

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ МОЗ УКРАЇНИ

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА
ДОКАЗАХ**

2015 рік

РОБОЧА ГРУПА З АДАПТАЦІЇ ТА ОНОВЛЕННЯ НАСТАНОВИ У 2015 РОЦІ

Седаков Ігор Євгенович	головний лікар Комунального клінічного лікувально-профілактичного закладу «Донецький обласний протипухлинний центр», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія», (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2014 № 526-к) , д.м.н., професор (заступник голови робочої групи з клінічних питань);
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., ст.н.с.;
Матюха Лариса Фдорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Азаматова Надія Михайлівна	психолог загально-лікарняного персоналу Черкаського обласного онкологічного диспансеру;
Гоменюк Ірина Григорівна	головний лікар Шамраївської амбулаторії загальної практики-сімейної медицини Сквирського району Київської області, член асоціації сімейних лікарів Київської області;
Дарчинов Віктор Микитович	лікар-онколог Черкаського обласного онкологічного диспансеру;
Дмуховська Олена Афанасіївна	лікар-статистик організаційно-методичного відділу ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»;
Досенко Ірина Вікторівна	науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку;
Дударь Лариса Вікторівна	завідувач кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, професор, д.м.н. головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Лікувальна фізкультура і спортивна медицина»;
Ковальчук Ігор Васильович	головний лікар Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру;
Лісаченко Ігор Васильович	завідувач поліклінічного відділення ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр»;
Лопата Лариса	представник пацієнтів, голова Всеукраїнської громадської

Миколаївна.	організації онкоінвалідів «Разом проти раку»;
Майструк Галина Павлівна	лікар гінеколог-онколог, національний представник Європейської коаліції проти раку «Європа Донна»;
Нечипоренко Лариса Федолрівна	головний позаштатний спеціаліст ГУОЗ Сумської ОДА зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Осінський Дмитро Сергійович	заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст з онкології Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер», заслужений лікар України;
Семикоз Наталя Григорівна	професор кафедри онкології, променевих методів діагностики та лікування ФІПО Донецького національного медичного університету ім. М.Горького, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Променева терапія», (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526 – к);
Скляр Світлана Юріївна	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку;
Смоланка Іван Іванович	завідувач науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкохірургія»;
Ткаченко Михайло Миколайович	професор кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Радіологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526 – к);
Тріль Орест Володимирович	заступник головного лікаря з організаційно – методичної роботи Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.
Методичний супровід та інформаційне забезпечення	
Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Кузьма Галина	головний фахівець відділу методичного забезпечення

Миколаївна	новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Робоча група з адаптації 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 Національної медичної академії 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;
Азаматова Н.М. психолог загально-лікарняного персоналу Черкаського обласного онкологічного диспансеру;
Дарчинов В.М. лікар-онколог Черкаського обласного онкологічного диспансеру;
Досенко І.В. науковий співробітник н/д відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, к.мед.н.;
Литвиненко О.О. головний лікар клініки «Інновація», д.мед.н., професор;
Лопата Л.М. Всеукраїнська громадська організація онкоінвалідів «Разом проти раку», головуєча;
Парамонов В.В. головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансеру;
Скляр С.Ю. провідний науковий співробітник н/д відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, д.мед.н.;
Смолянка І.І. завідувач відділення пухлин грудної залози і її реконструктивної хірургії Національного інституту раку, д.мед.н., професор.

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

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

Рецензенти

Фещич Т.Г. завідувач кафедри онкології Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького, д.м.н., професор;
Ковальов О.О. завідувач кафедрою Запорізької медичної академії післядипломної освіти, головний позаштатний спеціаліст з онкології Управління охорони здоров'я Запорізької ОДА.

Наступний перегляд адаптованої клінічної настанови: травень 2018 року

Зміст

- 1 Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації та оновлення клінічної настанови. Синтез даних
 - 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

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ ТА ОНОВЛЕННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова є оновленим в 2015 році адаптованим для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов:

Нові докази включені з інших джерел:

1. **Оновлена клінічна настанова 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).**
2. **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.**
3. **NICE clinical guideline 164 Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013**
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.**
6. **: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Primary breast cancer August 2013**
7. **ESO- ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) August 2014.**
8. **NCCN Guideline. Breast cancer. Version 2.2015**

В Україні прийнято Закон України № 1794-VI від 23.12.2009 «Про затвердження Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року», що спрямований на підвищення ефективності здійснення загальнодержавних заходів з профілактики злоякісних новоутворень, підвищення якості профілактики онкологічних захворювань, доступності медичної допомоги для онкологічно хворих, підвищення показника одужання, зниження рівня смертності онкологічно хворих, які помирають протягом року після встановлення діагнозу, і смертності від злоякісних новоутворень деяких локалізацій, зокрема раку молочної залози та деяких інших форм. Водночас слід зауважити, що чинні медико-технологічні документи, які регламентують надання медичної допомоги пацієнтам з раком молочної залози, підпорядковані сучасним можливостям ресурсного та нормативно-правового забезпечення медичної допомоги.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при раку молочної залози. Вона не призначена для застосування в якості стандарту лікування. Стандарт лікування визначається на основі всіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку відповідно вдосконалення наукових знань і технологій, а також розробки моделей лікування. Виконання рекомендацій настанови не є гарантією успішного результату лікування захворювання в кожному випадку, їх також не варто інтерпретувати як такі, що включають усі відповідні методи лікування або виключають інші можливі методи лікування для досягнення результатів. Остаточне

рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідними працівниками охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятних методів лікування.

Розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги за темою «Рак молочної залози» є надзвичайно важливим завданням, яке виконується в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснюється на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання, що викладені в даній адаптованій клінічній настанові

Діагностика, направлення та обстеження

Коментар 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

ШКАЛА ДОКАЗІВ ТА 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

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Рекомендована належна практики, заснована на клінічному досвіді групи з розробки настанов |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|

***Коментар 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.*

В процесі оновлення клінічної настанови було використано оновлення клінічної настанови NICE CG41 Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care, яке вийшло у 2013 році, та в якому представлені оновлені дані щодо генетичного тестування сімейного раку молочної залози :Та ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Primary breast cancer August 2013.

SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women (2005, оновлення 2007 року).

1. Вступ

1.1. ПОТРЕБА В НАСТАНОВІ

Рак молочної залози у жінок є серйозною проблемою системи охорони здоров'я, оскільки це захворювання є дуже поширеним. 30 % усіх випадків раку складає захворювання на рак молочної залози, що робить його найпоширенішим 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.

ESMO 2013	<p>За оцінками - поширеність раку молочної залози у Європі в 2010 році складала 3 763 070 випадків [3] і зростає, як внаслідок зростання захворюваності, так і через поліпшення результатів лікування. В останні роки у більшості західних країн знизилася смертність, особливо у молодих вікових групах завдяки поліпшенню лікування та ранньому виявленню раку[4].</p> <p>Існує чітка градація за віком - з близько чверті випадків раку молочної залози виникає у віці до 50 років, та <5% у віці до 35 років.</p>
----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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, що мають важливе значення для пацієнток та медичних працівників.

Коментар робочої групи:

За даними Національного канцер-реєстру (бюлетень № 14) у 2012 році в Україні було зареєстровано 16560 випадків раку молочної залози, з яких лише 131 - серед чоловіків. Рак молочної залози – це найбільш поширений серед мешканок України вид раку, він складає 23.1 % від усіх злоякісних новоутворень у жінок. Рак молочної залози посідає перше місце за кількістю смертей (20,2 %) серед онкологічних захворювань у жінок. Абсолютне число смертей з даної причини в Україні становило 7558 випадків у 2012 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 у таких сферах як психологічні аспекти, хірургія, променева терапія, системна терапія. Ця нова настанова, яка замінює SIGN 29, акцентує увагу на доказах у деяких спірних областях, в яких на практиці є найбільше варіантів (див. розділ 1.5).

1.3. КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ

Інформація у 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 усіх 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 тлумачитися 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.

2. 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. 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 щодо надання допомоги пацієнту та 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 щодо скорочення смертності на 18-29 % у віковій групі 40-49 років. Ефективність скринінгу у Великобританії оцінювалася серед жінок у віці 40-41 рік. Персонал первинної допомоги повинен переконувати жінок у необхідності брати участь у програмі скринінгу⁵.

***Коментар робочої групи:** На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови загальнодержавна програма скринінгу на рак молочної залози в Україні не затверджена. Аналізуючи дані національного канцер-реєстру щодо захворюваності на РМЗ навіть за останні 10 років чітко видно зростання захворюваності та смертності. Системі охорони здоров'я необхідна чітка та виважена програма скринінгу на РМЗ. Важливою у цьому питанні є співпраця на рівні Європи для створення ефективних принципів найкращої практики для захисту жінок від програм обстеження низької якості. Останні рекомендації європейської комісії щодо обстеження населення на виявлення ракових захворювань від 2 грудня 2003 р. (2003/878/ЄС), в основу яких покладені рекомендації ВООЗ 1968 р. та ради Європи - 1994 р., та найкраща європейська практика обстеження на виявлення раку молочної залози повинні стати основою для затвердження загальнодержавної програми скринінгу на РМЗ в Україні. Переваги для системи охорони здоров'я та економічна ефективність програми обстеження досягаються систематичним її виконанням та охопленням групи населення, на яку вона спрямована. Передусім, обстеження на виявлення РМЗ повинно пропонуватися: лише повною мірою інформованим жінкам у віці від 50 до 69 років у яких не виявлено симптомів; якщо обстеження обґрунтовується зменшенням, зумовленої хворобою, смертності; якщо переваги та ризики добре відомі; а також якщо економічна ефективність обстеження є прийнятною. Для виконання усіх цих умов необхідна організація системи виклику/відкликання, централізованої бази даних з легким доступом до оцінки результатів обстеження та остаточних діагнозів, забезпечення якості на усіх рівнях діагностики, лікування та послуг з реабілітації на основі принципів підтверджених фактичними даними.*

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 променеву 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.

SIGN 29 **С** Жінок слід спонукати, щоб вони усвідомлювали і відчували форму грудей, щоб вони знали, що для них є нормою.
С Жінок слід спонукати, щоб вони повідомляли щодо будь-яких змін своєму лікарю.

2.1.1. 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.

2.1.2. 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) та перевірено.
- Жінкам, які мають генетичну мутацію, має бути запропоноване щорічне спостереження МРТ, якщо вони є:

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 для жінок з сімей з високим ступенем ризику.
- Операція зі зниження ризику (мастектомія та/або оварієктомія) підходить тільки для невеликої частини жінок з сімей з високим ступенем ризику, яких має вести мультидисциплінарна група.

2.1.3. 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 з 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 прирівнюватись 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.

2.1.4. 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.

2.1.5. 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, у тому числі інформацію щодо джерела підтримки (у т.ч. місцеві та національні організації).

Підбір інформації має враховувати формат (у тому числі у письмовому або друкованому вигляді), а також фактичний зміст і форму, що повинна бути надана (див. вставку 1).

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

Коментар робочої групи: у 2013 році вийшло оновлення клінічної настанови NICE CG41 *Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care*, в якому представлені оновлені дані щодо генетичного тестування сімейного раку молочної залози.

NICE clinical guideline 164 Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013.

Ці клінічні рекомендації є оновленням, яке замінює попередню клінічну настанову NICE з сімейного раку молочної залози: клінічна настанова NICE 14 (2004 р.) і клінічна настанова NICE 41 (опублікована у липні 2006 року). Рекомендації містять маркування відповідно з тим, коли вони були спочатку опубліковані.

Рекомендації позначені як [2004], [2004 р., поправки 2013], [2006 р., поправки 2013], [2013] або [2013 нових].

- **[2004]** вказує, що докази не були оновлені та оглянуті з 2004 року з моменту публікації.
- **[2004 р., поправки 2013]** вказує, що докази не були оновлені та переглянуті з 2004 року з моменту публікації, але поправка була внесена до рекомендації.

- **[2006 р., поправки 2013]** вказує, що докази не були оновлені та переглянуті з 2006 року з моменту публікації, але поправка була внесена до рекомендації.
- **[2013]** вказує, що докази були переглянуті, але ніякі зміни не були внесені до рекомендації.
- **[Новий 2013]** вказує, що докази були переглянуті та рекомендації були оновлені або додані.

Основні пріоритети для впровадження.

В якості пріоритетів для впровадження були визначені наступні рекомендації:

2.1.6. Сімейний анамнез і ймовірність бути носієм мутацій

- При наявності в закладах вторинної медичної допомоги використання методу обчислення імовірності бути носієм з доведеною прийнятною продуктивністю (калібрування та дискримінація), а також з сімейним анамнезом, щоб визначити, кому необхідно запропонувати направлення до спеціаліста генетичної клініки. Приклади прийнятних методів включають BOADICEA і Манчестерську систему балів. [Нове 2013]

2.1.7. Ймовірність бути носієм, при якій пропонується генетичне дослідження

- Запропонувати родичці з раком молочної залози і / або яєчників в анамнезі пройти генетичне дослідження в спеціалізованих клініках, якщо ця родичка має 10% або більшу ймовірністю бути носієм комбінованої мутації BRCA1 і BRCA2. [Нове 2013]

- Запропонувати пройти генетичне дослідження у спеціалізованій генетичній клініці жінці, яка не має в анамнезі раку молочної залози або раку яєчників з 10% або більшою ймовірністю бути носієм комбінованої мутації BRCA1 і BRCA2, а родичка з раком не проходить тест. [Нове 2013]

2.1.8. Спостереження жінок, які не мають в особистому анамнезі раку молочної залози

- Запропонувати щорічне маммографічне спостереження для жінок:
 - у віці 40-49 років при помірному ризику раку молочної залози;
 - у віці 40-59 років з високим ризиком раку молочної залози, але з 30% або меншою вірогідністю бути носієм мутації BRCA або TP53;
 - у віці 40-59 років, які не проходили генетичне дослідження, але мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм BRCA;
 - у віці 40-69 років з відомими мутаціями BRCA1 або BRCA2. [нове 2013];
- Запропонувати щорічно спостереження МРТ жінок:
 - у віці 30-49 років, які не проходили генетичне дослідження, але мають більш ніж 30% вірогідність бути носіями мутації BRCA;
 - у віці 30-49 років з відомими мутаціями BRCA1 або BRCA2;
 - у віці 20-49 років, які не проходили генетичне дослідження, але мають більшу, ніж 30% вірогідність бути носієм мутації TP53;
 - у віці 20-49 років з відомою мутацією гена TP53. [нове 2013]

2.1.9. Спостереження жінок з особистим раком молочної залози та з сімейним раком в анамнезі

- Запропонувати щорічно маммографічне спостереження всіх жінок у віці 50-69 років з особистою історією раку молочної залози, які залишаються в групі високого ризику раку молочної залози (в тому числі тих, хто має BRCA1 або BRCA2 мутації) і не мають мутації гена TP53. [нове 2013]

ESMO 2013	У жінок з сімейним раком молочної залози (PM3) з/або без доведеної мутації <i>BRCA</i> щорічний скринінг з магнітно-резонансною томографією (МРТ) молочної залози в комбінації з маммографією може виявити захворювання на більш сприятливій для лікування стадії, в порівнянні лише з маммографією (на 70% нижчий ризик діагнозу РМЖ II стадії або вище).
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Запропонувати щорічно МРТ спостереження всіх жінок у віці 30-49 років з особистою історією раку молочної залози, які залишаються з високим ризиком раку молочної залози, у тому числі тих, хто має мутації BRCA1 або BRCA2. [Нове 2013]

Хіміопрофілактика у жінок, які не мають особистої історії раку молочної залози

- Запропонувати тамоксифен або ралоксифен2 впродовж 5 років жінкам в постменопаузі, у яких не видалена матка і з високим ризиком розвитку раку молочної залози, крім якщо вони мають в анамнезі або мають підвищений ризик тромбоемболічного захворювання або раку ендометрія. [Нове 2013]

2.1.10. Сімейний анамнез і ймовірність бути носієм мутацій

- При наявності в закладах вторинної медичної допомоги використання методу обчислення імовірності бути носієм з доведеною прийнятною продуктивністю (калібрування та дискримінація), а також з сімейним анамнезом, щоб визначити, кому необхідно запропонувати направлення до спеціаліста генетичної клініки. Приклади прийнятних методів включають BOADICEA і Манчестерську систему балів. [Нове 2013]
- У спеціалізованій генетичній клініці використання методу обчислення імовірності бути носієм з доведеною прийнятною продуктивністю (калібрування та дискримінація), а також з сімейним анамнезом, щоб визначити, кому необхідно запропонувати направлення до спеціаліста генетичної клініки. Приклади прийнятних методів включають BOADICEA і Манчестерську систему балів. [Нове 2013]
- Якщо є проблеми з використанням або інтерпретацією методів розрахунку ймовірності бути носіями, використовуйте клінічну оцінку при прийнятті рішення щодо пропозиції пройти генетичне дослідження. [Нове 2013]
- Медична допомога людям у закладах вторинної медичної допомоги та спеціалізованих генетичних клініках

Надання медичної допомоги і підхід до ведення у закладах вторинної медичної допомоги:

- доступ до спостереження [нове 2013].

Направлення до спеціаліста генетичної клініки:

- формальна оцінка ризику показала ризик: 10% або більше шансів мутації генів в сім'ї (див. рекомендації 1.5.8-1.5.13) [Нове 2013];
- потрійний негативний рак молочної залози у віці до 40 років [Нове 2013].

2.1.11. Ймовірність бути носієм, при якій пропонується пройти генетичний тест

- Обговорити потенційні ризики та користь генетичного дослідження. Включити до обговорень ймовірність виявлення мутації, наслідки для окремих осіб і сімей, а також наслідки будь-якого варіанту невизначеного або нульового результату (мутації не знайдено). [Нове 2013]
- Повідомити сім'ям без чіткого генетичного діагнозу, що вони можуть попросити консультацію спеціаліста у генетичній клініці в майбутньому. [Нове 2013]
- Лабораторії клінічної генетики повинні записати варіанти гену невизначеного значення і відомих патогенних мутацій в доступній електронній базі даних. [Нове 2013]

2.1.11.1. Генетичні дослідження у осіб без особистої історії раку молочної залози, але з ураженою раком родичкою

- Запропонувати генетичне дослідження в спеціалізованих генетичних клініках родичкам з особистою історією раку молочної залози та / або яєчників з 10% або більшою ймовірністю бути носієм комбінованої мутації генів BRCA1 і BRCA2. [Нове 2013]

2.1.11.2. Генетичне дослідження у особи, яка не має в анамнезі раку молочної залози і не має родички з раком для проведення генетичного аналізу

- Запропонувати генетичне дослідження в спеціалізованих генетичних клініках людині без раку молочної залози або раку яєчників в анамнезі, якщо є 10% або більша ймовірність бути носієм мутацій BRCA1 і BRCA2 і не має родички з раком для генетичного дослідження. [Нове 2013]

2.1.11.3. Генетичне дослідження у особи з раком молочної залози або яєчників

- Запропонувати генетичні дослідження в спеціалізованих генетичних клініках особі з раком молочної залози або раком яєчників, якщо є 10% або більша ймовірність бути носієм мутацій BRCA1 і BRCA2. [нове 2013]

2.1.11.4. Генетичні дослідження щодо мутацій генів BRCA1, BRCA2 і TP53 впродовж 4 тижнів після встановлення діагнозу раку молочної залози:

- Запропонувати особам, які цього потребують, направлення до спеціаліста генетичної клініки на генетичне дослідження під час початкового лікування або в будь-який час після цього [нове 2013].
- Запропонувати прискорене генетичне дослідження (впродовж 4 тижнів з моменту встановлення діагнозу раку молочної залози) тільки як частину клінічного випробування [нове 2013].
- Обговорити індивідуальні потреби людини з командою спеціалістів-генетиків в рамках мультидисциплінарного підходу до лікування. [нове 2013].

- Запропонувати детальну консультацію клінічного генетика або генетика-консультанта всім пацієнтам з раком молочної залози, яким пропонується проведення генетичного дослідження, незалежно від термінів дослідження. [нове 2013].

2.1.12. Спостереження жінок, які не мають в анамнезі раку молочної залози

А). Ультразвукове спостереження

- Не призначайте рутинне ультразвукове спостереження жінок з помірним або високим ризиком раку молочної залози, але розгляньте УЗД:
- коли необхідно МРТ спостереження, але не підходить (наприклад, через клаустрофобію);
- коли результати маммографії або МРТ важко інтерпретувати. [Нове 2013]

Б). Запропонуйте маммографічне спостереження в рамках програми скринінгу населення для жінок:

- у віці від 50 років і старше, у яких не проводили генетичне дослідження, але які мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена TP53;
- у віці 60 років і старше з високим ризиком розвитку раку молочної залози, але з 30% або меншою вірогідністю бути носієм мутацій BRCA або TP53;
- у віці 60 років і старше при помірному ризику раку молочної залози;
- у віці 60 років і старше, у яких не проводили генетичне дослідження, але які мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена BRCA;
- у віці 70 років і старше з відомими мутаціями BRCA1 або BRCA2 і. [нове 2013].

В). Розгляньте щорічне маммографічне спостереження жінок:

- у віці 30-39 років з високим ризиком розвитку раку молочної залози, але з 30% або меншою вірогідністю бути носієм мутацій BRCA або TP53;
- у віці 30-39 років, у яких не проводили генетичне дослідження, але мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена BRCA;
- у віці 30-39 років з відомою мутацією генів BRCA1 або BRCA2;
- у віці 50-59 років з помірним ризиком раку молочної залози. [нове 2013].

Г). Не пропонується маммографічне спостереження жінок:

- у віці 29 років і молодше;
- у віці 30-39 років при помірному ризику раку молочної залози;
- у віці 30-49 років, у яких не проводили генетичне дослідження, але які мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена TP53;
- будь-якого віку з відомою мутацією гена TP53 [Нове 2013].

МРТ спостереження

Д). Пропонується щорічне МРТ спостереження жінок:

- у віці 30-49 років, у яких не проводили генетичне дослідження, але мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена BRCA;
- у віці 30-49 років з відомими мутаціями BRCA1 або BRCA2;
- у віці 20-49 років, у яких не проводили генетичне дослідження, але мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена TP53;
- віці 20-49 років з відомою мутацією TP53. [нове 2013];
- розглянути щорічні МРТ спостереження жінок у віці 50-69 років з відомими мутаціями TP53. [Нове 2013]

Е). МРТ не пропонується жінкам:

- будь-якого віку при помірному ризику раку молочної залози;

- будь-якого віку з високим ризиком розвитку раку молочної залози, але з 30% або меншою вірогідністю бути носієм мутацій BRCA або TP53 ;
- у віці 20-29 років, у яких не проводили генетичне дослідження, але мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена BRCA;
- у віці 20-29 років з відомими мутаціями BRCA1 або BRCA2;
- у віці 50-69 років, у яких не проводили генетичне дослідження, але мають більш ніж 30% вірогідність бути носієм мутації гена BRCA або TP53, за винятком, якщо маммографія не показала ущільнення в молочній залозі;
- у віці 50-69 років з відомими мутаціями BRCA1 або BRCA2, якщо маммографія не показала ущільнення структури грудей. [нове 2013].

Також див. Резюме рекомендацій зі спостереження жінок, які не мають в анамнезі раку молочної залози.

2.1.13. Спостереження жінок з особистим і сімейним анамнезом раку молочної залози

Забезпечте, щоб всім жінкам з раком молочної залози була запропонована щорічна маммографія впродовж 5 років для спостереження, відповідно до настанови з раннього і місцево-поширеного раку молочної залози (Настанова NICE 80). Разом зі спостереженням жінки, які залишаються в групі високого ризику раку молочної залози і мають в анамнезі сімейний рак, повинні проходити спостереження, як зазначено в рекомендаціях 1.6.11.-1.6.15. [Нове 2013]

1).Маммографічне спостереження

Щорічне маммографічне спостереження пропонується для всіх жінок у віці 50-69 років з раком молочної залози, раком молочної залози в анамнезі, які:

- залишаються в групі високого ризику раку молочної залози (в тому числі ті, хто має мутації BRCA1 або BRCA2);
- не мають мутації гена TP53. [Нове 2013]

Пропонується маммографія в рамках програми популяційного скринінгу усім жінкам у віці від 70 років і старше з раком молочної залози в анамнезі, які:

- залишаються в групі високого ризику раку молочної залози (в тому числі з мутаціями BRCA1 або BRCA2 мутації);
- не мають мутації гена TP53. [Нове 2013].

2). МРТ спостереження

- Запропонуйте щорічне МРТ спостереження для усіх жінок у віці 30-49 років з особистою історією раку молочної залози, які мають високий ризик розвитку раку молочної залози, у тому числі тих, хто має мутації BRCA1 або BRCA2. [нове 2013].
- МРТ спостереження не пропонується жінкам у віці від 50 років і старше без мутації гена TP53, якщо маммографія не показала ущільнення грудей. [нове 2013].
- Слід розглянути щорічне спостереження МРТ для жінок у віці 20-69 років з відомими мутаціями TP53 або які не проходили генетичного дослідження, але мають більш ніж 30% ймовірність бути носієм мутації TP53. [нове 2013].

2.1.14. Спостереження жінок, які залишаються в групі помірною ризику раку молочної залози

А). Переконайтеся, що спостереження осіб з раком молочної залози в анамнезі, які залишаються в групі помірного ризику раку молочної залози, проводиться у відповідності до настанови з раннього і місцево-поширеного раку молочної залози (Настанова NICE 80). [нове 2013]. Рекомендації для всіх жінок, які знаходяться під спостереженням.

Б). Запропонуйте підтримку (наприклад, консультування щодо ризику, психологічне консультування та поради з керування ризиками), щоб жінки, які мають поточні проблеми, але не потребують додаткового спостереження, що проводиться відповідно до національних програм зі скринінгу на рак молочної залози 5. [2004 р., поправки 2013]

В). Перед прийняттям рішень щодо спостереження, необхідно обговорити і дати письмову інформацію про користь і ризики спостереження, у тому числі про:

- можливість того, що маммографія може пропустити рак у жінок з ущільненнями в грудях й підвищення ймовірності подальших досліджень [нове 2013]
- можливість гіпердіагностики
- ризики, пов'язані з впливом опромінення
- можливість психологічного впливу відміни візиту. [2004 р., поправки 2013].

Г). Перегляньте право на спостереження у разі змін у сімейному анамнезі (наприклад, якщо у іншого члена сім'ї розвивається рак молочної залози або визначені мутації). [нове 2013]

Д). На початку програми спостереження і коли відбувається перехід або зміна в плані спостереження, надайте жінкам:

- інформацію щодо програми спостереження, включаючи інформацію стосовно дослідження, як часто їх треба проводити і тривалість програми;
- інформацію про ризики та користь спостереження;
- відомості про джерела підтримки та додаткову інформацію. [2006 р., поправки 2013].

Е). Необхідно гарантувати, що жінки знають і розуміють причини будь-яких змін в плані спостереження. [2006 р., поправки 2013]

Є). Для жінок до 50 років, які проходять маммографію, необхідно використовувати цифрову маммографію в центрах, де проводиться цифрова маммографія за стандартами національних програм скринінгу на рак молочної залози. [нове 2013].

Ж). Переконайтеся, що індивідуальні стратегії розробляються для усіх жінок, які проходять маммографічне спостереження, що спостереження проводиться:

- за стандартами національних програм скринінгу на рак молочної залози;
- контролюється;
- проводиться лише після надання письмової інформації щодо ризиків та користі. [нове 2013].

З). Переконайтеся, що МРТ спостереження включає МРТ обох молочних залоз та проводиться у відповідності зі стандартами національних програм скринінгу на рак молочної залози [2006 поправки 2013].

И). Коли не відомо, чи жінки мають мутацію генів, їх направляють до спеціаліста генетичної клініки, пропонують їм оцінку ймовірності бути носіями за допомогою методу розрахунку імовірності з прийнятною продуктивністю (калібрування та дискримінація), щоб визначити, чи відповідають вони критеріям для спостереження. (наприклад прийнятний метод BOADICEA.) [Нове 2013].

І). Не пропонуйте спостереження жінкам, які зазнали двосторонньої мастектомії. [Нове 2013].

2.2. Хіміопрофілактика у жінок, які не мають в анамнезі раку молочної залози

- Медичні працівники в генетичній клініці повинні обговорити і дати письмову інформацію про абсолютні ризики і користь всіх варіантів хіміопрофілактики у жінок з високим ризиком або помірний ризик раку молочної залози. Обговорення й інформація повинні включати побічні ефекти ліків, ступінь зниження ризику, а також ризики і користь альтернативних підходів, таких як операції зі зниження ризику і спостереження. [Нове 2013].
- Запропонувати тамоксифен 7 впродовж 5 років жінкам в пременопаузі з високим ризиком розвитку раку молочної залози, крім випадків якщо вони мають в анамнезі або мають підвищений ризик тромбоемболічних захворювань або раку ендометрію.[Нове 2013].
- Запропонувати тамоксифен 7 впродовж 5 років жінкам в пост менопаузі, у яких видалена матка, з високим ризиком розвитку раку молочної залози, крім випадків, якщо вони мають в анамнезі або мають на даний час підвищений ризик тромбоемболічного захворювання або в анамнезі є рак ендометрію. [Нове 2013].
- Запропонувати тамоксифен 7 або ралоксифен 8 впродовж 5 років жінкам в постменопаузі, у яких не видалена матка, з високим ризиком розвитку раку молочної залози, крім випадків, коли вони мають в анамнезі або мають на даний час підвищений ризик тромбоемболічного захворювання або раку ендометрію. [Нове 2013].
- Не пропонуйте тамоксифен або ралоксифен жінкам, які є у групі високого ризику раку молочної залози, але мали двосторонню мастектомію. [Нове 2013].
- Слід розглянути призначення тамоксифену 7 на 5 років жінкам у пременопаузі з помірним ризиком розвитку раку молочної залози, якщо вони не мають в анамнезі або можуть мати підвищений ризик тромбоемболічного захворювання або раку ендометрія. [Нове 2013].
- Слід розглянути призначення тамоксифену 7 на 5 років у жінок в постменопаузі без матки і з помірним ризиком розвитку раку молочної залози, якщо вони не мають в анамнезі і на даний час підвищеного ризику тромбоемболічного захворювання або мають в анамнезі рак ендометрію. [Нове 2013].
- Слід розглянути призначення тамоксифену 7 або ралоксифену 8 на 5 років у жінок в постменопаузі з маткою і з помірним ризиком розвитку раку молочної

залози, якщо вони не мають в анамнезі або можуть мати підвищений ризик тромбоемболічних захворювань або раку ендометрія. [Нове 2013].

- Не продовжувати лікування тамоксифеном або ралоксифеном більш, ніж 5 років. [Нове 2013].
- Поінформуйте жінок, що вони повинні припинити тамоксифен 7 принаймні:
- за 2 місяці перш ніж намагатися завагітніти або за 6 тижнів до планової операції. [Нове 2013].

2.3. ГЗТ (гормонозамісна терапія) у жінок без раку молочної залози в анамнезі з двостороннім видаленням придатків матки до природної менопаузи

Коли жінки без раку молочної залози в анамнезі мають мутації BRCA1 або BRCA2 або сімейний рак молочної залози в анамнезі і мали двостороннє видалення придатків матки до їх природної менопаузи, запропонуйте їм:

- комбіновану ЗГТ, якщо вони мають матку;
- тільки естроген-ЗГТ, якщо вони не мають матки аж до часу очікуваної природної менопаузи (середній вік настання природної менопаузи є 51-52 роки). [Нове 2013].

Керування симптомами менопаузи, які виникають при припиненні ГЗТ таким же чином, як симптомами природної менопаузи. [Нове 2013].

2.4. Знижуючі ризик раку молочної залози або яєчників операції у жінок з раком молочної залози в анамнезі

1). Консультавання

Жінок, з раком молочної залози в анамнезі, яким збираються робити операцію зі зниження ризику, спочатку доцільно направити на генетичну та психологічну консультацію. [нове 2013].

2). Мастектомія, що знижує ризик розвитку РМЗ

- Обговорити ризики та користь від мастектомії для зниження ризику з жінками у яких відомі або підозрюються мутації BRCA1, BRCA2 або TP53. [Нове 2013]
- Для жінок, у яких розглядається мастектомія для зниження ризику, включіть у обговорення ризику і користь:
 - ймовірний прогноз раку молочної залози у них, в тому числі ризик розвитку рецидиву дистального рецидиву їх попереднього раку молочної залози;
 - чітке кількісне визначення ризику розвитку раку молочної залози в іншій молочній залозі;
 - потенціал негативного впливу мастектомії на загальний вигляд тіла та сексуальність;
 - велика різниця у зовнішньому вигляді та відчутті грудей після реконструктивної хірургії;
 - потенційна користь від зниження ризику в іншій молочній залозі і зняття занепокоєння з приводу розвитку раку молочної залози. [Нове 2013].
- Усім жінкам, у яких розглядається мастектомія для зниження ризику, необхідно дати можливість обговорити їх варіанти реконструкції грудей (негайної або відтермінованої) з членом хірургічної команди з навичками в онкопластичній хірургії або реконструкції грудей. [Нове 2013].

- Переконайтеся, що мастектомія для зниження ризику та реконструкція грудей здійснюється хірургічною бригадою спеціалістів з навичками в онкопластичній хірургії або реконструкції грудей [Нове 2013].
- Запропонуйте жінкам з мутаціями BRCA1, BRCA2 або TP53, які проти мастектомії для зниження ризику, спостереження відповідно до їх рівня ризику. [Нове 2013].

3). Двостороння сальпінгофоректомія для зниження ризику

Обговорити ризики і користь від сальпінгофоректомії для зниження ризику з жінками з відомою або підозрюваною мутацією BRCA1, BRCA2 або TP53. Включити до програми обговорень позитивний ефект від зниження ризику раку молочної залози та раку яєчників і негативні наслідки хірургічно індукованої менопаузи. [Нове 2013]. Відкласти двосторонню сальпінгофоректомію для зниження ризику, доки жінки не поповнили свою сім'ю [Новий 2013].

4). Протипоказання до операції для зниження ризику у людей з історією раку молочної залози в анамнезі

Не пропонуйте операції для зниження ризику людям з супутніми захворюваннями, що значно збільшують ризику операції. [Нове 2013].

Не пропонуйте операції для зниження ризику людям, які мають обмежену тривалість життя від раку або інших умов. [Нове 2013].

5). Варіанти лікування для людей з особистою історією раку молочної залози, які є носіями мутації TP53

- Коли у жінки є інвазивний рак молочної залози або рак протоків *in situ*, і відома мутація гена TP53 або 30% вірогідність мутації гена TP53:
 - поінформуйте про будь-які можливі варіанти лікування;
 - переконайтеся, що жінки знають про невизначеність, пов'язану з цими варіантами лікування;
 - поінформуйте їх про ризику, пов'язані з кожним варіантом (наприклад, ризик рецидиву, ризик нового первинного раку молочної залози і ризик злоякісності, пов'язаної з променевою та хіміотерапією). [Нове 2013];
- Запропонуйте жінкам з інвазивним раком молочної залози або раком протоків *in situ* і 30% вірогідністю мутації гена TP53 генетичне дослідження, щоб визначити варіанти їх лікування. [Нове 2013].

Резюме рекомендацій з нагляду у жінок, які не мають особистої історією раку молочної залози.

<p>Резюме рекомендацій зі спостереження жінок без раку молочної залози в анамнезі</p>

	Помірний ризик	Високий ризик				
Вік	Помірний ризик раку молочної залози	Високий ризик раку молочної залози (але з 30% або нижчою вірогідністю бути носієм мутацій BRCA або TP53)²	Без тесту, але з 30% або вищою вірогідністю бути носієм мутацій BRCA³	Відомі мутації BRCA1 або BRCA2	Без тесту, але з вищою, ніж 30% вірогідністю бути носієм мутацій TP53	Відома мутація TP53
20 - 29	Не пропонувати маммографію	Не пропонувати маммографію	Не пропонувати маммографію	Не пропонувати маммографію	Не пропонувати маммографію	Не пропонувати маммографію
	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ	Щорічно МРТ	Щорічно МРТ
30 - 39	Не пропонувати маммографію	Розглянути щорічну маммографію	Щорічно МРТ і розглянути щорічну маммографію	Щорічно МРТ і розглянути щорічну маммографію	Не пропонувати маммографію	Не пропонувати маммографію
	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ			Щорічно МРТ	Щорічно МРТ
50 - 59	Розглянути щорічну маммографію	Щорічна маммографія	Щорічна маммографія	Щорічна маммографія	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Не пропонувати маммографію
	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ, крім випадків, якщо є ущільнення	Не пропонувати МРТ крім випадків, якщо є ущільнення	Не пропонувати МРТ крім випадків, якщо є ущільнення	Розглянути щорічну МРТ

60 - 69	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Щорічна маммографія	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Не пропонувати маммографію
	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ	Не пропонувати МРТ крім випадків, якщо є ущільнення	Не пропонувати МРТ крім випадків, якщо є ущільнення	Не пропонувати МРТ крім випадків, якщо є ущільнення	Розглянути МРТ
70 +	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Маммографія в якості частини програми популяційного скринінгу	Не пропонувати маммографію

1. ризик розвитку раку молочної залози за життя, принаймні 17%, але менше 30%.
2. ризик розвитку раку молочної залози за життя, принаймні 30%. Група високого ризику включає рідкісні стани, які несуть підвищений ризик раку молочної залози, такі як Peutz Jegher-синдром, (STK11), Cowden (PTEN), сімейний дифузний рак шлунка (E-Cadherin).
3. Рекомендації зі спостереження для цієї групи відображають той факт, що жінки, які при першій оцінці мали 30% і вищу ймовірність бути носіями мутацій BRCA та досягли 60-річного віку, без раку грудей або раку яєчників тепер будуть мати менш, ніж 30% ймовірність бути носієм і більше не повинні проходити МРТ спостереження.
4. Рекомендації зі спостереження для цієї групи відображають той факт, що жінки, які при першій оцінці мали 30% і вищу ймовірність бути носіями мутацій TP53 і досягти 50-річного віку без розвитку раку молочної залози або раку будь-якої іншої локалізації, пов'язаної з TP53 тепер будуть мати нижчу 30% ймовірність бути носіями та більше не повинні проходити МРТ спостереження.

2.5. Рекомендації для дослідження

ГРН розробили наступні рекомендації з досліджень, засновані на розгляді доказів, для поліпшення настанови NICE і допомоги пацієнтами в майбутньому. Повний перелік рекомендацій для досліджень, детально викладені в повній настанові.

2.5.1. Моделі розрахунку ймовірності бути носіями

Подальші дослідження рекомендуються щодо розробки та перевірки моделей розрахунку ймовірності бути носієм, які включають додаткові дані, такі як

молекулярна патологія пухлини і поширеність мутацій в різних етнічних групах. [Нове 2013]

Чому це важливо?

Ця настанова рекомендує генетичне дослідження людям з 10% ймовірністю бути носіями мутацій BRCA1/2. Моделі для оцінки ймовірності мутацій BRCA1/2 повинні бути поліпшені, тому що їх оцінки все ще мають великий запас довіри. Моделі чутливі до популяційної поширеності мутацій і потребують коригування для патологічних підтипів раку грудей і яєчників, які, зокрема, пов'язані з мутацією BRCA1. Поліпшення прогностичної сили цих моделей забезпечить більш економічну ефективність дослідження.

2.5.2. Швидке генетичне дослідження

Рекомендується дослідження для визначення користі та недоліків створення швидкого доступу до генетичного дослідження людей з вперше виявленим раком молочної залози. Це дослідження повинне вивчити оптимальні моделі надання послуг і організацію, клінічну та економічну ефективність, розуміння результатів і досвіду пацієнтів. [Нове 2013]

Чому це важливо?

Немає чіткої доказової бази з швидкого генетичного дослідження під час діагностики первинного раку молочної залози. Знання генетичного статусу може збільшити розуміння мастектомія для зниження ризику і ведення майбутньої хіміотерапії першої лінії. Щоб бути корисними для прийняття таких рішень, результати генетичних досліджень необхідні протягом 4 тижнів після постановки діагнозу. Це створює проблеми в забезпеченні достатньої інформації для прийняття рішень і досягнення результатів генетичних досліджень у сприятливому середовищі. Деякі члени ГРН висловили думку, що люди можуть впоратися відразу після встановлення діагнозу без додаткових турбот про генетичне дослідження. Проте, інші вважали, що раннє знання генетичного статусу допоможе в прийнятті рішень про операцію, таким чином уникаючи необхідності розглядати це питання в майбутньому. Наприклад, початкове лікування широким місцевим висіченням часто вимагає променевої терапії, що робить прийнятну косметичну операцію більш складною. Генетична консультація для полегшення такого рішення незабаром після діагнозу потребує реорганізації наявних послуг.

2.5.3. Користь МРТ спостереження для жінок старше 50 років

Дослідження рекомендується для встановлення ризику та користі МРТ спостереження в порівнянні з маммографією у жінок старше 50 років з особистою історією раку молочної залози. Дослідження повинні включати суб-аналіз щодо ущільнення грудей. [Новий 2013]

Чому це важливо?

Ця настанова рекомендує ралоксифен або тамоксифен у жінок з високим ризиком розвитку раку молочної залози та розгляд таких процедур як хіміопрофілактика у жінок з помірним ризиком. Одне рандомізоване дослідження у Північній Америці показало, що інгібітор ароматази (екземестан) був ефективним для первинної профілактики раку молочної залози. Проте, не було рандомізованого контрольованого порівняння з інгібіторів ароматази з тамоксифеном або ралоксифеном (селективні модулятори рецепторів естрогену або SERMs). Такі

випробування можуть краще інформувати жінок про найкращі наявні підходи до хіміопрофілактики раку молочної залози.

2.5.4. Хіміопрофілактика для зниження захворюваності на рак молочної залози

Рандомізоване контрольоване дослідження рекомендується для порівняння клінічної та економічної ефективності інгібіторів ароматази та тамоксифену для зниження захворюваності на рак молочної залози у жінок з сімейною історією раку молочної залози або раку яєчників. [Нове 2013]

Чому це важливо?

Це керівництво рекомендує надати ралоксифен або тамоксифен для жінок з високим ризиком розвитку раку молочної залози і з урахуванням таких процедур як хіміопрофілактика при помірному ризику. Одне рандомізоване дослідження у Північній Америці показало інгібітор ароматази (екземестан), що був ефективним для первинної профілактики раку молочної залози. Тим не менш, не було рандомізованого контрольованого порівняння з інгібіторами ароматази тамоксифену або ралоксифену (селективні модулятори рецепторів естрогену або SERMs). Такі дослідження могли би краще інформувати жінок про найкращі наявні підходи для хіміопрофілактики раку молочної залози.

2.5.5. Вплив зниження ризику хірургічного втручання

Подальші дослідження рекомендуються, щоб порівняти психосоціальні та клінічні результати у жінок, які обирають, і у жінок, які не обирають втручання для зниження ризику. [Нове 2013]

Чому це важливо?

Багато жінок задоволені своїм рішенням щодо втручання для зниження ризику. Проте, деякі жінки згодом шкодували про цей вибір. Більш глибоке розуміння факторів, які прогнозують задоволення чи незадоволення допоможе направити вибір жінок в майбутньому. Дослідження показують, що операції для зниження ризику істотно знижують ризик раку молочної залози, але немає достатніх доказів, щоб вибрати між, наприклад, мастектомією зі збереженням шкіри і повною мастектомією. Плюси і мінуси операції зі зниження ризику у жінок з діагнозом раку також потребують подальшого дослідження.

Рекомендації позначені як [2004], [2004 р., поправки 2013], [2006 р., поправки 2013], [2013] або [2013 нових].

- [2004] вказує, що докази не були оновлені та оглянуті з 2004 року з моменту публікації.
- [2004 р., поправки 2013] вказує, що докази не були оновлені та переглянуті з 2004 року з моменту публікації, але поправка була внесена до рекомендації.
- [2006 р., поправки 2013] вказує, що докази не були оновлені та переглянуті з 2006 року з моменту публікації, але поправка була внесена до рекомендації.
- [2013] вказує, що докази були переглянуті, але ніякі зміни не були внесені до рекомендації.
- [Новий 2013] вказує, що докази були переглянуті та рекомендації були оновлені або додані.

Коментар 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>.

SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women (2005, оновлення 2007 року).

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 щодо ризику на рівні популяції та ризику 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 та 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.

2.5.6. Поінформованість про молочну залозу та обстеження

Жінки з підвищеним ризиком раку молочної залози мають бути «поінформовані щодо молочної залози», відповідно до рекомендацій Департаменту охорони здоров'я для усіх жінок (див.

www.cancerscreening.nhs.uk/BreastScreen/breastaware.pdf).

2.6. Допомога жінкам на рівні первинної медичної допомоги

Багато жінок, які стурбовані з приводу їхнього сімейного анамнезу, звертаються до лікарів загальної практики. Більшість жінок отримають 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.

2.6.1 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 дідуся) 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.

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

2.6.2. 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 грудної 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).

2.6.3. 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).

1). Інформація для жінок, 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). Інформація і постійна підтримка жінок, які не направляються на вторинний рівень медичної допомоги

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 .

2.6.4. 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.

2.7. 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.

2.7.1. 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.

2.7.2. 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).

2.7.3. Спостереження

У 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, у 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 мамографічні 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 ризики кожного втручання. Вони включають можливість того, що можуть бути необхідні подальші дослідження, що 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 маммографічного виявлення патології у молодшої вікової групи з щільними грудьми і збільшення потенціалу для подальших досліджень;
- обговорювати потенційні переваги і недоліки маммографічного 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, маммографічне спостереження повинно проводитися:

- лише 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 маммографічне 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;
- лише 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 ухваленій 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 МРТ і при кожній наступній зміні в програмі жінки повинні бути забезпечені задокументованим планом, який включає:

- чіткий опис методу (ів) і інтервали, у тому числі ризику 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. *

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

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

Відповідно до визначення маммографічної класифікації з 3 пунктів, що використовується радіологами-маммологами Великобританії (Група з дослідження 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.

2.7.4. 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 самим носієм однієї з цих мутацій).
- МРТ 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.

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

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

2.7.5. 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 рак молочної залози діагностовано в будь-якому віці (принаймні одна повинна бути родичкою першої лінії) або;
- сім'ї, у 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).

2.8. 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 злякисні новоутворення і можливі саркоми у черевній порожнині.

2.8.1. 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.

2.8.2. 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. Консультація надає інформацію про ступінь ризику у окремої жінки; дозволяє обговорення наявних варіантів; допомагає жінці зробити вибір щодо наряду 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 та 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.

2.8.2.1. 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.

2.8.2.2. Генетичне тестування

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

А). 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 неуразжені 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.

Б). 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.

В). 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.

Г). 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.

2.8.3. Операція зі зниження ризику РМЗ

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/свідчення про смерть).

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

1). Двостороння мастектомія для зниження ризику

Двостороння мастектомія зі зниження ризику показана лише для невеликої частини жінок, які належать до сімей з високим ступенем ризику і чий 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). Двостороння оваріектомія для зниження ризику

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

Інформація про двосторонню оваріектомію 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 оваріектомією зі зниження ризику.

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

При обговоренні двосторонньої оваріектомії 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 оваріектомія 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 оваріектомії зі зниження ризику.

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

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

Жінки, які розглядаються щодо двосторонньої оваріектомії 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 оваріектомії 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 оваріектомії зі зниження ризику, мають бути видалені маткові труби.

4). Тамоксифен

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

2.8.4. 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 того 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 незмінні (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.

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.

1). 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). 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.

3). Грудне вигодовування

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

4). 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 помірної споживання алкоголю за інших умов (таких як хвороба серця) і побічних ефектів, пов'язаних з надмірним споживанням алкоголю.

5). Паління

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

6). 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.

7). Менструальні/репродуктивні фактори

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

2.9. ВІКОВА ГРУППА 50-70 РОКІВ

Усіх 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.

ESMO 2013	Маммографічний скринінг кожні два роки показав найбільший ефект на зниження смертності від раку молочної залози у віковій групі 50-69 років і у цій віковій групі маммографія рекомендується Євросоюзом і багатьма
----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>країнами [8], в той час, як ефект маммографії у жінок віком 40-49 років є спірним [9]. Не існує єдиної думки щодо точного впливу маммографічного скринінгу на зниження смертності від раку молочної залози, і оцінки в повідомленнях різні. У недавньому британському огляді рандомізованих контрольованих випробувань з маммографії відзначено 20 % відносно зниження смертності від раку молочної залози серед жінок, яким було запропоновано скринінг у віковій групі 50-70 років [10], хоча в огляді підкреслюється важливість прийняття до уваги ризику гіпердіагностики та гіперлікування, а також хибно позитивних результатів скринінгу при зважуванні користі і шкоди скринінгу. Крім того, програми скринінгу несуть ризик хибно негативних результатів і, отже, помилкового відчуття безпеки серед пацієнтів і лікарів.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.9.1. ПЕРСОНАЛ

Радіографісти

SIGN 29 Рентгенологи, які виконують маммографію, повинні проходити курси післядипломного навчання з маммографії і повинні регулярно відвідувати курси для поновлення знань з техніки.

Коментар робочої групи: В Україні маммографію виконують рентгенлаборанти, які мають середню медичну освіту. Вони зобов'язані пройти спеціальну підготовку для роботи на маммографії 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.

Коментар 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.

Коментар 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».

2.9.2. ДІАГНОСТИКА РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

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

Проблема	Хто направляється	Хто лікується у закладах первинної медичної допомоги
	лікуванню, заважає звичайному способу життя або сну при відсутності 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

Таблиця 2. Діагностичне обстеження для виявлення раннього раку молочної залози ESMO 2013

Оцінка загального стану здоров'я	Анамнез Статус менопаузи Фізикальне обстеження Повний аналіз крові УЗД печінки і нирок. Визначення лужної фосфатази і кальцію
Оцінка первинної пухлина	Медичний огляд Маммографія УЗД молочної залози МРТ молочних залоз* Біопсія

Оцінка регіонарних лімфатичні вузлів	Фізикальне обстеження УЗ дослідження Біопсія під контролем УЗ, якщо є підозра на рак
Оцінка метастатичної хвороби	Фізикальне обстеження Інші тести рутинно не рекомендуються, якщо процес тільки місцево поширений або при наявності симптомів що наводять на думку про присутність метастазів

2.9.2.2. 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
+
+

2.10. ДОСЛІДЖЕННЯ СИМПТОМАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

SIGN 29 Методи оцінки патології молочних залоз включають клінічний огляд, візуалізацію та 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 ефективне 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

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 пацієнтці та 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 захворювань.²⁶

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 та стратегій надання допомоги.

2.10.1. ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ПРИ СИМПТОМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Було показано, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) є важливим методом обстеження пацієток з грудними імплантатами з симптомами, у яких ультразвукове обстеження не встановило діагноз. Пацієтки 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

2
+
4

Таблиця 2: Коротка характеристика обстежень.

Обстеження	
Маммографія	Повинна виконуватися в рамках потрійної 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 **B** У хворих з симптоматичним захворюванням маммографія в двох проекціях повинна виконуватися у якості потрійної оцінки (клінічна оцінка, візуалізація і дослідження зразків тканини) у спеціальній клініці з молочної залози.

B Маммографія не рекомендується у жінок віком до 35 років, крім випадків, коли є значна підозра раку.

C 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.

2.10.2. ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ESMO 2013	На ранніх стадіях раку молочної залози рутинне встановлення діагнозу спрямоване на оцінку локорегіонарного захворювання, оскільки безсимптомні дистальні метастази дуже рідкісні і пацієнти не отримують користі від повного лабораторного дослідження (у тому числі пухлинних маркерів [21] та радіологічного дослідження [III, D]). Додаткові
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	дослідження, наприклад, комп'ютерна томографія (КТ), УЗД черевної порожнини або КТ кісток повинні бути розглянуті у пацієток з клінічно позитивними пахвовими вузлами, великими пухлинами (наприклад ≥ 5 см), клінічними ознаками, симптомами, лабораторними даними, які вказують на наявність метастазів [Ш, В]. Подвійні методи візуалізації, що поєднують функціональну та анатомічну інформацію, такі як фтордезоксіглюкозо-позитронно-емісійна томографія (ФДГ-ПЕТ)/КТ, можуть бути корисними, коли звичайні методи є недостовірними. Наявні докази не підтримують використання ФДГ-ПЕТ/КТ у процедурі визначення стадії локального/регіонарного захворювання через обмежену специфічність в порівнянні з методом золотого стандарту – SLNB пахвового стадіювання і пахвової лімфодисекції [22].
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SIGN 29 При початкових операбельних стадіях раку молочних залоз (T_{1-2}, N_{0-1} ; 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 ($T_3 N_{1-2}$), може потребуватися визначення стадії, щоб виключити віддалені метастази, і це буде впливати на вибір методів лікування.

Коментар 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 загальноновживаної міжнародної класифікації TNM. В усіх 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".

2.10.3. 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.

Усі випадки інвазивного раку молочної залози повинні включати пахвову 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 злякисних клітин.

В оновленому дослідженні, проведеному в Мілані, порівнювали ефективність радикальної мастектомії з ефективністю операції зі збереженням молочної залози з променевою терапією у 701 жінки (349 мастектомій, 352 збереження МЗ) впродовж 20 років.⁴³ Результати показали збільшення кількості локальних рецидивів у групі зі збереженням МЗ (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 клітин пухлини і може бути отриманий прийнятний косметичний результат.

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 збереженням органом показала істотний вииграш щодо зовнішнього вигляду тіла і задоволеності. Ніякої різниці щодо побоювань з приводу розвитку рецидивів не відмічено.

ESMO 2013	Суттєвою зміною в хірургічному лікуванні первинного раку молочної залози був зсув у бік органозберігаючого лікування, яке почали > 30 років тому. В даний час у Західній Європі ~ 60%-80% вперше виявлених злякисних пухлин піддаються органозберігаючому лікуванню [широке локальне видалення та променева терапія (ПТ)], але у деяких пацієнтів
----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>через розмір пухлини (в порівнянні з розміром грудей), мультицентричність пухлини, нездатність досягти негативних хірургічних країв після декількох резекцій, попереднього опромінення стінки грудної клітки або молочної залози й інші протипоказання до ПТ, або за вибором пацієнта, здійснюється мастектомія, [33].</p> <p><i>Органозберігаюча операція.</i> У пацієнок, які перенесли широке локальне видалення, більший акцент тепер робиться на досягнення прийняттого косметичного вигляду, і хірурги-маммологи навчаються застосовувати онкопластичні підходи для зменшення дефіциту локального об'єму сусідніми клаптями тканини. Онкопластичні процедури можуть досягти кращих косметичних результатів, особливо у пацієнок з великими грудьми з менш сприятливим співвідношенням пухлини/розміру грудей або з косметичної точки зору складною (центральною або нижньою) локалізацією пухлини в молочної залозі. Важлива ретельна гістологічна оцінка країв резекції без пухлини на краях операційного поля з мінімальним запасом по 1 мм, і необхідні > 2 мм нормальної тканини для захворювання <i>in situ</i> [34]. Маркування ложа пухлини маркером полегшує точному плануванню імпульсу радіаційного поля, де це доречно. Задовільні показники низьких локальних рецидивів залишаються цільовим забезпеченням якості. Сучасні настанови рекомендують, щоб показники локальних рецидивів після широкого видалення і ПТ були < 1% на рік (з цільовими показниками < 0,5 %) і не повинні перевищувати 10% в цілому.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 квадрантектomії, при якій ризик місцевого рецидиву нижчий там, де видалені більші поля нормальної тканин. Більшість хірургів Великої Британії 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.

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

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

А 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 ракових клітин.

- C** Органозберігаюча операція протипоказана, якщо:
- співвідношення розміру пухлини з розміром грудей не дасть прийняттого косметичного вигляду;
 - є мультифокальне захворювання або велика зляжкісна 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 МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ 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 видаленням чотирьох пахвових нижніх вузлів з селективним пахвовим опроміненням у пацієнок з позитивними вузлами. Було деяке зростання рецидивів, пов'язане з видаленням лімфатичних вузлів⁵⁷.

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

<p>ESMO 2013</p>	<p>Оптимальне ведення поширених мікрометастазів і окремих пухлинних клітин є предметом досліджень. На основі результатів випробування IBCSG 23-01 подальше лікування пахвових вузлів не вимагається, якщо сторожовий вузол має мікрометастази (0,2-2 мм) [40]. Наявність поширення макрометастазів в сторожовий вузол традиційно потребує видалення пахвових лімфатичних вузлів. Результати недавнього РКВ (медіана спостереження 6,3 років) пацієнок з клінічним T1- T2 cN0 інвазивним раком молочної залози і від 1 до 2 сторожових лімфатичних вузлів, що містять метастази, які мали органозберігаючу операцію і тангенційну ад'ювантну ПТ, повідомили не нижчі показники загальної виживаності (ЗВ), безрецидивної виживаності і локорегіонарної безрецидивної виживаності [41]. Таким чином, пацієнтки з окремими пухлинними клітинами (< 0,2 мм) в сторожових вузлах і пацієнтки з обмеженим ураженням сторожового лімфатичного вузла, які отримують тангенційну ПТ грудей можуть не потребувати ніяких подальших пахвових процедур [II, B]. Проте, ці результати повинні бути підтверджені і не повинні поширюватися на пацієнок з характеристиками, які не співпадають з характеристиками популяції пацієнок у випробуванні.</p>
-----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

<p>Зразки з пахвового лімфатичного вузла</p> <p>Хірургічне</p>	<p>Беруть зразки мінімум з 4 окремих лімфатичних вузлів з пахвової жирової тканини.</p> <p>Підходить лише для визначення стадії</p>
----------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

видалення пахвових лімфатичних вузлів	Розтин вмісту пахвових лімфатичних вузлів блоком: <ul style="list-style-type: none"> ▪ рівень 1 — до латеральної межі малого грудного м'язу; ▪ рівень 2 — до середньої межі малого грудного м'язу; ▪ рівень 3 — до верхівки пахви.
Біопсія сторожових лімфатичних вузлів	Вибіркове видалення перших дренажних лімфатичних вузлів.

РКВ, яке порівнювало результати у 232 пацієток, що перенесли видалення пахвових лімфатичних вузлів, з результатами у 234 пацієток, у яких отримували пахвові зразки + променевою терапією 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 пахвових лімфатичних вузлів асоціювалося зі значним лімфонабряком верхніх кінцівок при порівнянні лише зі взяттям зразків пахвових вузлів. Взяття проб з лімфатичних вузлів при променевої терапії асоціювалося зі значним зниженням рухливості плеча на третьому році⁵⁷. Хірургічне видалення лімфатичних вузлів може знизити ризик пахвових рецидивів⁵⁸.

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, викликаной 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.

ESMO 2013	<i>Досягнення в області стадіювання пахвових вузлів.</i> Статус регіонарних лімфовузлів залишається одним з найсильніших провісників довгострокового прогнозу при первинному раку молочної залози. Видалення пахвових лімфовузлів пов'язано з лімфодемою, яка впливає на верхню кінцівку у 3% -5 % жінок після лише операції (аналогічно показникам після ПТ пахвових лімфовузлів без хірургічного видалення), але захворюваність на лімфодему значно збільшується до ~ 40 % при комбінованій ПТ і хірургічному видаленні пахвових вузлів. В даний час SLNB, а не повне видалення пахвових вузлів прийняте в якості стандарту для визначення стадії при раку молочної залози початкових стадій [II, A], якщо біопсією під контролем УЗ доведено ураження пахвових вузлів. При відповідній підготовці в техніці подвійного радіоколідного/синього барвника або техніці зеленої флуоресценції індоцианіну досяжні прийнятно низькі хибно негативні показники і сприятливі показники рецидивів пахвових вузлів після SLNB [37]. SLNB викликає меншу захворюваність на скутість плеча та набряк руки і дозволяє зменшити перебування в лікарні [I, A]. Навчання та контроль якості при проведенні
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SLNB було запроваджено у відділеннях молочної залози по всій Європі протягом останніх 10 років.

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

В Усі пацієнтки, яким роблять хірургічну операцію та / або проводять променевою терапію пахви, повинні бути проінформовані про лімфонабряк ще до початку лікування.

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

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

Коментар робочої групи: На час розробки адаптованої клінічної настанови складається практика профілактики лімфонабряку із застосуванням лікувальної фізкультури у найкоротші терміни після операції.

3.3.1. РУХЛИВІСТЬ РУКИ (SIGN 29)

В одному з досліджень продемонстровано, що жінки з раком молочної залози відчують багато фізичних труднощів, викликаних безпосередньо хірургічним втручанням і променевою терапією. Жінкам, які перенесли операцію на молочної 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.

Коментар 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.

3.3.2. 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 пацієнток до участі у відповідних клінічних випробуваннях, оскільки процедура представляється перспективною. Настанова робить свої висновки на результатах шести РКВ, узагальнених в одному мета-аналізі.

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

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 пацієнток опромінення пахви буде найкращим методом лікування.
- У деяких пацієнток променева терапія, а не дисекція буде найкращим методом пахвового 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.

3.4. ЛІКУВАННЯ ПРОТОКОВОЇ 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 МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Пацієнток 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.

Коментар робочої групи: В Україні немає широкого застосування локальне видалення злякисних 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 ($\log \text{rank } p=0.005$; 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

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

Не виявлено ніяких випробувань, які б визначили, що пацієтки з низьким ризиком локального рецидиву, рандомізовані в групу спостереження, в порівнянні з пацієтками, 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 променеву терапію після консервативної операції і 226, які не отримували подальшого лікування. Для пацієток 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 пацієток 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, 2⁺

$p=0.24$); проте, променева терапія мала значну користь у пацієнок з краями <1 мм (ВР 2.54; ДІ, 1.25 до 5.18, $p = 0.01$).⁶⁷

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 ПРОТОВОЇЙ 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.

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.

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.

Коментар робочої групи: хірургічні втручання та гормональна терапія, що 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 пацієнок, 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 пацієток, які отримували променево терапію в порівнянні з 35,9% пацієток в контрольній групі ($p = 0,06$).

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.

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 променево 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 променево 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 органозберігаючої операції знижує ризик локального рецидиву порівняно з лише органозберігаючою операцією. Огляд показав, що післяопераційна променево 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; $p=0.05$).

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.

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).

ESMO 2013	<p><i>Тільки прискорене часткове опромінення молочної залози:</i> Прискорене часткове опромінення молочної залози (АРВІ) є привабливим підходом, щоб суттєво скоротити загальний час лікування. Підставою для прискореного часткового опромінення молочної залози є те, що більшість місцевих невдач відбуваються в індексному квадранті, і деякі з так званих "інших" невдач часто представляють нову первинну пухлину. Кілька рандомізованих випробувань, які використовують різні методи опромінення, тривають або були опубліковані. Інтраопераційна одна фракція ПТ дала прийнятний, але збільшений показник місцевих рецидивів і менше побічних ефектів, але спостереження занадто коротке, щоб дати загальну рекомендацію щодо прискореного часткового опромінення молочної залози [46].</p> <p>Проте, прискорене часткове опромінення молочної залози може розглядатися прийнятним варіантом лікування у хворих віком до 50 років з одноцентричним однофокальним, утворенням з негативними вузлами, нелобулярним РМЗ розміром до 3 см в діаметрі без обширного внутрішньопротокового компоненту або лімфоваскулярної інвазії та з негативними полями не менше 2 мм [III, C] [47].</p>
----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 променевою 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 променевою терапію.⁷⁹

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, $p=0,004$).

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

D Надключичне поле слід опромінювати в усіх 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 променевою терапія не є необхідною і може спричинити додатковий випадок захворювання.⁷⁷

4.3.3. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ВНУТРІШНЬОГО ЛАНЦЮГА ВУЗЛІВ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Існують дослідження, які вивчали питання, чи приносить користь променевою 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

ESMO 2013	<i>Регіонарне опромінення:</i> Більшість завершених рандомізованих досліджень використовували ПТ великої локорегіонарної ділянки з охопленням грудної стінки і усіх регіональних лімфатичних вузлів. Хоча клінічно очевидні, рецидиви лімфатичних вузлів (особливо пахвові і внутрішні молочної залози) рідкісні і поки не отримані результати останніх випробувань, які оцінюють регіонарну ПТ в рамках ОЗВ, регіонарна ПТ залишається показаною у пацієток з ураженими лімфовузлами [I, V]. Після видалення пахвових лімфатичних вузлів, пахвова западина не повинна опромінюватися, за винятком випадків залишкового захворювання після операції.
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.4. ПЛАНУВАННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

У РКВ не були визначені оптимальні терміни проведення ад'ювантної променевої терапії після операції. В одному великому РКВ 244 пацієтки 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 променеву 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 критерієм 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

4

тижнів наразі — це політична мета,⁸⁸ і мінімум 95% пацієнтів, які отримують променеви терапію на груди після органозберігаючою операції з приводу інвазивного раку, повинні відповідати бажаним критерієм впродовж 4 тижнів після остаточної операції/дозы хіміотерапії⁸⁹. Достатніх доказів, щоб рекомендувати ідеальну послідовність ПТПМ і системної терапії, немає.

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.

Коментар 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 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.

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, яка не відновилася 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 пацієток не отримували додатково гормонотерапію, молоді хворі з ER+ пухлинами мали нижчі показники виживаності, аніж хворі з пухлинами з ER⁻¹⁰⁶. Не застосування гормональної терапії у молодих пацієнтів може особливо згубно вплинути на їх результат. | 2⁺

C 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

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

and treatment.
National
Collaborating
Centre for
Cancer

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 збереження грудної залози неможливе, 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.

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

ESMO
2013

При місцево поширених і великих "операбельних" ракових пухлинах, зокрема, коли потрібна мастектомія через розміри пухлини, первинна системна терапія (використовується до проведення місцевого лікування) може дозволити операбельність або зменшення об'єму операції [I, A]. У випадках операбельного раку час проведення лікування (перед-, післяопераційно) не робить ніякого впливу на довгострокові результати [II, C] [83, 103]. Усі методи (хіміотерапія, ГТ і таргетна терапія), які використовуються в якості ад'ювантної терапії, можуть також використовуватися передопераційно. Якщо використовується хіміотерапія, рекомендується проводити все планове лікування без непотрібних перерв, тобто без розподілу на передопераційне і післяопераційне лікування, незалежно від величини відповіді пухлини [V, B]. Це збільшить ймовірність досягнення рПВ, яка є доведеним фактором хорошого прогнозу. З тієї ж причини при HER2-позитивному раку молочної залози трастузумаб слід починати в якості неoad'ювантної терапії разом з таксанами, як частини схеми хіміотерапії, тим самим збільшуючи ймовірність досягнення рПВ. Схеми неoad'ювантної хіміотерапії ті ж самі, що і ад'ювантної. На жаль, не існує перевірених прогностичних маркерів, щоб дозволити індивідуалізації схем. Тому рекомендується застосування послідовних схем антрациклінів і таксанів [I, B].

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. 1+

Коментар 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 адриаміціном¹¹³, все ж поки немає жодних опублікованих даних про те, що вони призводять до поліпшення виживаності порівняно з оптимальними режимами з антрациклінами. 1+

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 самотійно 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. 1++ 4

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 самотійного 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 паклітакселу у 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 1++

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.

А Таксани слід розглядати у хворих з поширеним захворюванням.

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 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.

1++
2+

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

Коментар робочої групи:

Є дані щодо застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою Еверолімус (торгова назва Афінітор), який схвалено та рекомендовано до застосування FDA, ЕМА, а також деякими професійними співтовариствами онкологів, в тому числі NCCN, при лікуванні прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидко прогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. Ці показання для застосування лікарського засобу зазначені і в інструкції для медичного застосування Еверолімусу (Афінітору), затвердженій Міністерством охорони здоров'я України.

Слід зазначити, що ці рекомендації базуються, в основному, на результатах міжнародних багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень,

BOLERO-2 (III фаза, за участю 724 пацієнтів), TAMRAD (II фаза, за участю 111 пацієнтів). Отримані дані показали, що Еверолімус у комбінації з екземестаном підвищує виживаність без прогресії пацієнток у постменопаузному періоді, у яких попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази була неефективною.

1. Дослідження BOLERO-2, III фаза

Кількість – 720 пацієнтів із гормон-рецептор позитивним HER2-негативним метастатичним раком молочної залози після рецидиву або прогресування захворювання.

Середній вік 62 роки, у 84% пацієнтів – гормон-чутливе захворювання. Отримували попереднє лікування: етрозол або анастрозол (100%), тамоксіфен (48%), фулвестрант (16%) та хіміотерапія (68%).

Період спостереження 18 місяців .

Застосована схема лікування	Кількість пацієнтів	Медіана виживаності без прогресування	Несприятливі події впродовж лікування
Еверолімус 10 мг/доб + екземестан 25 мг/доб	482	10,6 місяців	Стоматит 8% Анемія 6% Задишка 4% Гіперглікемія 4% Втома 4% Пневмоніт 3%
плацебо + екземестан 25 мг/доб	238	4,1 місяців	Стоматит 1% Анемія 1% Задишка 1% Гіперглікемія 1% Втома 1% Пневмоніт 0%

2. Дослідження TAMRAD, II фаза

Кількість пацієнтів – 111 із гормон-рецептор позитивним HER2-негативним метастатичним раком молочної залози після рецидиву або прогресування захворювання.

Середній вік 64 роки, до включення у дослідження 34 пацієнти (31%) отримували ад'ювантну терапію, у 67 пацієнтів (60%) були метастази, 10 пацієнтів (9%) з метастазами отримували ад'ювантну терапію.

Період спостереження 13 місяців.

Група дослідження	Кількість пацієнтів	Медіана часу до прогресії	Померли протягом періоду спостереження	Відповідь на лікування
RAD+TAM (еверолімус 10	54	8,5 місяців	5	61,1%

мг/добу; тамоксифен 20мг/добу).				
ТАМ (тамоксифен 20 мг/день)	57	4,5 місяців	17	42,1%

Інформаційні джерела (см. 131, 8.Rugo HS; 9. Yargley DA; 10. Campone M., 11. Baselga J., 12. T Bachelot).

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, $p < 0,0001$).

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 паклітакселу 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, $p < 0,0001$).

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; $p < 0,0001$).

У 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.

<p>ESMO 2013</p>	<p>Трастузумаб в поєднанні з хіміотерапією у пацієток з надлишковою експресією HER2/посиленням, приблизно вдвічі знижує ризик рецидиву, в порівнянні з застосуванням лише хіміотерапії, це виражається в ~ 10% абсолютному поліпшенні 3-річної безрецидивної виживаності і 3% збільшенні 3-річної загальної виживаності [I, A] [87-89]. Трастузумаб затверджений для застосування у хворих з ураженням лімфовузлів і у пацієнтів з N0 з пухлинами > 1 см, хоча через відносно високий ризик невдачі навіть у пацієток з пухлинами N0 < 1 см - він повинен також розглядатися в цій групі пацієток, зокрема при ER негативному захворюванні [IV, B] [90].</p> <p>У більшості досліджень трастузумаб застосовували протягом 1 року, хоча у випробуванні FinHER аналогічне поліпшення було отримано тільки при лікуванні впродовж 9 тижнів [II, A] [91]. Ніякої додаткової користі не було продемонстровано при застосуванні трастузумабу протягом 2 років [92] в дослідженні HERA. Випробування PHARE порівнювало 6 і 12 місяців трастузумабу: При 6 місяцях застосування трастузумабу не наступило покращення, отже, застосування протягом 1 року повинно залишатися стандартом [93]. Трастузумаб звичайно добре переноситься, хоча (зазвичай зворотня) серцева дисфункція може виникнути, тому відбір пацієток повинен бути на основі базової серцевої функції (виражена фракція викиду лівого шлуночка) та періодичний контроль під час лікування необхідні.</p> <p>Через свою кардіотоксичність трастузумаб не повинен рутинно застосовуватися паралельно з антрациклінами [I, B]. Комбінація з таксанами є безпечною і ефективнішою, ніж послідовне лікування [I, A] [88]. Трастузумаб також може бути безпечним в поєднанні з ПТ і ГТ.</p>
-----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Коментар робочої групи

У 2013 році Комітетом з оцінки технологій NICE була проведена оцінка медичної технології, що базується на даних досліджень BOLERO-2, TAMRAD (TA295 Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy. August 2013 - <http://www.nice.org.uk/guidance/ta295/chapter/1-Guidance>) та зазначено, що поки не досягнута медіана виживаності пацієток у дослідженні, отриманих даних недостатньо для визначення переваги лікування еверолімусом разом з еземестаном. Крім того, враховуючи економічний компонент оцінки лікування, Комітет NICE не рекомендує для NHS застосування еверолімусу у комбінації з еземестаном для

лікування гормон-рецептор-позитивного HER2 негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидко прогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.

Детальна інформація щодо висновків Комітету з оцінки технологій NICE з цих питань представлена нижче

Витяг з оцінки технологій NICE TA295, 2013

Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy –

Еверолімус в комбінації з екземестаном для лікування поширеного гормон-рецептор-позитивного HER2-негативного раку молочної залози після гормональної терапії

Розділ 1. Настанова

1.1. Еверолімус в комбінації з екземестаном не рекомендується в межах його торгової ліцензії для лікування жінок в постменопаузі з поширеним раком молочної залози з негативним HER2 з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози (PM3), який рецидивує або прогресує після лікування нестероїдним інгібітором ароматази.

1.2. Жінки, які отримують в даний час еверолімус з приводу поширеного раку молочної залози, повинні бути в змозі продовжувати лікування до тих пір, поки вони та їхні лікарі не будуть вважати за доцільне припинити.

Короткий виклад висновків Комітету з оцінки технологій NICE

TA295	Назва технології: Еверолімус в комбінації з екземестаном для лікування поширеного гормон-рецептор-позитивного HER2-негативного раку молочної залози після гормональної терапії	Розділ
Основні висновки		
Еверолімус в комбінації з екземестаном не рекомендується в межах його торгової ліцензії для лікування жінок в постменопаузі з поширеним раком молочної залози з негативним HER2 з гормон-рецептор-позитивним PM3 який рецидивує або прогресує після лікування нестероїдним інгібітором ароматази.		1.1
З кращим вибором моделювання виживаності (ERG's non-parallel exponential model) і виживаністю без прогресування захворювання вимірювано локально, Комітет дійшов висновку, що оцінка ERG ICER (у тому числі доступність для пацієнтки схеми еверолімусу) у розмірі £ 68, 000 за отриманий QALY з еверолімусом плюс екземестан в порівнянні з одним екземестаном більш правдоподібна, ніж за оцінкою базового випадку виробником, і тому еверолімус, в поєднанні з екземестаном, не може вважатися економічно ефективним використанням ресурсів.		4.23
Поточна практика		
Клінічна потреба пацієнтів, включаючи наявність альтернативних	Комітет дізнався від експерта, що пацієнти будуть оцінювати еверолімус як варіант лікування, тому що він пропонується при наявності обмежених варіантів лікування після того, як захворювання жінки стає резистентним до гормональної терапії, і тому еверолімус може відстрочити необхідність	4.2

методів лікування	хіміотерапії та пов'язаної з нею токсичності. Комітет також дізнався від експерта, що за оцінкою пацієнтки збільшилася виживаність і поліпшилась якість життя.	
	Комітет дізнався від клінічних спеціалістів, що найбільш релевантними хіміотерапевтичними компараторами для еверолімусу, ймовірно, будуть капецитабін і вінорелбін, оскільки антрацикліни (доксорубіцин) і таксани (доцетаксел), як правило, використовуються для лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, які мають симптоматичне і небезпечне для життя вісцеральне захворювання.	4.5
	Комітет дізнався від клінічних фахівців, що, хоча фульвестрант доступний через Фонд ліків від раку, NICE не рекомендує фульвестрант після лікування тамоксифеном. Крім того, Комітет не отримав жодних доказів, що фульвестрант можна вважати звичайною практикою, коли нестероїдні інгібітори ароматази не увінчалися успіхом. Клінічні фахівці заявили, що тамоксифен і екземестан (моно) були відповідними компараторами для еверолімусу плюс екземестану, хоча тамоксифен часто пропонується після екземестану. Комітет дійшов висновку, що екземестан моно є найбільш відповідним ендокринним компаратором для еверолімусу плюс екземестан.	4.6
Технологія		
Пропоновані переваги технології Наскільки інноваційною є технологія в її потенціалі зробити значний і істотний вплив на отримання користі для здоров'я?	Комітет визнав, що механізм дії еверолімусу може запропонувати внесення змін у процес лікування шляхом відновлення чутливості пухлини до гормональної терапії.	4.24
Яка позиція лікування в маршруті надання допомоги при даному стані?	Клінічні фахівці підтвердили, що еверолімус плюс екземестан запропонують пацієнтам, чия хвороба прогресувала на нестероїдних інгібіторах ароматази в момент, коли пацієнтка може отримати або подальшу ендокринну терапію або хіміотерапію	4.4
Побічні ефекти	Комітет зазначив, що судовий процес BOLERO-2 показало, що пацієнти, які отримують еверолімус плюс екземестан мали більше побічних реакцій, зокрема, стоматит та анемію, ніж пацієнтки, які отримували екземестан моно. Разом з тим Комітет зазначив, що еверолімус звичайно добре переноситься.	4.10

Докази клінічної ефективності		
Наявність, характер і якість доказів	Комітет дійшов висновку, що непряме порівняння лікування, яке оцінює порівняння клінічної ефективності еверолімусу плюс екземестану з фульвестрантом слід розглядати з обережністю.	4.11
	Комітет зазначив, що випробування TAMRAD не порівнювало еверолімус в межах його ліцензійних показань (тобто, в комбінації з екземестаном) з тамоксифеном. Комітет зазначив, що ніякі висновки щодо ефективності еверолімусу плюс екземестану в порівнянні з тамоксифеном не були можливі.	4.12
	Комітет дійшов висновку, що «наївно прикутий непрямий аналіз», який оцінює клінічну ефективність еверолімусу плюс екземестану в порівнянні з хіміотерапією покладався на неперевірені припущення і на систематичний огляд, який включав дослідження, які вже не відображають клінічну практику.	4.13
Відповідність загальній поточній практиці у NHS	Комітет заслухав клінічних спеціалістів стосовно того, що випробування BOLERO-2 представляло популяцію пацієнтів, яким було запропоновано еверолімус плюс екземестан у Великобританії.	4.7
Невідповідності, отримані з доказів	Комітет вирішив, що незрілість загальних доказів з виживаності з випробування BOLERO-2 викликала значну невизначеність, пов'язану з довгостроковими перевагами еверолімусу плюс екземестан.	4.9
	Комітет дійшов висновку, що існує значна невизначеність з приводу обґрунтованості порівняння еверолімусу плюс екземестан з тамоксифеном, але підтвердив свої попередні висновки, що з ендокринної терапії, порівняння еверолімусу плюс екземестан з екземестаном моно було найбільш відповідним до оцінки.	4.12
	Комітет дійшов висновку, що не можливо було зробити надійні порівняння між еверолімусом плюс екземестан і хіміотерапією на основі наявних доказів.	4.13
Чи є клінічно відповідні підгрупи, для яких є докази диференційної ефективності?	Комітет зазначив, що, хоча виробник не включив ніяких планів стосовно тестування можливостей взаємодії в плани статистичного аналізу, він заявив, що не виявлено жодних статистично значущих відмінностей у виживаності без прогресування між підгрупами.	4.27
Оцінка розміру клінічної ефективності в тому числі сили підтверджуючих доказів	Комітет дійшов висновку, що еверолімус плюс екземестан є ефективним для збільшення тривалості виживаності без прогресування захворювання у порівнянні з одним екземестаном.	4.8
	Комітет вирішив, що незрілість даних загальної виживаності призвела до значної невизначеності, пов'язаної з довгостроковими перевагами еверолімусу плюс екземестану.	4.9

Докази економічної ефективності		
Наявність і характер доказів	Комітет розглянув економічну модель виробника і критику ERG порівняння виробником еверолімусу плюс екземестану і тільки екземестану.	4.14
	Комітет зазначив, що ICERs була найбільш чутливою до моделювання методу оцінки загальної виживаності без прогресування.	4.23
Невизначеності та достовірність припущень і введень в економічні моделі	Комітет погодився з тим, що найбільш імовірні ICER повинні засновуватися на аналізі з урахуванням наступних припущень: використання показових функцій для оцінки виживаності без прогресування захворювання і непаралельної моделі загальної виживаності; опускаючи фактор поправки від Beauchemin співавт. (2012); з використанням місцевих оцінок даних випробування, в тому числі побічних реакцій; використовуючи показники побічних реакцій, як описано в звіті Європейської громадської оцінки; перерахунку часу на лікування; в тому числі витрати на моніторинг захворювання, яке не прогресує; корекції знижки та значення корисності для стабільного захворювання; використовуючи значення корисності для 'прогресування хвороби' від Lloyd et al (2006); і опускаючи додаткову смертність від причин, не пов'язаних з раком.	4.23
Включення пов'язаної з якістю життя користі і корисність витрат	Комітет дійшов висновку, що ніяка оцінка корисності для "прогресувала хвороби" стану здоров'я не була без невизначеності, але, що дані з Lloyd et al. (2006) були більш придатними, ніж дані Launois et al.. (1997).	4.20
Чи був виявлений потенціал значної користі для здоров'я, не включений в економічну модель, і його розглядали? been considered?	Хоча Комітет визнав, що механізм дії еверолімусу може запропонувати внесення змін у процес лікування шляхом відновлення чутливості пухлини до гормональної терапії, він дійшов висновку, що виробник не представив переконливих доказів, що еверолімус (плюс ексеместан) забезпечує користь пов'язану з якістю життя, що перевищує розраховану в QALY.	4.24
Чи існують конкретні групи людей, для яких ця технологія особливо економічно ефективна?	Комітет дійшов висновку, що наявні докази не дозволяють зробити будь-які специфічні для підгруп пацієнтів рекомендації.	4.27
Які ключові чинники ефективності	Використання місцевої чи центральної оцінки виживаності без прогресування в моделюванні: Комітет дійшов висновку, що було б більш доречно використовувати дані ефективності,	4.8 4.17

витрат?	отримані з місцевої оцінки в моделюванні, ніж з центральної оцінки, тому що місцева оцінка представляла первинну кінцеву точку випробування, відображала клінічну практику і звела до мінімуму потенціал зсуву від інформативної цензури.	
	Вибір моделювання виживаності: Комітет погодився, що за оцінками виробника користь від 10,5 місяців виживаності за аналізом Weibull, швидше за все, буде оптимістичною, користь від виживаності за оцінками паралельної експоненційної моделі ERG 1,4 місяці, ймовірно, буде песимістичною. Визнано, що загальна користь щодо виживаності від еверолімусу плюс екземестану не визначена, але, ймовірно, лежить між цими оцінками. Комітет зазначив, що це аналогічно користі від загальної виживаності з паралельної експоненційної моделі ERG EPГ (4,6 місяця), що відображає більш тривалу виживаність без прогресування захворювання з еверолімусом плюс екземестаном, ніж з одним тільки екземестаном.	4.18
Найбільш вірогідні оцінки ефективності витрат (як ICER)	Комітет дійшов висновку, що оцінка ICER за ERG (у тому числі схеми доступу пацієнта до еверолімусу) у розмірі £ 68 000 за отриманий QALY для еверолімусу плюс екземестану порівняно з одним екземестаном була більш правдоподібною, ніж оцінка базового випадку від виробника.	4.23
Додаткові враховані фактори		
Схеми доступу пацієнта (PPRS)	Виробник еверолімусу узгодив схему доступу пацієнта з Департаментом охорони здоров'я, при якій перший місяць лікування еверолімусом безкоштовний (включаючи можливість запропонувати пакет 5 мг таблеток, якщо є необхідність знизити дозу). Департамент охорони здоров'я вважається, що ця схема доступу пацієнта не лягає надмірним адміністративним тягарем на NHS.	2.3
Міркування щодо термінальної стадії	Комітет визнав невизначеність, пов'язану з очікуваною тривалістю життя, але, враховуючи, що модель виробника оцінює середню загальну виживаність 28,9 місяців тільки з екземестаном, Комітет не був переконаний, що тривалість життя жінок, яким пропонуватиметься еверолімус плюс екземестан був менше 24 місяців. У цьому зв'язку Комітет дійшов висновку, що еверолімус плюс екземестан не відповідають критеріям терапії термінальної стадії.	4.25 4.26
Міркування щодо рівноправності і соціальні оціночні судження	Єдина потенційна проблема в тому, що еверолімус повинен бути доступним для пацієнтів-чоловіків. Проте, дозвіл на продаж у Великобританії включає в себе тільки жінок в постменопаузі і, отже, це питання не може бути вирішена в межах компетенції цієї технології оцінки NICE.	n/a

Таблиця 4 Рекомендації з системного лікування ранніх субтипів раку молочної залози **ESMO 2013**

Субтип	Рекомендована терапія	Коментарі
Люмінальний-А-подібний	Тільки ГТ у більшості випадків	Розглянути ХТ якщо (i) пухлина велика (4 або більше позитивних лімфовузлів, Т3 або вище) (ii) ступінь злоякісності 3
Люмінальний-В-подібний	ГТ+ХТ у більшості випадків	
Люмінальний-В-подібний (HER2-позитивний)	ХТ+анти-HER2+ГТ у більшості пацієнток	Якщо є протипоказання до ХТ, розглянути ГТ + анти HER2 терапію, хоча немає даних рандомізованих випробувань
HER2-позитивний (нелюмінальний)	ХТ+анти-HER2	
Потрійно негативний (протоковий)	ХТ	

Для певних гістологічних типів ми рекомендуємо наступні рекомендації St Gallen2013 [20], які пропонують ГТ для гістологій, що відповідають на ГТ (сітковидні, трубчасті і муцинозні) і ХТ для тих, не відповідає на ГТ (апокринні, медулярні, аденокістозні і мета пластичні).

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 паклітакселу 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

1+
2+

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 доцетакселу щодо всіх 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: у 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.

<p>ESMO 2014я</p>	<p>Випробування КЛЕОПАТРА [96,97]; показали чудові результати, з точки зору виживання без прогресування (18,5 проти 12,4 місяці) і 1-річна виживаність (23,6% проти 17,2%), з триплетом трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел, у порівнянні з трастузумаб + доцетаксел як 1-а лінія терапії. Важливо відзначити, що більшість (близько 90%) пацієнтів були трастузумаб-наївним; якщо раніше лікування трастузумабом, потрібно було продовжувати 12 місяців без ознак прогресування. Таким чином, цей процес незворотній, і, отже, не може підтримати, використання цієї комбінації у пацієнтів з істинно трастузумаб-стійкими пухлинами. Там також немає даних, щодо підтвердження використання подвійної блокади трастузумаб + пертузумаб + хіміотерапія за межами 1-й лінії, після лікування трастузумаб + пертузумаб + хіміотерапія у 1-й лінії терапії (тобто продовжується подвійна блокада межами прогресії) і, тому, цей режим не слід назначати поза 1-ю лінією за межами клінічних випробувань. Представники випробувань не змогли досягти консенсусу щодо можливості використання пертузумабу за межами 1-ї лінії лікування у пацієнтів, які раніше не отримували цей препарат (14 голосів "за", 11 "проти", 7 "утрималися"). Єдиний наявні дані з цього питання прийшли з II фази одноплечевого дослідження [98]. Ця II фаза також показала, що пертузумаб не працює сам по собі, а має бути комбінованим з трастузумабом.</p> <p>T-DM1 (трастузумаб емтансін) показав, послідовні істотні переваги у плані виживання без прогресування захворювання і ЗВ, і в 2-й лінії (у порівнянні з лапатиніб + капецитабін, в ході дослідження Emilia) [99, 100] і поза (проти лікування за вибором лікаря, у дослідженні THERESA) [101]. Ці результати з T-DM1 кращий вибір для пацієнтів з прогресуванням захворювання після лікування на основі трастузумабу у, принаймні, одній лінії</p> <p>Там майже немає даних про лікування пацієнтів з HER-2-позитивним місцевопоширеним раком молочної залози, який рецидивує або</p>
--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	незбаром після ад'ювантної терапії трастузумабом і необхідні термінові дослідження для цієї популяції. У дослідженні Emilia, загальна перевага виживаності (співвідношення ризиків) для T-DM1 проти лапатиніб + капецитабин в підгрупі з 118 пацієнтів, які були рандомізовані в умовах першої лінії, що мають рецидив або протягом 6 місяців ад'ювантну терапію трастузумабом, з'явився аналогічний ефект в загальному випробуванні [100].
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Оновлення лікування Her-2- позитивного поширеного раку молочної залози			
ESMO 2014	Ключові рекомендації	LoE	Консенсус
	У разі прогресування хвороби при застосуванні трастузумабу, поєднання трастузумаб + лапатиніб також є розумним варіантом лікування в процесі перебігу хвороби.	I B	83% (24) так; 10% (3) утрималися (29 голосів)
	У підборі лікування 1-ї лінії, для HER-2- метастатичного раку молочної залози попереднє лікування (ад'ювантна терапія) або лікування з трастузумабом, комбінація хіміотерапія + трастузумаб перевершує комбінацію хіміотерапія + лапатиніб у плані виживання без прогресування захворювання і ЗВ.	1A	84,6% (33) так 10,2% (4) утрималися (39 голосів)
	У 1-й лінії терапії, поєднання хіміотерапія + трастузумаб і пертузумаб перевершує комбінацію хіміотерапія + трастузумаб, в першу чергу для раніше нелікованих HER-2 пацієнтів з метастатичним РМЗ, що робить його кращим варіантом лікування, так як це пов'язано з покращенням ЗВ.	I A	89,7% (35) так 10,2% (4) утрималися 39 голосів

ESMO 2014	Ключові рекомендації Пацієнтам з ER+/HER-2+метастатичним раком молочної залози для яких гормональна терапія була обрана разом з хіміотерапією, анти-HER-2 терапія + ендокринна терапія, слід розглядати з ініціацією ендокринної терапії (за умови, що подальша анти-HER-2 терапія доступна) оскільки анти-HER-2 терапія (або трастузумаб або лапатиніб) у поєднанні з гормональною терапією показав істотну перевагу у виживанні без прогресування (тобто "час без хіміотерапії") у порівнянні з лише ендокринною терапією Додавання анти-HER-2 терапії у цій ситуації не призвело до покращення виживаності.
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Пацієнтам, у яких пухлини прогресували на анти-HER-2 терапії у поєднанні з цитотоксичним або ендокринним агентом повинна бути запропонована додаткова анти-HER-2 терапія з наступним лікуванням, оскільки існує ефективність у подальшій супресії HER-2 шляху.</p> <p>Оптимальна тривалість анти-HER-2 терапії для РМЗ з метастазами (тобто, коли припинити дію цих агентів) на даний час невідома</p> <p>Пацієнти, які отримали будь-який тип (нео) ад'ювантної анти-HER-2 терапії не повинні бути виключені з клінічних випробувань HER-2-терапії для метастатичного раку МЗ.</p> <p>У разі прогресування на трастузумабі, поєднання трастузумабу та лапатінібу також є розумним варіантом лікування в процесі перебігу хвороби.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 КАПЕЦИТАБІНОМ

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 пацієнток з метастатичним захворюванням¹³⁵⁻¹³⁶.

5.5.1. ВІНОРЕЛЬБІН

Було знайдено одне РКВ, у якому порівнювали вінорельбін з мелфаланом у пацієнток, 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 вінорельбіну/вінорельбіну + 5-фторурацилу (5FU) плюс лейковорину і мітоксантрону + 5FU + лейковорину (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.

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

1⁺⁺
33⁺⁺

частіше при застосуванні паклітаксела¹⁴⁰.

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.

А Капецитабін або вінорельбін слід розглядати у пацієнтів з поширеним раком молочної залози.

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 показанням.

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⁺

ESMO 2013	ГТ показана в усіх пацієнтів з експресією ER, що визначається як $\geq 1\%$ інвазивних ракових клітин, незалежно від хіміотерапії та/або таргетної терапії [I, A] [63, 64]. Вибір лікування визначається, в першу чергу, статусом менопаузи пацієнтки. Інші фактори включають (незначні) відмінності в ефективності й профілі побічних ефектів.
----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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.

ESMO 2013	<p><i>Пацієнтки в пременопаузі.</i> Тамоксифен 20 мг/добу протягом 5-10 років є стандартом [I, A]. У пацієток, які стають постменопаузальними протягом перших 5 років прийому тамоксифену, перехід на летрозол, інгібітор ароматази (IA) особливо корисний [65].</p> <p>Поєднання абляції яєчників та тамоксифену у ER- позитивних пацієток настільки ж ефективний, як і ХТ циклофосфамід /метотрексат/фторурацил (CMF) і може використовуватися в якості альтернативи [II, A] [66, 68]. Оптимальна тривалість пригнічення яєчників не відома, чи хоча зазвичай триває протягом 2-5 років [V, B]. Поєднання пригнічення яєчників і IA не показали користі, порівняно з комбінацією тамоксифену в випробуванні ABCSG-12, і не може рекомендуватися поза клінічних випробувань [II, C] [69].</p>
----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 пацієток 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 внутрішньоматкових прогестаген вивільнюючих засобів, хоча вони не можуть бути прийнятні для усіх 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 анастрозолу. 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 хіміотерапія, 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.

1⁺⁺

А 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 ендометрію) або непереносимості, інгібітори ароматази можуть використовуватися замість тамоксифену.

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

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

ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), 2014

Варіанти лікування гормон-рецептор позитивного місцево-розповсюдженого РМЗ включають хіміотерапію (на базі антрациклінів і таксанів) або ендокринну терапію. Вибір хіміотерапії або ендокринної терапії в якості первинного лікування буде залежати від характеристик пухлини (ступінь, вираженість біомаркерів) та пацієнтки (менопаузальний статус, загальний стан, супутні захворювання, уподобання).

Гормон-позитивної HER 2-негативний розповсюджений РМЗ

Перевага надається застосуванню гормональної терапії, навіть якщо є вісцеральні метастази. Хіміотерапію слід зберегти як резерв для випадків швидкопрогресуючого захворювання або доведеної ендокринної резистентності.

Для пременопаузальних пацієнток терапією першого вибору є оваріальна абляція/супресія поєднана з додатковою ендокринною терапією. Таким додатковим препаратом повинен буди тамоксифен, якщо тільки не доведена резистентність до тамоксифену. Інгібітор ароматази (ІА) також бути варіантом лікування, але обов'язковою є оваріальна абляція/супресія.

Кращим варіантом першої лінії гормонотерапії для постменопаузальним пацієнток є інгібітори ароматази або тамоксифен, залежно від типу і тривалості ад'ювантної гормонотерапії. Фулвестрант у високій дозі також може бути варіантом вибору (ІВ). Фулвестрант 500 мг добре переноситься і показав 4,1 міс перевагу в порівнянні з фулвестрантом в дозі 250 мг за показником загального виживання.

Оптимальна терапія після інгібіторів ароматази невідома. Можливі варіанти включають тамоксифен, інший ІА (з іншим механізмом дії), фулвестрант 500, мегестрола ацетат і еверолімус + ІА.

Ендокринна терапія після хіміотерапії (підтримуюча гормонотерапія) для збереження отриманої користі є розумним вибором, хоча цей підхід не був оцінений в рандомізованих дослідженнях. Одночасне застосування гормоно- та хіміотерапії не показало поліпшення виживаності і не має застосовуватись поза межами клінічних досліджень.

NCCN Guideline. Breast cancer. Version 2.2015.

Системне захворювання або de novo РМЗ ІV ст.

Для пацієнток з кістковими метастазами рекомендовано додати денозумаб, золедронову кислоту або памідронат (для всіх з додаванням препаратів кальцію та вітаміну Д) додатково до хіміотерапії або гормональної терапії. Очікується виживаність ≥ 3 міс та адекватна функція нирок. Пацієнтки підлягають попередньому огляду стоматолога з втручанням за необхідності, до початку терапії. Оптимальний режим призначення золедронові кислоти складає 1 раз щомісячно протягом 12 міс., потім щоквартально.

Пацієнтки, що не мають кісткових метастазів повинні лікуватись залежно від статусу рецепторів естрогену/прогестерону та HER-2 neu.

EP та/або ПР +; HER2- і EP та/або ПР +; HER2+ пацієнткам в пременопаузі, що попередньо отримували гормональну терапію протягом одного року, рекомендована оваріальна абляція або супресія плюс гормональна терапія, як для жінок в постменопаузі.

EP та/або ПР +; HER2- і EP та/або ПР +; HER2+ пацієнткам в постменопаузі, що попередньо отримували гормональну терапію протягом одного року, рекомендовано продовжувати гормональну терапію до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. Якщо у таких жінок після прогресування нема клінічної користі від трьох послідовно призначених гормональних препаратів або розвивається симптоматичне вісцеральне захворювання, тоді рекомендоване призначення хіміотерапії. Якщо ж ні, таких пацієнток рекомендовано скеровувати до клінічних досліджень нових гормональних препаратів.

EP та/або ПР +; HER2- і EP та/або ПР +; HER2+ пацієнткам, що попередньо отримували гормональну терапію протягом одного року та мають ознаки вісцерального кризу рекомендоване призначення хіміотерапії.

EP та/або ПР +; HER2- і EP та/або ПР +; HER2+ пацієнткам в пременопаузі, що попередньо не отримували гормональну терапію рекомендована оваріальна абляція або супресія плюс гормональна терапія, як для жінок в постменопаузі або призначення селективного модулятора естрогенових рецепторів (тамоксифен).

EP та/або ПР +; HER2- і EP та/або ПР +; HER2+ пацієнткам в постменопаузі, що попередньо не отримували гормональну терапію рекомендоване призначення інгібітора ароматази або селективного модулятора естрогенових рецепторів (тамоксифен) або селективного даун-регулятора естрогенових рецепторів (фулвестрант).

EP та/або ПР +; HER2- і EP та/або ПР +; HER2+ пацієнткам, що попередньо не отримували гормональну терапію та мають ознаки вісцерального кризу рекомендоване призначення хіміотерапії.

Для всіх гормончутливих пацієнток рекомендовано продовжувати гормональну терапію до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. Якщо у таких жінок після прогресування нема клінічної користі від трьох послідовно призначених гормональних препаратів або розвивається симптоматичне вісцеральне захворювання, тоді рекомендоване призначення хіміотерапії. Якщо ж ні, таких пацієнток рекомендовано скеровувати до клінічних досліджень нових гормональних препаратів.

Наступна ендокринна терапія системного захворювання.

Пременопаузальним пацієнткам з EP+ захворюванням необхідно провести оваріальну абляцію/супресію і далі лікувати як постменопаузальних.

Пацієнткам в постменопаузі можуть бути призначені такі препарати: нестероїдні інгібітори ароматази (анастрозол, летрозол), стероїдний інактиватор ароматази (екземестан), екземестан+еверолімус, фулвестрант, тамоксифен або тореміфен, мегестрол ацетат, флуоксіместерон, етиніл естрадіол.

SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women (2005, оновлення 2007 року).

Early and locally *Інгібітори ароматази*

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

A

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.

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.

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.

• Пропонуйте інгібітори ароматази (нестероїдні або стероїдні):

B

- 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 у 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

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

якості вибору для лікування метастатичного раку молочної залози тільки тоді, коли монотерапія доцетакселом або доцетаксел + капецитабін також вважаються підходящими.

Коментар робочої групи: В Україні також склалася практика застосування для гормонотерапії крім тамоксифену інших гормональних препаратів: анастрозолу, летрозолу, екземестану. Діюча речовина «Мегестрол» (за МНН) на даний час в Україні не зареєстрована.

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 пацієнток 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 Усі методи лікування у пацієнток 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 медроксипрогестерону 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 advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer

A



● Тиболон або прогестаген не рекомендується 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 (ізофлавонони), червона конюшина, чорний кохош, вітамін Е і магнітні пристрої не рекомендується для лікування симптомів менопаузи у жінок з раком молочної залози.

**ESMO
2013**

Хіміотерапія рекомендується при більшості потрійно-негативних, HER2-позитивних ракових пухлинах молочної залози і високого ризику HER2-негативних пухлинах [I, A]. Користь від хіміотерапії більш виражена при ER-негативних пухлинах [79, 80]. У пацієток з ER-позитивними пухлинами, хіміотерапія, принаймні частково, має свою дію індукцією супресії яєчників [63, 81]. Найчастіше використовувані схеми включають антрацикліни та/або таксани, хоча у деяких пацієток може використовуватися CMF. Чотири курси АЦ (доксорубіцин, циклофосфамід) вважаються еквівалентними шести циклам CMF, хоча шість циклів трьох антрациклінів перевершують [I, A].

Додавання таксанів покращує ефективність хіміотерапії, незалежно від віку, статусу вузлів, розміру пухлини або ступеня злоякісності, експресії рецептора стероїдів або застосування тамоксифену, але за рахунок збільшеної некардіотоксичності [I, A] [55, 83]. Послідовне, а не одночасне застосування антрациклінів і таксанів є кращим [I, B] [84]. В цілому, схеми хіміотерапії на основі антрациклінів і таксанів знижують смертність від раку молочної залози близько на одну третину [55, 64]. Не антрациклінові, засновані на таксанах схеми (наприклад, чотири цикли ТС), можуть застосовуватися у окремих пацієток (наприклад, осіб, схильних до ризику серцевих ускладнень) як альтернатива чотирьом циклам ХТ на основі антрациклінів [I, A] [85]. Хіміотерапія зазвичай призначається протягом 12-24 тижнів (від 4 до 8 циклів), залежно від індивідуального ризику рецидиву і вибраної схеми. Застосування високодозових схем [з підтримкою гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (Г-КСФ)] слід розглядати, зокрема, при високо проліферативних пухлинах [I, B] [86].

Коментар 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 усі 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 - ФАХІВЦЯ 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

С 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 усіх 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 – фахівці з раку 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 – фахівці з раку молочної залози повинні мати відповідні освіти 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 високоартісним 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 Виявлення психологічних проблем 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 охорони здоров'я, у яких отримують лікування пацієнтки з раком 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 психосоціальних 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 лімфо набряк.

Відчувають хронічний біль.

Втома.

Джерело: Clinical Practice Guidelines for Psychosocial Care of Adults with Cancer¹⁷³.

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 групово терапія 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 у ньому участь, у порівнянні з тим же втручанням, яке

1⁺⁺1⁺

надавав інший фахівець¹⁸⁴.

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.

***Коментар робочої групи:** Наведена доказова база свідчить про необхідність корекції психологічних проблем жінок, особливо під час та протягом першого року після встановлення діагнозу «рак 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.

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

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).

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

А 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

<p>ESMO 2013</p>	<p>Цілями спостереження є виявлення ранніх локальних рецидивів або раку другої молочної залози, оцінка і лікування ускладнень терапії (таких як симптоми менопаузи, остеопорозу та іншого раку), щоб мотивувати пацієнтів продовжувати ГТ і надавати психологічну підтримку та інформацію для повернення до нормального життя після раку молочної залози.</p> <p>Десятирічна виживаність пацієток з раком молочної залози складає понад 70% у більшості Європейських регіонів з 89% виживаністю для локального і 62% для регіонарного захворювання [108]. Щорічна небезпека рецидиву найвища в другий рік після постановки діагнозу, але залишається на рівні 2%-5% в роки 5-20; пацієтки з захворюванням з ураженням лімфовузлів мають вищий щорічний ризик рецидиву, ніж пацієтки з раком з негативними лімфатичними вузлами. У перші роки ризик рецидиву вищий у пацієток з ER-негативним раком, але після ~ 5-8 років після встановлення діагнозу щорічний ризик рецидиву падає нижче ризику ER-позитивних пухлин [III, B] [109]. Рецидив раку молочної залози може статися навіть через > 20 років після первинного діагнозу, особливо у хворих з ER/PgR-позитивним захворюванням.</p> <p>Незважаючи на те, що не існує ніяких даних рандомізованих випробувань на підтримку будь-якої конкретної послідовності або протоколу, балансу потреб пацієток і витрат на спостереження, ми рекомендуємо регулярно відвідувати лікаря кожен 3-4 місяців протягом перших 2 років, кожні 6 місяців після 3-5 років, потім щорічно [B, A]. Кожне відвідування повинно включати ретельний збір анамнезу, симптомів і фізикальне обстеження. Іпсилатеральна (після операції з приводу РМЗ) і контралатеральна маммографія рекомендується кожні 1-2 роки [II, A]. МРТ молочної залози може бути показана у молодих пацієток, особливо у випадку ущільнення тканин молочної залози і генетичної або сімейної схильності [III, B]. Немає даних, які вказують, що інші лабораторні тести чи методи візуалізації (наприклад, аналіз крові, біохімія, рентгенографія грудної клітки, сканування кісток, УЗД печінки, КТ або будь-які пухлинні маркери, такі як СА15-3 або РЕА) корисні у поліпшенні виживаності безсимптомних</p>
-----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	пацієток [I, A]. Проте, рутинні аналізи крові, як правило, показані у для спостереження пацієток на ГТ через можливі побічні ефекти цих препаратів, а саме в ліпідний профіль [B, A]. Для пацієнтів на тамоксифені рекомендується щорічний огляд досвідченим гінекологом [B, A]. Для пацієнтів на ІА рекомендується регулярна оцінка щільності кісток [I, A].
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

7.1. ПОЛПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Подальше спостереження за хворою 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 молочної залозі, яку лікували, так і в протилежній;
- надає допомогу пацієнткам, у яких розвиваються метастази;
- надає точні дані щодо захворюваності та 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

ESMO 2013	<p>На додаток до адекватної місцевої і системної терапії, епідеміологічні докази вказують на фактори способу життя, що впливають на прогноз у пацієток з раком молочної залози: регулярні фізичні вправи забезпечують функціональні та психологічні переваги [II, B], можливо, знижують ризик рецидиву і повинні рекомендуватися усім відповідним пацієнтам після лікування раку молочної залози [II, B] [110]. Збільшення ваги і ожиріння, швидше за все, негативно впливають на прогноз раку молочної залози [111]; консультування з питань харчування повинні бути рекомендовані як частина медичної допомоги усім пацієнткам, які страждають на ожиріння [III, B]. Використання замісної гормональної терапії (ЗГТ) збільшує ризик рецидиву і його не слід заохочувати [I, A].</p> <p>Пацієнтки повинні мати необмежений доступ до спеціалізованих реабілітаційних центрів та послуг, щоб зменшити фізичні, психологічні й</p>
----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>соціальні наслідки лікування раку молочної залози. Основні цілі фізіотерапії повинні включати профілактику та лікування лімфодема, забезпечуючи повний діапазон рухів рука і плеча і профілактику та корекцію поступальних дефектів в результаті мастектомії. Немає ніяких даних, що вказують на те, що будь-який тип фізіотерапії може збільшити ризик рецидиву, отже, пацієнтки не повинні відмовлятися від таких реабілітаційних центрів, якщо вони показані.</p> <p>Неясно, чи жінкам, які зазнали видалення пахвових лімфовузлів, слід рекомендувати уникати катетеризації, кровопускання і моніторингу артеріального тиску в іпсилатеральній руці [V, D]. Негайний початок лікування антибіотиками потенційно інфікованих ран на іпсилатеральній руці рекомендується, зокрема, після видалення пахвових лімфатичних вузлів.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

C 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 МЕТАСТАЗИВ

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 та 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 у 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 44²¹².

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

1
+

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.

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

8. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ОБГОВОРЕННЯ З ПАЦІЄНТКАМИ ТА ОСОБАМИ, ЯКІ ЗА НИМИ ДОГЛЯДАЮТЬ

Коментар 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 та 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 хворою 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 ефективно "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, та 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- та 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 та 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 та 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 та 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 та 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 диспансеру
1	Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 84
2	Волинський обласний онкологічний диспансер м.Луцьк вул. Тімірязєва, 1
3	Комунальний заклад « Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер» вул. Гавриленка, 1
4	Комунальний клінічний лікувально-профілактичний заклад Донецький обласний. протипухлинний центр м. Донецьк, Будьонівський р-н, вул. Полоцька 2 А
5	Житомирський обласний онкологічний диспансер Житомирської обласної ради м.Житомир, Корольовський р-н вул. Фещенко-Чопівського. 24/4
6	Запоріжський обласний клінічний онкологічний диспансер

	м. Запоріжжя вул. Культурна 177-А
7	Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер м. Ужгород вул. Бродлаковича, 2
8	Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер м. Івано-Франківськ, вул. Медична, 17
9	Кіровоградський обласний онкологічний диспансер м. Кіровоград вул. Ялтинська, 1
10	Кримський республіканський клінічний онкологічний диспансер м. Сімферополь, Київський р-н, вул. Безпалова, 49-А
11	Луганський обласний клінічний онкологічний диспансер м. Луганськ вул. Краснодонська, 8
12	Львівський державний онкологічний регіональний лікувально- діагностичний цент м. Львів вул. Гашека, 2 А
13	Миколаївський обласний онкологічний диспансер м. Миколаїв вул. Миколаївська, 18
14	Одеський обласний онкологічний диспансер м. Одеса, вул. Нежданової, 32
15	Полтавський обласний онкологічний диспансер м. Полтава, вул. Володарського, 7-А
16	Рівненський обласний онкологічний диспансер м. Рівне, вул. О. Олеся 12 б
17	Комунальний заклад « Севастопольський міський онкологічний диспансер ім. А.А. Задорожнього» м. Севастополь Гагарінський р-н. вул. Єрошенка 13
18	Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер м. Суми, вул. Привокзальна, 31
19	Комунальне підприємство Тернопільської обласної ради « Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» м. Тернопіль вул. Купчинського, 8
20	Комунальний заклад охорони здоров'я « Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер» м. Харків, Київський р-н вул. Лісопарківська, буд. 4
21	Комунальний заклад Херсонської обласної ради « Херсонський обласний онкологічний диспансер» м. Херсон, смт. Антонівка, Кіндійське шосе, 26 б
22	Хмельницький обласний онкологічний диспансер м. Хмельницький, вул. Пілотська 1/31
23	Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Чернівці, вул. Червоноармійська, 245
24	Черкаський обласний онкологічний диспансер м. Черкаси, вул. Менделєєва, 7
25	Комунальний лікувально-профілактичний заклад « Чернігівський обласний онкологічний диспансер» м. Чернігів, Деснянський р-н проспект Миру, буд. 211
26	Комунальний заклад Київської обласної ради Київський обласний онкологічний диспансер м. Київ, вул. Багговутівська, 1-а
27	Київський міський клінічний онкологічний центр м. Київ, вул. Верховинна, 69

№	Місто	Назва	Адреса
1	Київ	Благодійний фонд "Здоров'я жінки та планування Сім'ї"	вул. Л.Толстого, 9-А
2	Київ	Громадська організація "Європа Донна"	вул. Верховинна, 69, 3 пов.
3	Сімферополь	Громадська організація Кримське протиракове товариство "Антинео"	вул. Беспалова 49а
4	Сімферополь	Кримська асоціація планування сім'ї	вул. Польова, 83, кв.53
5	Черкаси	Громадська організація "Я не сама"	вул. Різдяна 4, к 42
6	Славянськ	Реабілітаційний комітет жінок і дівчат інвалідів "Неонелла"	вул. Комунарів 34, кв. 292
7	Харків	Громадська організація "Товариство амазонок"	вул. Пушкінська 82, поліклініка, каб. 10
8	Рівне	Волонтерська організація "Наша Тополя"	Онкологічний диспансер, вул. О.Олеся, 12, к 4
9	Львів	Громадська організація "Амазонки"	вул. Левицького 122, кв.3
10	Львів	Львівський центр соціального захисту та реабілітації інвалідів "Созарин"	вул. Гайворонського, 27
11	Чернігів	Клуб підтримки онкохворих "Наdejда"	вул. Першого травня 169, корп. 1, кв.23
12	Вінниця	Благодійний фонд допомоги онкохворим "Адаманти"	вул. Келецька 84, кв.149
13	Біла Церка	Громадська організація "Вікторія"	вул. Рибіна 8, кв 119
14	Ужгород	Громадська організація інвалідів-онкохворих "Амазонки Закарпаття"	вул. Гагаріна 140
15	Славутич	Міська організація жінок СОІУ	Київський квартал 4, 29
16	Дружковка, Донецька обл.	Жіноча організація "Анастасія"	вул. Космонавтів, 24, кв. 33

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 та методології 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. Усі 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 група:

Professor	Robert	<i>Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow</i>
		Carachi
Dr Hugh	Gilmour	<i>Royal College of Pathologists</i>
Dr Grahame	Howard	<i>Royal College of Radiologists</i>
Professor	Derek	<i>British Psychological Society</i>

Johnston

Professor Gordon *Chairman of SIGN; Co-editor*

Lowe

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 та регіональному. Впровадження клінічної настанови на державному рівні передбачає створення стандарту медичної допомоги або 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 ускладнень таких, як серцеві порушення від антрациклінів або трастузумабу.
- Оптимальні фармацевтичні та нефармацевтичні режими лікування симптомів менопаузи у жінок з раком молочної залози.
- Оптимальна частота і метод подальшого спостереження різних груп хворих..

10.3. КЛЮЧОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ АУДИТУ

- Наявність і зміст протоколів скринінгпри лікуванні 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 щодо лікування та / або використання письмових плану, бюлетенів та наочних засобів для прийняття рішень.
- Кількість лікарів, які пройшли курси підготовки з навичок спілкування та 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, малоімовірно, 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.

Таблиця рекомендацій

Розділ настанови		Рекомендації	Поточна ситуація	Імовірні наслідки ресурс здійснення рекомендації
2,3	D	Пацієнок слід оглядати у клініці одного візиту, мультдисциплінарній клініці за участю спеціаліста з захворювань молочної залози, радіолога та цитолога	Не усюди досягнута швидка взаємодія між етапами лікування 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 та тривати протягом трьох тижнів	Не усюди досягнута налагодженість у роботі через організаційні, а не фінансові причини.	Тільки організаційні зміни
6,2	C	Усі жінки з потенційним або відомим діагнозом раку молочної залози повинні мати доступ до медсестри-фахівця з раку молочної залози, стосовно інформації та підтримки на усіх етапах діагностики та лікування.	Медсестри/фахівця з раку молочної залози доступні в усіх областях, але доступ для жінок з прогресуючим захворюванням різний, через обмежену їх кількість у деяких регіонах.	Збільшення кількості медсестер/фахівців з раку молочної залози для обслуговування усіх жінок з раком молочної залози вимагає інвестицій в персонал, навчання та підтримку об'єктів
6.2.1	D	Фахівці та медсестри з догляду повинні мати відповідні освіти та досвід.	Конкретна освіта є дуже обмеженою по усій 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 та психологічного втручання. Це вимагає інвестицій в персонал, навчання та підтримку об'єктів.
6.4.1	A	Групи психосоціальної допомоги повинні бути доступними для жінок з	Доступ до психологічної терапії дуже різний по усій Шотландії.	

		раком грудей, які вважають, що вона буде відповідати їх потребам	Існує доступ до когнітивно-поведінкової терапії для деяких жінок. При гострій необхідності психологічну терапію можуть забезпечити жінкам з раком молочної залози, які також мають тривогу або розлади настрою – лікарі.	Це повинна бути область зі значним залученням ресурсів
6.4.2	A	Когнітивна поведінкова терапія (<i>у групі або індивідуально відповідно до переваг та наявності</i>) 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 та ресурси, необхідні для забезпечення підтримки комунікативних навичок після тренінгів у ході роботи

Скорочення

AP	Абсолютний ризик
APBI	Прискоренне часткове опромінення МЗ
BR	Відносний ризик
ДІ	Довірчий інтервал
(CMF) 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	Тонкоголкова 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
LCIS	Лобулярний рак <i>in situ</i>
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 кишечника
QLQ-C30	Опитувальник якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку
PKB	Рандомізоване контрольоване дослідження
PMRT	Променева терапія після мастомії
ПТ	Променева терапія
ПТПМ	Променева терапія після мастектомії
SLNB	Пахвове стадфювання та пахвова лімфодисекція
SIGN	Шотландська Міжуніверситетська мережа настанов
WBRT	Променева терапія усєї МЗ

ДОДАТОК 1

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 мамолога?
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 вінорельбіну або капецитабіну?
8. Які є докази на підтримку ролі бісфосфонатів в комплексній терапії 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 та хіміотерапією, який має вплив на результати лікування 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 та грудній стінці?
13. Чи є які-небудь свідчення того, що існує оптимальний час для використання променевої терапії для лікування раку молочної залози, що матиме 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 раку 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 2

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 пухлини¹

T1 — пухлина розміром 2см або менше у найбільшому вимірі²

T1 mic — 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 у грудну стінку

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

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 карцинома 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 еризопелоїдним краєм, як правило, без основної маси. Якщо біопсія шкіри негативна і немає локалізованого вимірюваного первинного раку, категорія T — це pTX 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.

ДОДАТОК 3

ВЕДЕННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК

ДІАГНОСТИКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ▶ Діагностика		СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ (продовж.) ▶ Антрациклін і таксан ТЕРАПІЯ АНТРАЦИКЛІНАМИ І ТАКСАНАМИ Таксани відіграють важливу роль у ад'ювантній терапії, але, незважаючи на попередні результати, що показують, покращення деяких режимів на основі адриаміцину, ще немає опублікованих даних, щодо покращення виживаності порівняно з режимами з антрацикліном.		ХІРУРГІЯ ОПЕРАЦІЯ ЗІ ЗБЕРЕЖЕННЯМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРОТИ МАСТЕКТОМІЇ	
С	Слід заохочувати жінок усвідомити та відчувати форму грудей, так щоб вони були 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"> ▪ Усім жінкам з початковими стадіями інвазивного раку молочної залози, які є кандидатами на консервативну операцію, пропонується вибір між консервативною операцією (видалення пухлини з чистими полями) і модифікованою радикальною мастектомією. ▪ Вибір операції повинен бути адаптовано до конкретної хворої, яка повинна бути повністю поінформованою щодо об'єму операції та про необхідність опромінення після втручання, якщо

					поля будуть позитивними.
	Слід заохочувати жінок повідомляти про будь-які відхилення від норми сімейному лікарю.	A	Таксани слід розглядати у хворих з прогресуючим захворюванням.	C	Консервативна операція протипоказана, якщо: <ul style="list-style-type: none"> ▪ співвідношення розміру пухлини до розміру грудей не створить прийнятний косметичний вигляд; ▪ існує мультифокальне захворювання або великий злоякісний мікрокальцифікат на маммографії; ▪ є протипоказання до місцевої радіотерапії (наприклад, попередня променева терапія на цьому полі, захворювання сполучної тканини, серйозні серцеві та легеневі захворювання, вагітність).
		► Біологічна терапія			
A	Психологічна підтримка повинна бути доступною для жінок з діагнозом раку молочної залози у клініці.	C	Трастузумаб повинен бути зарезервованій для тих пацієток, у яких пухлина має надмірну експресію HER2.	C	Можливість реконструкції молочної залози повинна обговорюватися з усіма пацієтками 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 таксанами рекомендується у жінок з метастатичним раком молочної залози, оскільки вона асоціюється з кращою виживаністю у порівнянні з терапією таксанами		
	► Дослідження	► Бісфосфонати		► Хірургічне лікування пахви	
B	Усі пацієтки повинні мати повне клінічне обстеження.	A	Бісфосфонати повинні постійно використовуватися в комбінації з іншою системною терапією у	A	Пахвова операція повинна виконуватися в усіх групах хворих з інвазивним раком молочної залози.

			пацієнтки з метастатичним раком молочної залози та метастазами у кістки. Вибір препарату для конкретної хворої залежить від індивідуальних обставин.		
		► Гормонотерапія		► Лікування протокової карциноми <i>in situ</i>	
В	Там, де локалізована аномалія пацієнтки повинні проходити діагностичне обстеження методами візуалізації з наступною аспіраційною біопсією тонкою голкою для цитології або біопсією тканини.	А	Передменопаузальні жінки, чиї пухлини не мають рецепторів естрогену і прогестерону, повинні розглядатися для отримання ад'ювантної гормональної терапії.	В	Жінкам з протоковою карциномою <i>in situ</i> , які є кандидатами на операцію повинен бути запропонований вибір лампектомії або мастектомії.
В	Ураження вважається злоякісним після клінічного огляду, знімків або цитології, де це можливо, гістопатологічного підтвердження злоякісного процесу до будь-якої хірургічної процедури (наприклад, мастектомії або операції на пахві).	А	▪ У жінок в постменопаузі з раком молочної залози тамоксифен залишається препаратом вибору у якості початкової терапії в ад'ювантному режимі. За наявності відносних протипоказань до його використання (високий ризик	А	Жінкам, у яких виконана консервативна операція, пропонується післяопераційне опромінення молочної залози.
Д	Пацієнтки повинні обстежуватися в міждисциплінарній клініці за участю торакальних лікарів, радіологів і цитологів.	А	тромбоемболії або порушення з боку ендометрію) або непереносимості, можуть бути використані інгібітори ароматази. ▪ Постменопаузальні жінки повинні розглядатися на предмет переходу на інгібітори ароматази після двох-трьох років або через п'ять років терапії тамоксифеном.	<input type="checkbox"/>	Переваги та недоліки гормональної терапії повинні обговорюватися з жінками з протоковою карциномою <i>in situ</i> та вибір лікування проводиться в індивідуальному порядку з урахуванням усіх «за» і «проти».

			<ul style="list-style-type: none"> У жінок в постменопаузі з поширеним захворюванням, інгібітори ароматази третього покоління слід розглядати перед призначенням тамоксифену або мегестролу ацетату. 		
				► Терміни проведення: хірургія та хіміотерапія	
В	У пацієток з симптомами хвороби 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 тамоксифен терапією.	С	Лікування пацієток з ранніми стадіями раку грудей слід починати, при найменшій можливості. Молоді жінки з естрогеннегативними рецепторами пухлини можуть скористатися з раннього початку хіміотерапії після операції.
				► Лікування симптомів менопаузи	
В	Маммографія не рекомендується жінкам у віці до 35 років, за винятком переконливих доказів наявності раку.			В	Мегестрол ацетат або депо внутрішньом'язевого медроксипрогестерон ацетату може призначатися для контролю тяжкості припливів у жінок з раком молочної залози.
С	Магнітно-резонансна томографія повинна розглядатися в конкретних клінічних ситуаціях: коли інші методи візуалізації не є надійними, або були безрезультатними, або є ознаки того, що МРТ буде результативною				

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ► Ад'ювантна хіміотерапія		Визначення психологічних порушень		ПСИХОЛОГІЧНА ПІДТРИМКА ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ СІМЕЙ	
A	Усіх жінок у віці до 70 років, з ранніми стадіями раку молочної залози слід розглядати претендентками на ад'ювантну хіміотерапію.	B	Лікування психологічних симптомів у хворих на рак молочної залози повинно здійснюватися відповідно до індивідуальних особливостей хворих (наприклад, пацієнти з високим рівнем психологічних порушень, що може спричинити проблеми)	A	Групи психологічного втручання повинні бути доступні для жінок з раком молочної залози, які відчувають потребу у 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 можливостей та наявності) пропонується деяким хворим з тривогою і депресією.
		□	▪ 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)	A	Телефонний та/або комп'ютерний зв'язок слід завжди пропонувати хворим.

			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Мультидисциплінарні команди повинні узгодити протоколи для оцінки психологічних порушень та їх лікування. Вони повинні включати рекомендації щодо направлень і шляхів надання медичної допомоги. 		
ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ► АД'ЮВАНТНА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ		► КОМУНІКАЦІЙНІ МЕТОДИ			
A	Променева терапія повинна призначатися після мастектомії або операції зі збереженням грудної залози 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 пацієток до процесу прийняття рішення). ▪ Плани у 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 в усіх пацієток з чотирма або більше позитивними пахвовими лімфатичними вузлами.				
ПСИХОЛОГІЧНА ДОПОМОГА ► РОЛЬ МЕДИЧНОЇ СЕСТРИ З РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ		СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА			
C	Усі жінки з потенціальним або відомим діагнозом раку молочної залози повинні мати доступ до медичної сестри - спеціаліста з раку молочної залози для отримання	C	Маммографія повинна використовуватися для виявлення рецидивів у хворих, які пройшли лікування з приводу раку молочної залози		

	інформації та підтримки на кожній стадії діагностування і лікування.		
<input checked="" type="checkbox"/>	Деталі контактів та інформація щодо ролі медичної сестри з раку молочної залози повинні бути доступні пацієнткам, їх сім'ям та членам їх міждисциплінарної команди, включно з командою первинної медичної допомоги	В В	Рутинні діагностичні тести для виявлення метастазів у безсимптомних хворих не повинні виконуватися. Хворі на рак молочної залози повинні мати доступ до команди з надання паліативної допомоги.

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.5ign.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. I Natl Cancer Inst 2002,94(19):1445-S7.
- 9 Kusters JP, Gøtzsche 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) 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 IM, editor. ABC of breast diseases. London: BMJ Publishing Group, 1995. p. 1-5.
- 20 Scottish CancerGroup. 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, Baidam 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 HI, 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-lf.pdf>
- 43 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Lumini 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 Cooperative Group (BCCG). *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. 2TM* 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, 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, Cuzick 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, Marti no 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:2Gt)3 (Practice Guideline Report #1-10). [cited 12 July 2005]. Available from URL: http://www.cancercare.on.ca/pdf/full1_1Q.pdf
- 70 Chua B, Olivotto 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;100):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(6):1220-9 »
- 72 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). In: *TheCochrane 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, KooJY, 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 McArdfe 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, Koszarovvski 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, Hurukawa 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, Cirincione 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, Prechtel 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* 2001;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 J, 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, Koss 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 Colorectal 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 R, Thurlimann 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 Kl, 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 Ontaria. 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/Pegytated%20Liposornaft20Doxorubicm%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 (he 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; 7(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 II 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* 1986;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, Leyland-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 J, Tripathy D, et al. Phase II 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, Theodouiou 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/pebc1-1f.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;23:191:4265-74.

135 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Site Group. Capecitabine in Stage IV breast cancer. Toronto; Cancer Care Ontario:2003. (Practice Guideline Report #1-16f) [cited on 2 June 2004]. Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-16f.pdf>

136 Cancer Care Ontario. Breast Cancer Disease Site Group. Vinorelbine in stage IV breast cancer, Toronto; Cancer Care Ontario:2003. (Evidence Summary #1^f). [cited on 12 July 2005]. Available from URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-16f.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 Conejo E, Ackland S, et al. Randomised, 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].
- 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, 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, Coafes 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 UC, Orr RK. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systemic review and quantitative 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, Cawthorn 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 S, 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;The College:2003. [cited 12 July 2005] Available from URL: <http://www.rcn.org.uk/members/downloads/RCNCancerFrameworkAug2003.pdf>
- 169 Maguire GP, Lee EC, Bevington D, Kuchemann CS, Crabtree RJ, Cornhill CE. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *BMJ* 1978;1:963-5.
- 170 Irvine RN, Brown S, Crooks D, Roberts J, Browne C. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991 ;67:1097-117.
- 171 Kissane DW, Clarke DM, Ikin 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:2003.
- 174 Morasso G, Costantini M, Viterbori P, Bonci F, Del Mastro L, Musso M, et al. Predicting mood disorders in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 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* 2002;36:246-50.
- 178 Classen C, Butler LD, Koopman C, Miller E, DiMiceli S, Giese-Davis J, et al. 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 Al. 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*, 20Q3;12(6):532-46
- 185 Rustoen T, Wiklund I, Hanestad 8R, 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 5, Baruch |D, Watson M, Robertson BM, Mason A, et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomized trial. 1992;BM), 304: 675-80.
- 188 Devi ne EC, Westlake SK. The effects of psychoeducationa I 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, Dobkm 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 rebxation interventions. *Jf Consult Clin Psychol* 1991 ;59.518-25.

- 192 Allen SM, Shah AC, Nezu AM, Nezu CM, Ciambrone 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 f, Arora NK, Mendenhalt 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 8, 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 Nj. 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, Higgmson I, Hearn). 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 5. 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 Lf, 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.[comment]. *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 at. 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 |, 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;Clinica! Standards Board for Scotland:2002. [cited 12 July 2005] Available from URL: <http://www.nh5healthquality.org/nhsqi5/files/fiPC.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 Homsy 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. NICE clinical guideline 164 Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013
5. Advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009.
6. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009. 222
7. ESO - ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) August 2014
8. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi G, Baselga J, Perez A, Geberth M, Csozsi T, Chouinard E, Srimuninnimit V, Puttawibul P, Eakle J, Feng W, Baully H, El-Hashimy M, Taran T, Burris HA 3rd. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014 Apr;25(4):808-15. doi: 10.1093/annonc/mdu009. Epub 2014 Mar 10.
9. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B, Piccart M, Melichar B, Petrakova K, Arena FP, Erdkamp F, Harb WA, Feng W, Cahana A, Taran T, Lebwahl D, Rugo HS. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013 Oct;30(10):870-84. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1. Epub 2013 Oct 25.
10. Campone M, Beck JT, Gnant M, Neven P, Pritchard KI, Bachelot T, Provencher L, Rugo HS, Piccart M, Hortobagyi GN, Nunzi M, Heng DY, Baselga J, Komorowski A, Noguchi S, Horiguchi J, Bennett L, Ziemiecki R, Zhang J, Cahana A, Taran T, Sahmoud T, Burris HA 3rd. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov;29(11):1463-73. doi: 10.1185/03007995.2013.836078. Epub 2013 Sep 4.
11. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwahl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):520-9.
12. T Bachelot, C Bourcier, C Cropet, J-P Guastalla, J-M Ferrero, C Leger-Falandry, P Soulie, J-C Eymard, M Debled, D Spaeth, E Legouffe, T Delozier, C El Kouri, and J. Chidiac Abstract S1-6: TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination with Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Patients (pts) with Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) with Prior Exposure to Aromatase Inhibitors (AI).

13. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Primary breast cancer August 2013

1. Aebi S, Davidson T, Gruber G et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi12–vi24.
2. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist* 2003; 8: 326–334.
3. Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM et al. Cancer prevalence estimates in Europe at the beginning of 2000. *Ann Oncol* 2013; 24: 1660–1666.
4. Autier P, Boniol M, La Vecchia C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341: c3620.
5. Ottini L, Palli D, Rizzo S et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 141–155.
6. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen* 2012; 19(Suppl 1): 72–82.
7. Perry N, Broeders M, deWolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities 2006.
8. Association of European Cancer Leagues. European Union Council Recommendation on Cancer Screening. <http://www.europecancerleagues.org/cancer-in-europe/resources-on-cancer-in-europe/82-eu-councilrecommendation-on-cancer-screening.html> (2 July 2013, date last accessed).
9. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD001877.
10. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380: 1778–1786.
11. Warner E, Messersmith H, Causer P et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 671–679.
12. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
13. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013; 266: 104–113.
14. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumours, 4th edition. IARC WHO Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2012.
15. Hammond ME. American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guidelines for breast predictive factor testing: an update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011; 19: 499–500.
16. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656–1664.
17. Guiu S, Michiels S, André F et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 working group statement. *Ann Oncol* 2012; 23: 2997–3006.
18. Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5148–5154.
19. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 957–967.

20. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223.
21. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287–5312.
22. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *Breast* 2011; 20: 491–494.
23. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1545–1547.
24. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980–991.
25. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 411–417.
26. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf> (23 July 2013, date last accessed).
27. National Cancer Institute. PDQ® Breast Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional (16 July 2013, date last accessed).
28. Del Turco MR, Ponti A, Bick U et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344–2356.
29. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2288–2293.
30. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 1111–1120.
31. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Young breast cancer patients' attitudes towards the risk of loss of fertility related to adjuvant therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psycho-Oncology* 2013, in press.
32. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–2931.
33. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(Suppl 1): 1–22.
34. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast* 2009; 18(Suppl 3): S84–S86.
35. Chatterjee JS, Lee A, Anderson W et al. Effect of postoperative radiotherapy on autologous deep inferior epigastric perforator flap volume after immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2009; 96: 1135–1140.
36. Senkus-Konefka E, Welnicka-Jas'kiewicz M, Jas'kiewicz J, Jassem J. Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 671–682.
37. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.
38. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011; 306: 385–393.
39. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International expert panel. *Cancer* 2010; 116: 1184–1191.

40. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
41. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
42. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43: 238–257.
43. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013; 119: 1402–1411.
44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716 Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> by guest on January 15, 2014
45. Werkhoven EV, Hart G, Tinteren HV et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881–10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101–107.
46. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
47. Polgár C, Van Limbergen E, Potter R et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–273.
48. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
49. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74–79. radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
51. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
52. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–341.
53. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast—a systematic review of the randomized trials. *Breast* 2009; 18: 143–149.
54. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888–4894.
55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.

56. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–1747.
57. Harbeck N, Kates RE, Look MP et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n=3424). *Cancer Res* 2002; 62: 4617–4622.
58. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55–65.
59. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–2826.
60. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726–3734.
61. Azim HA, Jr, Michiels S, Zagouri F et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: the IMPAKT 2012 working group consensus statement. *Ann Oncol* 2013; 24: 647–654.
62. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–2063.
63. International Breast Cancer Study Group, Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332–1341.
64. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
65. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
66. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, Cuzick J, Ambroisine L et al. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–1723.
67. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973–5982.
68. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W 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: 4628–4635.
69. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–691.
70. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 709–717.
71. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101–1108.
72. Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1135–1141.

73. Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1948–1955.
74. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–3796.
75. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–518.
76. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
77. Leyland-Jones B, Regan MM, Bouzyk M et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrine-responsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1–98 trial. *Cancer Res* 2011; 70 (Suppl 2): abstr. S1–S8.
78. Sideras K, Ingle JN, Ames MM et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2768–2776.
79. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658–1667.
80. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Clarke M, Coates AS et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008; 371: 29–40.
81. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2053–2065.
82. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM et al. HER2 And TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1134–1142.
83. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474–2481.
84. Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–393.
85. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–1183.
86. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–1439.
87. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4- year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236–244.
88. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3366–3373.
89. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.

90. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2- positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700–5706.
91. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–820.
92. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013. July 17 [epub ahead of print], doi:pii: S0140-6736(13)61094-6. 10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
93. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741–748.
94. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633–640.
95. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1989–1995.
96. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.
97. Coleman RE, Marshall H, Cameron D et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365: 1396–1405.
98. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study. *Ann Oncol* 2010; 21: 2188–2194.
99. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(Suppl 1): S3–S18.
100. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–2065.
101. Crivellari D, Gray KP, Dellapasqua S et al. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are NOT suitable for a ‘standard chemotherapy regimen’: the CASA randomized trial. *Breast* 2013; 22: 130–137.
102. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD007847.
103. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778–785.
104. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 145–156.
105. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095–2103.
106. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108–5116.

107. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527–1532.
108. Allemani C, Minicozzi P, Berrino F et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000–2002. *Int J Cancer* 2013; 132: 2404–2412.
109. Park S, Koo JS, Kim MS et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012; 21: 50–57.
110. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479–2486.
111. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1128–1143.
112. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.