіді (в середньому 11,7 проти 5,7 місяців; $p=0,009$)¹³⁴.

Коментар робочої групи: в даному повідомленні використано загально прийнятну назву адриаміцин, що відповідає МНН доксорубіцин

А Комбінована терапія з застосуванням трастузумабу з таксаном рекомендується у жінок з метастатичним раком молочної залози.

5.4.4 ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ

Не було знайдено ніяких даних РКВ, які б вивчали питання тривалості лікування. У РКВ трастузумабу, зазначеному в розділі 5.4.3, лікування продовжувалося до появи прогресування захворювання¹³⁰. Не було знайдено ніяких даних рандомізованих випробувань, які б вивчали питання, чи припиняти терапію трастузумабом після виявлення початку прогресування захворювання.

5.5 ТЕРАПІЯ ВІНОРЕЛЬБІНОМ І КАПЕЦІТАБІНОМ

Не було виявлено даних про використання цих препаратів у ад'ювантній терапії, хоча в даний час проходять дослідження, які вивчають їх роль. Два систематичних огляди представили дані про їх використання у пацієток з метастатичним захворюванням¹³⁵⁻¹³⁶.

5.5.1 ВІНОРЕЛЬБІН

Було знайдено одне РКВ, в якому порівнювали вінорельбін з мелфаланом у пацієток, які не відповіли на антрацикліни ($n=179$)¹³⁷. Дослідження показало, що виживаність при застосуванні вірельбіну була кращою ($p=0.034$). Медіана виживаності склала 35 проти 31 тижня з поліпшенням якості життя. Дослідження 2-ї фази вінорельбіна/вінорельбіна + 5-фторурацила (5FU) плюс лейковорину і мітоксантрону + 5FU + лейковорина ($n=99$) показало еквівалентну об'єктивну відповідь та виживаність у всіх трьох групах (відносний ризик 21–30%)¹³⁸. РКВ вінорельбіна проти вінорельбіна плюс доксорубіцина ($n=289$ оцінюваних), не показало ніякої різниці у відповіді, тривалості відповіді або виживаності. В основному спостерігалася гематологічна токсичність та облісіння у 12%¹³⁹.

1++
3

Вінорельбін є активним препаратом у лікуванні прогресуючого перебігу захворювання, але його оптимальна позиція в алгоритмі лікування не ясна через брак рандомізованих випробувань.

5.5.2 КАПЕЦИТАБІН

2-а фаза випробування, яке порівнювало застосування капецитабіну і паклітаксела у пацієнток, які не відповіли на терапію антрациклінами, була припинена достроково через те, що хворі віддавали перевагу капецитабіну при аналогічних результатах ефективності. Капецитабін показав 8/22 відповідей, з яких три були повними, (36%-ДІ від 17 до 59%), а паклітаксел 4/20 без жодної повної відповіді (21%; 6-46%). Медіана часу до появи прогресування була однаковою, на рівні трохи більше 90 днів. Побічні ефекти, як правило, нейтропенія і нейропатія, були частіше при застосуванні паклітаксела¹⁴⁰.

3⁺⁺

2-а фаза дослідження капецитабіну у хворих з резистентним до паклітаксела метастатичним раком показала 20% відповідей, 3 повні відповіді, середня тривалість відповіді 8 місяців, медіана виживаності 13 місяців, медіана часу до появи прогресування 3 місяця і виживаність 1 рік 52%. 30% відповіді спостерігали у резистентних до антрациклінів і паклітаксела хворих. Мали місце такі побічні реакції як діарея, втома, стоматит, нудота й нейтропенія у 3% хворих¹⁴¹.

3

В 2-й фазі дослідження першої лінії лікування метастатичного раку, в якому порівнювали капецитабін з ЦМФ, показано повну відповідь на капецитабін 25% і відносний ризик на ЦМФ 16% (n=95). Медіана часу до появи прогресування склала 132 дні у групі капецитабіну і 92 дні у групі ЦМФ¹⁴².

3

3-я фаза рандомізованого випробування доцетаксела з або без капецитабіну у хворих, які раніше отримували лікування антрациклінами, показало, що відсоток відповідей був вищий при комбінованому застосуванні (42% проти 30%)¹⁴³. Медіана виживаності склала 14 місяців при застосуванні комбінації і 11 місяців при монотерапії доцетакселом. Медіана часу до появи прогресування склала 6 місяців при комбінованому застосуванні і чотири місяці при застосуванні лише капецитабіну, проте, пацієнтам не повинні були призначати капецитабін при прогресуванні захворювання в групі монотерапії доцетакселом.

1⁺⁺

Капецитабін виявився ефективним в якості першої і другої лінії лікування поширеного захворювання навіть після застосування антрациклінів і таксанів. Проте, не можливо давати впевнені рекомендації його точного місця в лікуванні поширеного раку молочної залози з огляду на брак рандомізованих випробувань.

A Капецитабін або вінорельбін слід розглядати у хворих з поширеним раком

5.6 РОЛЬ БІСФОСФОНАТІВ

5.6.1 БІСФОСФОНАТИ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ

Дані про ефективність бісфосфонатів у зменшенні метастазів у хворих з високим ризиком раннього раку молочної залози спірні⁹¹⁻¹⁴⁴. Велике дослідження (n=1069) показало, що, хоча частота метастазів в кістки була нижчою в групі з клодронатом (12% проти 15% у групі плацебо), різниця між групою з клодронатом і плацебо впродовж 5 років контролю не була статистично значущою (коефіцієнт ризиків 0,77; 95%-ДІ, від 0,56 до 1,08, p=0,127)¹⁴⁵. Коли аналіз був обмежений дворічним періодом лікування, коефіцієнт ризиків склав 0,44 (95%-ДІ, від 0,22 до 0,86; p=0.016). Ці дані були представлені в якості остаточного аналізу дослідження, яке було розроблено з метою виявити 50% зменшення частоти метастазів у кістки на третьому році і 25% зменшення — на 5-му році.

1+

5.6.2 БІСФОСФОНАТИ І МЕТАСТАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Роль бісфосфонатів при поширеному захворюванні широко вивчається. В 3-х систематичних оглядах і настановах, заснованих на доказах, проаналізовано ефективність цих препаратів у пацієнтів з метастатичним захворюванням^{91,144-146-147}. Бісфосфонати полегшують болі в кістках, а також знижують рівень ускладнень з боку кісток у хворих з метастазами в кістки. Оптимальна тривалість терапії неясна, хоча сприятливі ефекти в значній мірі засновуються на випробуваннях з використанням 2-річної терапії. Очевидних переваг лікування бісфосфонатами при поширеному захворюванні без метастазів в кістки, як при метастазах у кістки у групах з бісфосфонатами, в порівнянні з плацебо або відсутністю додаткового лікування, не відзначено. При непрямих порівняннях препарат третього покоління бісфосфонатів ібандронат виявився аналогічним памідронату і може бути використаний як альтернативний⁹¹. Препарат третього покоління бісфосфонатів золедронат показав 20% перевагу над памідронатом в РКВ¹⁴⁸.

1+

4

Існують докази низького рівня ниркової токсичності, особливо у деяких внутрішньовенних бісфосфонатів, що необхідно мати на увазі при їх використанні у хворих з прогресуючим раком молочної залози¹⁴⁸.

1+

А Бісфосфонати повинні використовуватися рутинно в комбінації з іншою системною терапією у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози з симптомами метастазів у кістки. Вибір препарату для кожної хворої залежить від індивідуальних обставин.

Advanced breast cancer. diagnosis and treatment. national collaborating centre for cancer



- Необхідно розглянути призначення бісфосфонатів пацієнтам з нещодавно виявленими метастазами в кістках для зменшення болю, пов'язаного з кістками.
- Вибір бісфосфонатів для пацієнтів з метастазами кісток мають бути індивідуальним рішенням, з урахуванням переваг пацієнта і зазначених обмежень на підготовку за цим показання.

5.7 ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

5.7.1 ЖІНКИ В ПЕРЕДМЕНОПАУЗІ

Було показано, що пригнічення функції яєчників і застосування тамоксифену в якості ад'ювантної терапії поліпшують 5-річну виживаність навіть при його введенні хворим, у яких статус естроген рецепторів невідомий¹⁴⁹. Є дані, які підтверджують, що це не має ніякої користі для хворих, чиї пухлини не експресують гормональних рецепторів. Стандартною практикою є оцінка гормонального статусу пацієнок з раком молочної залози¹⁵⁰. Було показано, що пригнічення функції яєчників є таким же ефективним, як і хіміотерапія ЦМФ, а при застосуванні в комбінації з тамоксифеном є більш ефективним¹⁵¹⁻¹⁵³. Самостійне застосування ендокринної терапії ніколи не порівнювалася з режимами з антрациклінами або таксанами, які зараз розглядаються як стандарт.

1⁺⁺

1⁺

Немає чітких даних, які б свідчили, що користь від додавання тамоксифену до хіміотерапії, яка спостерігалася у жінок в постменопаузі, в передменопаузі відсутня, хоча це офіційно не оцінювалося.

При поширеному раку молочної залози додавання тамоксифену до пригнічення функції яєчників з застосуванням агоністів гормону, вивільнюючого лютеїнізуючий гормон (ЛГРГ), підвищує відповідь і загальну виживаність¹⁵⁴.

1⁺

A Жінки у передменопаузі, у яких не доведено, що їх пухлини не мають рецепторів естрогену і прогестерону, повинні розглядатися щодо отримання ад'ювантної гормональної терапії.

A У жінок в передменопаузі з поширеним захворюванням комбінація тамоксифену + видалення яєчників повинна пропонуватися перед лікуванням лише тамоксифеном.

5.7.2 ЖІНКИ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Призначення тамоксифену пацієнткам з поширеним захворюванням протягом 5 років в

ад'ювантному режимі значно знижує рецидиви раку молочної залози, розвиток раку другої молочної залози і поліпшує загальну виживаність.¹⁵⁰ Проте у пацієнок можуть розвинути рецидиви, не дивлячись на використання тамоксифену, токсичність, в тому числі тромбоемболія, потовщення ендометрія, атипія і рідко рак¹⁵⁵. Цим змінам можна запобігти за допомогою внутрішньоматочних прогестаген вивільнюючих засобів, хоча вони не можуть бути прийнятні для всіх жінок. Використання інгібітора ароматази, який не асоціюється з патологічними ефектами матки, є альтернативою у вразливих жінок¹⁵⁶.

1⁺⁺

1⁺

Ад'ювантна терапія

Єдина група жінок, які не мають користі від тамоксифену — це жінки з естроген негативними пухлинами¹⁵⁰. У жінок в постменопаузі, які є кандидатами на ад'ювантну гормональну терапію з застосуванням тамоксифену протягом 5 років, вона не є оптимальним режимом з точки зору короткострокової/середньострокової перспективи безрецидивної виживаності. Показана перевага застосування анастрозолу протягом 5 років, тамоксифену протягом 5 років з наступним застосуванням в середньому 2,5 роки летрозолу або протягом 2-3 років тамоксифену з наступним застосуванням від 2 до 3 років екземестану або анастразолу. Деякі з цих варіантів ще не мають переконливих результатів загальної виживаності, хоча недавно повідомлялося про деякі результати в підгрупі пацієнок. Випробування MA17 вивчало питання, чи розширена ад'ювантна терапія з інгібітором ароматази летрозолом після тамоксифену знижує ризик пізніх рецидивів. Це випробування показало, що летрозол поліпшує безрецидивну виживаність співвідношення ризиків рецидиву або раку протилежної молочної залози = 0,58, (95%-ДІ від 0,45 до 0,76, $p < 0,001$)¹⁵⁷. Загальна виживаність була однаковою в обох групах (співвідношення ризиків смерті від будь-якої причини = 0,82, 95%-ДІ від 0,57 до 1,19, $p=0,3$). Серед хворих з позитивними лімфатичними вузлами загальна виживаність була статистично значно поліпшена з застосуванням летрозолу (співвідношення ризиків = 0,61, 95%-ДІ від 0,38 до 0,98, $p=0,04$). Крім того, є різні побічні ефекти з меншою кількістю гінекологічних проблем та тромбозу, але з більшою кількістю порушень з боку опорно-рухового апарату, у тому числі переломів¹⁵⁵.

1⁺⁺

Неoad'ювантна терапія

Жодних доказів того, що використання гормональної терапії за декілька тижнів або місяців до локально-регіонарної операції має якусь довготривалу користь або шкоду, немає. Вона може, як і неoad'ювантна хімотерапія, полегшити операцію, але немає ніяких даних, які б підтверджували це. Застосування летрозолу впродовж 4 місяців зумовлює більш високу відповідь, ніж тамоксифен впродовж такого ж часу¹⁵⁸.

1⁺

Поширене захворювання

Чітких доказів того, що будь-яка певна послідовність ендокринних препаратів має перевагу у загальній виживаності над іншою, немає. Інгібітори ароматази третього покоління показують перевагу в клінічно значущих показниках, включаючи показники відповіді і часу до появи прогресування в порівнянні з тамоксифеном, незалежно від попереднього використання тамоксифену в ад'ювантному режимі¹⁵⁰. Є доказ того, що у пацієнтів, які не відповідають на тамоксифен, інгібітори ароматази третього покоління кращі, ніж мегестрола ацетат¹⁵⁰.

A У жінок в постменопаузі з раком молочної залози тамоксифен залишається препаратом вибору для початкового лікування в якості ад'ювантної терапії. За наявності відносних протипоказань до його використання (*високий ризик тромбоемболії або порушень з боку ендометрія*) або непереносимості, інгібітори ароматази можуть використовуватися замість тамоксифену.

A Пацієнтки в постменопаузі повинні розглядатися щодо питання переходу на інгібітори ароматази після 2-3 років або після 5 років терапії тамоксифеном.

A У постменопаузальних жінок з поширеним захворюванням, інгібітори ароматази третього покоління слід розглядати перед застосуванням тамоксифену або мегестрола ацетату.

Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer

Інгібітори ароматази

Жінкам в постменопаузі з ER+ раннім інвазивним раком молочної залози, які не вважаються як такі, що мають низький ступінь ризику, має бути запропонований інгібітор ароматази, анастрозол або летрозол, в якості початкової ад'ювантної терапії. Пропонуйте тамоксифен, якщо інгібітор ароматази не дозволяється або протипоказаний.

Пропонуйте інгібітор ароматази, екземестан або анастрозол замість тамоксифену жінкам в постменопаузі з ER+ раннім інвазивним раком молочної залози, які не перебувають в групі з низьким рівнем ризику, і які пройшли лікування тамоксифеном протягом 2-3 років.

A

Пропонуйте додаткове лікування інгібітором ароматази, летрозолом, протягом 2-3 років, жінкам в постменопаузі з позитивними лімфатичними вузлами з ER+ раннім інвазивним раком молочної залози, які пройшли лікування тамоксифеном протягом 5 років.

Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer



Інгібітори ароматази, анастрозол, летрозол, екземестан в межах їхніх регламентованих показань, рекомендуються в якості вибору для ад'ювантного лікування ER+ раннього інвазивного раку молочної залози у жінок в постменопаузі.

B

- Пропонуйте інгібітори ароматази (нестероїдні або стероїдні):

- Жінкам в постменопаузі з ER+ раком молочної залози і без попередньої ендокринної терапії.

- Жінкам в постменопаузі з ER+ раком молочної залози, які попередньо приймали тамоксифен.

A

- Пропонуйте тамоксифен і пригнічення функції яєчників як терапію першої лінії жінкам в пременопаузі і перименопаузі з ER+ раком молочної залози, які раніше не приймали тамоксифен.

- Пацієнткам з пізніми стадіями раку молочної залози, які не можуть застосовувати антрацикліни (тому що вони протипоказані через попереднє лікування антрациклінами в ад'ювантному режимі, так і при наявності метастазів), системна хіміотерапія повинна бути запропонована в такій послідовності:

- Перша лінія: монотерапія доцетакселом;

- Друга лінія: монотерапія вінорельбіном або капецитабіном;

- Третя лінія: монотерапія капецитабіном або вінорельбіном (залежно від того, чи він не використовувався як лікування другої лінії).

B

- Гемцитабін в комбінації з паклітакселом, в межах його регламентованих показань, рекомендується в якості вибору для лікування метастатичного раку молочної залози тільки тоді, коли монотерапія доцетакселом або доцетаксел + капецитабін також вважаються підходящими.

Коментарі робочої групи: В Україні також склалася практика застосування для гормонотерапії крім тамоксифену інших гормональних препаратів: анастрозолу, летрозолу, екземестану.

5.8 ВИБІР ЧАСУ ОПЕРАЦІЇ І ХІМІОТЕРАПІЇ

Не було виявлено ніяких доказів на підтвердження рекомендацій щодо зволікання з операцією під час системної терапії. Зволікання з променевою терапією через ад'ювантну хіміотерапію може збільшити місцеві рецидиви, в той час як затримка хіміотерапії через променеву терапію може чинити певний негативний вплив з точки зору системних рецидивів¹⁵⁹.

1+

Існують суперечливі дані щодо впливу відстрочки хіміотерапії після хірургічного втручання у жінок з ER⁻ пухлинами. Один мета-аналіз показав, що 10-річна безрецидивна виживаність жінок, які почали хіміотерапію протягом 21 днів, значно вища, ніж у тих, хто почав хіміотерапію на 21 — 86 день після операції (60% проти 34%; (співвідношення ризиків), 0.49; 95% ДІ від 0,33 до 0,72, p= 0,0003)¹⁶⁰. Ретроспективний аналіз аналогічної когорти 1161 пацієток не виявив суттєвих відмінностей у безрецидивній виживаності між тими жінками, які отримали хіміотерапію протягом 21 днів після операції і тими, які почали хіміотерапію пізніше¹⁶¹.

3

С **Всі методи лікування у пацієток з ранніми стадіями раку молочної залози слід починати, як тільки це буде можливо. Молоді жінки з ER⁻ пухлинами можуть мати користь особливо при ранньому початку хіміотерапії після операції.**

5.9 ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ МЕНОПАУЗИ

Існують докази того, що низькі дози ацетату мегестролу і внутрішньом'язові депо медроксипрогестерона ацетату можуть знижувати частоту приливів у жінок в постменопаузі з раком молочної залози¹⁶². Є менше даних про те, що ці препарати впливають на результат лікування раку молочної залози. Немає чітких даних про те, чи використання умовної замісної гормонотерапії усуває ці симптоми або змінює результати у хворих на рак молочної залози, які отримують гормональні препарати¹⁶³. Застосування замісної гормонотерапії асоціюється з підвищеним ризиком фатальних випадків у хворих на рак молочної залози; істотно вищий ефект комбінації естрогену — прогестагену у порівнянні з іншими типами замісної гормонотерапії¹⁶⁴. Клонідин має певний вплив на контроль приливів, але є деякі докази того, що він не покращує якість життя¹⁶⁵.

1++

1+

4

В **Мегестролу ацетат або внутрішньом'язове депо медроксипрогестерону ацетату можуть розглядатися для контролю тяжкості приливів у жінок з раком молочної залози.**

Early and locally

•Тиболон або прогестаген не рекомендується

A

жінкам з симптомами менопаузи, які мають рак молочної залози.

- Селективний інгібітор серотоніну зворотнього захвату, антидепресанти пароксетин і флуоксетин можуть бути запропоновані жінкам з раком молочної залози для зняття симптомів менопаузи, зокрема, припливів, але не тим, хто приймає тамоксифен.

- Клонідин, венлафаксин та габапентин повинні бути запропоновані тільки для лікування припливів у жінок з раком молочної залози після того, як вони були повністю поінформовані про значні побічні ефекти.

- Соя (ізофлавоноїди), червона конюшина, чорний кохощ, вітамін Е і магнітні пристрої не рекомендується для лікування симптомів менопаузи у жінок з раком молочної залози.

Коментарі робочої групи В настановах ESMO хіміотерапія рекомендована при лікуванні первинного раку молочної залози I-III стадії з урахуванням гістологічного типу, гормональної чутливості, ступеню диференціації та маркерів проліферації, а також для лікування метастатичного раку молочної залози. Проте, не всі рекомендовані ESMO лікарські засоби підтримуються SIGN 84. Схеми медикаментозного лікування, які застосовуються в Україні, регламентовані Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія".

6 Психологічна допомога

6.1 ВСТУП

У цьому розділі обговорюється роль медичної сестри — спеціаліста з молочної залози (розділ 6.2) і психологічні розлади у хворих на рак молочної залози (розділ 6.3). У ньому також розглядаються найбільш ефективні методи надання психологічної підтримки хворим на рак молочної залози та / або їх сім'ям та особам, які за ними доглядають (розділ 6.4) і вивчаються методи зв'язку, які виявилися найбільш ефективними в підвищенні ступеня задоволеності пацієнтів та зниження психосоціальної захворюваності (розділ 6.5).

6.2 РОЛЬ МЕДИЧНОЇ СЕСТРИ З РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Роль медсестри з раку молочної залози визнана в міждисциплінарній команді і |

розвивається і розширюється з урахуванням місцевих умов і різноманітності Шотландії та її населення. Жінки мають складні проблеми щодо діагностики та під час лікування, що вимагає залучення багатьох членів команди. Незважаючи на обмежені дослідження в цій області, підтримка жінок з моменту встановлення діагнозу визнана важливим втручанням, яке високо цінується жінками¹⁶⁶⁻¹⁶⁷.

2++
3

Використання структурованого підходу до надання психологічної допомоги дозволяє медичним сестрам — фахівцям з молочної залози поліпшити безперервність у догляді, інформуванні та підтримці жінок від встановлення діагнозу до контрольного спостереження^{166,167}.

3

C Усі жінки з потенційним або встановленим діагнозом раку молочної залози повинні мати доступ до медичної сестри — фахівця з молочної залози для отримання інформації та підтримки на всіх етапах діагностики та лікування.

Контактна інформація та інформація про роль медичних сестер — фахівців з молочної залози повинна бути доступна для хворих, їх родин, всіх членів мультидисциплінарної команди, включаючи команду первинної допомоги.

Коментарі робочої групи: В Україні статус і роль медичної сестри у наданні медичної допомоги онкологічним хворим відрізняються від практики, що існує в країнах Західної Європи. Зокрема, відсутні медичні сестри, які самостійно можуть консультувати пацієнток з питань догляду, паліативної допомоги, щодо психологічних проблем. Натомість, як свідчить британський досвід, наявність такої медичної сестри може бути суттєвим ресурсом та відігравати значну роль у наданні якісної медичної допомоги.

6.2.1 НАВЧАННЯ

Медичні сестри з молочної залози, які працюють у ролі спеціалізованої медичної сестри, повинні мати належний досвід і освіту. Можливості для безперервного професійного розвитку повинні бути доступні для медичних сестер, які працюють на цьому рівні. Мережа з допомоги хворим на рак Королівського коледжу медсестер надає рекомендації щодо досвіду і освіти¹⁶⁸.

D Медичні сестри з молочної залози повинні мати відповідні освіту і досвід.

6.3 ВИЯВЛЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

SIGN 29 Ряд досліджень присвячено психологічним і психічним проблемам у хворих на рак молочної залози. Вони показали високий ризик виникнення значної тривоги і/або депресії, важких сексуальних розладів та інших проблем, пов'язаних із зовнішністю, які ^{169,170} можуть бути на додаток до нормальної реакції жінки на діагноз і потенційну небезпеку для життя, а також побічні

ефекти лікування.

Клінічний персонал часто не в змозі визначити психологічні проблеми з різних причин. Коли лікар визначає клінічно значущі психологічні проблеми, він не може запропонувати адекватного лікування, оскільки він вважає ці проблеми "нормальною" реакцією на діагноз, побічні ефекти лікування або прогноз.

Значні рівні психологічних розладів, як правило, асоціюються з переживаннями, пов'язаними з діагностикою та лікуванням раку молочної залози. У дослідженні 303 жінок, які увійшли в рандомізоване контрольоване дослідження, у 45% учасників були виявлені клінічно значущі рівні психологічних розладів на базі стандартизованих критеріїв¹⁷¹.

3

Виявлення розладів є важливим завданням для багатьох мультидисциплінарних команд, які мають справу з хворими на рак молочної залози. Розлади можуть бути обумовлені цілою низкою факторів, і не завжди мають прояви емоційних чи психологічних проблем. Багато хворих з високими рівнями розладів не розпізнаються. Національна онкологічна мережа США рекомендує проводити рутинний скринінг розладів у хворих на рак¹⁷². Національна рада з охорони здоров'я та медичних досліджень Австралії¹⁷³ рекомендує підхід до скринінгу значних психологічних проблем, який включає консультації з факторів ризику психологічних розладів (див. Таблицю 4).

4

Хоча було багато досліджень, в яких використовується широкий спектр надійних і дієвих заходів з оцінки психосоціальних аспектів раку молочної залози, є всього декілька досліджень, які конкретно порівнюють корисність методів оцінки.

Деякі заходи були використані в спробі виявлення психологічних симптомів у жінок з раком молочної залози. Шкала страху лікарні і депресій (Hospital Anxiety and Depression (HAD) є надійним і достовірним опитувальником для виявлення психологічних симптомів і ускладнень в клінічних установах¹⁷⁴. Опитувальник якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30) також має хорошу надійність і достовірність в оцінці якості життя в наукових дослідженнях і клінічних установах¹⁷⁵.

2⁺⁺

Великий систематичний огляд доказів, що стосуються скринінгу розладів в загальних лікарнях, показав, що рутинне застосування опитувальників при скринінгу розладів є високовартісним заходом з невеликим впливом на психологічні наслідки¹⁷⁶. Це підтверджують дослідження в галузі вивчення корисності HAD у виявленні психічних розладів у жінок з раком молочної залози¹⁷⁷.

2⁺⁺

Рішення про використання цих опитувальників слід приймати, коли оцінка свідчить про наявність факторів ризику розвитку серйозних психологічних проблем (див. таблицю 4). Розлад є проявом фізичних, соціальних, фінансових чи духовних проблем, і не слід вважати, що наявність розладів завжди є результатом емоційної чи психологічної проблеми.

В Вимірювання наявності психологічних симптомів у жінок з раком молочної залози повинні здійснюватися відповідно до індивідуального стану пацієнтки (наприклад, наявність високого рівня розладів або факторів ризику розвитку проблем).

В Рутинне застосування анкет не рекомендується для виявлення клінічно значущих психологічних симптомів у жінок з раком молочної залози, які не мають конкретних факторів ризику для серйозної тривоги або розладів.

- Заклади з раку молочної залози повинні регулярно проводити скринінг на наявність психологічних розладів та факторів ризику дуже високих рівнів розладів з точки зору подальшого діагнозу (в тому числі під час оцінки ефективності).
- Мультидисциплінарні команди повинні мати узгоджені протоколи з оцінки і лікування розладів. Вони повинні містити рекомендації з напрямлень і шляхів надання допомоги.

Коментар робочої групи: Практика проведення скринінгу на наявність психо-соціальних розладів має бути визнана недоцільною на основі доказів та скасована.

Таблиця 4: Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком психосоціальних проблем

Характеристики хворих

Молодші

Одинокі, ізольовані, розлучені або овдовілі

Самотні

Діти до 21 року

Економічні негаразди

Відсутність соціальної підтримки, відчувається погана соціальна підтримка

Погані подружні або сімейні стосунки

В анамнезі психіатричні проблеми

Накопичення стресових життєвих подій

В анамнезі зловживання алкоголем або іншими шкідливими речовинами

Характеристики/стадії хвороби і лікування

На момент встановлення діагнозу і рецидиву

На поширеній стадії захворювання
Гірший прогноз
Багато побічних ефектів лікування
Значні функціональні порушення і велика пухлина
Відчувають лімфонабряк
Відчувають хронічний біль
Втома

Джерело: *Clinical Practice Guidelines for Psychosocial Care of Adults with Cancer*¹⁷³.

6.4 ПСИХОЛОГІЧНА ПІДТРИМКА ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ СІМЕЙ

6.4.1 ГРУПОВІ ПСИХОЛОГІЧНІ ВТРУЧАННЯ

Більшість досліджень, які оцінювали психологічне втручання в груповому форматі, оцінювали підтримуючу емоційну терапію, когнітивно-поведінкову групову терапію або психо-навчальну в груповому форматі.

Було показано, що підтримуюча емоційна психотерапія мала позитивний вплив на зниження симптомів травматичного стресу¹⁷⁸, порушень настрою і відчуття болю у жінок з поширеним раком молочної залози¹⁷⁹. Це не було показано в кожному дослідженні¹⁸⁰.

Виявилось, що підтримуюча емоційна терапія не впливає на виживаність жінок з поширеним раком молочної залози.¹⁸⁰ Когнітивно-поведінкова фокусна групову терапію хворих з локалізованим раком молочної залози асоціювалася зі зменшенням депресії, порушень настрою, а також з підвищенням якості життя¹⁸¹. Це було відзначено у жінок з поширеним раком молочної залози, у яких відзначена підвищена самоповага¹⁸².

Стабільність цієї користі ще не доведена, причому дослідження представили різні результати стосовно підтримання досягнутих результатів^{181,183}. Хоча пацієнтки висловили високий рівень задоволення своїм досвідом когнітивно-екзистенційної групової психотерапії (терапія, яка поєднує елементи підтримуючої емоційної когнітивно-поведінкової терапії) РКВ не показали корисних психосоціальних результатів¹⁸⁴. Дискусійні форуми, де жінки діляться своїм досвідом, пропонують короткотривалу допомогу у підтримці надії у хворі¹⁸⁵.

1++

1+

- А**
- Група з психологічних втручань має бути доступною для жінок з раком молочної залози, які вважають, що вона буде відповідати їх потребам.
 - Підтримуюча емоційна терапія рекомендується хворим з поширеним раком, і когнітивно-поведінкова терапія — пацієнткам з локалізованим, локально-регіонарним або поширеним захворюванням.

- Вибір виду психологічного лікування хворих з поширеним раком молочної залози повинен засновуватися на перевагах хворих.

6.4.2 ІНДИВІДУАЛЬНІ ВТРУЧАННЯ

Індивідуальні психологічні втручання, які мають психо-освітній або когнітивно-поведінковий акцент, призводять до поліпшення настрою, подоланню проблем і психологічних порушень¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Вони також мають потенціал для поліпшення конкретних побічних ефектів цитотоксичної хіміотерапії¹⁹⁰⁻¹⁹¹. Рішення проблем, підходи "крок за кроком" до психосоціальної підтримки можуть зменшити психологічні проблеми у молодих жінок з раком молочної залози і можуть відіграти певну роль у зменшенні потреб, про які не повідомляється. Ці наслідки не є стійкими після завершення втручання¹⁹². Забезпечення комп'ютерами та певний рівень підготовки може надати хворим інформацію та довіру, але, схоже, не може вплинути на якість життя в цілому. Вплив на довіру і знання короткотривалий.¹⁹³ Користь від комп'ютерної підтримки порівняно з більш звичайними засобами підтримки лише мінімальна¹⁹⁴. Там, де була спроба телефонної терапії, вона була прийнятною, але дає мало користі¹⁹⁵. Існують дані одного РКВ, що психологічне втручання, яке здійснюється клінічними психологами, призводить до поліпшення результатів у тих, хто бере участь, у порівнянні з тим же втручанням, яке надавав інший фахівець¹⁸⁴.

1⁺⁺

1⁺

Є мало даних стосовно різних форм терапії та підтримки через різні стандарти і способи втручання, здійснені в дослідженнях¹⁹⁶.

A Когнітивно-поведінкова терапія (у групі або індивідуально в залежності від переваг та наявності) повинна бути запропонована для лікування хворих з тривожно-депресивними розладами.

A Комп'ютерні та телефонні заходи не слід рутинно пропонувати пацієнткам.

Психологічні втручання повинні здійснюватися відповідно до ухвалених протоколів і процедур, що використовуються у дослідженнях, які повідомляли в літературі про користь і в консультаціях з місцевими фахівцями психологічних послуг.

Коментарі робочої групи: Наведена доказова база свідчить про необхідність корекції психологічних проблем жінок, особливо під час та протягом першого року і після встановлення діагнозу «раз молочної залози». В Україні потреби онкологічних хворих в консультаціях психологів та допомозі психіатрів задовольняються досить обмежено. В деяких онкодиспансерах вже запроваджені посади медичних психологів або психотерапевтів. Зокрема, Наказом МОЗ України №33 від 23.02.2000 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я» затверджено посаду лікаря-психотерапевта в онкологічних диспансерах.

6.5 МЕТОДИ СПІЛКУВАННЯ

Ефективне спілкування з хворими на рак молочної залози є наріжним каменем ефективної практики. Переваги і здатність впоратися з проблемою, інформованість хворих різні, і розбіжності між необхідністю і фактичною передачею інформації можуть призвести до психосоціальних проблем¹⁹⁷.

Допомога хворій зробити вибір лікування приносить користь щодо психологічних проблем¹⁹⁸. Комунікація зростає при наданні аудіозаписів консультацій, які містять інформацію про діагностику, лікування або прогноз, чи бюлетенів контрольного спостереження¹⁹⁹. Не всі жінки хочуть приймати рішення²⁰⁰. Дотримання письмового розпорядку на консультаціях значно покращує досвід хворих на рак молочної залози²⁰¹. Ретельно підготовлені бюлетені допомагають отримати задоволення при амбулаторних візитах²⁰². Засоби, які допомагають в прийнятті рішень щодо хіміотерапії, розширюють знання і задоволеність хворих²⁰³.

1++ 1+

Навчання комунікативним навичкам, яке здійснюється фахівцями, призводить до очевидного поліпшення поведінки спілкування з боку старших клініцистів²⁰⁴.

1++

A Жінкам з раком молочної залози слід запропонувати аудіокасети або резюме важливих консультацій.

A Клінічні зустрічі з жінками, хворими на рак молочної залози, повинні полегшувати хворим вибір лікування (якщо пацієнти хочуть брати участь у процесі прийняття рішень).

A Письмовий план, листи з рекомендаціями і засоби для прийняття рішень мають бути використані для поліпшення зв'язків з хворими на рак молочної залози.

A Лікарів слід заохочувати брати участь у навчанні спілкуванню.

Комунікаційні програми професійної підготовки повинні впроваджуватися у відповідності з емпірично валідними протоколами, гарантуючи, що увага приділяється передачі і підтримці нової поведінки в спілкуванні в клінічних умовах.

7 Спостереження

Коментарі робочої групи: В Україні функціонує система диспансеризації онкологічних хворих, яка здійснюється спеціалізованими закладами — обласними онкологічними диспансерами.

7.1 ПОЛІПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Подальше спостереження за хворими на рак молочної залози після їх первинного лікування є важливим аспектом надання допомоги. Традиційно таке спостереження здійснюється в лікарнях командами з раку молочної залози.

Подальше спостереження багатогранне і відповідає цілій низці цілей, а саме:

- надає пацієнтам підтримку та консультації;
- виявляє потенційно виліковні локальні рецидиви як у молочній залозі, яку лікували, так і в протилежній;
- надає допомогу пацієнтами, у яких розвиваються метастази;
- надає точні дані щодо захворюваності і результатів.

Є дуже мало даних, які стосуються результатів досліджень ефективності довготривалого спостереження або оптимальних режимів контрольного спостереження.⁸⁸ Один систематичний огляд РКВ показав, що регулярне спостереження в лікарні не є більш корисним ніж спостереження, яке здійснює лікар загальної практики²⁰⁵. Цей огляд вивчав стратегії спостереження за жінками з ранніми стадіями раку молочної залози і відзначив одне РКВ, яке включало 296 жінок і порівнювало подальше контрольне спостереження у стаціонарі зі спостереженням лікарем загальної практики і не виявило значних відмінностей у часі виявлення рецидивів і якості життя хворих²⁰⁶. Інше РКВ за участю 196 жінок порівнювало плановий контроль, обмежений часом проведення маммографії, не виявило суттєвих відмінностей при проміжному використанні телефону та частоті консультацій лікаря загальної практики²⁰⁷.

1+
4

7.1.1 ПАЦІЄНТИ БЕЗ РЕЦИДИВІВ

Поліпшення виживаності призвело до того, що тисячі жінок, які завершили первинне лікування і знаходяться у безрецидивному періоді, повинні знаходитися під довготривалим спостереженням. Стало проблемою визначити ефективні стратегії подальшого спостереження. Існують різні способи забезпечення спостереження, включаючи спостереження за ініціативою пацієнтки²⁰⁸, спостереження лікарем загальної практики та медсестрою⁸⁸. Дані для визначення частоти подальшого контролю досить обмежені і практика контрольного спостереження не завжди послідовна.

1+
4

Виявлення місцевого рецидиву

Клінічне обстеження є найкращим методом для виявлення рецидиву в стінці грудної порожнини або пахві²⁰⁹.

2+

Виявлення рецидиву в молочній залозі, яку лікували, і нової первинної пухлині у контралатеральній молочній залозі

Рецидиви в молочній залозі, яку лікували, виявляються клінічно або маммографічно.

Маммографія є золотим стандартом для виявлення раку²¹⁰, але ніяких даних про оптимальну частоту цієї процедури у жінок після лікування, немає. Сучасна практика пропонує від одного до двох разів на рік протягом перших 5 років.

3

С Маммографія повинна застосовуватися для виявлення рецидивів у пацієнток, які пройшли попереднє лікування раку молочної залози.

7.1.2 ХВОРИ З РЕЦИДИВАМИ

Немає даних про частоту контрольного спостереження за хворими з рецидивами. Воно має здійснюватися за необхідністю. Участь команди з паліативної допомоги на даному етапі важлива і має забезпечити хворих оптимальним лікуванням.

7.2 ВИЯВЛЕННЯ ХВОРИХ З МЕТАСТАТИЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ

7.2.1 ВИЯВЛЕННЯ ДИСТАЛЬНИХ МЕТАСТАЗІВ

Дистальні метастази можуть з'явитися в будь-який час і не обов'язково при рутинному контрольному огляді в клініці. Хворі повинні зв'язатися з медсестрою з молочної залози, місцевим лікарем загальної практики або членом команди первинної допомоги, якщо вони стурбовані симптомами. Існують докази, що проведення діагностичних обстежень, таких як рентген, аналізи крові і сканування у цієї групи жінок не впливає на виживаність²⁰⁵⁻²⁰⁹⁻²¹⁰.

1+

2+

3

В Рутинні діагностичні тести для виявлення віддалених метастазів у безсимптомних жінок не слід виконувати.

- Пацієнтки і команди первинної медичної допомоги повинні проводити процедури на місцях для оперативного повторного направлення до фахівця, який відповідає за контроль і доступ до служб підтримки. Їх слід заохочувати повідомляти про нові, стійкі симптоми оперативно, без очікування призначеного часу.

7.3 СПЕЦІАЛІСТ З ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ

Спеціаліст з паліативної допомоги займає певне місце у наданні допомоги жінкам з раком молочної залози, у яких хвороба не піддається лікуванню. Це вимагає ретельного міждисциплінарного підходу з залученням в разі потреби фахівця з паліативної допомоги. Усі, хто бере участь у лікуванні хворих з поширеним захворюванням, повинні мати основні навички у наданні паліативної допомоги, відповідно їх спеціальності. Існують узгоджені національні стандарти на місцях з надання паліативної допомоги²¹¹.

Жінки з поширеним раком молочної залози можуть мати складні проблеми, пов'язані з психосоціальними наслідками хвороби, лімфонабряком і симптомами, особливо болем,

втомою і задишкою. Контроль болю у онкологічних хворих, докладно описаний у настанові SIGN 44 ²¹².

Участь спеціалізованої команди з паліативної допомоги показала досить помірні позитивні результати, включаючи контроль симптомів, задоволення пацієнтки і тих, хто доглядає за нею, а також щодо вибору місця смерті²¹³.

Немає ніяких даних щодо часу, коли фахівці з паліативної допомоги повинні бути залучені до надання допомоги, а значна кількість звернень відбувається занадто пізно, щоб надати оптимальну допомогу²¹⁴.

В Хворі на рак молочної залози повинні мати доступ до команди фахівців з паліативної допомоги.

Коментарі робочої групи: в Україні інститут паліативної допомоги тільки нещодавно сформувався, тому для вирішення цієї проблеми потрібно залучити лікарів загальної практики – сімейної медицини, які мають спеціальну підготовку.

8 Інформація для обговорення з пацієнтками та особами, які за ними доглядають

Коментарі робочої групи: В Україні також існують проблеми комунікацій медичних працівників з пацієнтами щодо теми зляканих новоутворень.

Зазвичай прийнята практика не говорити прямо щодо діагнозу "рак", проте все більше лікарів та все більше пацієнтів хочуть обговорювати проблеми, як вони є. Дуже важливим, на думку членів робочої групи, є визначення ролі та адекватного місця кожного з учасників процесу (пацієнта, лікаря сімейної медицини, спеціаліста-онколога та інших).

8.1 ЗБІР ДУМОК ВІД ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Пацієнти і особи, які за ними доглядають, хочуть отримувати інформацію, яка б допомогла їм зрозуміти і впоратися з діагнозом раку молочної залози, доступні методи лікування та догляд, які вони можуть очікувати від медичних працівників.

При розробці цієї настанови було проведено пошук літератури стосовно думок і досвіду пацієнток для отримання інформації. Однією з основних тем, які виникли — це стурбованість тим, що інформаційні потреби хворих на рак не відповідали їхнім потребам під час лікування. Одноденний семінар з загальних питань інформаційних потреб і ресурсів, пов'язаних з будь-яким аспектом цієї хвороби, був проведений для збору думок і пропозицій від групи жінок, які мають безпосередній досвід лікування раку молочної залози. В ньому взяли участь 29 жінок з восьми різних районів Шотландії. Їхній вік на момент діагнозу був: 30-39 років (n=1); 40-49 (n=10); 50-59 років (n=12); 60-69 років (n=5), не вказано (n=1). Жінкам було запропоновано розглянути інформацію, отриману ними протягом усього їх шляху лікування, а також інформацію, яку вони хотіли б отримали. Виникло п'ять загальних тем:

- надання інформації
- результати досліджень

- побічні ефекти лікування
- інформація для осіб, які доглядають за хворими на рак молочної залози
- допомога вдома / подальше спостереження

8.1.1 НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ

Виявилось, що спосіб, у який важлива інформація представлялася, впливав і на взаємини між персоналом клініки і пацієнткою, а також на здатність пацієнтки зрозуміти і сприйняти її. Найбільш ефективне "партнерство у лікуванні" було там, де індивідуальні побажання хворих щодо інформації та участі були визнані їх лікарями та визначили характер їхнього спілкування.

Визнана необхідність чіткої і точної інформації, яка повинна надаватися віч-на-віч. Рішення, прийняті по телефону, суперечлива інформація від лікарів та недостатні контакти між різними установами охорони здоров'я (первинними, вторинними і третинними) створюють підвищене занепокоєння хворих. Потрібна інформація про заклади охорони здоров'я Шотландії та благодійні організації, які можуть запропонувати додаткову інформацію усно, письмово та у відео форматі.

Питання, які часто задають:

Де я і моя сім'я можемо знайти додаткову інформацію?

- Які варіанти мого лікування?
- Чи можете ви написати план мого лікування?
- Чи я повинна до когось звертатися перед моїм наступним візитом?
- Чи мій лікар загальної практики буде знати мої результати?

8.1.2 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Швидке направлення від закладу первинної до вторинної допомоги вважається важливим для психологічного благополуччя, але воно іноді відкладається, оскільки жінки не завжди знають, що ймовірність раку молочної залози розглядалася лікарем загальної практики. Послідовного підходу до надання інформації про потрібну оцінку немає, і багато жінок не знають, чого очікувати при переході від первинного до вторинного і третинного надання допомоги. Лікарі загальної практики, консультанти та медсестри з молочної залози вважаються "голкіперами" інформації про результати, і їхній підхід до пацієнтів дуже важливий.

Питання, які найчастіше задають

- Лікарю загальної практики — Що ви шукаєте у мене?
- Скільки мені чекати на призначення візиту?
- Чи мене будуть оглядати у моїй місцевій лікарні?
- Як звати лікаря, який буде мене оглядати?
- Що буде у лікарні?
- Чи можете ви це записати для мене?
- Чи є якась інформація, яку б я могла прочитати?
- Коли я отримаю результати?

- Хто видасть мені результат?

8.1.3 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ЛІКУВАННЯ

Вважається, що деякі методи лікування, включаючи операції, хіміо- і променеви терапію, можуть викликати значні побічні ефекти. Загальною темою було те, що кількість і якість інформації про побічні ефекти, були недостатніми і, часом, надавалася спонтанно. Більшість учасників не отримали письмову інформацію або аудіо консультації і, як виявилось, не було відповідного підходу до оновлення і поповнення наданої інформації або використання опублікованих матеріалів. Був дуже позитивний зворотний зв'язок про використання записної книжки під час отримання хіміотерапії для записів різних побічних ефектів.

Питання, які найчастіше задають:

- Що включає операція ?
- Чи є які-небудь побічні ефекти від операції?
- Як довго мені потрібно буде залишатися без роботи?
- Як виглядає шрам?
- Які побічні ефекти хіміотерапії?
- Чи можу я отримати інформацію про певні хіміотерапевтичні препарати, які мені призначили?
- Чи можу я отримати інформацію про променеви терапію; про золадекс; тамоксифен; аримідекс або назву препарату, який Ви застосовуєте?
- Хто буде відповідати за моє лікування?
- З ким я маю зв'язатися, якщо в мене виникне певне питання?

8.1.4 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ТИХ, ХТО ДОГЛЯДАЄ ЗА ХВОРИМИ

Інформація про мережу з підтримки конкретної хворої, тобто про сім'ю хворої, тих, хто доглядає за нею і друзів, дуже важлива. Вони також повинні брати участь у консультаціях пацієнтки. Були визначені конкретні питання, які стосувалися різних вікових груп жінок. Молодші жінки висловлювали занепокоєння з приводу впливу діагнозу на дітей дошкільного віку, відносин та роботи. Етнічні меншини мають обмежений доступ до письмової інформації, яка відповідає культурному аспекту і написана на державній мові.

Жінки або ті, хто за ними доглядає, хто погано читає, мають вади зору та глухі повинні мати доступ до інформації у відповідному форматі. Це можуть бути касети, відеоматеріали, включаючи матеріали, створені британською мовою жестів і наочну інформацію.

Питання, які найчастіше задають:

- Чи може мій партнер, особа, що доглядає, подруга зайти до кімнати зі мною?
- Чи є такі місця, де особа, яка за мною доглядає, могла б мати підтримку?
- Чи може хтось надати інформацію про користь, яку я отримаю?

8.1.5 ДОГЛЯД ВДОМА / СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Є значні розбіжності між досвідом різних жінок після одужання. Деякі вважають лікаря загальної практики та медсестру джерелом підтримки, а інші почували себе покинутими та ізольованими, не знаючи, до кого звернутися. Жінки мали ряд побоювань з приводу рецидивів, практичної підтримки, включаючи перуки і протези, психологічну підтримку і продовження спостереження.

Питання, які найчастіше задають:

- Хто підбере мені протез?
- Як часто можна його міняти?
- Чи я повинна платити за нього?
- До кого мені звернутися, коли закінчиться моє лікування в лікарні?
- Чи лікар загальної практики знає, яке лікування у мене було?
- Як часто я буду проходити контрольне обстеження?
- Хто буде здійснювати спостереження?
- Чи будуть проводити додаткові обстеження?
- Яким чином я дізнаюся про рецидив?
- Чи існують групи підтримки, які я можу відвідувати?

8.2 ДЖЕРЕЛА ПОДАЛЬШОЇ ІНФОРМАЦІЇ ДЛЯ ХВОРИХ І ТИХ, ХТО ЗА НИМИ ДОГЛЯДАЄ

№	Назва диспансера	Телефон
1	Вінницький облонкодиспансер	0432/511160
2	Волинський облонкодиспансер м.Луцк	03322/60769
3	Дніпропетровський обл. протипухлинний центр	056/7497078
4	Донецький обл. протипухлинний центр	0622/239861
5	Житомирський облонкодиспансер	0412/379420
6	Запорізьський облонкодиспансер	0612/870358
7	Закарпатський облонкодиспансер м.Ужгород	0312/617036
8	Івано-Франківський облонкодиспансер	0342/502269
9	Кіровоградський облонкодиспансер	0522/243716
10	Кримський республіканський онкодиспансер м.Симферополь	0652/638960
11	Луганський облонкодиспансер	0642/507016
12	Львівський державний онкологічний регіональний променево-діагностичний центр облонкодиспансер	0322/954085
13	Миколаївський облонкодиспансер	0512/213112
14	Одеський облонкодиспансер	048/7202672
15	Полтавський облонкодиспансер	05322/561429
16	Ровенський облонкодиспансер	03622/26026
17	Севастопольський онкодиспансер	0692/240168
18	Сумський облонкодиспансер	05422/251586
19	Тернопільський облонкодиспансер	03522/68680
20	Харківський облонкодиспансер	057/3151173
21	Херсонський облонкодиспансер	0552/225108
22	Хмельницький облонкодиспансер	0382/654074

23	Чернівецький облонкодиспансер	0372/547650
24	Черкаський облонкодиспансер	0472/370123
25	Чернігівський облонкодиспансер	0462/53167
26	Київський облонкодиспансер	044/483-11-23
27	Київський міський онкоцентр Українського НДІ онкології та радіології	044/450-92-65

АРХІВ

Громадські організації в Україні, які надають допомогу жінкам, що перенесли рак молочної залози

№	Місто	Назва	Адреса	Телефон
1	Київ	Благодійний фонд "Здоров'я жінки и планування Сім'ї"	вул. Верховинна, 69, 3 пов.	(044) 423 73 68
2	Київ	Общественная организация "Европа Донна"	вул. Верховинна, 69, 3 пов.	(044) 423 73 68
3	Сімферополь	Громадська організація Кримське протиракове товариство "Антинео"	вул. Беспалова 49а	(0652) 25 81 28
4	Сімферополь	Кримська асоціація планування сім'ї	вул. Польова, 83, кв.53	(0652) 223 407
5	Черкаси	Громадська організація "Я не сама"	вул. Різдвяна 4, к 42	(0472) 327 911 (-2)
6	Славянск	Реабілітаційний комітет жінок і дівчат інвалідів "Неонелла"	вул. Комунарів 34, кв. 292	(06262) 373 69
7	Харків	Громадська організація "Товариство амазонок"	вул. Пушкінська 82, поліклініка, каб. 10	(057) 715 74 83
8	Ровно	Волонтерська організація "Наша Тополя"	Онкологічний диспансер, вул. О.Олеся, 12, к 4	(0362) 62 05 72
9	Львів	Громадська організація "Амазонки"	вул. Левицького 122, кв.3	(0322) 76 88 86
10	Львів	Львівський центр соціального захисту та реабілітації інвалідів "Созарин"	вул. Гайворонського, 27	(0322) 97 19 05
11	Чернігів	Клуб підтримки онкохворих "Наdejда"	вул. Першого травня 169, корп. 1, кв.23	(0462) 60 10 50
12	Вінниця	Благодійний фонд допомоги онкохворим "Адаманти"	вул. Келецька 84, кв.149	(0432) 43 30 88
13	Біла Церка	Громадська організація "Вікторія"	вул. Рибіна 8, кв 119	(04463) 9 58 33
14	Ужгород	Громадська організація інвалідів-онкохворих "Амазонки Закарпаття"	вул. Гагаріна 140	(0312) 66 02 70
15	Славутич	Міська організація жінок СОІУ	Кієвський квартал 4, 29	(04479) 2 05 13
16	Дружковка, Донецька обл.	Жіноча організація "Анастасія"	вул. Космонавтів, 24, кв. 33	(06267) 3 17 63

9 Розробка настанови

9.1 ВСТУП

SIGN — це мережа лікарів та інших фахівців охорони здоров'я, яка фінансується NHS Шотландії з поліпшення якості.

Настанови SIGN розроблялися міждисциплінарними групами практикуючих лікарів за допомогою стандартної методології, заснованої на систематичному огляді доказів. Подальші деталі про SIGN і методологію розробки настанов містяться в "SIGN 50; Довіднику розробників настанов, що є на сайті: www.sign.ac.uk

9.2 Група з розробки настанови

Зі складом групи з розробки настанови можна ознайомитися на сайті SIGN: www.sign.ac.uk

Склад групи з розробки настанови було затверджено після проведення консультацій з організаціями-членами SIGN. Всі члени групи з розробки настанови зробили заяву про зацікавленість, і більш докладну інформацію про них можна отримати за запитом у виконавчого органу SIGN. Розробка настанови і перевірка огляду літератури, підтримка і сприяння проводилися виконавчим органом SIGN.

9.3 СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Пошук літератури спочатку проводився в пошукових системах Medline, Embase, Cinahl і Cochrane Library з 1998 до 2002 року. Пошук літератури був поновлений на період до грудня 2003 року. Також були використані основні веб-сайти Інтернету, наприклад, National Guidelines Clearinghouse. Ці дослідження були доповнені списками літератури з відповідної тематики та власними файлами членів групи. Версію Medline основних стратегій пошуку можна знайти на сайті SIGN.

9.4 КОНСУЛЬТАЦІЇ ТА ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА

9.4.1 НАЦІОНАЛЬНЕ ВІДКРИТЕ ЗАСІДАННЯ

Національні відкрите засідання є головним консультативним етапом розробки настанови SIGN, на якому група з розробки настанови вперше представляє проект рекомендацій. Національне відкрите засідання цієї настанови відбулося 1 жовтня 2003, в ньому взяли участь 157 представників усіх основних спеціальностей, що мають відношення до настанови. Проект настанови був також доступний на сайті SIGN протягом обмеженого періоду часу на цьому етапі, щоб ті, хто не в змозі бути присутнім на засіданні, могли зробити свій внесок в розробку цієї настанови.

9.4.2 ОГЛЯД ЕКСПЕРТІВ

Проект настанови розглянула група незалежних експертів, які прокоментували повноту і точність інтерпретації доказової бази, яка підтримує рекомендацій, що містяться в настанові. SIGN дуже вдячний всім цим експертам за їх внесок у цю настанову.

9.4.3 РЕДАКЦІЙНА ГРУПА SIGN

З метою остаточної перевірки якості настанова була розглянута редакційною групою у складі представників відповідних спеціальностей в Раді SIGN, щоб забезпечити, що зауваження фахівців рецензентів були належним чином враховані і, що будь-який ризик

відхилень в процесі розробки настанови в цілому був зведений до мінімуму. Редакційна така:

Professor Robert *Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow*
Carachi

Dr Hugh Gilmour *Royal College of Pathologists*

Dr Grahame Howard *Royal College of Radiologists*

Professor Derek *British Psychological Society*
Johnston

Professor Gordon Lowe *Chairman of SIGN; Co-editor*

Dr Safia Qureshi *SIGN Programme Director; Co-editor*

Dr Sara Twaddle *Director of SIGN; Co-editor*

10 Впровадження та аудит

10.1 Впровадження на місцевому рівні

Впровадження національних клінічних настанов є обов'язком Ради кожної NHS і є невід'ємною частиною клінічних настанов. Визнано, що кожна Рада не може впроваджувати кожну настанову негайно після опублікування, але на місцях повинні бути механізми для забезпечення надання допомоги відповідно до рекомендацій настанови, і підстави для оцінки будь-яких відмінностей, при необхідності, потрібно вирішувати. В цих дискусіях повинні брати участь як клінічний персонал, так і керівники. Місцеві механізми можуть бути задіяні для впровадження національних настанов в окремих лікарнях, закладах і практиках, а також для контролю їх дотримання. Це може здійснюватися різними способами, включаючи засоби нагадування пацієнтам, безперервну освіту і професійної підготовку та клінічний аудит.

Коментар робочої групи: Відповідно до «Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини», затвердженої Наказом МОЗ та АМН України №102/18 від 19.02.2009 впровадження клінічної настанови відбувається на двох рівнях: державному і регіональному. Впровадження клінічної настанови на державному рівні передбачає створення стандарту медичної допомоги і уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. На регіональному рівні - локального протоколу медичної допомоги (клінічного маршруту пацієнта).

10.2 РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ДОСЛІДЖЕНЬ

- Ефективність окремих методів підтримуючої терапії на основі телефону та комп'ютера для полегшення психологічних потрясінь
- Оптимальна тривалість біологічної терапії
- Роль біопсії сторожових лімфатичних вузлів
- Оптимальна послідовність променевої і системної терапії після мастектомії
- Оптимальна роль ад'ювантних режимів таксанів

- Визначення ролі капецитабіна, вінорельбіна при поширеному захворюванні
- Виявлення підгруп пацієнтів, які отримують найбільшу користь від ад'ювантної терапії: які пацієнти потребують таксанів, які антрациклінів які з них потребують інгібіторів ароматази, і які з них отримують користь від трастузумабу?
- Виявлення хворих більш схильних до ризику певних токсичностей таких, як серцевих порушень від антрациклінів або трастузумабу
- Оптимальні фармацевтичні і нефармацевтичні режими лікування симптомів менопаузи у жінок з раком молочної залози
- Оптимальна частота і метод подальшого спостереження різних групах хворих.

10.3 КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ АУДИТУ

- Наявність і зміст протоколів скринінгу психологічних порушень
- Оцінка знань і навичок співробітників при виникненні та лікуванні психологічних порушень
- Аудит наявності названих психологічних втручань та потреби в підготовці щодо здійснення таких втручань
- Кількість лікарів, які пропонують хворим аудіо та / резюме важливих консультацій
- Аудити рекомендацій щодо полегшення прийняття пацієнткою рішення про лікування та / або використання письмових плану, бюлетенів та наочних засобів для прийняття рішень
- Кількість лікарів, які пройшли курси підготовки з навичок спілкування і наявність механізмів для забезпечення підтримання кваліфікації
- Аудит результатів щодо спілкування з основними клініцистами.

Коментарі робочої групи: В Україні існує спеціально затверджена медична документація для реєстрації та спостереження онкологічних хворих

10.4 ЗАЛУЧЕННЯ РЕСУРСІВ

Цей розділ заснований на обговореннях з групою розробки настанов щодо поточного використання ресурсів в Шотландії і ймовірного впливу рекомендацій настанови. Там, де існуюча практика не змінюється в результаті рекомендацій, мало ймовірно, що залучення ресурсів буде мати місце.

Таблиця нижче наводить рекомендації, які можуть мати значне залучення ресурсів у разі їх впровадження в Шотландії. В ній не розглядається витрачання ресурсів у зв'язку з питаннями належної практики, хоча визнано, що вони можуть бути значними.

APPENDIX B

Таблиця рекомендацій

Розділ настанови		Рекомендації	Поточна ситуація	Імовірні наслідки ресурс здійснення рекомендації
2,3	D	Пацієнток слід оглядати у клініці одного візиту, мультдисциплінарній клініці за участю маммолога, радіолога і цитолога	Не всюди досягнуто швидше через організаційні, а не фінансові причини. Деякі сеанси радіології залишаються порожніми.	Тільки організаційні зміни
5,8	C	Для молодих жінок з пухлинами з естроген негативними рецепторами хіміотерапія повинна бути почата якомога швидше і протягом трьох тижнів	Не всюди досягнуто швидше через організаційні, а не фінансові причини.	Тільки організаційні зміни
6,2	C	Всі жінки з потенційним або відомим діагнозом раку молочної залози повинні мати доступ до медсестри фахівця з раку молочної залози стосовно інформації та підтримки на всіх етапах діагностики та лікування.	Медсестри з раку молочної залози доступні у всіх областях, але доступ для жінок з прогресуючим захворюванням різний через обмежену кількість в деяких регіонах.	Збільшення кількості медсестер з раку молочної залози для обслуговування всіх жінок з раком молочної залози вимагає інвестицій в персонал, навчання і підтримку об'єктів
6.2.1	D	Груди фахівців догляд медсестри повинні мати відповідні освіти і досвід.	Конкретні освіти є дуже обмеженим по всій Великобританії, ніяких конкретних курсів у Шотландії	
23	A	Психологічна підтримка повинна бути доступною для жінок з діагнозом раку молочної залози в клініці.	Психологічна підтримка здійснюється певним колом людей, не обов'язково психологами.	Збільшення числа клінічних психологів для надання підтримки і психологічного втручання. Це вимагає інвестицій в персонал, навчання і підтримку об'єктів.
6.4.1	A	Група психосоціальної допомоги повинні бути доступними для жінок з раком грудей, які вважають, вона буде відповідати їх потребам	Доступ до психологічної терапії дуже різний по всій Шотландії. Існує доступ до когнітивно-поведінкової терапії для деяких жінок, хоча при гострій необхідності її можуть забезпечити лікарі жінкам з раком молочної залози, які також мають тривогу або розлади настрою	Це повинна бути область зі значним залученням ресурсів
6.4.2	A	Когнітивна поведінкова терапія (у групі або індивідуально відповідно до переваг та наявності) повинна пропонуватися деяким хворим з тривогою і депресивними розладами.		
6.5	A	Лікарі повинні заохочуватися брати участь у затверджених тренінгах в області комунікації	Більшість областей рад NHS мають клініцистів, які пройшли тренінги з навичок спілкування. Немає централізованої реєстрації тих, хто пройшов їх.	Для цього будуть потрібні інвестиції в самі навчання, які забезпечать витрати для співробітників, що беруть участь у тренінгах і

			ресурси, необхідні для забезпечення підтримки комунікативних навичок після тренінгів у ході роботи
--	--	--	--

АРХІВ

Скорочення

AP	Абсолютний ризик
BP	Відносний ризик
ДІ	Довірчий інтервал
ЦМФ	Циклофосфамід, метотрексат і 5-фторурацил
ХТ	Хіміотерапія
DCIS <i>in situ</i>	Протокова карцинома <i>in situ</i>
ЕКГ	Електрокардіографія
EORTC	Європейської організації з дослідження та лікування раку
EP	Рецептори естрогену
FISH	Флуоресцентна гібридизація <i>in situ</i>
FNAC	Тонкоголова аспіраційна цитологія
G-CSF	Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
HAD	Страх лікарні і депресії
Гр	Грей
HER2	Рецептор епідермального фактора росту 2 людини
LHRH	Гормон вивільнення лютеїнізуючого гормону
MPT	Магнітно-резонансна томографія
NHSBSP	Програма обстеження молочної залози NHS
NICE	Національний інститут охорони здоров'я та клінічного майстерності
NSABP	Національний проект з ад'ювантної хірургії молочної залози і кишечнику
QLQ-C30	Опитувальник якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку
РКВ	Рандомізоване контрольоване дослідження
ПТ	Променева терапія
ПТПМ	Променева терапія після мастектомії
SIGN	Шотландська Міжуніверситетська мережа настанов

ДОДАТОК 1

Члени робочої групи 2006 р.

Ліщишина Олена Михайлівна	Провідний науковий співробітник науково-організаційного відділу, заступник головного лікаря, Інститут онкології АМН України, керівник групи
Антоновська Яніна В'ячеславівна	завідуюча обласним маммологічним центром,
Жаровська Катерина Вікторівна	Дніпропетровський обласний онкологічний диспансер
Крахмалева Людмила Павлівна	медична сестра маммологічного кабінету, Черкаський обласний онкологічний диспансер
Литвиненко Олександр Олександрович	завідуюча відділенням променевої діагностики, Інститут онкології АМН України
Лопата Лариса Миколаївна	Керівник науково-дослідного відділу загальної онкології та реконструктивної хірургії молочної залози, Інститут онкології АМН України
Майструк Галина Павлівна	Голова Всеукраїнської громадської організації онкоінвалідів „Разом проти раку”
Рутковська Світлана Євгеніївна	Голова правління благодійного фонду "Здоров'я жінки та планування сім'ї", національний представник України в Міжнародній коаліції "Євродонна"
Скляр Світлана Юріївна	старша медична сестра відділення пухлин молочної залози, Інститут онкології АМН України
Сотуленко Наталія Петрівна	Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділу пухлин молочної залози, Інститут онкології АМН України
Тюрін Олег Васильович	медична сестра хірургічного кабінету 1-ша міська поліклініка м. Черкаси
	завідуюча маммологічним відділенням, Черкаський обласний онкологічний диспансер, позаштатний спеціаліст УОЗ Черкаської обласної державної адміністрації з питань маммології
Міжнародні експерти	
Росс Грета	Великобританія
Юргова Ева	Словачія
Новічкова Елена	Росія
Технічна підтримка	
Степаненко Алла	Директор Проекту TACIS, д.м.н., професор
Варивончик Денис	Експерт Проекту TACIS, к.м.н.
Казачок Юлія	Менеджер Проекту TACIS

ДОДАТОК 2

КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ

Діагностика та направлення

1. Чи є які-небудь докази того, що були визначені конкретні симптоми, як сигнали, які мають спонукати звернутися до маммолога?
2. Які є докази того, що затримки з моменту встановлення діагнозу до початку лікування хворих вплине результат?
3. Які є докази найбільш ефективного методу діагностики симптоматичного раку молочної залози?

Системна терапія

4. Які докази допоможуть визначити обставини, за яких використання ад'ювантної хіміотерапії покращить результати лікування пацієнтів?
5. Які є докази щодо конкретних показань застосування антрациклінів?
6. Які є докази щодо відповідності конкретних показань застосування біологічної терапії, наприклад, використання герцептину?
7. Які є докази щодо відповідності конкретних показань застосування вінорельбіна або капецитабіну?
8. Які є докази на підтримку ролі бісфосфонатів в комплексній терапії та лікування метастатичної хвороби?
9. Які є докази на підтримку ролі гормональної терапії у жінок в пре- і постменопаузі?
10. Чи є які-небудь докази того, що існує оптимальний проміжок часу між операцією і хіміотерапією, який має вплив на результати у хворих?
11. Чи існують докази обґрунтування оптимального лікування симптомів менопаузи у жінок з діагнозом раку молочної залози?

Променева терапія

12. Які є докази на підтримку використання променевої терапії в пахвовій області і грудній стінці?
13. Чи є які-небудь свідчення того, що існує оптимальний час для використання променевої терапії для лікування раку молочної залози, які матимуть вплив на результат у пацієнтів?

Хірургія

14. Чи є які-небудь докази того, що хірургічна операція пахви впливає на загальний результат?
15. Чи є докази того, що проведення реконструкції грудей відразу більш або менш ефективно, ніж реконструкція в більш пізній термін?
16. Які є докази, що профілактична мастектомія ефективна?
17. Які є докази відносної ефективності органозберігаючої операції і мастектомії з приводу раку молочної залози щодо смертності, максимальної якості життя пацієнтів та преференцій хворих?

Спостереження

18. Чи є докази найбільш ефективних стратегій лікування щодо поліпшення результатів у хворих з або без рецидивів в молочній залозі або пахві?

19. Чи є докази найбільш ефективних стратегій лікування щодо виявлення хворих з метастазами?

20. Чи є докази щодо найбільш ефективних методів візуалізації у виявленні рецидивів раку молочної залози?

Психосоціальні питання

21. Які методи виявилися корисними у встановленні рівня психологічного стресу у хворих на рак молочної залози, а також у визначенні рівня, при якому втручання можливе?

22. Чи є докази щодо ефективних методів психологічної підтримки хворих на рак молочної залози та / їх сімей і осіб, які за ними доглядають?

23. Які методи спілкування виявилися найбільш ефективними в поліпшенні ступеня задоволеності пацієнток та психосоціальної захворюваності і, які потрібні навички для надання інформації хворим?

24. Чи є які-небудь докази на підтримку введення фахівця з паліативної допомоги на тій чи іншій стадії хвороби?

Протокова карцинома in situ

25. Які є докази, які б визначали ефективні методи лікування протокової карциноми *in situ*?

Додаткові питання

26. Які є докази на підтримку конкретної ролі команди первинної медичної допомоги в загальному лікуванні хворих на рак молочної залози?

27. Які є докази на підтримку певної ролі медсестри з раку молочної залози в загальному лікуванні хворих на рак молочної залози?

28. Які є докази на підтримку певної ролі мультидисциплінарної команди або спеціалізованих онкологічних центрів в поліпшенні результатів лікування пацієнтів?

29. Чи є які-небудь докази того, що інший підхід до раку молочної залози у осіб похилого віку призведе до поліпшення результатів?

ДОДАТОК 3

Визначення стадії TNM

T - ПЕРВИННА ПУХЛИНА

TX — первинну пухлину не можливо оцінити

T0 — немає свідчень про первинну пухлину

Tis — карцинома *in situ*: внутрішньопротокова карцинома, лобулярна карцинома *in situ*, або хвороба Педжета соска без пухлини ¹

T1 — пухлина розміром 2см або менше у найбільшому вимірі²

T1 міс — мікроінвазія 0,1 см або менше у найбільшому вимірі

T1a — більша 0.1см, але не більша 0,5 см у найбільшому вимірі

T1b — більша 0,5 см, але не більша 1 см у найбільшому вимірі

T1c — більша 1 см, але не більша 2 см у найбільшому вимірі

T2 — пухлина більша 2 см, але не більша 5 см у найбільшому вимірі

T3 — пухлина більша 5 см у найбільшому вимірі

T4 —пухлина будь-якого розміру з прямим поширенням у грудну стінку³
або шкіру

T4a — поширення в грудну стінку

T4b — набряки (у тому числі апельсинова кірка), або виразки шкіри
молочної залози або супутникові шкірні вузлики обмежені у тій же груді

T4c — як 4a, так і 4b вище

T4d запальна карцинома⁴

N - УРАЖЕННЯ РЕГІОНАРНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

NX — регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені (наприклад,
раніше видалені)

N0 — немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах

N1 — метастази в рухомі іпсилатеральні пахвові лімфатичні вузли (и)

N2 — метастази в іпсилатеральні пахвові лімфатичні вузли фіксовані один з одним або з
іншими структурами

N3 Метастази в іпсилатеральні внутрішні лімфатичні вузли молочних залоз

M – ДИСТАЛЬНІ МЕТАСТАЗИ

NX — дистальні метастази не можуть бути оцінені

M0 — немає дистальних метастазів

M1 — дистальний метастаз

Примітки:

1.Хвороба Педжета, пов'язана з пухлиною, класифікується в залежності від розмірів пухлини

2. Мікроінвазія — це поширення ракових клітин поза мембрану в прилеглі тканини з фокусом не більше 0.1 см у найбільшому вимірі. Якщо є декілька осередків мікроінвазії, використовується розмір найбільшої для класифікації мікроінвазії. (Не використовуйте суму всіх мікроінвазій) Наявність множинних осередків мікроінвазії повинна бути зазначена, як це є з карциномою з більшою інвазією.

3. Стінка грудної клітки включає ребра, міжреберні м'язи і зубчасті передні м'язи, але не м'язи грудної клітки

4. Запальна карцинома молочної залози характеризується дифузним затвердінням шкіри з еризипелоїдним краєм, як правило, без основної маси. Якщо біопсія шкіри негативна і немає локалізованого вимірюваного первинного раку, категорія T — це рТХ при патологічній стадії клінічного запального раку (T4d). Ямочки на шкірі, втягування сосків або інші зміни шкіри, за винятком тих, що є при T4b і T4d можуть бути при T1, T2 або T3, не впливаючи на класифікацію.

Source, International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of malignant tumours- Edited by LH Sobin and Cb. Wittekind. 5th ed. New York Witey-Liss; 1997.

ВЕДЕННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК

ДІАГНОСТИКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ▶ Діагностика		СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ (продовж.) ▶ Антрациклін і таксан ТЕРАПІЯ АНТРАЦИКЛІНАМИ І ТАКСАНАМИ Таксани відіграють активну роль у ад'ювантній терапії, але, незважаючи на те, що було показано, що вони покращують деякі режими на основі адриаміцину, ще немає опублікованих даних, що вони призводять до покращення виживаності порівняно з режимами з антрацикліном		ХІРУРГІЯ ОПЕРАЦІЯ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРОТИ МАСТЕКТОМІЇ	
С	Слід заохочувати жінок усвідомити і відчувати форму грудей, так що вони знайомі з тим, що є нормальним для них.	А	Антрациклінам слід віддавати перевагу над неантрациклінами у ад'ювантній терапії, оскільки вони дають додаткову користь. Епірубіцин може бути кращим, оскільки він спричиняє менше серцевих побічних ефектів.	А	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Всім жінкам з початковими стадіями інвазивного раку молочної залози, які є кандидатами на консерваційну операцію, пропонується вибір між консерваційною операцією (видалення пухлини з чистими полями) і модифікованою радикальною мастектомією. ▪ Вибір операції повинен бути адаптовано до конкретної хворої, яка повинна бути повністю поінформованою про об'єм операції і про те, що опромінення необхідне після операції, якщо поля будуть позитивними.
	Слід заохочувати жінок повідомляти про будь-які зміни від норми сімейному лікарю.	А	Таксани слід розглядати у хворих з прогресуючим захворюванням.	С	Консерваційна операція протипоказана, якщо: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Співвідношення розміру пухлини до розміру грудей не вплине на косметичний вигляд ▪ існує є мультифокальне захворювання або велика злоякісний мікрокальцифікат

					на маммографії ▪ є протипоказання до місцевої радіотерапії (наприклад, попередня променева терапія на цьому полі, захворюваннях сполучної тканини, серйозні серцеві і легеневі захворювання, вагітність).
		► Біологічна терапія			
A	Психологічна підтримка повинна бути доступною для жінок з діагнозом раку молочної залози в клініці	C	Трастузумаб повинен бути зарезервований для тих пацієнок, у яких пухлина має надмірну експресію HER2 .	C	Можливість реконструкції молочної залози повинна обговорюватися з усіма пацієнтками до мастектомії.
<input checked="" type="checkbox"/>	Направлення від первинного до спеціалізованого фахівця повинно бути у відповідності до настанови з раку молочної залози Шотландії	A	Комбінована терапія з трастузумабом і таксаном рекомендується у жінок з метастатичним раком молочної залози, оскільки вона асоціюється з кращою виживаністю в порівнянні з терапією таксаном		
► Дослідження		► Бісфосфонати		► Хірургічне лікування пахви	
B	Всі пацієнтки повинні мати повне клінічне обстеження.	A	Бісфосфонати повинні постійно використовуватися в комбінації з іншою системною терапією у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози з метастазами у кістки. Вибір препарата для конкретної хворої залежить від індивідуальних обставин.	A	Пахвова операція повинна виконуватися в усіх групах хворих з інвазивним раком молочної залози
		► Гормонотерапія		► Лікування протокової карциноми <i>in situ</i>	
B	Там, де локалізована аномалія пацієнтки повинні проходити діагностичне обстеження методами візуалізації з наступною аспіраційною біопсією тонкою голкою для цитології або біопсією тканини.	A	Передменопаузальні жінки, чиї пухлини не мають рецепторів естрогену і прогестерону, повинні розглядатися на отримання ад'ювантної гормональної терапії	B	Жінкам з протоковою карциномою <i>in situ</i> , які є кандидатами на операцію повинен бути запропонований вибір лампектомії або мастектомії
B	Ураження вважається злоякісним після клінічного огляду, знімків або цитології, де це можливо, гістопатологічного підтвердження злоякісного процесу до	A	▪У жінок в постменопаузі з раком молочної залози тамоксифен залишається препаратом вибору в якості початкової терапії в	A	Жінки, у яких виконана консерваційна операція, пропонується післяопераційне опромінення молочної залози.

	будь-якої хірургічної процедури (наприклад, мастектомії або операції на пахві).		ад'ювантному режимі. За наявності відносних протипоказань до його використання (високий ризик тромбоемболії або порушення з боку ендометрія) або непереносимості, інгібітори ароматази можуть бути використані замість нього.		
D	Пацієнти повинні обстежуватися в міждисциплінарній клініці за участю торакальних лікарів, радіологів і цитологів.	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Постменопаузальні жінки повинні розглядатися на предмет переходу на інгібітори ароматази після двох-трьох років або через п'ять років терапії тамоксифеном. ▪ У жінок в постменопаузі з поширеним захворюванням інгібітори ароматази третього покоління слід розглядати перед тамоксифеном або мегестролом ацетатом. 	□	Переваги і недоліки гормональної терапії повинні обговорюватися з жінками з протоковою карциномі in situ і вибір лікування приймається на основі індивідуальних обставин
				► терміни проведення хірургія і хіміотерапія	
B	У пацієнтів з симптомами хвороб два види маммографії повинно бути виконано в рамках потрібної оцінки (клінічна оцінка, обробка зображень та відбір проб тканини) в спеціалізованій клініці		При поширеному захворюванні комбінація тамоксифену плюс видалення яєчників повинно бути запропоноване перед тамоксифеном терапією	C	Всі процедури для пацієнтів з ранніми стадіями раку грудей слід починати, як тільки це буде можливо. Молоді жінки з рецепторами естрогену негативно впливають на пухлини можуть скористатися особливо з раннього початку хіміотерапії після операції.
				► Лікування симптомів менопаузи	
B	Маммографія не рекомендується жінкам у віці до 35 років, якщо є сильна підозра на рак			B	Мегестролом ацетатом або депо внутрішньом'язового медроксипрогестерону ацетату може розглядатися для контролю тяжкості приливів у жінок з раком молочної залози.
C	Магнітно-резонансна томографія повинні розглядатися в конкретних клінічних ситуаціях, коли інші методи				

	візуалізації не є надійними, або були безрезультатними, а де є ознаки того, що МРТ є результативною				
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ		► Визначення психологічних порушень		ПСИХОЛОГІЧНА ПІДТРИМКА ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І ЇХ СІМЕЙ	
► Ад'ювантна хіміотерапія					
A	Всіх жінок у віці до 70 років, з ранніми стадіями раку молочної залози слід розглядати на ад'ювантну хіміотерапію.	B	Лікування психологічних симптомів у хворих на рак молочної залози повинно здійснюватися відповідно до індивідуальних обставин хворих (наприклад, високий рівень психологічних порушень або ризик виникнення факторів, які можуть спричинити проблеми)	A	Групи психологічного втручання повинні бути доступні для жінок з раком молочної залози, які відчують потребу в їх допомозі. Було показано, що підтримуюча терапія є ефективною при поширеному захворюванні, а когнітивно-поведінкова терапія при локалізованому, локально-регіонарному або поширеному захворюванні.
C	Жінки з ER-позитивними пухлинами, які отримують хіміотерапію повинні розглядатися на отримання гормональної терапії, особливо якщо вони молодші 35 років	B	Опитувальники, які застосовуються рутинно, не слід застосовувати для виявлення клінічно важливих психологічних симптомів у хворих на рак молочної залози, у яких немає факторів ризику сильної тривоги або психологічних порушень.	A	Когнітивно-поведінкова терапія (групова або індивідуальна залежно від преференцій і наявності) пропонується деяким хворим з тривогою і депресією.
		□	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Служби з захворювань молочної залози повинні рутинно здійснювати скринінг на наявність психологічних порушень або факторів ризику значних психологічних порушень з моменту встановлення діагнозу (включно під час контрольного спостереження) ▪ Мультидисциплінарні команди повинні узгодити протоколи для оцінки психологічних порушень і їх лікування. Вони повинні включати рекомендації щодо напрямлень і шляхів надання медичної допомоги 	A	Телефонні і комп'ютерні втручання слід завжди пропонувати хворим
ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ		► КОМУНІКАЦІЙНІ МЕТОДИ			

▶ АД'ЮВАНТНА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ			
A	Променева терапія повинна призначатися після мастектомії або операції зі збереженням груді для зменшення локальних рецидивів у осіб, де користь перевищує ризики ускладнень опромінення	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Хворим на рак молочної залози слід пропонувати аудіо касети або листівки з резюме важливих консультацій. ▪ Клінічні зустрічі з хворими на рак молочної залози повинні полегшувати вибір хворої щодо рішень про лікування (мається на увазі залучення хворих до процесу прийняття рішення) ▪ Плани в письмовому вигляді, засоби для негайного прийняття рішень повинні використовуватися для поліпшення спілкування з хворими на рак молочної залози ▪ Клініцистів слід заохочувати проходити навчання з навичок спілкування
D	Надключична зона повинна опромінюватися у всіх пацієнток з чотирма або більше позитивними пахвовими лімфатичними вузлами		
ПСИХОЛОГІЧНА ДОПОМОГА ▶ РОЛЬ МЕДИЧНОЇ СЕСТРИ З МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ		СПОСТЕРЕЖЕННЯ І ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА	
C	Усі жінки з потенціальним або відомим діагнозом раку молочної залози повинні мати доступ до медичної сестри спеціаліста з молочної залози для отримання інформації та підтримки на кожній стадії діагнозу і лікування.	C	Маммографія повинна використовуватися для виявлення рецидивів у хворих, які пройшли лікування з приводу раку молочної залози
<input checked="" type="checkbox"/>	Деталі контактів і інформація про роль медичної сестри з раку молочної залози повинні бути доступні пацієнткам, їх сім'ям і членам їх міждисциплінарної команди, включно команду первинної медичної допомоги	B B	<p>Рутинні діагностичні тести для виявлення метастазів у безсимптомних хворих не повинні виконуватися</p> <p>Хворі на рак молочної залози повинні мати доступ до команди з надання паліативної допомоги</p>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ПРЕДСТАВЛЕНИЙ В ПРОТОТИПІ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

SIGN GUIDELINE 84: BREAST CANCER IN WOMEN (2005).

- 1 Information and Statistics Division Scotland- Information and Statistics. Cancer Breast. Overview, [cited 3 October 2005] Available from url: http://www.isdscotland.org/isd/cancer_definition. J5p!pContentID= 1420&p_applic=CCC&p_service=Content show*
- 2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Breast cancer in women. Edinburgh: SIGN; 1998. (SIGN publication no. 29).
- 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook-Edinburgh:SIGN;2004 (SIGN publication no. 50). [cited 1 September 2005]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk>
- 4 NHS Breast Screening Programme. Breast screening: a pocket guide. Sheffield: The Programme; 2002. [cited 13 Jun 2005]. Available from url: <http://www.cancerscreening-nhs.uk/breast5screen/publicat/kms/ia-01.html>
- 5 Chiu LF. Straight talking: communicating breast screening information in primary care. Leeds: Nuffield Institute for Health, 2002.[cited 13 Jun 2005] Available from url: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/pc-06.html>
- 6 McIntosh A, Shaw C, Evans G, Turnbull N, Bahar N, Barclay M, et al Clinical guidelines and evidence review for the classification and care of women at risk of familial breast cancer. London: National Collaborating Centre for Primary Care/University of Sheffield; 2004. [cited 14 Jun 2005] Available from url: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=2Q3183>
- 7 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long term follow up of survivors of childhood cancer. Edinburgh: SIGN, 2004. (SIGN publication no. 76).
- 8 Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison C, Chen FL. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1445-S7.
- 9 Kusters JP, Götzsche PC Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 10 Austoker J. Screening and self examination for breast cancer. In: *Cancer prevention in primary care*. London: BMJ Publishing Group, 1995. p. 75-94.
- 11 NHS Breast Screening Programme. Quality assurance guidelines for radiologists. Sheffield: The Programme; 1997. (NHSBSP publication no. 15).
- 12 Stokell PJ, Robb JD. SPIDER-1 Software for evaluating the detriment associated with radiation exposure. Chilton: National Radiological Protection Board; 1993.
- 13 Royal College of Radiologists. NHS Breast Screening Programme. London: The College; 1997
- 14 Law I Risk and benefit associated with radiation dose in breast screening programmes-*art update Br J Radiol* 1995;68:870-6.
- 15 Young KC, Ramsdale ML, Rust A. Mammographic dose and image quality in the UK Breast Screening Programme. Sheffield: NHS Breast Screening Programme; 1995. (NHSBSP publication no. 35).
- 16 Young KC, Ramsdale ML, Rust A. National survey of mammographic image quality and dose in the UK Breast Screening Programme. Sheffield: NHS Breast Screening Programme; 1998 (NHSBSP publication no. 37).
- 17 Burch A, Goodman DA. A pilot survey of radiation doses received in the United Kingdom Breast Screening Programme. *Br J Radiol* 1998;71:517-27
- 18 Austoker J, Mansel R, Baum M, Samsbury R, Hobbs R. Guidelines for referral of patients with breast problems 2nd revised ed. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2003. [cited 21 June 2005]. Available from url: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/pc-rgfw-01.html>
- 19 Dixon JM, Mansel RE. Symptoms, assessment and guidelines for referral In: Dixon JM, editor. *ABC of breast diseases*. London: BMJ Publishing Group, 1995. p. 1-5.
- 20 Scottish Cancer Group. Scottish referral guidelines for suspected cancer. February 2007, [cited Mar 13 2007], available from url: http://www.sehd.scot.nhs.uk/mels/HDL2007_09.pdf
- 21 Richards, M. A., Westcombe, A. M., Love, S. B., Littlejohns, P and Ramirez, A. J. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: A systematic review. *Lancet* 1999;353:1119-1126.

- 22 Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt WA, Beagle G, Alexander PW, et al. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses. *Arch Surg*. 2001; 136:1008-13
- 23 Eltahir A, Jibril JA, Squair J, Heys SD, Ah-See AK, Needham G, et al. The accuracy of "one-stop" diagnosis for 1,110 patients presenting to a symptomatic clinic. *J R Coll Surg Edinb* 1999;44:226-30.
- 24 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). The Immediate Discharge Document Edinburgh:SIGN; 2003. (SIGN publication no. 65). [cited 2 June 2004]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/>
- 25 Harcourt D, Ambler N, Rumsey N, Cawthorn S]. Evaluation of a one-stop breast lump clinic, a randomized controlled trial. *Breast* 1998;7(6):314-9
- 26 Dey P, Bundred N, Gibbs A, Hopwood P, Baildam A, Boggis C., et al. Costs and benefits of a one stop clinic compared with a dedicated breast clinic: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324(7336):507
- 27 Harms SE, Flamig DP. MR imaging of the breast. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:277-83.
- 28 Stelling CB. MR imaging of the breast for cancer evaluation. Current status and future direction. *Radiol Clin North Am* 1995;33:1187-204.
- 29 Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196:593-610.
- 30 Khatri VP, Stuppino JJ, Espinosa MH, Pollack MS. Improved accuracy in differentiating malignant from benign mammographic abnormalities *Cancer* 2001;92: 471-8.
- 31 Kristoffersen Wiberg M, Aspelin P, Perbeck I, Bone B. Value of MR Imaging in Clinical Evaluation of Breast Lesions. *Acta Radiologica* 2002;43:275-81.
- 32 Drew PJ, Turnbull LW, Chatterjee S, Read J, Carleton PJ, Fox JN, et al. Prospective comparison of standard triple assessment and dynamic magnetic resonance imaging of the breast for the evaluation of symptomatic breast lesions. *Ann Surg* 1999;230:68Q-5.
- 33 International Consensus Conference - Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *Breast* (. 2002;8(2):70-6
- 34 Azzarelli A, Guzzon A, Piiotti S, Quagliuolo V, Bono A, Di Pietro S Accuracy of breast: cancer diagnosis by physical, radiologic and cytologic combined examinations. *Tumori* 1983, 69: 137-41.
- 35 Dixon JM, Anderson TJ, Lamb J, Nixon S, Forrest AP. Fine needle aspiration cytology in relationship to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass. *Br J Surg* 1984; 71:593-6
- 36 Di Pietra S, Fariselli G, Bandieramonte G, Lepera P, Coopmans de Yoldi G, Viganotti G, et al. Diagnostic efficacy of the clinical-radiological-cytological triad in solid breast lumps: results of a second prospective study on 631 patients. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 335-40.
- 37 Hermansen C, Skovgaard Poulsen H, Jensen J, Langfeldt B, Steenskov V, Frederiksen P, et al. Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography and fine-needle puncture ("triple-test") in breast tumours. A prospective study. *Cancer* 1987; 60: 1866-71.
- 38 Butler JA, Vargas H, Worthen N, Wilson SE. Accuracy of combined clinical-mammographic-cytologic diagnosis of dominant breast masses A prospective study *Arch Surg* 1990; 125: 893-6
- 39 Martelli G, Piiotti S, Coopmans de Yoldi G, Viganotti G, Fariselli G, Lepera P, et al. Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle aspiration cytology (triple-test) in solid breast lumps: an analysis of 1708 consecutive cases. *Tumori* 1990; 76: 476-9
- 40 Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age *Radiology* 1991, 180:831-5.
- 41 Breast Surgeons Group of the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol* 1995, 21 (Suppl A): 1-13.
- 42 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Site Group. Surgical management of early stage invasive breast cancer. 2003. Toronto; Cancer Care Ontario:2003. (Practice Guideline Report #1-1 Version 2) [cited 12 July 2005]. Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebcl-1fpdf>

- 43 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Lumi A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
- 44 Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
- 45 Curran D, van Dongen JP, Aaronson NK, Kiebert G, Fentiman IS, Mignolet F, et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCC). *Eur J Cancer*. 1998;34(3):307-14.
- 46 Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12(7):997-1003.
- 47 Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer*. 2001;84(2):164-9.
- 48 Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wotmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001 ;91 (8 Suppl): 679-87.
- 49 Codner A, Bostwick J. A review of breast reconstruction after mastectomy. *Breast* 1995;4:4-10.
- 50 Thomas PR, Ford HT, Cazet JC. Use of silicone implants after wide local excision of the breast. *Br J Surg* 1993;80:868-70.
- 51 Abbes M, Huss M. Breast and chest wall reconstruction by latissimus dorsi myocutaneous flap (238 cases). *Breast* 1995;4:33-9.
- 52 Lemperle G, Nievergelt J, Park F. Nipple-areola reconstruction. In: *Plastic and reconstructive breast surgery-an atlas*. Berlin:Springer;1991 p.141-55.
- 53 Watson JD, Samsbury JR, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast reconstruction after surgery. *BMJ* 1995;310:117-21.
- 54 Malata CM, Sharpe DT. On the safety of breast implants. *Breast* 1992;1:62-75.
- 55 Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchim S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:127-33.
- 56 Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Mersort M, Greco M, Lumi A. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *The Breast* 1993;2:224-fl.
- 57 Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. *Br J Surg*. 2000;87(2): 163-9.
- 58 Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312(11):674-81.
- 59 Australia. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. 2nd ed. Canberra: The Council:2001. (Guideline CP74). [cited 12 July 2005]. Available from URL: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp74syn.htm>
- 60 NHS Breast Screening Programme. Pathology reporting in breast cancer screening. 2nd ed. Sheffield: The Programme; 1997 Feb. NHSBSP Publication No 3.
- 61 Fisher ER, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigators. *J Surg Oncol*. 1991;47(3):139-47.
- 62 Yin XP, Li XQ, Neuhauser D, Evans JT. Assessment of surgical operations for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Technol Assess Health Care*. 1997;13(3):420-9.
- 63 Fisher B, Digram, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):441-52.

- 64 Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group *Lancet*. 2000;355(9203):528-33.
- 65 Houghton J, George WD, Cuzic J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, UK Coordinating Committee on Cancer Research; Ductal Carcinoma in situ Working Party; DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand-Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9378):95-102.
- 66 Whelan TJ, Lada BM, Laukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN, and the Provincial Breast Disease Site Group. Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. *Cancer Prevention & Control* 1997;3:228-240.
- 67 Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 1999;340(19): 1455-61
- 68 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, 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.
- 69 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Site Group. Management of ductal carcinoma in situ of the breast: Toronto; Cancer Care Ontario:2003 (Practice Guideline Report #1-10). [cited 12 July 2005]. Available from URL: http://www.cancercare.on.ca/pdf/full1_1Q.pdf
- 70 Chua B, Olivetto IA, Weir L, Kwan W, Truong P, Ragaz J Increased use of adjuvant regional radiotherapy for node-positive breast cancer in British Columbia. *Breast*. 2004;13(4):38-44.
- 71 Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadarf AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(16):1220-9
- »
- 72 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002 Oxford: Update Software.
- 73 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000; 355(9217): 1757-70.
- 74 Mafstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003;39:1690-7.
- 75 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomised trials *N Engl J Med* 1995;333:1444-1455.
- 76 Lee HD, Yoon DS, Koo JY, Suh CO, Jung WH, Oh KK. Breast conserving therapy in stage I & II breast cancer in Korea. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:193-9.
- 77 Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539-69
- 78 Kuske RR, Hayden D, Bischoff R, et al: The impact of extracapsular axillary nodal extension (ECE) with and without irradiation on patterns of failure and survival from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:277, 1996(suppl 1:abstr).
- 79 Ewers SB, Attewell R, Baldetorp B, Borg A, Ferno M, Langstrom E, et al. Flow cytometry DNA analysis and prediction of loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer. *Acta Oncol*. 1992;31(7):733-40.
- 80 Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14):956-62.
- 81 McArdle CS, Crawford D, Dykes EH, Caiman KC, Hole D, Russell AR, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 1986;73(4):264-6.

- 82 Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarovski T, Veronesi U, Hill C- Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection- Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer*. 1983;51(10):1941-3.
- 83 Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucati R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1999;35(9):1320-5.
- 84 Yamashita T, Hurokawa M, Sekiguchi K, et al: Efficacy of loco-regional lymph nodes irradiation after mastectomy for breast cancer with biopsy proven lymph nodes metastases: A randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:277, 1996 (suppl 1, abstr)
- 85 Freedman CM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(4):805-14.
- 86 Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson 1C, Shulman LN, Silver BJ, et at. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial, *J Clin Oncol*. 2005;23(9): 1934-40.
- 87 Whelan TJ, Lada BM, Laukkanen E, Perera FE, Shelley WE, Levine MN Breast irradiation in women with early stage invasive breast cancer following breast conservation surgery. Provincial Breast Disease Site Group. *Cancer Prev Control*. 1997,1 (3):228-40.
- 88 National Institute for Clinical Excellence. Improving outcomes for breast cancer: research evidence far the manual update.York, NHS Centre for Reviews and Sissemination:2002.
- 89 NHS Quality Improvement Scotland. Breast cancer services: national overview. Edinburgh:NHSQIS:2003. [cited 12July 2005] Available from URL: http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/breast_overview.pdf
- 90 Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):99-104
- 91 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Site Group Use of Bisphosphonates in women with breast cancer. Toronto;Cancer Care Ontano:2004. (Practice Guideline Report #1-11 Version 2.2002) [cited 2 June 2004]. Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-11f.pdf>
- 92 Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group-Lancet. 1998;352(9132):930-42.
- 93 Bonadonna G., Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results *JAMA* 1995;273:542-47
- 94 Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, etal. 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 Ciin Oncoi* 2003,21(8):1431-39.
- 95 Fomier MN, Seidman AD, Theodoulou M, Moynahan ME, Currie V, Moasser M, et al Doxorubicin followed by sequential paclitaxel and cyclophosphamide versus concurrent paclitaxel and cyclophosphamide: 5-year results of a phase II randomized trial of adjuvant dose-dense chemotherapy for women with node-positive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001,7(12):3934-41.
- 96 Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002,20(3):727-31.
- 97 Janicke F, Pechtl A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2Q01;93(12):913-20.
- 98 Amadori D, Nanni O, Marangolo M, Pacini P, Ravaioli A, Rossi A, et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients

- with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study-. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3125-34.
- 99 VVhelan T, Sawka C, Levine M, Gafni A, Reyno L, Willan A, et al Helping patients make informed choice. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(8): 581-7.
- 100 Berglund C, Nystedt M, Bolund C, Sjoden PO, Rutquist LE. Effect of endocrine treatment on sexuality in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study, *J Clin Oncol* 2001,19(11): 2788-96.
- 101 Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18(14): 2718-27
- 102 Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blarney R, Cuzick), Namer M, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002,20(24): 4628-35.
- 103 Schmid P, Untch M, Wallwiener D, Kosse V, Bondar G, Vassiljev L, et al Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res* 2002;22(4): 2325-32.
- 104 jakesz R, Hausmanmger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauemhofer T, et al Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer—Austrian Breast and Coiorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20(24): 4621-7
- 105 Vorgias G, Koukouras D, Tzoracoeleftherakis E, Paleogianni V, Androulakis J. Adjuvant tamoxifen versus tamoxifen plus CMF in the treatment of early breast cancer in Greece. Fifteen-year results of a randomised prospective trial and the potential risks of the antioestrogen. *Anticancer Res* 2000;20(5C): 3849-54
- 106 Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins), Thurl imann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355:1869-74.
- 107 Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer.) *Clin Oncol.* 1995;! 3(3):547-52
- 108 van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224-37.
- 109 Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, Rama V, Rath GK, Purkayasth j. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4b NO-2 MO). *J Surg Oncol.* 2003;84(4): 192-7.
- 110 Heys SD, Huteheon AW, Sarkar TK, Ogstan KM, Miller ID, Payne S, et al Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;(3 Suppl 2):S69-S74.
- 111 Cocconi G, Di Bbsio B, Boni C, Bisagm G, Ceci G, Rondini E, et al Randomized trial comparing cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) with rotational CMF, epirubicin and vincristine as primary chemotherapy in operable breast carcinoma.. *Cancer* 2002,95(2): 228-35.
- 112 Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Morris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.) *Clin Oncol* 1998;1&(Bj):2651-58
- 113 Henderson 1C, Berry DA, Demetri CD, Cirrincione CT, Goldstein LJ. Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose

- in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):976-83.
- 114 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Site Group and Systemic Treatment Disease Site Group. Epirubicin, as a single agent or in combination, for metastatic breast cancer. Toronto;Cancer Care Ontario:2002. (Practice Guideline report #1-6.) [cited 12 July 2005] Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-6f.pdf>
- 115 British Medical Association Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary No. 48. London;BMA:2004. [cited 15 July 2005] Available from URL: <http://www.bnf.afg>
- 116 Scottish Medicines Consortium. Pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) Schering-Plough Ltd Indication: metastatic breast cancer. Glasgow;SMC:2D04. [cited on 12 July 2005] Available from URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Pegylated%20Liposomal%20Doxorubicin%20HCl.pdf>
- 117 Fossati R, Confalonieri C, Torn V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *Clin Oncol*. 1998; 16(10):3439-60.
- 118 Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J. A rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. *Health Technol Assess* 2000;4(17):1-113.
- 119 Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17(5):1413-24.
- 120 Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorotnov D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Clin Oncol*. 1999;17(8):2341-54.
- 121 Lewis R, Bagnall A M, Forbes C, Shirran E, Duffy S, Kleijnen J, et al. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer. *Health Technol Assess* 2002;6(13):1-71.
- 122 Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase III study of weekly intravenous recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(3):737-744.
- 123 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639-2648.
- 124 Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3): 719-26.
- 125 Taylor SG 4th, Gelber RS, Falkson G, Cummings FJ. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 1996;104:455-61.
- 126 Mounsdén H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-2606
- 127 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Lelyand-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- 128 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman V, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- 129 Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000;102(3):272-4.
- 130 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92,

- 131 Pegram MD, Upton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D, et al. Phase I study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16:2659-71.
- 132 Fomier MN, Seidman AD, Theodouliou M, Moynahan ME, Currie V, Moasser M, et al. Doxorubicin followed by sequential paclitaxel and cyclophosphamide versus concurrent paclitaxel and cyclophosphamide: 5-Year results of a phase II randomized trial of adjuvant dose-dense chemotherapy for women with node-positive breast carcinoma- *Clin Cancer Res* 2001;7(12);3934-41.
- 133 Cancer Care Ontario Breast Cancer Disease Site Group. Use of Trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. Toronto;Cancer Care Ontario:2002 (Evidence Summary Report #1-15). [cited on 12 July 2005] Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-15.pdf>
- 134 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
- 135 Cancer Care Ontario Breast Cancer Disease Site Group. Capecitabine in Stage IV breast cancer. Toronto;Cancer Care Ontario:2003. (Practice Guideline Report #1-161 [cited on 2 June 2004]. Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-161.pdf>
- 136 Cancer Care Ontario Breast Cancer Disease Site Group. Vinorelbine in stage IV breast cancer, Toronto;Cancer Care Ontario:2003. (Evidence Summary #1-161). [cited on 12 July 2005]. Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-161.pdf>
- 137 Jones S, Winer E, Vogel C, Laufman L, Hutchins L, O'Rourke M et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2567-74.
- 138 Venturino A, Comandini D, Simoni C, Merlini L, Naso C, Palumbo R, et al. Is salvage chemotherapy for metastatic breast cancer always effective and well tolerated? A phase II randomized trial of vinorelbine versus 5-fluorouracil plus leucovorin versus combination of mitoxantrone, 5-fluorouracil plus leucovorin. *Breast Cancer Res Treat* 2000;60:195-200
- 139 Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MAS. *J Clin Oncol* 2000;18:2385-94.
- 140 Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, O'Reilly SM, Alba CE, Ackland S, et al. Randomized, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002;86:1367-72.
- 141 Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-93.
- 142 O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54.
- 143 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
- 144 Pavlakis N, Stockier M. Bisphosphonates for breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. 2002.
- 145 Powles T, Paterson S, Kanis F A, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219-24.

- 146 Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1218-25.
- 147 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer. Toronto, Cancer Care Ontario:2002. (Practice Guideline Report #1-8). [cited 12 July 2005]. Available from URL: http://www.ccopebc.ca/guidelines/bre/cpgl_S.html
- 148 Rosen LS, Gordon DH, Dugan WJ, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004; 100(11):36-43,
- 149 Love RR, Due NB, Allred DC, Binh NC, Dinh NV, Kha NN, et al. Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2559-66,
- 150 Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351(9114): 1451-67.
- 151 Anonymous, Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. *Lancet*. 1993;341 (8856): 1293-8.
- 152 Kaufmann M, Jonat W, Blarney R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, et al. Survival analyses from the ZEBRA study, goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(12):1711-7.
- 153 Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauemhofer T, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4621-7.
- 154 Klijn JG, Blarney RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001; 19(2):343-53.
- 155 Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, Al-Azzawi F, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;356(9243):1711-7.
- 156 Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002 ;359(9324):2131-9,
- 157 Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTGMA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1262-71.
- 158 Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt L, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1527-32.
- 159 Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1356-61.
- 160 Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000; 18(31):584-90.
- 161 Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol*. 2003;21 (20):3792-
- 162 Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Bergaglio M, Sismondi P, Biglia N, et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 883-8.

- 163 Col NF, Hirota UCORRK. Hormonereplacementtherapyafterbreastcancer: 3 systemic review and quantative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19:2357-63.
- 164 Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
- 165 Pritchard, K. I., Khan, H., Levins, M. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the care and treatment of breast cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *CMAJ* 2002. 16; 166(8): 1017-22.
- 166 Ambler N, Rumsey N, Harcourt D, Khan F, Cawthom S, Barker J Specialist nurse counsellor interventions at the time of diagnosis of breast cancer: comparing 'advocacy' with a conventional approach. *J Adv Nurs*. 1999;29(2):445-53.
- 167 Liebert B, Parle M, Roberts C, Redman S, Carrick 5, Gallagher J, et al. An evidence-based specialist breast nurse role in practice: a multicentre implementation study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;120):91-7.
- 168 Royal College of Nursing. A framework for adult cancer nursing. London;TheCollege:2003. [cited 12 July 2005] Available from URL:: [http:// www.rcn.org.uk/members/downloads/RCNCancerFrameworkAug2003.pdf](http://www.rcn.org.uk/members/downloads/RCNCancerFrameworkAug2003.pdf)
- 169 Maguire GP, Lee EC, Bevington D), Kuchemann CS, Crabtree RJ, Cornell CE. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *BMJ* 1978;1.963-5.
- 170 Irvine RN, Brown 8, Crooks D, Roberts J, Browne C. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991 ;67:1097-117.
- 171 Kissane DW, Clarke DM. Ikm J, Bloch S, Smith GC. Vitetta L, et al. Psychological morbidity and quality of life in Australian women with early-stage breast cancer: a cross-sectional survey. *Med J Aust* 1998;169(4):192-6.
- 172 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Guidelines for Supportive Care. Distress Management. [cited 28 September 2005]. Available from uri: <http://www.nccn.org/professionals/physician^gls/PDF/distress.pdf>
- 173 Australia. National Breast Cancer Centre and National Cancer Control Initiative. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. Camperdown;National Breast Cancer Centre:2D03.
- 174 Morasso G, Costantini M, Viterbori P, Bonci F, Del Mastro L, Musso M, et al. Predicting mood disorders in breast cancer patientS-Eur) *Cane* 2001;37: 216-23.
- 175 McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ.Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in Breast cancer patients. *EurJCancer* 1998;34(4):510-7
- 176 Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review. *BMJ* 2001;322(72B3):406-9.
- 177 Love AW, Kissane DW, Blcch S, Clarke D. Diagnostic efficiency of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Women with early stage breast cancer *Aust N Z J Psychiatry* 2Q02;36:246-50.
- 178 Classen C, Butler LD, Koopman C, Miller E, DiMiceli S, Giese-Davis J, etal. Supportive-expressive group therapy and distress in patients with metastatic breast cancer: A randomized clinical intervention trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(5):494-501.
- 179 Goodwin P), Leszcz M, Ennis M, Koopmans J, Vincent L, Guther H, et al The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001;345(24):1719-26.
- 180 Edmonds CV, Lockwood GA, Cunningham AI. Psychological response to long-term group therapy: a randomized trial with metastatic breast cancer patients. *Psychoocology*. 1999;8(1):74-91.
- 181 Simpson)S, Carlson LE. Trew ME Effect of group therapy for breast cancer on healthcare utilization. *Cancer Pract*. 20Q1;9fl):19-26.
- 182 Edelman S, Bell DR, Kidman AD. GroupCBT versus supportive therapy with patients who have primary breast cancer.*j Cognitive Psychother* 1999;13(3):189-202.
- 183 Edelman S, Bell DR, Kidman AD. A group Cognitive Behaviour Therapy programme with metastatic breast cancer patients.*Psychooncology* 1999;8(41):295-305

- 184 Kissane DW, Bloch S, Smith GC, Miach P, Clarke DM, Ikin). Cognitive-Existential Group Psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomised controlled trial *Psychooncology*, 2003;12(6):532-46
- 185 Rustoen T, Wiklund I, Hanestad BR, Mourn T. Nursing intervention to increase hope and quality of life in newly diagnosed cancer patients. *Cancer Nurs*. 1998;21(4):235-45.
- 186 Meyer T, Mark, MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled experiments. *Health Psychol*. 1995;14:101-8.
- 187 Greer S, Moorey S, Baruch JD, Watson M, Robertson BM, Mason A, et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomized trial. 1992;BMJ, 304: 675-80.
- 188 Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational interventions provided to adults with cancer: Meta analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995;22(9):1369-81.
- 189 Nezu AM, Nezu CM, Felgoise SH, McClure KS, Houts PS. Project Genesis: assessing the efficacy of problem-solving therapy for distressed adult cancer patients. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:1036-48.
- 190 Morrow GR, Dobkin PL. Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: prevalence, etiology and behavioural interventions. *Clin Psychol Rev* 1988;8:517-56.
- 191 Burish, TG, Smyder, SL, Jenkins RA. Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions. *J Consult Clin Psychol* 1991 ;59:518-25.
- 192 Allen SM, Shah AC, Nezu AM, Nezu CM, Ciambone D, Hogan J. et al. A problem-solving approach to stress reduction among younger women with breast carcinoma: randomized controlled trial. *Cancer* 2002;94(12): 3089-100
- 193 Gustafson DH, Hawkins R, Pingree S, McTavish J, Arora NK, Mendenhall J, et al. Effect of computer support on younger women with breast cancer. *J Gen Intern Med* 2001;16(7):435-45.
- 194 Rawl SM, Given BA, Given CW, Champion VL, Kozachik SL, Kozachik SL, et al. Intervention to improve psychological functioning for newly diagnosed patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29(6):967-75.
- 195 Sandgren AK, McCaul KD, King S, O'Donnell S, Foreman G. Telephone therapy for patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27(4):683-8.
- 196 Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen N. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *Natl Cancer Inst*. 2002;94(S):S58-84.
- 197 McPherson CJ, Higginson I, Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med*. 2001;23(3):227-34.
- 198 Deadman JM, Leinster SJ, Owens RG, Dewey ME, Slade PD. Taking responsibility for cancer treatment. *Soc Sci Med*. 2001;53(5):669-77.
- 199 Kissane DW, Burke S. Psychosocial support for breast cancer patients provided by members of the treatment team: a summary of the literature 1976-1996. King's Cross(NSW);NHMRC National Breast Cancer Centre: 1996 [cited 12 July 2005] Available from URL: http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/MTT_psychosocialsupport.pdf
- 200 Faftawfield L, Hall A, Maguire P, Baum M, A'Hern RP. A question of choice: results of a prospective 3 year follow up study of women with breast cancer. *Breast* 1994;3(4):202-8.
- 201 Sepucha KR, Belkora K, Mutchnick S, Esserman LJ. Consultation planning to help breast cancer patients prepare for medical consultations: effect on communication and satisfaction for patients and physicians. *Clin Oncol*. 2002;20(11):2695-700.
- 202 Bruera E, Sweeney C, Wrlfey J, Palmer JL, Tolley S, Rosales M, et al. Breast cancer patient perception of the helpfulness of a prompt sheet versus a general information sheet during outpatient consultation: A randomized, controlled trial *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5):412-9.
- 203 Whelan T, Sawka C, Levine M, Gafni A, Reyno L, Willan A, et al. Helping patients make informed choices: a randomized trial of a decision aid for adjuvant chemotherapy in lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;16;95(8):581-7.

- 204 Fellowes D, Wilkinson S, Moore P. Communication skills training for health care professionals working with cancer patients, their families and/or carers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford;Update Software
- 205 Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford, Update Software.
- 206 Grunfeid E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J, Fitzpatrick R, Vessey M. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *British Medical Journal* 1996;313(7058):665-9.
- 207 Gulliford T, Opomo M, Wilson E, Hanham I, Epstein R. Popularity of less frequent follow-up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *British Medical Journal* 1997;314:171-7.
- 208 Brown L, Payne S, Royle G. Patient initiated follow up of breast cancer. *Psychooncology* 2002;11:346-55.
- 209 Grunfeid E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002;11(3):228-35.
- 210 Flobbe K, van der Linden ES, Kessels AC, van Engelshoven JM. Diagnostic value of radiological breast imaging in a non-screening population. *IntJCancer*. 2001;92(4):616-8.
- 211 Clinical Standards Board for Scotland. Clinical Standards: Specialist Palliative Care. Rev ed. Edinburgh;Clinical Standards Board for Scotland:2002. [cited 12 July 2005] Available from URL: <http://www.nh5healthquality.org/nhsqi5/filesfiPC.pdf>
- 212 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Control of pain in patients with cancer. Edinburgh:SIGN; 2000. (SIGN guideline no.44). [cited 12 July 2005] Available from URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign44.pdf>
- 213 Heam J, Higginson J. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. *Palliat Med*. 1998;12(5): 317-32.
- 214 Homs J, Walsh D, Nelson KA, LeGrand SB, Davis M, Khawarn E, et al. The impact of a palliative medicine consultation service in medical oncology. *Support Care Cancer*. 2002;10(4):337-42.
- 215 F. Cardoso, E. Senkus-Konefka, L. Fallowfield, A. Costa & M. Castiglione. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v9–v14, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq159 <http://www.esmo.org/education/practice-tools.html>
- 216 S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber & M. Castiglione Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v9–v14, 2010 <http://www.esmo.org/education/practice-tools.html>
- 217 J. Balmana, O. Diez, I. Rubio & M. Castiglione BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v20–v22, 2010 <http://www.esmo.org/education/practice-tools.html>
- 218 Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. NGC:007179 AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality Feb 01, 2009.
- 219 Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG14) (CG41) NICE (GB) - National Institute for Health and Clinical Excellence Oct 01, 2006
- 220 Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. NGC:007180 AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality Feb 01, 2009.
- 221 Management of Early Breast Cancer NZGG (NZ) - New Zealand Guidelines Group Aug 01, 2009.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women (2005).
2. SIGN Guideline 29: Breast Cancer in Women (1998)
3. NICE Clinical Guideline update CG 041: Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG 14)
4. Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009.
5. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009. 222 Наказ МОЗ УРСР № 192 від 07.04.1986 р. «Про затвердження Інструкції по формуванню та диспансерному нагляду груп підвищеного ризику злоякісних новоутворень».
6. Наказ МОЗ України № 208 від 30.12.1992 "Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню"
7. Наказ МОЗ України №10 від 22.01.96 „Про створення національного канцер-реєстру України"
8. Наказ МОЗ України №340 від 28.11.1997 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії»
9. Наказ МОЗ України № 226 від 27.07.1998 " Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей "
10. Наказ МОЗ України № 318 від 9.11.1998 «Про затвердження облікової форми - Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення»
11. Наказ МОЗ України №184 від 26.07.1999 «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в стаціонарах лікувально-профілактичних закладів»
12. Наказ МОЗ України №33 від 23.02.2000 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я» затверджено посаду лікаря-психотерапевта в онкологічних диспансерах.
13. Наказ МОЗ України № 645 від 30.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія"