

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ» МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР
МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ВГО «АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГО «АСОЦІАЦІЯ МАМОЛОГІВ УКРАЇНИ»

**ДОБРОЯКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ.
ТАКТИКА ВЕДЕННЯ АНОМАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ
ОБСТЕЖЕННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	4
Перелік скорочень.....	7
Передмова робочої групи. Синтез настанови.....	8
ПЕРЕДУМОВИ.....	10
Доброякісні ураження та утворення молочних залоз.....	10
Непроліферативні ураження молочної залози.....	11
Проліферативні ураження молочної залози без атипії.....	13
Фібroadенома.....	13
Радіальний рубець/комплексне склерозуюче ураження.....	17
Атипія плоского епітелію.....	17
Атипова гіперплазія.....	18
Тубулярні аденоми.....	18
Філоїдні пухлини.....	18
Лобулярна карцинома <i>in situ</i>	19
Різні ураження.....	21
Виділення із сосків.....	21
Масталгія.....	22
Запальні захворювання молочної залози.....	23
Зміни шкіри грудей.....	24
КЛІНІЧНІ МІРКУВАННЯ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	25
Яке первинне обстеження необхідно провести жінці, яка звернулася із симптомами, пов'язаними з молочними залозами?..	25
Анамнез.....	25
Сімейні/генетичні фактори ризику.....	25
Інші елементи ризику.....	26
Клінічне обстеження молочних залоз.....	33
Які додаткові обстеження можна провести для оцінки стану жінки із симптомами, пов'язаними з молочними залозами?.....	34
Діагностична візуалізація.....	34
Патоморфологічна оцінка.....	34
Як оцінюється пальповане утворення молочної залози?.....	35
Який наступний крок у лікуванні солідних утворень молочної залози?.....	42
Які наступні кроки в лікуванні кістозних утворень молочної залози?.....	42
Як оцінюється масталгія?.....	44
Як лікується масталгія?.....	45
Як оцінюється та лікується атипова гіперплазія?.....	47
Як оцінюється та лікується лобулярна карцинома <i>in situ</i> ?.....	48
Як оцінюються і лікуються виділення із сосків молочного характеру?.....	49

Як оцінюються і лікуються виділення немолочного характеру?....	50
Як оцінюються та лікуються запальні захворювання молочних залоз?.....	52
Як оцінюються зміни шкіри грудей і які існують варіанти лікування?.....	53
Втручання зі зменшення ризику раку молочної залози.....	54
РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ І ВИСНОВКИ.....	59
Перелік літературних джерел.....	62
<i>Додаток I:</i> Персоніфікований підбір методу візуалізації для пацієнтів/пацієнок із пальпованими утвореннями молочних залоз....	88
<i>Додаток II:</i> Персоніфікований підбір методу візуалізації для пацієнтів/пацієнок із виділеннями із сосків і відносний рівень променевого навантаження.....	94
<i>Додаток III:</i> Тактика ведення деяких граничних уражень молочної залози й утворень високого ризику.....	99

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Татарчук Тетяна Феофанівна	заступник генерального директора, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Анікусько Микола Федорович	завідувач хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Київський міський онкологічний центр» (за згодою);
Булавенко Ольга Василівна	завідувач кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова;
Гурандо Андрій В'ячеславович	асистент кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика;
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету;
Єфіменко Ольга Олексіївна	старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України» (за згодою);
Захарцева Любов Михайлівна	професор кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, завідувач патологоанатомічним відділенням (з патгістологічною лабораторією) Комунального некомерційного підприємства «Київський міський онкологічний центр»;
Мельник Катерина Євгенівна	лікар акушер-гінеколог відділення ендокринної гінекології Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Мневець Руслан Олександрович	асистент кафедри педіатрії, акушерства і гінекології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (за згодою);

Помінчук Денис Володимирович	старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Регеда Світлана Іванівна	завідувачка гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України» (за згодою);
Смоланка Іван Іванович	завідувач науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Смоланка Іван Іванович	хірург-онколог науково-клінічного відділу пухлин голови та шиї клініки онкохірургії Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Хоперія Вікторія Геннадіївна	професор кафедри технологій медичної діагностики та лікування Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (за згодою);
Трохимович Ольга Віталіївна	завідувач відділення медичних проблем планування сім'ї Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Хаджинова Наталія Афанасіївна	начальник відділу реалізації політик у сфері медичного забезпечення Директорату медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Бондар Олександр Вадимович	професор кафедри хірургії, променевої діагностики, радіаційної медицини, терапії та онкології, керівник онкологічної служби університетської клініки Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
Володько Наталія Антонівна	професор кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор;
Камінський В'ячеслав Володимирович	ректор Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, академік Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

Перелік скорочень

АПГ	- атипова протокова гіперплазія
ВР	- відносний ризик
ДІ	- довірчий інтервал
ІМТ	- індекс маси тіла
КН	- клінічна настанова
МГТ	- менопаузальна гормональна терапія
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
РМЗ	- рак молочної залози
ТАБ	- тонкоголкова аспіраційна біопсія
ТБ	- трепан-біопсія
УЗД	- ультразвукове дослідження
ВЗ	- ураження молочної залози з невизначеним злоякісним потенціалом
BI-RADS	- <i>англ.</i> Breast imaging – reporting and data system, система звітності та даних щодо візуалізації молочної залози
DCIS	- <i>англ.</i> ductal carcinoma <i>in situ</i> , протокова карцинома <i>in situ</i>
FDA	- <i>англ.</i> U. S. Food and Drug Administration, Управління з продовольства і медикаментів Сполучених Штатів Америки
LCIS	- <i>англ.</i> lobular carcinoma <i>in situ</i> , лобулярна карцинома <i>in situ</i>
NCCN	- <i>англ.</i> National Comprehensive Cancer Network, Національна всеохоплююча онкологічна мережа

Передмова робочої групи. Синтез настанови

Актуальність для України.

Злоякісні новоутворення молочної залози є одними з найбільш розповсюджених онкологічних патологій в Україні та демонструють тенденцію до зростання поширеності. Так, у жіночого населення в 2021 році відбулось достовірне ($p < 0,05$) зростання захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози (на 9,6%) порівняно з 2020 роком^[1].

За даними Національної служби здоров'я України основними найпоширенішими онкологічними патологіями, при яких надавалась медична допомога в рамках пакетів у 2022 році, були злоякісні новоутворення молочної залози. При цьому приблизно 29,7% первинних хворих на рак молочної залози в Україні виявляють у занедбаній стадії хвороби^[1].

У грудні 2023 року Рада національної безпеки та оборони України (рішення від 22.12.2023, введене в дію указом Президента України від 22.12.2023 № 842/2023) дійшла висновку, що загрозна тенденція до зростання рівня передчасної смертності населення України від злоякісних новоутворень формує реальні та потенційні загрози національній безпеці та національним інтересам України^[2]. У серпні 2024 року Кабінет Міністрів України затвердив Національну стратегію контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року (розпорядження від 2 серпня 2024 № 730-р), у якій окрема увага приділена ранньому виявленню онкологічної патології^[3]. З огляду на це вбачається важливою вчасна діагностика та належна профілактика передракових станів.

Наразі вважається, що деякі доброякісні захворювання молочних залоз пов'язані зі збільшенням ризику раку молочної залози, що підтверджується даними сучасних досліджень^[4-7]. Таким чином, своєчасне виявлення та лікування доброякісної патології молочних залоз слід вважати одним із пріоритетних завдань системи охорони здоров'я.

Методологія розробки клінічної настанови.

За основу даної Клінічної настанови (КН) обрано настанову **The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016** – Практичний бюлетень Американського коледжу акушерів-гінекологів №164: Діагностика та лікування доброякісних захворювань молочної залози, 2016 <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin>, яка значною мірою відповідає специфіці надання медичної допомоги в Україні, містить вичерпну й актуальну інформацію стосовно доброякісних захворювань молочної залози; викладені в настанові погляди щодо класифікації та менеджменту розглянутих хвороб повністю відповідають сучасному баченню проблеми. Адаптація Клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень Клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я,

доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в Клінічній настанові, та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Для синтезу поточної версії клінічної настанови було використано фрагменти із клінічних настанов **European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024** – Європейські рекомендації з діагностики, лікування та подальшого спостереження за ураженнями молочної залози з невизначеним злоякісним потенціалом (ураження B3), розроблені спільно EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) та ESSO, 2024 <https://www.eusobi.org/breast-imaging-publications-and-guidelines/>, **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction, Version 1.2023** – Клінічні настанови NCCN з онкології: Зниження ризику раку молочної залози, версія 1.2023 <https://www.nccn.org/guidelines>

Клінічна настанова (КН) є рекомендаційним документом з найкращої медичної практики, яка не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші.

Настанова не відмінює індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин і стану конкретної пацієнтки. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил і положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної медичної процедури або плану лікування повинен приймати лікар із урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

У настанові наведено дані досліджень стосовно сучасних препаратів і методів лікування, які не зареєстровані в Україні. Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування пацієнта або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

Комітет з практичних рекомендацій з гінекології. Цей практичний бюлетень був розроблений Комітетом з практичних бюлетенів з гінекології Американського коледжу акушерів і гінекологів у співпраці з Марком Перлманом, доктором медицини; Дженніфер Гріффін, доктором медицини, доктором філософії; Монік Свейн, доктором медицини; Девідом Челмоу, доктором медицини. Інформація призначена для того, щоб допомогти практикуючим лікарям в ухваленні рішень щодо належної акушерської та гінекологічної допомоги. Ці настанови не слід розглядати як такі, що диктують виключний курс лікування або процедури. Варіації в практиці можуть бути виправдані залежно від потреб конкретної пацієнтки, ресурсів і обмежень, притаманних конкретній установі або типу практики.

Симптоми, пов'язані з молочними залозами, є однією з найпоширеніших причин звернення жінок до акушерів-гінекологів. Акушери-гінекологи мають сприятливі умови для діагностики доброякісних захворювань молочних залоз у своїх пацієнток. Глибоке розуміння доброякісних захворювань молочної залози переслідує три мети:

- 1) полегшити, коли це можливо, симптоми, пов'язані з доброякісними захворюваннями молочної залози;
- 2) відрізнити доброякісні захворювання молочної залози від злоякісних;
- 3) виявити пацієнток із підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози, щоб розпочати посилене спостереження або профілактичну терапію.

Акушери-гінекологи можуть проводити діагностичні процедури за показаннями або направляти до лікарів, які спеціалізуються на діагностиці та лікуванні захворювань молочної залози. Метою цього Практичного бюлетеня є окреслення загальних симптомів доброякісних захворювань молочної залози у жінок, які не є вагітними та не годують грудьми, а також обговорення відповідних методів діагностики та лікування. Роль акушера-гінеколога у скринінгу та лікуванні раку молочної залози (РМЗ) виходить за рамки цього документу та розглядається в інших публікаціях Американського коледжу акушерів і гінекологів^[1-3].

ПЕРЕДУМОВИ.

Доброякісні захворювання молочних залоз охоплюють гетерогенну групу станів. До них відносяться утворення, кісти, виявлені за допомогою методів візуалізації аномалії, виділення із сосків, біль у грудях (масталгія), запальні захворювання молочних залоз і захворювання шкіри грудей.

ДОБРОЯКІСНІ УРАЖЕННЯ ТА УТВОРЕННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ.

Більшість доброякісних утворень молочної залози належать до однієї з трьох категорій:

- 1) неproліферативні;

2) проліферативні без атипії (іноді їх називають «фіброзно-кістозними змінами»);

3) атипова гіперплазія.

Клінічно вони проявляються у вигляді дифузних або вогнищевих змін або вузлових утворень, рентгенологічних аномалій, болю або виділень із соска^[4]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що ці три категорії пов'язані з різними ризиками розвитку раку молочної залози в майбутньому (Табл. 1)^[5]. Інші доброякісні ураження молочної залози включають тубулярні аденоми та філоїдні пухлини. Філоїдні пухлини зазвичай поведуться доброякісно, подібно до фіброаденоми, але можуть спричинити локальну інвазію та, рідко, можуть викликати віддалені метастази. Лобулярна карцинома *in situ* є ще одним типом незлоякісного ураження молочної залози, який заслуговує на увагу, оскільки він пов'язаний зі значно підвищеним ризиком розвитку РМЗ (Табл. 1).

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

Ураження молочної залози з невизначеним злоякісним потенціалом, також відомі як «ураження В3», складаються з різноманітних патологічних утворень з різним ризиком злоякісності. Ці ураження все частіше діагностуються завдяки реалізації програм скринінгу, а також використанню більш чутливих методів візуалізації. Частота ураження В3 коливається від 3% до 21%, із вищими показниками в популяціях скринінгу^[1, 2]. Лікування та діагностика таких станів ускладнені, оскільки ураження В3 включають гетерогенну групу патологій із морфологічною атипією або без неї: атипова протокова гіперплазія (АПГ), атипія плоского епітелію, лобулярна неоплазія, яка включає лобулярну карциному *in situ* (LCIS) та атипову лобулярну гіперплазію, папілярні ураження, радіальні рубці та інші різноманітні утворення, такі як фіброепітеліальні ураження, мукоцелеподібні ураження та апокринний аденоз. Усі вони різняться за ризиком перетворення на злоякісне новоутворення під час видалення та ризиком подальшого злоякісного новоутворення – *in situ* або іншої інвазивної пухлини. Відповідно до бази даних Швейцарської групи малоінвазивної біопсії молочної залози (Swiss Minimal Invasive Breast Biopsy Group, MIBB), потенційний ризик супутньої асоційованої злоякісної пухлини після ураження В3, виявленого на вакуум-асистованій біопсії, складає від 0% до 25% залежно від конкретної клінічної ситуації^[2].

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

Непроліферативні ураження молочної залози.

Прості кісти молочної залози є найпоширенішим типом непроліферативного ураження молочної залози – їх можна виявити до третини

жінок у віці 35–50 років^[4]. Кісти молочної залози можуть бути різними за розміром – від мікроскопічних до клінічно пальпованих кіст розміром до декількох сантиметрів (так звані великі кісти, або макрокісти). Кісти можна виявити під час огляду, візуалізаційних досліджень або при біопсії молочної залози, зробленій за іншими показаннями. Прості кісти молочної залози (без внутрішніх перегородок або потовщення стінки) майже завжди є доброякісними і потребують аспірації лише в тому випадку, якщо вони турбують жінку.

Помірна гіперплазія звичайного типу має вогнищеве потовщення шарів епітеліальних клітин протоки (чотири або менше), які не заповнюють протоку. Проста папілярна апокринна зміна – це вогнищеве потовщення епітеліальної вистилки апокринної кісти. Обидва варіанти вважаються непроліферативними розладами, які не пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози (Табл. 1).

Таблиця 1. Ураження молочної залози та ризик раку молочної залози

<i>Тип ураження</i>	<i>Підтип ураження</i>	<i>Сукупний відносний ризик раку молочної залози (95% ДІ)</i>
Непроліферативний	Прості кісти	1,17 (0,94–1,47) [†]
	Легка гіперплазія (звичайний тип)	
	Папілярні апокринні зміни	
Проліферативний без атипії	Фібroadенома	1,76 (1,58–1,95) [†]
	Гігантська фібroadенома	
	Внутрішньопротокова папілома	
	Помірна/виражена гіперплазія (звичайний тип)	
	Склерозуючий аденоз	
	Радіальний рубець	
Атипова гіперплазія	Атипова протокова гіперплазія	3,93 (3,24–4,76) [†]
	Атипова лобулярна гіперплазія	
Лобулярна карцинома <i>in situ</i>		6,9–11 [‡]

*Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-51.

[†]Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz G. A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2015;149:569-75.

[‡]Довірчий інтервал не вказано.

Дані з Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with increased risk of breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2015;12:227-38.

Проліферативні ураження молочної залози без атипії.

Фібroadеноми є найпоширенішими утвореннями грудей у дівчаток-підлітків і молодих жінок. Середній вік пацієнтів з фібroadеномою становить 25 років. Фібroadеноми також можуть бути наявними у жінок старшого віку, становлячи 12% усіх утворень у жінок в постменопаузі^[6]. Типова фібroadенома – це невелике (1–2 см), щільне, чітко обмежене, рухливе утворення, що складається з проліферації епітеліальних і стромальних елементів^[4]. Фібroadеноми може бути важко відрізнити від кіст молочної залози при фізикальному обстеженні, і вони можуть виглядати схожими на мамографії. УЗД є корисним для того, щоб відрізнити просту кісту від фібroadеноми (солідного утворення). У більшості випадків солідне утворення, виявлене за допомогою УЗД, потребує подальшого діагностичного дослідження.

Гігантські фібroadеноми (зазвичай більше 10 см) є незвичайними варіантами фібroadеном у підлітків і дорослих, на які припадає приблизно 4% усіх фібroadеном^[6]. Гігантські фібroadеноми зазвичай спостерігаються у підлітків і молодих людей і мають вигляд збільшених утворень, які часто деформують молочну залозу^[7]. Морфологічно ці доброякісні ураження складаються з тих самих епітеліальних і стромальних елементів, що й фібroadеноми у дорослих, хоча вони, як правило, мають більш розгалужені залозисті елементи з більшою клітинністю строми.

Коментар робочої групи: Фібroadеноми – це доброякісні гіперпластичні пухлини, що виникають з епітелію та строми молочної залози. Справжню захворюваність важко визначити, оскільки багато з цих уражень ніколи не потрапляють до уваги медичного працівника через їх доброякісний характер. Деякі дослідження повідомляють про захворюваність 7–13% у жінок, обстежених у диспансері, тоді як захворюваність у зразках аутопсії повідомляє про фібroadеноми у 10% пацієнтів. Фібroadеноми становлять 50% усіх біопсійних уражень молочної залози та 75% усіх біопсійних уражень у жінок віком до 20 років. Поділяються патогістологічно на інтра-, параканалікулярні та змішані. Як правило, пацієнти з простими фібroadеномами не мають підвищеного ризику РМЗ, хоча деякі дослідження показали, що пацієнти зі складними фібroadеномами можуть мати майже удвічі підвищений ризик раку молочної залози. Рідко DCIS або навіть інвазивний рак можуть виникати всередині фібroadеном. Тому повноцінне гістологічне дослідження пухлини з прилеглими до неї тканинами вкрай необхідне для стратифікації пацієнтки до групи ризику та призначення профілактичного ризик знижуючого лікування. Для діагностики фібroadеноми можна використовувати як тонкоголкову аспіраційну цитологію (ТАБ), так і трепан-біопсію (ТБ). ТАБ використовується в основному у молодих жінок із високою підозрою на фібroadеному, хоча він часто менш точний, аніж ТБ, яка залишається кращим методом гістологічного дослідження. Патоморфологічне обстеження підозрюваної

фіброаденоми слід розглядати для всіх утворень, які не мають типових доброякісних характеристик, або для утворень, які змінюються або ростуть під час контрольної візуалізації та обстеження. Клінічно фіброаденоми та деякі види РМЗ мають схожі клінічні, сонографічні і/або мамографічні ознаки, особливо трипл-негативні, папілярні, медулярні форми РМЗ, що призводить до порушень тактики їх лікування при проведенні початкового хірургічного втручання, особливо під місцевим знеболенням та без визначення країв їх резекції.

Типове лікування фіброаденом передбачає спостереження та ретельний нагляд. Ці ураження зазвичай зростають до розміру не більше 3 см і, як правило, повільно інволюціонують з часом. Коли пацієнт звертається з підозрою на фіброаденому, слід провести відповідне обстеження, щоб виключити злякисне новоутворення. Після виключення злякисних новоутворень пацієнтів можна клінічно спостерігати кожні 6 місяців протягом принаймні 2 років, спостерігаючи за збільшенням розміру або морфологічними змінами вогнища. Якщо фіброаденоми продовжують рости понад 3 см протягом періоду спостереження або пацієнт відчуває значні симптоми, такі як біль або занепокоєння, пов'язані з наявністю новоутворення, можна виконати хірургічне видалення. Хірургічне лікування треба розглядати при розташуванні фіброаденом за соском, близько до вивідних протоків молочної залози, що може, при рості пухлин, призводити до порушень лактодинаміки у жінок що планують вагітність. Резекція також показана, якщо є розбіжності між візуалізацією та клінічним враженням і результатами біопсії, або якщо атипія, DCIS, LCIS або інвазивна карцинома виявлені на ТБ.

Джерело: European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, European Journal of Surgical Oncology 50 (2024) 107292 – <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107292>

Джерело: Evidence-based Guideline for the Early Detection, Diagnosis, Treatment and Follow-up of Breast Cancer, Version 4.4 - May 2021 AWMF-Registernummer: 032/045OL – <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-045OL>

Помірна (також відома як «квітчаста») гіперплазія звичайного типу – це багатопротокові епітеліальні клітинні шари (більше чотирьох), які заповнюють всю протоку, але не мають цитологічної атипії. Склерозуючий аденоз характеризується збільшенням кількості або розміру залозистих компонентів у часточкових одиницях. Ці діагнози вважаються проліферативними ураженнями без атипії та асоціюються з малим або помірним підвищеним ризиком майбутнього розвитку раку молочної залози (Табл. 1).

Радіальні рубці є додатковими псевдопроліферативними ураженнями і зазвичай є випадковими знахідками під час біопсії. Вони можуть приховувати або сприяти розвитку атипичних проліферацій і, як правило, їх видаляють при виявленні. Зазвичай подальше лікування не потрібно, а зниження ризику за

допомогою хіміопрофілактики (наприклад, тамоксифену або ралоксифену) не показано^[4]. Однак рекомендується ретельне дотримання рутинного спостереження щодо РМЗ.

Внутрішньопротокові папіломи – це утворення в молочній протоці, які можуть бути поодинокими та розташовуватися по центру біля отвору протоки, або множинними та розташовуватися по периферії молочної залози. Поодинокі папіломи можуть проявлятися виділеннями із соска (які можуть бути кров'янистими, серозними або прозорими) або, рідше, у вигляді пальпованого ущільнення. Найчастіше вони виникають у жінок віком 30-50 років і зазвичай мають невеликі розміри (2–4 мм), хоча можуть проявлятися у вигляді утворення розміром до 5 см, що пальпується^[6]. Незвичайні випадки атипичних клітин або протокової карциноми *in situ* (DCIS) були виявлені в межах солітарних папілом, але вони зазвичай не пов'язані з раком. Якщо при товстоголкової біопсії внутрішньопротокової папіломи виявлено атипію, рекомендується хірургічне видалення, оскільки інвазивна карцинома або карцинома *in situ* діагностується у 15–20% жінок, у яких брали ексцизійні зразки^[8, 9]. Множинні периферичні внутрішньопротокові папіломи зазвичай не супроводжуються виділеннями із соска. Жінки з множинними папіломами, як правило, молодші та мають двостороннє ураження молочної залози. Супутній або подальший РМЗ діагностується приблизно у третини цих жінок^[10].

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

3.5.3. Частота переходу до злоякісної пухлини.

Наявність АПГ є найсильнішим прогностичним фактором переходу внутрішньопротокової папіломи до карциноми *in situ* або інвазивної карциноми, причому перехід до злоякісного новоутворення спостерігається менш ніж у 10% випадків папілом без атипії або без АПГ і збільшується до 27–36% для папілом із супутньою АПГ^[88–90]. Усі папіломи – з або без АПГ – належать до уражень В3.

Коментар робочої групи: Внутрішньопротокова папілома молочної залози зустрічається відносно часто і становить біля 10% усіх доброякісних захворювань молочної залози. Найчастіше є причиною патологічних виділень з соска. Внутрішньопротокова папілома, що пальпується і супроводжується виділеннями має назву – хвороба Мінца. Внутрішньопротокові папіломи класифікуються на солітарні та множинні, та були в подальшому рекласифіковані на доброякісні солітарні внутрішньопротокові папіломи та внутрішньопротоковий папіломатоз. Множинні папіломи визначаються як рентгенологічне скупчення щонайменше п'яти папілом в одному квадранті молочної залози. Як зазначалося вище, вони, як правило, розташовані більш периферично порівняно з одиночними папіломами і частіше представлені у

вигляді клінічно пальпованих утворень. Крім того, множинні папіломи частіше асоціюються з атиповою гіперплазією, DCIS та радіальними рубцями/комплексними склерозуючими ураженнями, а повідомлялося про підвищення рівня злоякісного діагнозу від 20% до 29%, виходячи з невеликих ретроспективних серій. Гістологічно внутрішньопотокова папілома виглядає як внутрішньопотокова проліферація, що складається з епітеліальних клітин просвіту та міоепітеліальних клітин, що оточують фіброваскулярні ніжки. Варіантом, який варто відзначити, є склерозуюча папілома, яка характеризується стромальним склерозом, що надає ураженню неправильну межу. Папіломи можуть бути залучені проліферативними епітеліальними змінами, включаючи звичайну протокову гіперплазію, АПГ або протокову карциному *in situ* (DCIS). Термін «атипова папілома» відноситься до папіломи з певним ступенем цитологічної та/або архітектурної атипії, що часто є достатнім для діагностики АПГ. За оцінками, 15% АПГ виникає у зв'язку з папіломою. Важливо відрізнити внутрішньопотокові папіломи від папілярної карциноми, включаючи внутрішньопотокові («папілярний DCIS»), інкапсульовані та солідні форми. Діагностика полегшується за допомогою імуногістохімічного фарбування міоепітеліальних маркерів (наприклад, рб3, важкого ланцюга міозину гладкої мускулатури, кальпоніну), які виділяють інтактний шар міоепітеліальних клітин у листках папіломи, на відміну від його відсутності в шарі папіломи. папілярна карцинома.

Робоча група вважає за необхідне наголосити на відмінностях обсягу оперативного втручання при внутрішньопотокових папіломах різних клінічних форм. Для центральної внутрішньопотокової папіломи із виділеннями із соска рекомендується відкрита операція, яка повинна включати резекцію протоку з пухлиною/-ами іноді з резекцією прилеглої дольки або секторальною резекцією; відкрита операція або вакуум-асистована біопсія молочної залози можуть бути виконані для периферичній солітарній внутрішньопотоковій папіломі. Якщо ураження множинні та охоплюють всю молочну залозу, можна розглянути профілактичну мастектомію або підшкірну мастектомію з або без реконструкції.

Джерело: *Clinical practice guidelines for intraductal papilloma: Chinese Society of breast surgery (CSBrS) practice guidelines 2021* – <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001533>

Джерело: Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, Glazebrook KN, Mac Bride MB, Dilaveri CA, et al. *Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. Mayo Clin Proc.* 2014;89(4):536–47 – <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.02.004>

Джерело: Muttarak M, Lerttumnongtum P, Chaiwun B, Peh WC. *Spectrum of papillary lesions of the breast: clinical, imaging, and pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):700–7 – <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3483>

Джерело: *European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, European Journal of Surgical Oncology* 50 (2024) 107292 – <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107292>

3.4. *Радіальний рубець/комплексне склерозуюче ураження.*

3.4.1. Радіологія

Радіальний рубець/комплексне склерозуюче ураження зазвичай візуалізується при мамографії та томосинтезі як ділянки архітектурних перебудов або зірчастих уражень з рентген-прозорим центром. Спікули можуть бути досить довгими і рівноцільними до прилеглої паренхіми. Зміна цієї ділянки між різними мамографічними зображеннями вказує на радіальний рубець. Супутні мікрокальцинати є частими. Невеликий радіальний рубець іноді може бути випадковим патоморфологічним виявленням у біоптатах. Ультразвуковий вигляд радіального рубця/комплексного склерозуючого утворення варіює від відсутності чіткого кореляту до гіпоехогенної неправильної форми з нечіткими краями або фокусною зоною затемнення без пов'язаної пухлини.

МРТ-картина також може бути варіабельною та неспецифічною. Радіальний рубець може не мати жодного МРТ-корелята і не виявляти підсилення після внутрішньовенного введення контрастної речовини на основі гадолінію, або ж мати вигляд масивного утворення з нерівними краями чи немасивного підсилення. Кінетика підсилення також може бути варіабельною – із повільним доброякісним поглинанням, невизначеним плато або швидким поглинанням, характерним для злоякісної пухлини^[2,71,72]. Товстоголкову біопсію під ультразвуковим контролем або вакуумно-асистовану біопсію під стереотаксичним контролем або томосинтезом (особливо за наявності мікрокальцифікатів) можна безпечно використовувати для встановлення діагнозу радіальний рубець/комплексне склерозуюче ураження. МРТ може використовуватись для виключення інвазивної злоякісної пухлини, пов'язаної з радіальним рубцем.

3.4.5. Частота переходу до злоякісної пухлини

Дані про частоту переходу радіального рубця в DCIS або інвазивну карциному коливаються в широкому діапазоні – від 0 до майже 40%^[28, 77, 78, 79].

3.3. *Атипія плоского епітелію.*

3.3.1. Радіологія.

Атипія плоского епітелію – це ураження молочної залози категорії В3, яке виявляється приблизно в 5% черезшкірних біоптатів молочної залози, яке зазвичай проявляється на мамографії у вигляді згрупованих аморфних кальцифікатів, а на ультразвуковому дослідженні – у вигляді неоднорідної гіпоехогенної ділянки.

3.3.4. Частота переходу до злоякісної пухлини.

Для ізольованої атипії плоского епітелію ризик місцевого рецидиву та прогресування до карциноми низький. Деякі випадки прогресують до інвазивної карциноми молочної залози, хоча ризик прогресування виглядає дуже низьким, і це ураження не пов'язане з тим самим рівнем ризику раку молочної залози, який спостерігається при атипійній лобулярній гіперплазії та

атиповій протоковій гіперплазії. Якщо атипія плоского епітелію пов'язана з іншими ураженнями, такими як атипозна протокова гіперплазія, атипозна лобулярна гіперплазія та лобулярна неоплазія, то ризик, пов'язаний із ураженням із вищим ризиком, слід врахувати під час консультивання пацієнта щодо варіантів лікування.

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

Атипозна гіперплазія.

Атипозна гіперплазія, яка включає атипозна протокову гіперплазію (АПП) та атипозна лобулярна гіперплазію, зазвичай є випадковою знахідкою під час патоморфологічної оцінки аномальних результатів мамографії або утворень молочної залози^[4]. Патоморфологічні характеристики включають протокові або лобулярні елементи з однорідними клітинами та втратою апікально-базальної орієнтації клітин^[4]. Жінки, у яких діагностовано атипозна гіперплазію, мають значно підвищений ризик подальшого розвитку інвазивного раку ураженої та контрлатеральної молочної залози (Табл. 1)^[5, 11,12].

Тубулярні аденоми.

Тубулярні аденоми, які складаються з доброякісних залозистих клітин з мінімальною кількістю стромальних елементів, можуть проявлятися у вигляді ущільнення молочної залози або можуть бути виявлені при рутинній візуалізації молочної залози^[13, 14]. Лактуючі аденоми виникають під час вагітності або після пологів і складаються з клітин кубічної форми, які ідентичні нормальній тканині молочної залози, що лактує. Вони проявляються у вигляді пальпованих ущільнень і виглядатимуть щільними на УЗД. Для діагностики цих доброякісних утворень необхідна біопсія тканини.

Філоїдні пухлини.

Філоїдні пухлини молочної залози є рідкісними фіброепітеліальними пухлинами, які становлять лише 0,3–0,5% усіх випадків пухлин молочної залози^[15]. Ці пухлини мають широкий діапазон біологічної поведінки – від доброякісного утворення молочної залози зі схильністю до місцевих рецидивів до саркоми, здатної до виникнення віддалених метастатичних захворювань. Лише 5% усіх випадків філоїдних пухлин демонструють цю більш агресивну саркоматозну поведінку^[16]. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 40 років, а звичайна картина представлена єдиним утворенням, що збільшується в молочної залозі^[16]. Філоїдні пухлини зазвичай більші за інші фіброаденоми, але мають ідентичні характеристики при пальпації (щільні, обмежені та рухливі), а їхнє швидке зростання часто спричиняє видиме розтягнення шкіри над ними. Візуалізація молочної залози демонструє солідне утворення, але не дозволяє відрізнити фіброаденому,

доброякісну філоїдну пухлину або злоякісну філоїдну пухлину. Хоча тонкоголкова аспірація та товстоголкова біопсія є корисними інструментами для діагностики фіброаденоми, для філоїдних пухлин доцільним є використання ексцизійної біопсії, оскільки їх складніше діагностувати з високою точністю. Рекомендується висічення широкого поля (більше 1 см) незміненої оточуючої тканини, щоб зменшити ймовірність місцевого рецидиву^[17].

Лобулярна карцинома in situ.

Лобулярна карцинома *in situ* – це патоморфологічна знахідка, яка, як правило, не має вигляду утворення або специфічних аномалій при візуалізації молочної залози. Зазвичай її діагностують як випадкову знахідку під час біопсії молочної залози з приводу іншого ураження^[18]. На відміну від DCIS, LCIS зазвичай не вважається передраковим станом молочної залози. Скоріше це маркер ризику майбутнього розвитку раку молочної залози (Табл. 1)^[19]. Жінки, у яких діагностовано LCIS, мають значно підвищений ризик подальшого інвазивного раку в ураженій і контрлатеральній молочній залозі (Табл. 1)^[12, 19]. Лобулярна карцинома *in situ* часто є мультифокальною в іпсилатеральній молочній залозі та вражає контралатеральну молочну залозу в 30% випадків^[19]. Жінки, у яких був діагностований LCIS, мають приблизно 10–20% ризик розвитку інвазивного протокового або інвазивного лобулярного раку протягом наступних 15 років^[20]. Коли інвазивний рак діагностується у жінок із LCIS, він виникає в контралатеральній молочній залозі у 29–75% випадків^[21, 22].

Коментар робочої групи: *Із 2016 року лобулярна карцинома in situ не розглядається як рак, не дивлячись на її назву. Термін лобулярна неоплазія був запропонований Haagensen у 1978 р., який охоплював спектр уражень, включаючи атипову лобулярну гіперплазію (ALH) і LCIS. Лобулярна карцинома in situ (LCIS) — це неінвазивна проліферація дискогезивних клітин, що виникають у кінцевій частковій протоці. Всесвітня організація охорони здоров'я класифікує лобулярні неопластичні ураження молочної залози (до яких належить LCIS) як такі, що походять із кінцевої протоково-часточкової одиниці та «характеризуються дрібними некогезивними клітинами». Спочатку LCIS розглядався як попередник інвазивного лобулярного раку молочної залози, тому видалення вогнища вважалося важливим як частина хірургічного лікування. Тим не менш, дослідження показали, що у більшості жінок, які не пройшли хірургічне лікування LCIS, не розвинувся інвазивний рак молочної залози. Більше того, у той час як пацієнти з LCIS мають більшу частоту РМЗ, їхні наступні інвазивні ураження розвиваються в різних місцях іпсилатеральної грудей або навіть на протилежній стороні грудей. Це породило думку про те, що LCIS є маркером високого ризику розвитку раку молочної залози, а не облігатним попередником. Спочатку LCIS був описаний як маркер двостороннього підвищеного ризику інвазивної карциноми молочної*

залози, однак нещодавно визнано, що він діє як необлігатний попередник інвазивної лобулярної карциноми. Існує 3 основних типи LCIS; класичний LCIS, квітковий LCIS і плеоморфний LCIS. Описано морфологічні характеристики 3 підтипів, а також відмінності в біології пухлини.

LCIS пов'язаний із втратою експресії білка E-кадгерину, частини адгезивного комплексу кадгерин:катенін.

Імуногістохімія для E-кадгерину може допомогти в діагностиці LCIS, але важливі застереження застосовуються в його інтерпретації, і інші маркери, такі як бета-катенін і p120, також можуть бути корисними. Класичний LCIS має низький рівень оновлення, і рекомендованим лікуванням є регулярне спостереження, однак плеоморфний і квітчастий LCIS мають вищий ризик асоційованого інвазивного раку та керуються, як DCIS, з терапевтичним висіченням, спрямованим на чіткі межі. Історично LCIS вважався маркером підвищеного ризику подальшого розвитку інвазивної карциноми будь-якої молочної залози, однак останні молекулярні дослідження показали, що він також діє як справжній необлігатний попередник ураження, який може прогресувати до інвазивного захворювання з інвазивним лобулярним раком. Отже, важливо розпізнавати LCIS у зразках основної біопсії, щоб виключити асоційовану інвазивну карциному під час біопсії та через подальший підвищений ризик розвитку інвазивного раку молочної залози протягом життя пацієнта і вказує їх як кандидатів для проведення хіміопрофілактики (хіміопревенції).

Джерело: *European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, European Journal of Surgical Oncology 50 (2024) 107292 – <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107943>*

Джерело: *Evidence-based Guideline Breast Cancer Diagnosis, Treatment and Follow-up of Breast Cancer, Version 4.4 - May 2021 – https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/S3_Guideline_Breast_Cancer.pdf*

Джерело: *Poorolajal J, Heidarimoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Res Health Sci 2021;21(3):e00520 – <https://doi.org/10.34172/jrhs.2021.57>*

Джерело: *Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97 (22):1652–62 – <https://doi.org/10.1093/jnci/dji372>*

Джерело: *DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. J Clin Oncol 2019;37 (19):1629–37 – <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01779>*

Джерело: *Rudin AV, Hoskin TL, Fahy A, Farrell AM, Nassar A, Ghosh K, et al. Flat epithelial atypia on core biopsy and upgrade to cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2017;24(12):3549–58 – <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6059-0>*

Джерело: Lucioni M, Rossi C, Lomoro P, Ballati F, Fanizza M, Ferrari A, et al. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? Eur Radiol 2021;31(2):920–7 – <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07161-5>

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

3.6. Різні ураження.

Інші ураження, які також класифіковані як патології категорії B3, включають рідкісні утворення, що охоплюють широкий спектр уражень (наприклад, атиповий апокринний аденоз, мукоцелеподібні ураження, а також декілька видів стромальних веретеноподібних і міофібробластичних проліферацій), які необхідно обговорити на передопераційному консиліумі, оскільки часто є необхідність у індивідуальних стратегіях ведення таких пацієнток.

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

ВИДІЛЕННЯ ІЗ СОСКІВ.

Виділення із сосків є поширеним симптомом з боку молочної залози. У більшості випадків виділення із сосків мають доброякісне походження. Доброякісні виділення частіше бувають двосторонніми, з'являються лише тоді коли вони виражені, молочного або зеленого кольору, а також є багатопротоковими. Виділення, які є односторонніми, однопротоковими та спонтанними, вказують на вищий ризик розвитку злоякісної пухлини та потребують більш ретельного обстеження (див. *Як оцінюються і лікуються виділення немолочного характеру?*). Двосторонні молочні виділення із сосків характерні для періоду вагітності та лактації і можуть зберігатися до 1 року після пологів або після припинення грудного вигодовування. Галакторея, яка характеризується двостороннім характером поза вагітністю та післяпологового періоду, не є наслідком власне захворювання молочної залози. Підвищення рівня пролактину, що призводить до галактореї, може бути викликано багатьма факторами, включаючи хронічну стимуляцію молочних залоз, ендокринопатії (у тому числі гіпотиреоз і пролактин-секретуючі аденоми) і прийом ліків, які пригнічують дофамін.

Коментар робочої групи: Виділення із сосків є третьою за поширеністю скаргою при патології молочних залоз після болю в грудях і утворення грудей, з поширеністю від 4,8% до 7,4% і становить 5% усіх симптомів грудей. Серед патологічних причин виділень із сосків найпоширенішою причиною є внутрішньопотокова папілома – 35% до 48% випадків, за нею йде ектазія протоків (17-36%). Деякі дослідження демонструють, що рівень злоякісних

новоутворень зростає, коли рентгенологічні або пальповані аномалії супроводжують виділення із соска.

Хоча виділення із сосків чоловічих грудей є рідкісним явищем, це симптом, який потребує подальшого обстеження через його тісний зв'язок із основною злоякісною пухлиною.

Джерело: *ACR Appropriateness Criteria® Evaluation of Nipple Discharge: 2022 Update* – <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.09.020>

МАСТАЛГІЯ.

Масталгія (біль у грудях) є поширеним явищем у жінок і була основним показанням для 47% візитів, пов'язаних з молочними залозами, у 10-річному дослідженні жінок віком 40–69 років, які були зареєстровані в організації підтримки здоров'я^[23]. Жінки звертаються за допомогою з приводу болю в грудях, який заважає сексуальній або фізичній активності, але багато жінок повідомляють про цей симптом через страх раку. Деякі види масталгії можуть свідчити про РМЗ і потребують обстеження. Масталгію можна розділити на три категорії:

- 1) циклічна,
- 2) нециклічна,
- 3) екстрамаммарна.

Коментар робочої групи: Мастодинія (масталгія) є одним із найпоширеніших симптомів з боку молочної залози у жінок, помилково порівнюваний із психологічним станом, навіть за умов вираженого болю. Мастодинія значуще впливає на якість життя жінки через, зокрема, дифузний двосторонній біль і набряк молочних залоз, перешкоджаючи сексуальній, фізичній і соціальній активності, а також професійній діяльності та навчанню.

Крім того, виражена нециклічна масталгія розглядається як негативна прогностична ознака в контексті РМЗ. Так, мамографічне заключення у пацієнток із вираженою нециклічною масталгією в постменопаузі має вищу категоризацію за системою BI-RADS, при цьому гістологічна верифікація у більшості пацієнток підтверджує злоякісність.

Джерело: *Bonilla-Sepulveda, Óscar A., & Giraldo-Santa, D. C. (2019). Mastodynia. CES Medicina, 33(2), 111–118* – <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.2.4>

Джерело: *Ali, Aun & Saeed, Summaya & Ahmed, Saeed & Yaqoob Md, Uzair & Salam, Ammara & Memon, Amjad. (2021). Breast Cancer In Women Presenting With Mastalgia* – <https://www.researchgate.net/publication/366030621>

Циклічна масталгія пов'язана з нормальними гормональними змінами, опосередкованими менструальним циклом або прийомом препаратів статевих гормонів, які циклічно вводяться з метою контрацепції, індукції овуляції або лікування аномальних кровотеч. Нециклічна масталгія має етіологію, пов'язану з молочними залозами, але не залежить від менструального циклу.

Ці причини включають мастит, травму, тромбофлебіт (хвороба Мондора), кісти, пухлини та рак. Різні типи екстрамамарних проблем можуть проявлятися болем у молочних залозах, у тому числі костохондрит, травму грудної клітки, переломи ребер, фіброміалгію, цервікальну радикулопатію, оперізувальний герпес, стенокардію, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та вагітність. Різноманітні ліки можуть викликати біль у грудях, включаючи певні типи гормональних препаратів, антидепресанти, антигіпертензивні та серцеві препарати, а також протимікробні засоби^[24].

Коментар робочої групи:

Серед антидепресантів найчастіше причиною медикаментозно індукованої масталгії є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Також наразі є свідчення про можливість появи болю в молочних залозах на тлі прийому антигістамінних препаратів.

Сучасні дослідження демонструють, що тривалий прийом комбінованих препаратів менопаузальної гормональної терапії (МГТ) не впливає на значне посилення болю з часом та на зміну характеру болю при пероральному або трансдермальному прийомі у порівнянні з плацебо. Водночас масталгія має незначну кореляцію із застосуванням комбінованих оральних контрацептивів.

Деякі інші причини, такі як дієта з високим вмістом жирів, куріння, вживання напоїв з кофеїном, також пов'язані з масталгією, але механізм її появи за таких умов наразі невідомий.

Джерело: Tahir MT, Shamsudeen S. Mastalgia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195>

Джерело: Soad Ajroud, Aisha Bojazyah, Mohammed Bohlala. Mastalgia Among Women Attending the Outpatient Clinics in Alwahda Teaching Hospital, Derna. Alq J Med App Sci [Internet]. 2024 Feb. 11 [cited 2024 Sep. 9];:134-41 – <https://journal.utripoli.edu.ly/index.php/Alqalam/article/view/479>

Джерело: Mirkin S. Evidence on the use of progesterone in menopausal hormone therapy. Climacteric. 2018 Aug;21(4):346-354 – <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1455657>

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ.

Запальні захворювання молочних залоз мають інфекційні та неінфекційні причини. Мастит є найпоширенішим із цих захворювань, а більшість випадків маститу пов'язані з лактацією (післяпологовий мастит). Непологові інфекції молочної залози зазвичай поділяють на періареолярні та периферичні. Періареолярна інфекція також називається перидуктальним маститом і найчастіше зустрічається у молодих жінок (середній вік 32 роки). Основним фактором ризику є куріння. Ці хвороби характеризуються запаленням навколо нерозширених субареолярних протоків, а також у вигляді періареолярного запалення та можуть абсцедувати на момент первинного прийому. Периферичні абсцеси зазвичай не мають очевидної причини, але вони можуть бути пов'язані з травмами та станами, що порушують імунітет, такими як

цукровий діабет і прийом глюкокортикостероїдів, а також ревматоїдний артрит і гранулематозний лобулярний мастит^[25].

Ектазія протоки молочної залози зустрічається у жінок середнього та похилого віку, хоча вона може зустрічатися (рідко) у дітей і підлітків. Факторами ризику є куріння та відсутність пологів. Ектазія протоки молочної залози найчастіше має безсимптомний перебіг і діагностується при мамографічному виявленні мікрокальцифікатів. Клінічно проявляється виділеннями із соска, інверсією соска, пальпаторним субареолярним утворенням, нециклічною масталгією або інфекцією. Вона не потребує хірургічного втручання та має лікуватися консервативно^[4].

Коментар робочої групи: Мікрокальцифікація грудей визначається як відкладення кальцію розміром менше 1 мм, яке видно на мамографії. Кластер мікрокальцифікації визначається як щонайменше 5 мікрокальцифікатів на площі 1 см². Скупчення мікрокальцифікації найчастіше є доброякісними, але можуть бути злякисними. У жінок з мікрокальцифікаціями BI-RADS 4 або 5 ультразвук можна використовувати для прицільної біопсії, виявлення ознак раку або для інших діагнозів. Для BI-RADS 4 або 5 мікрокальцифікатів рекомендована черезшкірна біопсія (клас B).

Джерело: French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): benign breast tumors – short text. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 May;200:16-23 – c10.1016/j.ejogrb.2016.02.017

ЗМІНИ ШКІРИ ГРУДЕЙ.

Шкіра грудей може бути уражена поширеними дерматологічними захворюваннями, включаючи псоріаз, екзему та контактний дерматит. Шкірні складки під грудьми сприйнятливі до інфекції *Candida*, особливо якщо вони глибокі. Пахвові западини є звичайним місцем для гнійного гідраденіту. При виявленні загальних проблем зі шкірою слід використовувати стандартні методи лікування.

Аномалії шкіри грудей також можуть свідчити про інфільтративно-набряковий РМЗ, хворобу Педжета або інші види раку молочної залози. Інфільтративно-набряковий РМЗ слід запідозрити, якщо наявні симптом «лимонної шкірки» (набряк шкіри), локальна гіпертермія та еритема, а також якщо пацієнти з підозрою на мастит не реагують належним чином на терапію. Інфільтративно-набряковий РМЗ не обов'язково супроводжується пальпованим утворенням. Хвороба Педжета – це рідкісний рак соска та ареоли, який часто асоціюється з DCIS та іншими типами інвазивного раку молочної залози. Хвороба Педжета може проявлятися у вигляді виразки, кірки або лущення на соску, яке може поширюватися на ареолу. Сосок може бути втягнутим або гіперпігментованим, і пацієнтка може відчувати біль, печіння або свербіж^[26]. Виразки шкіри на інших ділянках молочної залози викликають занепокоєння щодо інших злякисних новоутворень молочної залози.

КЛІНІЧНІ МІРКУВАННЯ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ.

► ***Яке первинне обстеження необхідно провести жінці, яка звернулася із симптомами, пов'язаними з молочними залозами?***

Початкове обстеження жінки з симптомами, пов'язаними з молочними залозами, повинно включати збір анамнезу для характеристики симптомів і виявлення факторів ризику раку молочної залози. Воно також має включати проведення клінічного обстеження грудей.

Анамнез.

Слід охарактеризувати симптоми, пов'язані з молочними залозами, включаючи біль, появу утворення, ущільнення, тривалість, локалізацію, зміну симптомів із часом, а також наявність і колір спонтанних виділень із сосків, якщо вони є. Необхідно визначити фактори ризику раку молочної залози. Фактори, які можуть підвищити ризик раку молочної залози, включають вік пацієнта, сімейний анамнез, репродуктивні фактори ризику (тривалість репродуктивного життя, вік при перших пологах, кількість пологів, анамнез грудного вигодовування, менопаузальна гормональна терапія та індивідуальні фактори способу життя) ^[1, 2, 6]. Хоча фактори ризику раку молочної залози можуть не впливати на оцінку стану жінки із вираженими симптомами раку молочної залози, жінки з найвищим ризиком РМЗ можуть бути відповідними кандидатами для генетичного консультування, розширеного скринінгу раку молочної залози та терапії, спрямованої на зниження ризику ^[1, 2, 12, 27].

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction, Version 1.2023

Оцінка ризику РМЗ для жінки, яка не має особистого анамнезу інвазивного раку молочної залози або DCIS починається з первинної оцінки сімейних/генетичних факторів, пов'язаних із підвищеним ризиком раку молочної залози з метою визначення того, чи слід провести більш розширену оцінку генетичного ризику та консультування.

Сімейні/генетичні фактори ризику.

Першим кроком у первинній оцінці є широка та гнучка оцінка особистого та сімейного анамнезу людини, насамперед щодо раку молочної залози та/ або яєчників/фаллопієвих труб або первинного раку очеревини ^[6, 7].

Генетична схильність, що створює високий ризик раку молочної залози, включає спадковий рак молочної залози та яєчників (BRCA1/2) ^[8, 9], синдром Лі- Фраумені (TP53) ^[10], синдром Пейтца-Єгерса (STK11) ^[11], синдром Коудена (PTEN) ^[12, 13] і спадковий дифузний рак шлунка (CDH1) ^[14].

Якщо у людини є відома генетична схильність до раку молочної залози, наприклад мутації в BRCA1/2, TP53, PTEN, або інші гени, пов'язані з ризиком раку молочної залози, цю людину необхідно проконсультувати щодо варіантів зниження ризику.

Якщо сімейні/генетичні фактори невідомі, необхідно провести ретельне обстеження. Величина ризику зростає зі збільшенням кількості хворих родичів у сім'ї, ступеня спорідненості і віку, у якому хворому родичу було встановлено діагноз^[15-17].

Коментар робочої групи: До факторів ризику РМЗ наразі відносять також носійство мутацій низькопенетрантних генів (*PALB2*, *CHEK2*).

Джерело: Valentini V, Bucalo A, Conti G, et al. Gender-Specific Genetic Predisposition to Breast Cancer: BRCA Genes and Beyond. Cancers (Basel). 2024 Jan 30;16(3):579 – <https://doi.org/10.3390/cancers16030579>

Джерело: Yadav S, Boddicker NJ, Na J et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. J Clin Oncol. 2023 Mar 20;41(9):1703-1713 – <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>

Інші елементи ризику.

Для осіб, які не вважаються групою ризику сімейного/спадкового раку молочної залози, рекомендується оцінка інших елементів ризику, які сприяють підвищенню ризику раку молочної залози. До них належать демографічні фактори, такі як жіноча стать, вік і етнічна/расова приналежність. Відомо про підвищену частоту *BRCA1/2* мутації серед жінок ашкеназького єврейського походження^[32].

Гінекологічний анамнез є ще одним фактором, який слід враховувати. Фактори ризику, пов'язані з репродуктивним анамнезом, включають відсутність пологів^[33-35], подовжений інтервал між менархе та віком першого живонародження (наприклад, раннє менархе або пізній вік першого живонародження)^[33-35], менархе у більш молодому віці або пізня менопауза^[36-37].

Індекс маси тіла (ІМТ) є незалежним фактором ризику раку молочної залози, особливо серед європейців. Кілька досліджень встановили зв'язок між високим ІМТ і збільшенням ваги у дорослому віці та підвищеним ризиком раку молочної залози в осіб у постменопаузі^[38-48]. Це збільшення ризику пояснюється підвищенням рівня циркулюючого ендогенного естрогену з жирової тканини^[44-46].

Дієта. Результати низки популяційних досліджень свідчать про те, що вплив складу дієти на ризик раку молочної залози може бути набагато більшим у підлітковому та ранньому дорослому віці^[218, 219]. У проспективному дослідженні 993 466 пацієнток, які спостерігалися протягом 11-20 років, не було виявлено зв'язку між загальним споживанням фруктів і овочів та загальним ризиком раку молочної залози^[220]. Однак є деякі докази зниження ризику РМЗ при вживанні дієти з високим вмістом фруктів і овочів^[221-223]. Дослідження «випадок-контроль» показало, що дієта, багата на фрукти та овочі, може бути пов'язана зі зниженням ризику раку молочної залози, в тому

числі серед тих, хто був менш фізично активним протягом життя^[224]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що вітамін D (із харчових джерел і впливу сонця) може відігравати захисну роль щодо зниження ризику розвитку раку молочної залози^[218, 225, 226]. Крім того, є певні докази того, що такий захист є найвищим у тих, хто мав більш тривалий вплив сонячного світла на шкіру та більше споживання джерел вітаміну D з їжею в підлітковому віці^[227, 228]. Наразі тривають дослідження з метою оцінки ролі вітаміну D на ризик розвитку РМЗ.

Ризик РМЗ, пов'язаний з атипією плоского епітелію, подібний до ризику доброякісного проліферативного захворювання без атипії. Дані не настільки переконливі щодо ступеня ризику або переваг терапії для зниження ризику в цій популяції.

Проліферативні ураження з атипією включають атипову протокову гіперплазію, атипову лобулярну гіперплазію і LCIS. Ці ураження пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози^[65-67]. Особи з LCIS мають значно підвищений ризик рак молочної залози. У популяційному дослідженні 19 462 жінок з діагнозом LCIS з бази даних SEER у період із 1983 до 2014 рік кумулятивна частота подальших випадків злоякісних новоутворень молочної залози становила 11,3% (95% ДІ, 10,7-11,9%) і 19,8% (95% ДІ, 18,8-20,9%) у віці 10 і 20 років відповідно^[68]. При середньому періоді спостереження 8,1 року (діапазон 0-30,9 року) первинний РМЗ був діагностований у 9,4% когорти^[68]. Іншими факторами, які слід враховувати, є кількість біопсій молочної залози, зроблених з метою діагностики раку.

Особи, які отримують *раннє торакальне опромінення* до 30 років, що охоплює область грудей/молочні залози (наприклад, для лікування хвороби Ходжкіна) є значним фактором ризику розвитку раку молочної залози. У дослідженні Late Effects Study Group було виявлено, що загальний ризик раку молочної залози, пов'язаний з торакальним опроміненням у молодому віці, у 56,7 разів (55,5 разів для жінок) перевищує ризик раку молочної залози в загальній популяції^[69].

Зміна щільності молочної залози вважається фактором ризику раку молочної залози^[75]. Мамографічно визначене ущільнення тканини молочної залози все частіше визнається важливим фактором ризику раку молочної залози^[76-80]. Наприклад, звіт про велике когортне дослідження жінок 35 років і старше без раку молочної залози в анамнезі, яким проведено мамографічне обстеження спочатку на початку дослідження, а потім у середньому через 6 років, припустили, що зміни щільності грудей пов'язані зі змінами ризику раку молочної залози^[79].

Ризики раку молочної залози, пов'язані з гормональною терапією.

Підвищеного ризику розвитку раку молочної залози не спостерігалось у жінок, які перенесли гістеректомію і отримували естрогени без протипоказань у якості менопаузальної гормональної терапії^[196]. При цьому частота раку молочної залози була нижчою в групі, яка отримувала естрогени, порівняно з групою плацебо, хоча ця різниця не вважалася статистично значущою^[196]. Нижча частота раку молочної залози, яка спостерігалася серед пацієнток,

рандомізованих для монотерапії естрогенами протягом періоду втручання, стала статистично значущою при тривалому спостереженні в середньому протягом 10,7 років^[200]. Однак у групі, яка отримувала естрогени, спостерігалася підвищена частота аномальних мамограм^[201], а також подвоєння ризику доброякісних проліферативних захворювань молочної залози^[202].

На противагу результатам рандомізованих контрольованих досліджень The Women's Health Initiative, результати кількох проспективних, популяційних, обсерваційних досліджень показали, що застосування монотерапії естрогенами як МГТ пов'язане з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Ці дослідження включають Дослідження здоров'я чорношкірих жінок (Black Women's Health Study), у якому застосування монотерапії естрогенами протягом 10 років або довше було пов'язане з незначним підвищенням ризику розвитку інвазивного раку молочної залози (ВР = 1,41; 95% ДІ, 0,95-2,10)^[204]; дослідження Million Women Study за участю пацієнток віком від 50 до 64 років, яке показало зв'язок між поточним застосуванням монотерапії естрогенами та підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози (ВР = 1,30; 95% ДІ, 1,21-1,40; P < 0,0001)^[205]; та дослідження Nurses' Health Study, яке продемонструвало значне підвищення ризику розвитку раку молочної залози після тривалого застосування (20 років і довше) монотерапії естрогенами (ВР = 1,42; 95% ДІ, 1,13-1,77)^[206].

Група NCCN зі зниження ризику раку молочної залози не рекомендує застосовувати МГТ пацієнткам, які приймають тамоксифен, ралоксифен, анастрозол або екземестан поза межами клінічних досліджень.

Коментар робочої групи: *На сьогоднішній день висновки дослідження The Women's Health Initiative були переглянуті та уточнені. Відповідно до результатів сучасних досліджень МГТ має значно нижчі ризики щодо індукції РМЗ, аніж це вважалось раніше.*

Результати довгострокового спостереження за 2 плацебо-контрольованими рандомізованими клінічними дослідженнями з 1993 по 1998 роки з подальшим спостереженням до 31 грудня 2017 року, у яких взяли участь 27 347 жінок у постменопаузі віком від 50 до 79 років, які не мали обтяженого анамнезу щодо раку молочної залози та мали нормальний результат скринінгової мамографії, свідчать про суттєве зниження захворюваності та зниження смертності від РМЗ серед групи жінок з гістеректомією в анамнезі, що використовували 0,625 мг/день кон'югованого кінського естрогену у порівнянні з групою плацебо. У той же час комбінована МГТ залежить від гестагенного компоненту. Так, ризик є найвищим для норетистерону і найнижчим для дидрогестерону.

Використання лише естрогенної монотерапії та короткострокове (<5 років) використання комбінованих препаратів естрогену-прогестагену у минулому не пов'язане з підвищеним ризиком РМЗ.

Джерело: Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, Barrington W, Kuller LH, Simon MS, Lane D, Johnson KC, Rohan TE, Gass MLS, Cauley JA, Paskett ED, Sattari M, Prentice RL. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369-380. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9482>

Джерело: Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020 Oct 28;371:m3873. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873>

Джерело: Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>

Коментар робочої групи: У новому данському дослідженні виявлено асоціацію між використанням левоноргестрелвмісних внутрішньоматкових систем і підвищеним ризиком РМЗ у жінок віком 15-49 років у порівнянні з жінками, які їх не використовували. Водночас зазначене дослідження мало низку обмежень, у тому числі можливість наявності супутніх факторів ризику РМЗ, неврахування показань для встановлення гормональних внутрішньоматкових систем, можливі недоліки у категоризації їхньої експозиції та впливу більш частих профілактичних оглядів на виявлення РМЗ.

Джерело: Mørch LS, Meaidi A, Corn G et al. Breast Cancer in Users of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems. *JAMA*. 2024 Nov 12;332(18):1578-1580 – <https://doi.org/10.1001/jama.2024.18575>

Коментар робочої групи: Більш ранній початок прийому комбінованих оральних контрацептивів може призводити до більш вираженого впливу цих екзогенних гормонів на тканини молочної залози, що в подальшому може сприяти збільшенню мамографічної щільності молочних залоз. Однак ці висновки потребують подальших досліджень і з'ясування патофізіологічних механізмів.

Джерело: Yaghjian L, Smotherman C, Heine J, Cet al. Associations of Oral Contraceptives with Mammographic Breast Density in Premenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Feb;31(2):436-442 – <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0853>

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

3.7.2.1. Куріння. Куріння впливає на ендокринну систему пацієнтки; зокрема, на андрогени впливає нікотин, який викликає збільшення продукції андрогенів надниркових залоз через адренкортикотропний гормон^[126]. Крім того, куріння уповільнює активність ароматази, тим самим запобігаючи перетворенню андрогенів на естрогени^[126-129]. У 2005 році велике когортне

дослідження 65 000 жінок у постменопаузі у Швеції продемонструвало, що активне куріння асоціюється з високим рівнем тестостерону в сироватці крові (відношення шансів 1,85; 95% ДІ 1,06-3,23) і що кожні 10 сигарет на день збільшують ризик розвитку РМЗ на 1,55^[130]. Підвищений рівень андрогенів у сироватці крові позитивно асоціюється з ризиком первинного РМЗ у жінок як у пре-, так і в постменопаузі^[129, 131, 132]. Метаболіти канцерогенних речовин тютюнового диму спричиняють підвищений ризик розвитку РМЗ, оскільки тканини молочної залози накопичують ці ліпогенні речовини^[133]. Таким чином, зв'язок між курінням та РМЗ є біологічно обґрунтованим. З епідеміологічної точки зору, підвищений ризик розвитку первинного РМЗ внаслідок куріння був продемонстрований у багатьох дослідженнях^[133-136]. У публікації 2014 року вивчалася когорта з майже 186 000 жінок, із яких у 7500 розвинувся РМЗ (середній період спостереження 9,6 років)^[137]. У цій когорті було зроблено висновок, що активні та колишні курці мають підвищений ризик розвитку РМЗ з ризиком HR 1,19 (95% ДІ 1,10-1,28) та 1,07 (95% ДІ 1,01-1,13) відповідно^[137]. Усі зазначені мета-аналізи та великі когортні дослідження демонструють вражаюче послідовне збільшення ризику розвитку інвазивного РМЗ приблизно на 1,1-1,2 як для активних, так і для тих, хто курить, у порівнянні з курцями у минулому. Можна зробити висновок, що на додаток до раніше описаного біологічного пояснення, цей зв'язок також був продемонстрований епідеміологічно.

***Коментар робочої групи:** У англomовній літературі поняття “пременопауза” включає період життя жінки від менархе до менопаузи.*

3.7.2.2. Ожиріння. Ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком РМЗ, спричиненим низкою місцевих та системних факторів, включаючи збільшення рівня циркулюючого інсуліну, глюкози та естрогенів з жирових клітин (адипоцитів), а також адипокінів та низки медіаторів запалення^[138]. Ризик залежить від менопаузального статусу та особливостей пухлини. У жінок в пременопаузі існує підвищений ризик розвитку ER-негативного та тричі-негативного РМЗ. У випадку тричі-негативного РМЗ два мета-аналізи показують підвищений ризик до 80%^[139]. І навпаки, у жінок в пременопаузі ожиріння захищає від ER-позитивного РМЗ^[140,141]. У жінок в постменопаузі ожиріння збільшує ризик ER-позитивного РМЗ до 30%^[142], але не ER-негативного РМЗ^[142]. Після встановлення діагнозу РМЗ, незалежно від менопаузального статусу та статусу гормональних рецепторів, ожиріння є незалежним фактором ризику смертності від РМЗ та від усіх причин через підвищений ризик рецидиву та погіршення загального стану здоров'я^[143]. Тому жінкам з ураженням ВЗ, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння, слід рекомендувати знизити вагу.

3.7.2.3. Фізична активність. Було проведено кілька мета-аналізів для вивчення зв'язку між фізичною активністю та ризиком розвитку РМЗ. Мета-

аналіз різних факторів ризику РМЗ, включаючи фізичні вправи^[144], виявив ВР 0,90 (95% ДІ 0,86-0,95) для розвитку РМЗ у жінок, які займаються щонайменше 30 хвилин помірною або інтенсивною фізичною активністю на день або 150 хвилин на тиждень, порівняно з тими, хто не займається фізичними вправами. У іншому мета-аналізі проспективних досліджень, присвячених фізичній активності та РМЗ^[145], а також у більш пізньому дослідженні^[146] було проведено розмежування між типом, обсягом і часом фізичної активності та підтипами РМЗ. Ці дослідження показали ВР 0,88 (95% ДІ 0,85-0,91)^[145] та 0,87 (95% ДІ 0,84-0,90)^[146] для адекватної фізичної активності щодо ризику розвитку інвазивного РМЗ. Wu et al. описали нижчий ВР у разі фізичної активності у жінок у пременопаузі (ВР 0,77, 95% ДІ 0,72-0,84), жінок із ІМТ <25 кг/м² (ВР 0,72, 95% ДІ 0,65-0,81) та щодо ризику виникнення ER/PR-негативних пухлин (ВР 0,80, 95% ДІ 0,73-0,87)^[145]. Фізична активність на всіх етапах життя (≤25 років, 26-50 років і >50 років) асоціювалася зі зниженням ризику РМЗ^[145].

Таким чином, мета-аналізи проспективних обсерваційних досліджень демонструють, що адекватна фізична активність (за більшістю визначень 30 хвилин на день або 150 хвилин на тиждень помірних або інтенсивних фізичних навантажень) асоціюється з меншим ризиком РМЗ, з ВР приблизно 0,88. Існує залежність «доза-ефект»: збільшення інтенсивності, тривалості (на тиждень) і тривалості (в роках) фізичних навантажень призводить до подальшого зниження ризику РМЗ. Це, ймовірно, стосується всіх вікових груп, людей з ожирінням і без ожиріння, в пре- і постменопаузі, а також ER/PR- позитивних і негативних РМЗ. Причинно-наслідковий зв'язок важко довести (тобто фізичні вправи не залежать від інших факторів (способу життя)).

Тому жінкам із нещодавно встановленим діагнозом ВЗ слід рекомендувати підвищити рівень фізичної активності.

3.7.2.4. Вживання алкоголю. Вживання алкоголю збільшує ризик розвитку РМЗ^[147-152] як у жінок до, так і в постменопаузі, причому найбільш переконливі докази існують для постменопаузального РМЗ^[153]. Неясно, чи існує якийсь диференційований вплив для різних біологічних підтипів пухлин, оскільки дані суперечливі^[154-157]. Чим більше алкоголю людина вживає протягом життя, тим вищий ризик розвитку РМЗ^[150]. При вживанні однієї одиниці на день ризик протягом життя збільшується на 7-10%^[152]. Однак у пацієнтів з мутаціями генів BRCA1 або BRCA2 не спостерігається додаткового підвищення ризику РМЗ внаслідок вживання алкоголю^[158]. Знову ж таки, немає даних, специфічних для жінок з ураженням ВЗ, але докази свідчать про те, що зменшення споживання алкоголю, ймовірно, буде корисним.

Коментар робочої групи: Також підвищений ризик раку молочної залози пов'язаний із вищим рівнем циркулюючого пролактину. Вважається, що пролактин може бути патогенетично асоційованим із РМЗ через

традиційний шлях JAK-STAT, пов'язаний із пролактином, що змушує приділяти прискіпливу увагу корекції гіперпролактинемії у жінок.

Відповідно до результатів великих проспективних досліджень, високі та навіть пограничні значення рівня циркулюючого пролактину, що не виходять за межі референтних норм, у жінок в пременопаузі та/або постменопаузі також асоційовані з підвищеним ризиком РМЗ шляхом експресії рецепторів естрогену альфа (ER+). Зв'язок рівня циркулюючого пролактину по верхній межі норми у жінок у постменопаузі за десять років до встановлення діагнозу був найсильнішим для агресивного ER+ РМЗ.

Джерело: Hathaway CA, Rice MS, Collins LC, Chen D, Frank DA, Walker S, Clevenger CV, Tamimi RM, Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin levels and breast cancer risk by tumor expression of prolactin-related markers. *Breast Cancer Res.* 2023 Mar 7;25(1):24 – <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01618-3>

Джерело: Schuler LA, O'Leary KA. Prolactin: The Third Hormone in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 16;13:910978 – <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.910978>

1. *Вступ.* Прогнозуванню ризику для жінок з ураженням ВЗ може сприяти використання прогностичних онлайн-моделей, таких як Інструмент оцінки ризику раку молочної залози (BCRAT, заснований на моделі Gail)^[7] або модель Міжнародного дослідження інтервенційного лікування раку молочної залози (IBIS Tyrer Cuzick)^[8]. Однак результати цих моделей можуть переоцінювати або недооцінювати ризик подальшої злоякісності після виявлення ураження ВЗ, тому використання кумулятивних даних про захворюваність або додавання кількості вогнищ атипової гіперплазії може дозволити провести подальшу стратифікацію, що може бути корисним при консультуванні жінок щодо подальшого ризику РМЗ^[9].

Мультидисциплінарне обговорення є важливим для забезпечення радіологічної та патологічної відповідності для діагностики уражень ВЗ.

Ретельне пояснення природи цих уражень під час спілкування з пацієнтами має важливе значення для донесення складності прогнозування ризику, і оптимально слід використовувати письмові джерела інформації високоякісною «непрофесійною» мовою. Процедури втручання та лікування необхідно обговорювати з пацієнтами в процесі спільного ухвалення рішень.

Коментар робочої групи: Інструмент оцінки ризику (BCRAT), базований на статистичній моделі (модель Гейла), був протестований на великій популяції білих жінок (азіатських і тихоокеанських острівних жінках) та темношкірих/афроамериканках та латиноамериканках, і показала забезпечення точної оцінки розрахунку ризику раку та хороші результати відповідно.

Розроблений онлайн-калькулятор, що наявний у відкритому доступі за посиланням <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>, враховує особисту інформацію жінки, зокрема: дійсний вік, вік менархе, вік першого народження дитини, кількість родичів першої лінії (мати, сестри, доньки) із раком молочної залози; кількість попередніх біопсій молочної залози (позитивних чи

негативних); наявність атипової гіперплазії в біоптаті. Вбачається можливим використання цього інструменту для прогнозування ризику РМЗ.

Джерело: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

Клінічне обстеження молочних залоз.

Слід провести ретельний візуальний огляд молочних залоз. Найпоширеніший метод – посадити пацієнтку, поклавши руки на талію. Необхідно звернути увагу на розмір і симетрію грудей, еритему, набряк шкіри або симптом «лимонної шкірки», а також випинання або втягнення шкіри або сосково-ареолярного комплексу, якщо вони є. Надалі пальпують пахвові западини та надключичні лімфатичні вузли і, нарешті, виконують пальпацію молочних залоз. Більшість лікарів обстежують молочні залози у положенні пацієнтки лежачи на спині, хоча деякі фахівці рекомендують проводити пальпацію грудей у положенні пацієнтки сидячи та лежачи на спині. Будь-які домінуючі утворення або ділянки, що викликають занепокоєння при пальпації, такі як потовщення або асиметрія, повинні бути відзначені та попередньо охарактеризовані як такі, що мають низьку клінічну підозру або як такі, що викликають занепокоєння щодо злоякісності, виходячи з характеристик тканини. Клінічна документація утворення молочної залози повинна включати розмір, консистенцію, відстань від краю ареоли та положення за годинником (наприклад, 2-сантиметрове, чітко обмежене, щільне утворення в правій молочної залозі, розташоване на відстані 3 см від краю ареоли, в положенні на 6:00).

Коментар робочої групи: Враховуючи, що молочна залоза є біодинамічним органом, тобто під час розвитку схильна до впливу гравітації, то бажано проводити обстеження молочних залоз як в вертикальному, так і в горизонтальному положенні. При огляді в вертикальному положенні, більшість фахівців віддають перевагу оглядати пацієнтку не в їх сидячому положенні, а в положенні стоячи. В цьому випадку коліна хворої не заважають огляду і у випадку коли ми просимо підняти руки до гори або за голову це не ускладнює огляд. Також це дає змогу оглянути лімфатичні вузли надключичних зон та пахвинних ділянок пацієнтки стоячі сзаду не створюючи незручності.

У випадках, коли йдеться про наявність симптомів з боку молочних залоз у дітей, є необхідним клінічне обстеження, щоб виключити генетичні патології (зокрема, синдром Клайнфельтера), аномалії ембріогенезу, передчасне статеве дозрівання та збільшення грудей, спричинене прийомом ліків. У разі підозри на певний із перерахованих станів, ведення таких пацієнтів повинно здійснювати відповідно до чинних стандартів надання медичної допомоги.

Джерело: *Association of breast surgery guidelines. Guidance and pathways for the assessment of children with breast symptoms, 2021* – https://associationofbreastsurgery.org.uk/media/337460/guidance_pathways_children_final.pdf

► **Які додаткові обстеження можна провести для оцінки стану жінки із симптомами, пов'язаними з молочними залозами?**

Жінки із відхиленнями від норми під час початкового клінічного обстеження (наприклад, пальповане утворення грудей, асиметричне потовщення або наявність вузликів, зміни шкіри або виділення із сосків) потребують подальшого обстеження. Додаткове обстеження може включати діагностичну візуалізацію та забір зразків тканини.

Діагностична візуалізація.

Часто позитивні результати первинного обстеження жінки із симптомами, пов'язаними з молочними залозами, потребують діагностичної візуалізації молочних залоз за допомогою ультразвукового дослідження, мамографії або цифрового томосинтезу, при цьому лікування залежить від віку пацієнтки, клінічної підозри, приналежності за категорією Системи звітності та даних візуалізації грудей (BI-RADS) та інших характеристик зображення (Рис. 1 і Рис. 2). На підставі клінічних даних або результатів візуалізації може бути поставлений патоморфологічний діагноз.

Патоморфологічна оцінка.

Доступні три варіанти гістологічної оцінки аномальних результатів діагностичної візуалізації:

- 1) тонкоголкова аспірація;
- 2) товстоголкова біопсія;
- 3) ексцизійна біопсія.

При тонкоголковій аспірації використовується голка з малим отвором (зазвичай 21–25 калібру) для отримання цитологічного зразка. Це недорогий і малоінвазивний метод, але він вимагає від патоморфолога спеціальних навичок у інтерпретації зразка. Іншим обмеженням тонкоголкової аспірації є те, що виявлення атипії або злоякісної пухлини вимагає подальшої біопсії тканини.

Товстоголкова біопсія – це малоінвазивний метод, який забезпечує отримання гістологічного зразка для діагностики. Біопсія виконується за допомогою ріжучої голки великого діаметру (зазвичай 12–16 калібру). Товстоголкова біопсія та тонкоголкова аспірація можуть проводитися під контролем пальпації або мамографії (стереотаксична), ультрасонографії чи МРТ. Товстоголкова біопсія, як правило, є найкращим методом біопсії, оскільки вона має мало ускладнень і мінімізує хірургічні зміни молочної залози^[20]. Ще однією перевагою товстоголкової біопсії є можливість встановлення кліпси для позначення ділянки ураження, яка підлягає біопсії, що є корисним у якості орієнтиру для подальших візуалізаційних досліджень або у випадках, коли необхідні додаткові хірургічні втручання в цій ділянці.

Ексцизійна біопсія зазвичай призначена для певних випадків. Деякі ураження не піддаються стереотаксичній біопсії або біопсії під контролем УЗД через локалізацію, особливості візуалізації або наявність грудних імплантатів; у таких випадках ексцизійна біопсія з або без навігаційної провідникової локалізації може бути найкращим варіантом для вилучення цих ділянок для патоморфологічної оцінки. Деякі гістологічні знахідки, виявлені під час товстоголкової біопсії, вимагають отримання додаткової тканини, щоб переконатися в правильності доброякісного діагнозу. Ці знахідки включають атипову гіперплазію, атипію плоского епітелію, LCIS, муцинозні пухлини, можливі філоїдні пухлини та радіальні рубці (особливо якщо є супутня атипія). Ексцизійна біопсія також показана, якщо результати товстоголкової біопсії не має діагностичного значення або не узгоджуються з результатами клінічного обстеження чи візуалізації (наприклад, результат мамографії BI-RADS 4 або 5 із нормальною тканиною молочної залози при товстоголковій біопсії).

Коментар робочої групи: *Пацієнтка повинна бути проінформована, що відразу після закінчення процедури біопсії і протягом 1-2 діб після неї можливі незначний біль і поява синців. За необхідності можливим є застосування адекватної анальгетичної підтримки.*

Джерело: Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging 11, 12 (2020) – <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0803-x>

► **Як оцінюється пальповане утворення молочної залози?**

Пальповане утворення молочної залози є найпоширенішою ознакою симптоматичного раку молочної залози. Оцінка ущільнення молочної залози починається з детального збору анамнезу, оцінки ризику раку молочної залози та фізикального обстеження та вимагає візуалізації грудей відповідно до віку. Результати візуалізації на основі системи класифікації BI-RADS^[28] є основою для вирішення питання щодо необхідності продовження візуалізаційного спостереження або біопсії. Ретельне клінічне спостереження, біопсія або й те, й інше, слід розглянути у випадку дискретного пальпованого утворення з негативними або суперечливими результатами візуалізації.

Усі утворення, що пальпуються, потребують додаткового обстеження (Рис. 1, Рис. 2), якщо вони не були попередньо обстежені та є незмінними. Оцінку утворення ніколи не слід відкидати на підставі молодого віку або відсутності факторів ризику, але врахування цих факторів може бути корисним при розробці плану діагностики чи лікування.

Якщо жінка звертається через утворення, але пацієнтка і лікар не можуть його ідентифікувати, рекомендується подальше клінічне обстеження. Жінкам з домінуючими новоутвореннями або з ділянками потовщення чи асиметрії під час контрольного огляду слід провести діагностичну візуалізацію молочних залоз, лікування що залежить від категорії BI-RADS (Табл. 2, Рис. 1, Рис. 2)^[28], віку, характеристики візуалізації та клінічної підозри^[20].

Таблиця 2. Класифікація систем звітності даних візуалізації молочної залози та рекомендоване ведення

Категорія оцінки BI-RADS	Ймовірність раку	Ведення		
		Мамографія*	УЗД*	МРТ*
<i>Категорія 0:</i> Неповна – потрібна додаткова візуалізаційна оцінка (та/або попередні мамографії для порівняння у випадку мамографічного скринінгу)	Дані відсутні	Виклик на додаткову візуалізацію, порівняння з попереднім(и) обстеженням(ями) або і те, і інше	Виклик на додаткову візуалізацію	Рекомендувати додаткове обстеження: мамографію або прицільну ультразвукову діагностику
<i>Категорія 1:</i> Негативна	Практично 0% ймовірність злоякісних новоутворень †	Рутинний мамографічний скринінг	Рутинний скринінг	Рутинний МРТ-скринінг молочної залози, якщо кумулятивний ризик протягом життя $\geq 20\%$
<i>Категорія 2:</i> Доброякісна	Практично 0% ймовірність злоякісних новоутворень †	Рутинний мамографічний скринінг	Рутинний скринінг	Рутинний МРТ-скринінг молочної залози, якщо кумулятивний ризик протягом життя $\geq 20\%$
<i>Категорія 3:</i> Імовірно доброякісна	$>0\%$, але $\leq 2\%$ ймовірність злоякісного новоутворення	Короткоінтервальна (6-місячна) контрольна мамографія або мамографія для постійного спостереження	Короткострокове (6-місячне) спостереження або тривале спостереження	Короткострокове (6-місячне) спостереження
<i>Категорія 4:</i> Підозрілі	$> 2\%$, але $<95\%$ ймовірності злоякісного новоутворення		Біопсія тканин	
‡Категорія 4А: Низька підозра на злоякісність	Ймовірність злоякісної пухлини від $> 2\%$ до $\leq 10\%$			
‡Категорія 4В: Помірна підозра на злоякісність	Ймовірність злоякісного новоутворення $>10\%$ до $\leq 50\%$			
‡Категорія 4С: Висока підозра на злоякісність	від $>50\%$ до $<95\%$ ймовірність			

	злюкисних новоутворень	
<i>Категорія 5:</i> Висока ймовірність злюкисної пухлини	≥95% ймовірність злюкисного новоутворення	Біопсія тканин
<i>Категорія 6:</i> Відома злюкисна пухлина, підтверджена біопсією	Дані відсутні	Хірургічне видалення, коли це доцільно

*Виявлені результати візуалізації повинні корелювати з результатами клінічного обстеження, якщо ця система використовується для визначення тактики лікування. Якщо результати обстеження та візуалізації не узгоджуються, слід розглянути можливість подальшого обстеження, включаючи біопсію. Прикладами розбіжностей є пальпаторне утворення при візуалізації BI-RADS 1, виявлення BI-RADS 2 або BI-RADS 3 в іншому місці, ніж при обстеженні, а також підозріле утворення при обстеженні з результатом BI-RADS 2.

†BI-RADS 1 і BI-RADS 2 вказують на те, що при візуалізації не було виявлено злюкисних новоутворень. Однак важливо зазначити, що чутливість візуалізації молочної залози для виявлення раку залежить від методу візуалізації та щільності молочної залози.

‡BI-RADS 4A-4C застосовуються лише до результатів мамографії та ультразвукових досліджень.

Модифіковано з Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS® atlas—mammography, breast ultrasound, and breast MRI. In: ACR BI-RADS® atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston (VA): American College of Radiology; 2013.

Коментар робочої групи. Зазвичай УЗД молочних залоз використовується в якості діагностичного методу дослідження для молодих пацієнток віком менше 35 років, для яких мамографія має меншу діагностичну цінність у зв'язку з низькою щільністю молочних залоз. Застосування УЗД молочних залоз з метою діагностики є доцільним за наявності видимих змін шкіри та соска (втягнення, вивертання тощо), пальпованого утворення молочних залоз; виділень із молочних залоз; гінекомастії та пахової лімфаденії/лімфаденопатії; вогнищевому болю у молочних залозах, не пов'язаному з менструальним циклом; при підозрі на розрив грудних імплантів з необхідністю диференціації внутрішньо- та екстракапсулярних розривів; як додатковий метод візуалізації при аномальних результатах мамографії та знахідках, що викликають підозру (у тому числі хірургічні рубці); як допоміжний метод візуалізації при проведенні транскутанної біопсії дренажу рідини, інтраопераційної навігації ураження; для оцінки локалізації та характеристики об'ємних уражень, виявлених за допомогою МРТ-скринінгу, що дозволяє виконати їх біопсію або локалізувати перед операцією. УЗД молочних залоз може бути методом вибору при необхідності дообстеження в період вагітності та лактації, а також для додаткової візуалізації для жінок віком 40-74 роки з підвищеною щільністю молочних залоз.

Джерело: Evans, A., Trimboli, R.M., Athanasiou, A. et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging* 9,449–461(2018) – <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0636-z>

Джерело: Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology*. 2013;268:642–659 – <https://doi.org/10.1148/radiol.13121606>

Джерело: Seiler SJ, Sharma PB, Hayes JC, et al. Multimodality imaging-based evaluation of single-lumen silicone breast implants for rupture. *Radiographics*. 2017;37:366–382 – <https://doi.org/10.1148/rg.2017160086>

Джерело: ACR practice parameter for the performance of a diagnostic breast ultrasound examination, 2023 – <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/US-Breast.pdf>

Коментар робочої групи. Мамографія залишається «золотим стандартом» скринінгу РМЗ. Зважаючи на певні труднощі візуалізації у випадку підвищеної щільності паренхіми молочної залози, мамографія може бути доповнена УЗД та МРТ молочних залоз у відповідних випадках. Чутливість виявлення РМЗ за допомогою як мамографії, так і ультразвукового дослідження підвищується до 97,3%, а частота хибнопозитивних результатів ультразвукового дослідження оцінюється в 2,4%. Проведення мамографії зі скринінговою метою (популяційний скринінг і скринінг груп ризику) в Україні регламентується Порядком скринінгу і ранньої діагностики раку молочної залози та моніторингу стану здоров'я пацієнток з груп ризику (наказ МОЗ України від 05 серпня 2024 року № 1368).

Показаннями до проведення діагностичної мамографії є наявність клінічної симптоматики у жінок старше 40 років; видимі зміни соска та ареоли (втягнення, вивертання тощо), постійний або вогнищевий біль/зміни чутливості; приналежність пацієнтки до групи високого ризику (з відомими генетичними мутаціями або синдромом/синдромами, що підвищують ризик РМЗ; жінки, які не пройшли генетичне тестування, але мають родича першого ступеня з мутацією BRCA; з родичем першого ступеня, хворим на РМЗ – скринінг можна розпочати на 10 років раніше віку, у якому був поставлений діагноз наймолодшому родичу першого ступеня, але не раніше 30 років; з опроміненням грудної клітки в анамнезі, проведеним у віці від 10 до 30 років – скринінг почати через 8 років після опромінення, але не раніше віку 25 років; з підтвердженою біопсією протоковою карциномою *in situ*, інвазивним РМЗ, раком яєчників або високим ризиком атипової протокової гіперплазії або лобулярної неоплазії – розпочати скринінг під час встановлення діагнозу, незалежно від віку); наявність пальпованого утворення молочних залоз, що потребує дообстеження; діагностична оцінка та інтерпретація аномальних знахідок, виявлених під час скринінгової мамографії (наявних мікрокальцинатів, артефактів тощо); необхідність проведення дообстеження для жінок з клінічною симптоматикою за наявності нормальних або сумнівних результатів мамографії; підвищена щільність молочних залоз; щорічне обстеження з 40 років для пацієнтів-трансгендерів типу «чоловік-жінка» (MtF), які застосовували гормони ≥ 5 років; пацієнтам-

трансгендерам типу «жінка-чоловік» (FtM), які не проходили процедуру підтвердження статі.

Джерело: Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *Journal of the American College of Radiology* : JACR 2018;15:408-14 – <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.11.034>

Джерело: Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, et al. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. *Journal of the American College of Radiology* : JACR 2021;18:1280-88 – <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.04.021>

Джерело: Lockhart R, Kamaya A. Patient-Friendly Summary of the ACR Appropriateness Criteria: Transgender Breast Cancer Screening. *Journal of the American College of Radiology* : JACR 2022;19:e19 – <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.10.015>

Джерело: Lee CS, Sickles EA, Moy L. Risk Stratification for Screening Mammography: Benefits and Harms. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:250-58 – <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20345>

Джерело: ACR practice parameter for the performance of screening and diagnostic mammography, 2023 – <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/screen-diag-mammo.pdf>

Коментар робочої групи. МРТ молочних залоз може застосовуватися як метод ранньої діагностики ранньої діагностики РМЗ у групах жінок із високим ризиком (у тому числі з наявністю мутації BRCA 1/2, з обтяженим сімейним анамнезом за РМЗ, променево лікування хвороби Ходжкіна або іншого онкологічного захворювання у віці до 30 років в анамнезі). Також цей метод застосовується у разі наявності метастазування в пахвові вузли з невідомим первинним або прихованим ураженням молочної залози на мамографії та УЗД; при виділеннях із сосків з непереконливими результатами інших візуалізаційних досліджень; для диференційної діагностики стану рубця (у тому числі з можливим рецидивом хвороби); як дообстеження за наявності сумнівних результатів мамографії та УЗД; як етап передопераційного обстеження для визначення обсягу, поширеності ураження та об'єму хірургічного лікування; як дообстеження за наявності підвищеної щільності молочних залоз.

Джерело: Gunduru M, Grigorian C. Breast Magnetic Resonance Imaging. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539727>

Джерело: Brown AL, Phillips J, Mehta TS, Brook A, Sharpe RE, Slanetz PJ, Dialani V. Breast MRI ordering practices in a large health care network. *Breast J.* 2019 Mar;25(2):262-268 – <https://doi.org/10.1111/tbj.13198>

Джерело: Clauser P, Mann R, Athanasiou A, Prosch H, Pinker K, Dietzel M, Helbich TH, Fuchsjäger M, Camps-Herrero J, Sardanelli F, Forrai G, Baltzer PAT. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol.* 2018 May;28(5):1909-1918 – <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5121-4>

Джерело: Holbrook AI, Newell MS. Magnetic Resonance Imaging of the Breast. Clin Obstet Gynecol. 2016 Jun;59(2):394-402 – <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000189>

Жінки з пальпованими утвореннями потребують візуалізації. Відповідне діагностичне дослідження визначається на основі віку жінки. Для жінок молодше 30 років з пальпованим утворенням ультразвукове дослідження є бажаним початковим методом (Рис. 1). Якщо при ультразвуковому дослідженні патології не виявлено (BI-RADS 1), діагностична мамографія рекомендується у випадках, коли є клінічна підозра або значні фактори ризику раку молочної залози^[20]. Якщо відсутня візуалізація, яка б корелювала з пальпованим утворенням, жінок віком до 30 років, які вважаються групою низького ризику розвитку раку (тобто не мають підозрілих утворень), можна спостерігати протягом 1–2 років із фізикальним обстеженням і, можливо, діагностичною візуалізацією для визначення стабільності (Рис. 1). Для жінок з пальпованим утворенням віком 30 років і старше діагностичне обстеження включає мамографію, і часто потрібна додаткова візуалізація за допомогою УЗД (Рис. 2)^[20]. Оскільки УЗД необхідне часто, багато клініцистів призначають ультразвукове дослідження одночасно з діагностичною мамографією, щоб зменшити потребу в повторних візитах. Подальше лікування утворень залежить від результатів візуалізації (Рис. 2).

Якщо отримано зображення, що корелює з пальпаторною знахідкою, лікування залежить від категорії BI-RADS (Табл. 2)^[28], загальною клінічною підозрою та від визначення того, яким є утворення при візуалізації – солідним або кістозним (Рис. 1, Рис. 2)^[20]. У разі відсутності візуалізаційного кореляту (BI-RADS 1), доцільно провести біопсію тканини, якщо пальпаторна знахідка є підозрілою.

У жінок віком 30 років і старше непідозрілі пальповані утворення з результатами візуалізації BI-RADS 1 можна контролювати протягом 1–2 років за допомогою фізикального обстеження та, можливо, діагностичної візуалізації для визначення стабільності (Рис. 2). Підозрілі зміни в утворенні при клінічному обстеженні (наприклад, збільшення) повинні спонукати до проведення біопсії тканини.

Коментар робочої групи: У дитячому віці найбільш доцільним і надійним методом діагностики ущільнень у грудях є УЗД. Для встановлення патологічного діагнозу можна розглянути можливість проведення біопсії. МРТ є корисним методом візуалізації; однак достовірність його застосування у дітей не доведена належним чином і потребує індивідуального обговорення.

Джерело: Association of breast surgery guidelines. Guidance and pathways for the assessment of children with breast symptoms, 2021 – https://associationofbreastsurgery.org.uk/media/337460/guidance_pathways_children_final.pdf

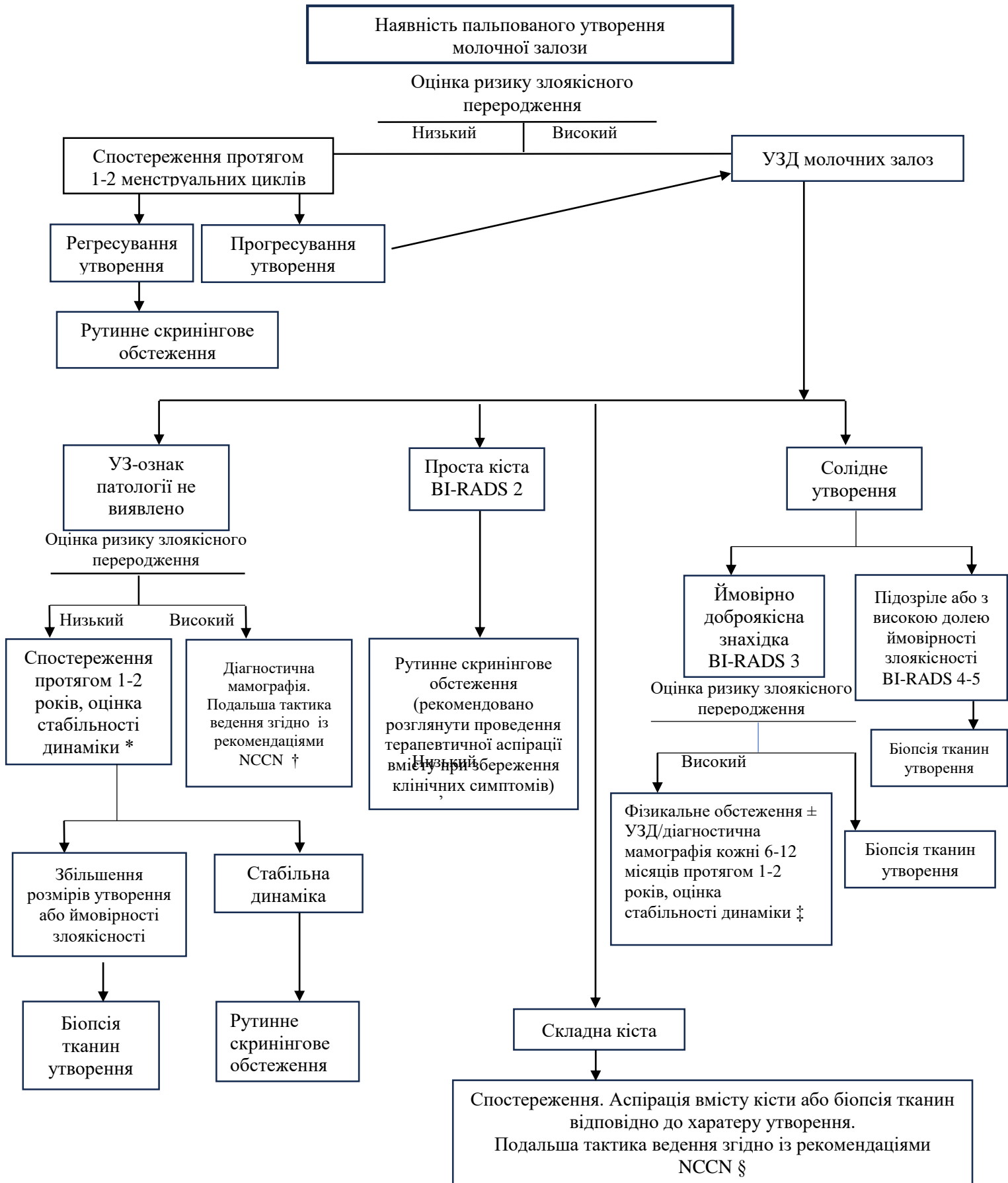


Рисунок 1. Тактика ведення жінок молодше 30 років з наявним утворенням молочної залози, що пальпується. Аббревіатури: BI-RADS, Breast

Imaging Reporting and Data System; NCCN, National Comprehensive Cancer Network

* Фізикальне обстеження кожні 3-6 місяців з або без проведення діагностичного візуалізаційного контролю кожні 6-12 місяців протягом 1-2 років. Інтервал спостереження може варіювати в залежності від рівня ризику злоякісного переродження.

† Див. BSCR-11 в National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [after login]. Fort Washington (PA): NCCN; 2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. Retrieved February 23, 2016.

‡ Інтервал спостереження може варіювати в залежності від рівня ризику злоякісного переродження.

§ Див. BSCR-5 in National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [after login]. Fort Washington (PA): NCCN; 2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. Retrieved February 23, 2016. Modified from Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010;116:747–58.

► *Який наступний крок у лікуванні солідних утворень молочної залози?*

Якщо результати візуалізації викликають занепокоєння (BI-RADS 4-5) у жінки з солідним утворенням молочної залози, слід виконати біопсію тканини. Якщо початкові результати візуалізації вказують на низький ризик (BI-RADS 1-3) у жінки з солідним утворенням молочної залози, то слід розглянути питання про проведення біопсії, якщо є висока клінічна підозра у жінок віком 30 років і старше (Рис. 2) або додаткова візуалізація, отримана у жінок молодше 30 років (Рис. 1). Ретельне спостереження протягом 1-2 років (із фізикальним оглядом кожні 3-6 місяців та діагностичною візуалізацією кожні 6-12 місяців або без неї) може бути варіантом для забезпечення стабільності утворення, яке має низьку клінічну підозру^[20].

За таких обставин може бути корисним скерування до лікаря, який спеціалізується на діагностиці та лікуванні захворювань молочних залоз. Зміни шкіри, які вказують на запальне захворювання молочної залози або злоякісну пухлину, зазвичай піддаються біопсії (див. розділ «*Як оцінюються і лікуються запальні захворювання молочних залоз?*»).

► *Які наступні кроки в лікуванні кістозних утворень молочної залози?*

Якщо візуалізація вказує на просту кісту (без внутрішніх перегородок або потовщення стінки і BIRADS 2), а анамнез і обстеження також відповідають доброякісному захворюванню, рекомендується рутинне клінічне спостереження (Рис. 1, Рис. 2)^[20]. Прості кісти зазвичай є доброякісними і не потребують аспірації, якщо вони не турбують пацієнта. Якщо пацієнтка бажає провести аспірацію кісти, то її можна виконати під контролем ультразвукового наведення або пальпації.

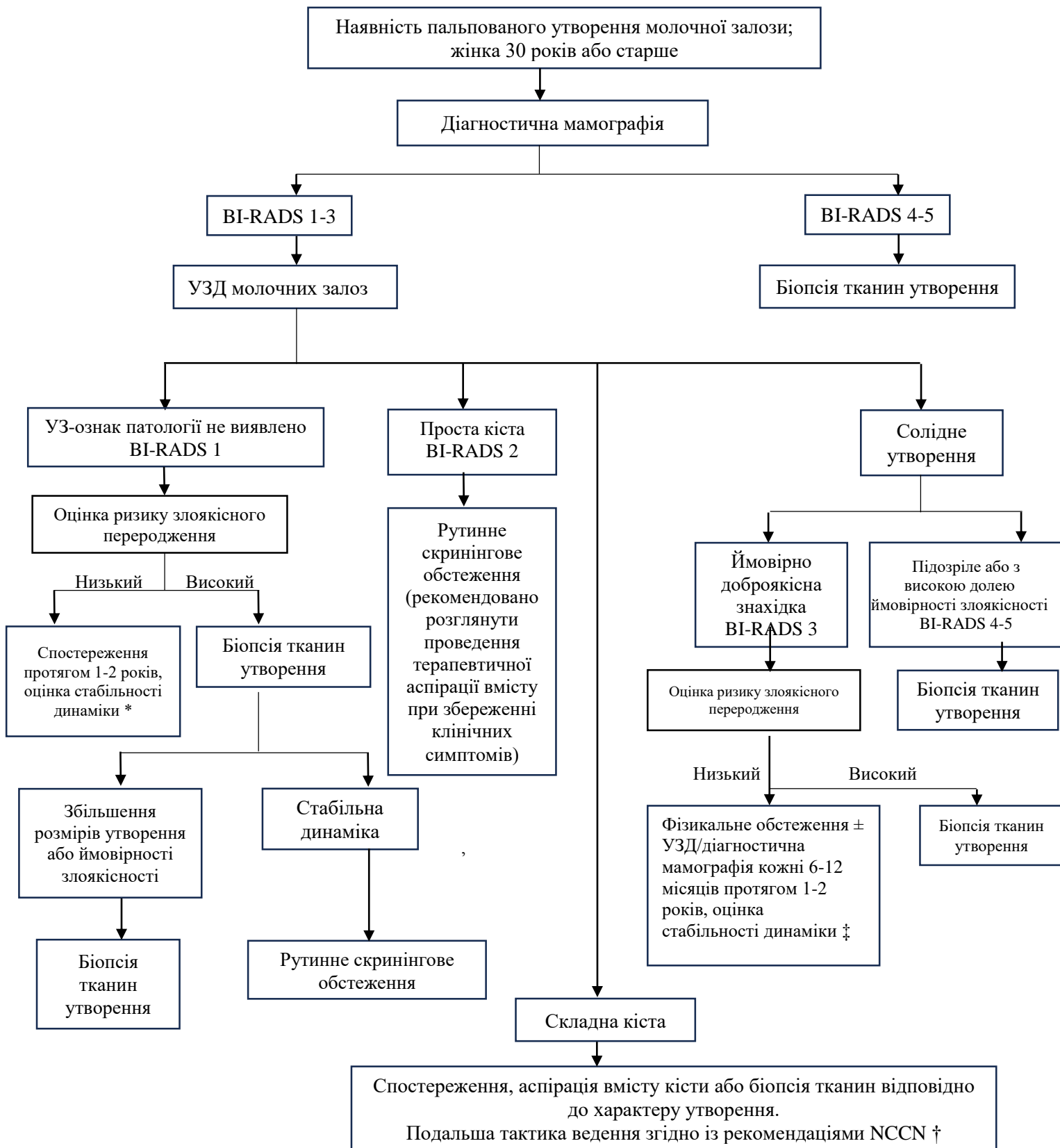


Рисунок 2. Тактика ведення жінок віком від 30 років та старше, з наявним утворенням молочної залози, що пальпується.

* Фізикальне обстеження кожні 3-6 місяців з або без проведення діагностичного візуалізаційного контролю кожні 6-12 місяців протягом 1-2 років. Інтервал спостереження може варіювати в залежності від рівня ризику злоякісного переродження.

† Див. BSCR-5 in National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [after login]. Fort Washington (PA): NCCN; 2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. Retrieved February 23, 2016.

‡ Інтервал спостереження може варіювати в залежності від рівня ризику злоякісного переродження.

Якщо візуалізація вказує на ускладнену кісту (тобто непросту кісту, яка є округлим, обмеженим утворенням; містить ехосигнали низького рівня без судинного потоку; відповідає більшості, але не всім критеріям простої кісти; і є BI-RADS 3), то рішення щодо аспірації або візуалізаційного спостереження протягом 1-2 років слід приймати після ретельного обговорення з пацієнткою, виходячи з її бажань або переважаючих клінічних показань (Рис. 1, Рис. 2)^[20]. Ураження, які відповідають категорії BI-RADS 3, корелюють з менш ніж 2% ймовірністю злоякісного переродження (Табл. 2)^[28]. Якщо аспірація проведена та рідина не є кров'янистою, а утворення розсмоктується, то рідину можна вилучити. Якщо рідина кров'яниста або утворення не розсмоктується повністю, показана аспірація під контролем зображення, товстоголкова біопсія або висічення утворення^[20]. Якщо клінічне обстеження викликає підозру на злоякісність, а результати візуалізації не узгоджуються з клінічними даними, показана біопсія. Складні кісти (непрості кісти з кістозними і солідними компонентами та результатами візуалізації BI-RADS 4-5) потребують біопсії (Рис. 1, Рис. 2, Табл. 2)^[20, 28].

Коментар робочої групи: огляд методів візуалізації, що використовуються для пацієнтів обох статей за наявності пальпованих утворень молочних залоз, наведено у Додатку I.

► Як оцінюється масталгія?

Оцінка масталгії повинна включати збір анамнезу, щоб з'ясувати час, частоту, інтенсивність і локалізацію болю, приділяючи увагу нещодавним діям або травмам, які могли спричинити або посилити біль. Анамнез допоможе класифікувати тип масталгії, а також може допомогти лікарю у виявленні рідкісних серцевих, легневих або шлунково-кишкових проблем, які пацієнтка може сприймати як біль у грудях.

Масталгія, пов'язана з раком молочної залози, частіше є однобічною, інтенсивною, нециклічною і прогресуючою. Необхідно провести клінічне обстеження молочної залози для виявлення дискретних або супутніх аномалій молочної залози, а також для оцінки грудної стінки окремо від молочних залоз, щоб виключити грудну стінку як джерело болю. Причини екстрамаммарної масталгії включають костохондрит (синдром Тітце), який характеризується точковою болючістю над реберно-хондральним з'єднанням. Ектазія протоків, перидуктальний мастит та інші запальні стани можуть проявлятися масталгією як основним симптомом. Якщо пальпаторно виявлено патологію молочної залози, необхідно виконати її візуалізацію (Рис. 1, Рис. 2)^[20]. Крім

того, візуалізація молочної залози повинна розглядатися при вогнищевій масталгії, яка не пояснюється очевидною причиною (наприклад, з боку опорно-рухового апарату), особливо якщо біль з'явився нещодавно.

Поверхневий тромбофлебіт бічної грудної вени (хвороба Мондора) є рідкісним захворюванням, яке викликає нециклічний біль і болючість молочних залоз. При фізикальному обстеженні виявляється пальпований тяж, який спочатку є червоним і болючим, а згодом супроводжується лінійною шкірною ямочкою. Оскільки повідомлялося про зв'язок із РМЗ^[29], пацієнткам з підозрою на хворобу Мондора слід провести відповідно до віку візуалізацію молочної залози (Рис. 1, Рис. 2), щоб виключити непальпований рак молочної залози.

► Як лікується масталгія?

Лікування масталгії залежить від передбачуваного джерела болю. Лікування екстрамамарних джерел залежить від конкретної причини та може потребувати консультації інших спеціалістів.

Заспокоєння.

Рак молочної залози рідко діагностується у пацієнок із масталгією та відсутністю інших клінічних проявів. Підтвердженням є належне лікування пацієнок із циклічною масталгією та нормальними результатами фізикального обстеження^[30], що виявилось ефективним приблизно у 70% пацієнтів у нерандомізованих дослідженнях^[31]. Вибіркове використання діагностичної візуалізації може забезпечити додаткову впевненість.

Немедикаментозне лікування.

Належним чином підібрані підтримуючі бюстгальтери можуть бути корисними для лікування масталгії^[30]. Часто рекомендують зміни в дієті, такі як обмеження споживання метилксантинів, кофеїну, жирів і солі, а також періодичне використання діуретиків, хоча жодна з цих змін не продемонструвала переконливих доказів щодо зменшення масталгії^[24]. Олія примули вечірньої та її компонент гамма-ліноленова кислота були предметом кількох досліджень. Хоча ранні дослідження продемонстрували зменшення болю порівняно з плацебо, мета-аналіз, який включав більш пізні дослідження, не продемонстрував загальної користі^[32].

Медикаментозне лікування.

Хоча доступні лише обмежені дані, анальгетики, такі як нестероїдні протизапальні засоби та ацетамінофен, ймовірно, ефективні для лікування масталгії^[24]. Нестероїдні протизапальні препарати є основним засобом лікування болю в грудній стінці. Початок прийому оральних контрацептивів не є доведеним методом лікування масталгії. Для жінок, які використовують комбіновану гормональну контрацепцію та відчувають циклічну масталгію, безперервний режим дозування (пропуск тижня без гормонів) може

полегшити симптоми. Жінкам у постменопаузі, у яких розвинулася масталгія з початком МГТ, може допомогти припинення гормональної терапії або зменшення дози естрогену.

Рецептурні препарати призначаються для найбільш тяжких і стійких випадків масталгії та зазвичай застосовуються протягом 3–6 місяців, після чого їх прийом зменшують і припиняють. Даназол є єдиним препаратом для лікування масталгії, схваленим Управлінням з контролю за продуктами і ліками Сполучених Штатів Америки (FDA). Кілька досліджень продемонстрували, що даназол (100 мг двічі на день) зменшує циклічний біль у молочних залозах із середньозваженою різницею в оцінці болю -20,23 (95% довірчий інтервал, від -28,12 до -12,34) за 100-бальною шкалою^[32]. Однак андрогенні побічні ефекти та протипоказання до застосування у жінок, які вагітні або намагаються завагітніти, обмежують його корисність. Тамоксифен – селективний модулятор естрогенових рецепторів – продемонстрував зменшення болю в грудях у понад 70% пацієнтів із циклічним болем^[32]. Загалом існує 1,92 відносного ризику (95% довірчий інтервал, 1,42–2,58) для полегшення болю порівняно з плацебо^[32]. Доза тамоксифену 10 мг/добу виявляється такою ж ефективною, як і 20 мг/добу, але з меншою кількістю побічних ефектів^[24]. Таким чином, даназол і тамоксифен ефективні при тяжких і рефрактерних випадках масталгії, але їх застосування обмежене через побічні ефекти.

Інгібітор пролактину бромокриптин (2,5 мг двічі на день) виявився ефективнішим у зменшенні болю в грудях, аніж плацебо. Водночас нудота і запаморочення призводять до високого рівня припинення лікування^[32].

Коментар робочої групи: Станом на 20.01.2025 лікарський засіб із міжнародною непатентованою назвою даназол в Україні не зареєстровано.

Коментар робочої групи: Усунення циклічної масталгії протягом 1-2 місяців також можна досягти шляхом прийому лікарських засобів, що містять екстракти фітопрепаратів із м'якою дофамінергічною дією, зокрема 3,2-4,8 мг екстракту *Agni casti fructus* (*Vitex agnus castus* L.) щодня. Механізм дії полягає в усуненні гіперпролактинемії (у тому числі стрес-індукованої) як одного із шляхів розвитку циклічної масталгії без прямого впливу на лютеїнізуючий або фолікулостимулюючий гормони.

При вираженому больовому синдромі нестероїдні протизапальні засоби можуть бути рекомендовані у якості симптоматичного лікування з адекватним знеболенням. Доступні нестероїдні протизапальні засоби, що використовуються з цією метою, включають як пероральні (ацетамінофен, ібупрофен), так і місцеві препарати (диклофенак у формі пластиру або гелю).

Серед можливостей немедикаментозної терапії рекомендовано носіння спортивної білизни, заспокійлива терапія, модифікація дієти (зменшення вживання напоїв, що містять таніни, та продуктів із високим вмістом

журів) і дозоване фізичне навантаження, пов'язане зі зменшенням вивільнення та збільшенням розпаду естрогену.

Джерело: Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadpour P, Javadzadeh Y. *Effects of Vitex agnus and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial. Complement Ther Med.* 2016 Feb;24:90-5. – <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.12.009>

Джерело: Puglia LT, Lowry J, Tamagno G. *Vitex agnus castus effects on hyperprolactinaemia. Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Nov 21;14:1269781 – <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1269781>

Джерело: Ooi, S. L., Watts, S., McClean, R., & Pak, S. C. (2019). *Vitex agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (50), 76–88. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.50.76-88>

Джерело: Muhammad T. Tahir, Shafeek Shamsudeen. *Mastalgia. National Library of Medicine.* 2021 – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195>

Джерело: The National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS). *Guidelines on Premenstrual Syndrome.* <https://www.pms.org.uk/app/uploads/2018/06/guidelinesfinal60210.pdf>

► Як оцінюється та лікується атипова гіперплазія?

Якщо атипovu гіперплазію діагностовано під час товстоголкової біопсії, рекомендації NCCN рекомендують хірургічне видалення, оскільки під час хірургічного видалення в 10–20% випадків виявляють або DCIS, або інвазивний РМЗ^[20]. Рекомендації щодо скринінгу для жінок з атиповою гіперплазією включають щорічну мамографію, клінічне обстеження молочних залоз кожні 6–12 місяців та самообстеження молочних залоз^[20]. Виходячи з нових даних, щорічну магнітно-резонансну томографію можна розглядати для спостереження за раком молочної залози у жінок з атиповою гіперплазією віком від 30 років і старше^[20]. Слід наполегливо рекомендувати терапію, спрямовану на зниження ризику. До можливих засобів зниження ризику належать тамоксифен (для жінок у пременопаузі або постменопаузі), ралоксифен (для жінок у постменопаузі) та інгібітори ароматази (для жінок у постменопаузі)^[12]. Крім того, жінок із атиповою гіперплазією слід консультиувати щодо ведення здорового способу життя для зменшення ризику раку молочної залози, включаючи збільшення обсягу фізичної активності, підтримку ідеальної маси тіла та зменшення вживання алкоголю^[12].

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

3.1. Атипова протокова гіперплазія.

3.1.1. Радіологія.

Атипова протокова гіперплазія найчастіше асоціюється з кластерними кальцифікатами^[4,5], утвореннями або асиметричною щільністю на мамографії. На УЗД атипова протокова гіперплазія може виглядати як утворення або нечітко окреслена гіпоехогенна ділянка. На магнітно-резонансній томографії АПГ має неспецифічний вигляд, проявляючись у вигляді утворення або без

нього^[12]. Біопсія під контролем візуалізації може бути виконана за допомогою біопсії голкою 14G або вакуум-асистованої біопсії з використанням голки від 14G до 9G.

3.1.3. Патоморфологія.

Гістологічно АПГ визначається як невелике вогнище моногенної епітеліальної внутрішньопротокової проліферації низького ступеня, що не перевищує максимальний діаметр 2 мм^[15, 16]. Часто, але не завжди, спостерігаються кальцинати^[15, 16].

Швидкість прогресії рівня АПГ до DCIS або інвазивного раку має вирішальне значення для лікування, але дуже варіює і її важко передбачити. Повідомляється, що ризик становить від 5% до 50%. Він вищий у випадках із неузгодженими результатами візуалізації та патології, у випадках із масивними ураженнями на візуалізації та у випадках, коли для діагностики використовувалася лише товстоголкова біопсія^[6, 19, 20].

3.1.6. Рекомендації.

Для атипової протокової гіперплазії, діагностованої за допомогою товстоголкової або вакуум-асоційованої біопсії, найкращим варіантом лікування є хірургічне видалення; при розмірах менше 15 мм може бути застосована вакуум-асистована ексцизія під контролем візуалізації. АПГ, діагностована за допомогою товстоголкової або вакуум-асоційованої біопсії розміром більше 15 мм, може підлягати хірургічному видаленню. Вакуум-асистована ексцизія під контролем візуалізації може бути розглянута.

3.3. Атипія плоского епітелію.

3.3.5. Ведення.

Для атипії плоского епітелію, діагностованій при вакуум-асистованій біопсії, найкращим методом ведення, запропонованим кількома незалежними дослідницькими організаціями та світовими настановами, є рентгенологічне спостереження. Хірургічне видалення слід пропонувати лише у випадках патолого-рентгенологічної невідповідності, масивного ураження або залишкових кальцифікатів після біопсії^[2, 63-68].

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

► Як оцінюється та лікується лобулярна карцинома *in situ*?

Жінкам, у яких LCIS діагностовано під час біопсії, зазвичай виконують хірургічне видалення, щоб виключити супутні більш серйозні ураження, такі як DCIS або інвазивна карцинома, хоча окремі пацієнтки можуть бути придатними для моніторингу замість хірургічного видалення. Мультифокальний або обширний LCIS, що включає більше чотирьох термінальних протокових часточкових одиниць при біопсії, може бути

пов'язаний із підвищеним ризиком інвазивного раку при хірургічному видаленні^[20]. Пацієнтки з плеоморфним LCIS повинні проходити лікування згідно з рекомендаціями NCCN щодо раку молочної залози^[20].

Жінки із LCIS в анамнезі повинні проходити більш інтенсивний скринінг. Скринінг повинен включати щорічну скринінгову мамографію та клінічне обстеження молочних залоз кожні 6–12 місяців, починаючи з моменту встановлення діагнозу, але не раніше 30 років. Пацієнток слід проконсультувати щодо обізнаності про стан молочних залоз, а також розглянути можливість проходження щорічної магнітно-резонансної томографії^[20]. Консультування пацієнтки повинно включати обговорення модифікації здорового способу життя, що може допомогти знизити ризик раку молочної залози^[12]. Рекомендації NCCN свідчать про те, що жінкам із діагнозом LCIS слід наполегливо рекомендувати терапію для зниження ризику. Можливі засоби для зниження ризику включають тамоксифен (для жінок у пременопаузі та постменопаузі), ралоксифен (для жінок у постменопаузі) та інгібітори ароматази (для жінок у постменопаузі)^[12]. Профілактична мастектомія є можливим варіантом для жінок із LCIS^[12].

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

Деякі автори вважають, що LCIS зазвичай мамографічно прихована.

Коли спостерігаються мікрокальцинати, вони зазвичай виявляються в прилеглий доброякісній тканині окремо від часточкової неопластичної архітектури, що робить лобулярну неоплазію випадковою знахідкою в переважній більшості випадків. Інші автори виявили, що мікрокальцифікати є поширеними^[27].

Оцінка рівня переходу до злоякісної пухлини після діагностики лобулярної неоплазії відрізняється в літературі^[41, 42]. У середньому він становить 27% для лобулярної неоплазії (діапазон 0–40%), 12% для атипової лобулярної гіперплазії і 22% для LCIS^[43].

Коментар робочої групи: *варіанти тактики ведення деяких граничних уражень і утворень високого ризику наведені у Додатку III.*

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

► **Як оцінюються і лікуються виділення із сосків молочного характеру?**

Обстеження пацієнток із виділеннями із сосків слід починати зі збору анамнезу та клінічного дослідження молочних залоз (Рис. 3). Пацієнткам з двосторонніми молочними виділеннями із сосків слід провести пройти тест на

вагітність. Якщо результат тесту на вагітність негативний, варто провести дослідження галактореї, що включає перегляд ліків, вимірювання рівня тиреотропного гормону та пролактину. Наступні ліки асоціюються з галактореєю: фенотіазини та інші антипсихотичні засоби, метоклопрамід, домперидон, метилдопа, резерпін, верапаміл та комбіновані оральні контрацептиви^[33].

► Як оцінюються і лікуються виділення немолочного характеру?

Для жінок із симптомами немолочних виділень збір анамнезу повинен зосереджуватися на характеристичі виділень, зокрема на тому, чи є виділення спонтанними чи вираженими; односторонніми або двосторонніми; одно- або багатопотоковими; прозорими, жовтими, зеленими, різнокольоровими або кров'янистими (Рис. 3). Невелика кількість виражених прозорих виділень є фізіологічною нормою. Занепокоєння щодо прихованої патології виникає, якщо виділення є постійними та відтворюються при обстеженні; спонтанними; односторонніми; з однієї протоки; прозорими, серозними або кров'янистими^[20]. Необхідно отримати інформацію про потенційні джерела стимуляції сосків, час та обставини, коли були помічені виділення. Необхідно провести ретельне обстеження молочної залози. Якщо пальпується утворення, його слід оцінити (див. *Як оцінюється пальповане утворення молочної залози?*). Особливу увагу слід приділити шкірі сосково-ареолярного комплексу. Якщо виділення є багатопотоковими або неспонтанними (тобто лише вираженими), а результати обстеження в інших відношеннях нормальні, то, швидше за все, це доброякісний процес. Оцінка включає консультування щодо ретракції сосків і діагностичну візуалізацію для жінок віком 40 років і старше (Рис. 3)^[20].

Подальше вікове обстеження слід проводити при спонтанних, односторонніх, однопотокових виділеннях з сосків, які є прозорими, серозними або кров'янистими (Рис. 3)^[20]. Обстеження слід починати з УЗД (у всіх вікових групах), із додатковою діагностичною мамографією для жінок віком 30 років і старше (необов'язково для жінок молодшого віку). Жінкам із результатами візуалізації з підозрою на злоякісність (BI-RADS 4–5) потрібно виконати біопсію тканини. Жінки з результатами візуалізації BI-RADS 1–3, але з аномальними виділеннями, як правило, підлягають висіченню протоки. Дуктографія або магнітно-резонансна томографія є необов'язковими та можуть допомогти у плануванні висічення (Рис. 3)^[20].

Коментар робочої групи: огляд методів візуалізації, що використовуються для пацієнтів обох статей при наявності виділень із сосків, наведено у Додатку II.

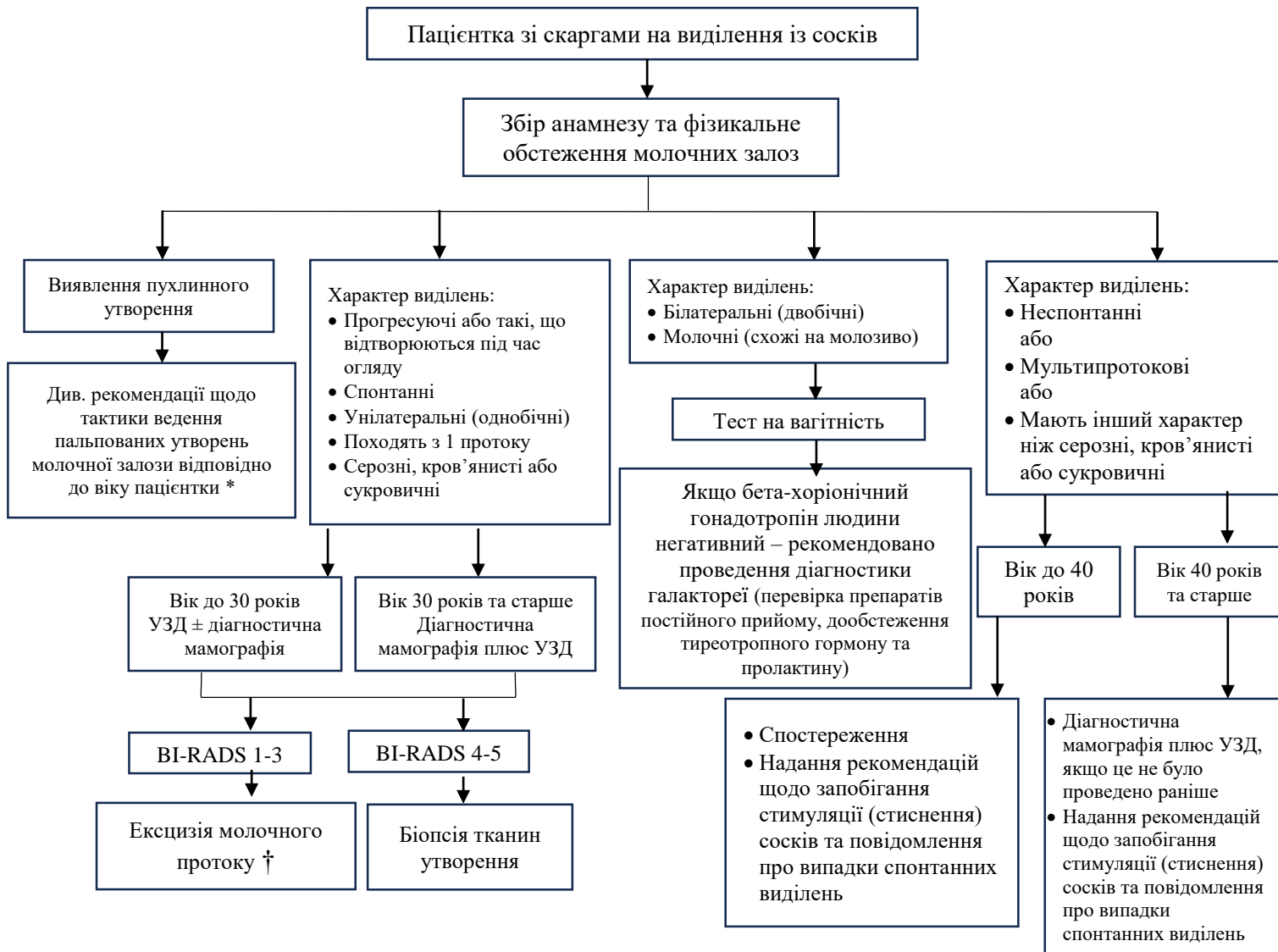


Рисунок 3. Тактика ведення виділень із сосків.

*Див. BSCR-4 and BSCR-10 in National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [after login]. Fort Washington (PA): NCCN; 2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. Retrieved February 23, 2016.

† Для проведення ексцизії молочного протоку можливе проведення дуктографії або МРТ. Висічення показано за наявності аномальних виділень навіть при негативних результатах дуктографії. Тактика ведення відповідно до The National Comprehensive Cancer Network передбачає спостереження протягом 6 місяців з проведенням візуалізаційного контролю протягом 1-2 років.

Модифіковано з Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010;116:747–58

Коментар робочої групи: Цитологічне обстеження вважається простим, неінвазивним і недорогим підходом в діагностиці виділень із сосків. Цитологічний аналіз використовує стандартні препарати та препарати рідинної цитології, забарвлені за Папаніколау та Diff-Quick. Деякі вважають цитологічні дані корисними як доповнення до інших методів, особливо інтерпретуючи їх у світлі клінічних і радіологічних результатів. Згідно даних літератури, чутливість і специфічність цитології має широкий діапазон 46–

95%. Результати нещодавнього мета-аналізу виявили загальну чутливість лише 38%, але високу загальну специфічність 90%, що робить його можливим допоміжним дослідженням, але неприйнятним як єдиний метод оцінки виділень із сосків.

Джерело: *Cytology of spontaneous nipple discharge--is it worth it? Performance of nipple discharge preparations in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytopathology Arch Pathol Lab Med. 2013 Aug;137(8):1039-42 – <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0231-CP>*

Джерело: *Li XQ, Xu F, Lei CQ, et al. Accuracy for cytological evaluation in the detection of breast cancer among patients with pathologic nipple discharge: a PRISMA-compliant meta-analysis. Chin Med J (Engl) 2020;133:435-43 – <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000643>*

Джерело: *Mando D, Filipe, Susanna I.S, Patuleia, Valentijn M.T. de Jong, Menno R. Vriens, Paul J. van Diest, Arjen J. Witkamp, Network Meta-analysis for the Diagnostic Approach to Pathologic Nipple Discharge, Clinical Breast Cancer, Vol.20, Is. 6, 2020, P.723-748, ISSN 1526-8209 – <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.05.015>*

Джерело: *Singh A, Nigam JS, Misra V, Singh PA. Diagnosis of a Nonpalpable Intraductal Papilloma without Radiological Abnormality by Nipple Discharge Smear Examination: A Case Report. Breast Cancer (Auckl). 2014 Apr 6;8:69-72 – <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S14914>*

Джерело: *Gao Y, Wang Q. Techniques for Diagnosis and Treatment of Pathological Nipple Discharge. J Oncology. 2023; 3(2): 1112 – <https://www.journalononcology.org/articles/joo-v3-1112.html>*

► Як оцінюються та лікуються запальні захворювання молочних залоз?

Жінки з ознаками та симптомами запалення молочної залози, які можуть включати еритему, локальну гіпертермію, біль і лихоманку, повинні пройти обстеження з детальним збором анамнезу із визначенням часу, перебігу та тривалості симптомів, а також анамнезу щодо захворювань молочних залоз, включаючи період лактації, недавню травму, а також будь-яке попереднє лікування цих симптомів. Необхідно провести повне обстеження молочних залоз, приділяючи особливу увагу запальним змінам та їхній локалізації, змінам шкіри (включаючи висипання або розриви шкіри чи соска), пахвовій або надключичній лімфаденопатії, а також наявності або відсутності утворення молочної залози. У разі виявлення дискретного утворення під час обстеження рекомендується провести обстеження молочних залоз відповідно до віку (починаючи із УЗД).

Інфекційний мастит є найбільш вірогідною причиною цієї сукупності симптомів. Хоча мастит найчастіше зустрічається під час лактації, непологовий мастит також може зустрічатися в рутинній практиці. Раннє лікування інфекцій молочної залози може зменшити ризик утворення абсцесу, хоча абсцес може бути наявним на момент первинної консультації. Післяпологовий інфекційний мастит найчастіше викликається інфекцією *Staphylococcus aureus*. Інші мікроорганізми, які можуть викликати інфекційний мастит, включають стрептококи та епідермальні стафілококи, ентерококи та анаероби. Шкірні інфекції молочних залоз у жінок, які не

годують грудьми, можна лікувати емпірично амоксициліном і клавулановою кислотою або, у пацієток із алергією на пеніцилін, еритроміцином і метронідазолом^[34]. Якщо є підозра на абсцес або симптоми не зникають після емпіричної антибіотикотерапії, слід виконати візуалізацію молочної залози, щоб виключити іншу патологію, а за результатами візуалізації виконати біопсію. Абсцеси слід лікувати шляхом аспірації або розрізу та дрениванням з подальшим посівом для призначення антибіотикотерапії.

Симптоми інфільтративно-набрякового РМЗ можуть збігатися із проявами інфекційного маститу та можуть супроводжуватися іншими шкірними ознаками, такими як ущільнення, набряк або симптом «лимонної шкірки» і втягнення соска. Пацієтки із інфільтративно-набряковим РМЗ зазвичай скаржаться на біль, прогресуючу болючість молочних залоз і зміну кольору шкіри (еритема, «синці»), а також часто мають щільні та збільшені груди. При диференційній діагностиці інфільтративно-набрякового РМЗ доцільними першими кроками є діагностична мамографія та УЗД, а за наявності ознак злоякісності, які не відповідають на лікування антибіотиками, слід виконати пункційну біопсію шкіри молочної залози^[20].

Перидуктальний мастит проявляється вогнищевим запаленням періареолярної ділянки і може супроводжуватися утворенням абсцесу або навіть фістули протоки молочної залози. Він найчастіше зустрічається у молодих жінок, які курять, і може мати рецидивний характер. Перидуктальний мастит слід спочатку лікувати емпіричною антибіотикотерапією, включаючи анаеробне покриття, і підтверджуватися результатами культурального дослідження за його наявності. Необхідно виконати ультразвукове дослідження, а абсцеси аспірувати або розрізати та дрениувати. Жінкам з утворенням норниць або повторними епізодами показане висічення уражених протоків, що може вимагати направлення до досвідченого мамолога. Слід заохочувати відмову від куріння^[25].

***Коментар робочої групи:** Терапію антибактеріальними засобами слід проводити з урахуванням положень чинних стандартів медичної допомоги щодо раціонального застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою.*

► Як оцінюються зміни шкіри грудей і які існують варіанти лікування?

Більшість шкірних захворювань, виявлених на грудях, схожі на дерматологічні захворювання, які зустрічаються на інших ділянках тіла, і їх потрібно лікувати аналогічно. Поширені шкірні захворювання, такі як екзема та контактний дерматит, впливають на шкіру грудей і повинні реагувати на звичайну терапію. Інші стани, що часто зустрічаються, включають попрілості в складках під великими поточними грудьми та гнійний гідраденіт, який може вражати пахвові западини та нижню частину грудей. Кандидозні інфекції шкіри є поширеним явищем і мають класичний вигляд запалення

шкіри із супутніми ураженнями. Ці інфекції зазвичай виникають у шкірних складках у жінок із великими грудьми.

Зміни шкіри можуть викликати занепокоєння, оскільки деякі з них можуть бути ознаками злоякісного новоутворення. Рецидивуючі струпи та екземоподібні зміни соска можуть бути підставою для проведення біопсії шкіри на всю товщину, щоб виключити хворобу Педжета, яка у 85% випадків пов'язана з інвазивною карциномою молочної залози або DCIS^[35]. Виявлення на шкірі потовщення, набряку, симптому «лимонної шкірки», невираженої та стійкої еритеми, екскоріації сосків і виразки шкіри вимагають подальшого обстеження для виключення інфільтративно-набрякового РМЗ та інших видів раку молочної залози. Інфільтративно-набряковий РМЗ може перебігати без пухлинних утворень. Підозрілі зміни шкіри необхідно оцінити за допомогою діагностичної мамографії та УЗД. Результати візуалізації BI-RADS 4–5 вимагають проведення товстоголкової біопсії та, можливо, пункційної біопсії або хірургічного видалення ураження шкіри. Результати BI-RADS 1–3 слід супроводжувати пункційною біопсією аномальної шкіри або соска, якщо клінічне занепокоєння зберігається^[20].

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction, Version 1.2023

Втручання зі зменшення ризику раку молочної залози

Модифікація способу життя.

Докази імміграційних досліджень свідчать про те, що крім сімейного анамнезу та генетики важливу роль відіграють екологічні фактори. Як обговорювалося раніше, інші фактори ризику, фактори способу життя, такі як відсутність фізичних вправ і вживання алкоголю, пов'язані з ризиком розвитку раку молочної залози і є одними з компонентів, що повинні підлягати модифікації.

Пацієнтів слід заохочувати вести здоровий спосіб життя та дотримуватися рекомендацій щодо скринінгу та спостереження.

Коментар робочої групи: Пацієнтів слід заохочувати до активного способу життя та уникнення сидячого способу життя.

Рекомендації щодо харчування включають дієту, багату на рослинну їжу (бобові, цільнозернові, овочі та фрукти), з помірним вмістом м'яса, риби та молочних продуктів, із обмеженням прийому алкоголю та харчової солі. Доведена антипроліферативна дія проти розвитку РМЗ вітаміну D₃, метилфолату, вітаміну B₆, бета-каротину, а також харчових мікронутрієнтів, таких як куркумін, індол-3-карбінол, кверцетин, епігалокатехінгалат і омега-3 поліненасичені жирні кислоти, що дозволяє запропонувати стратегію профілактики РМЗ шляхом корекції харчування.

Джерело: Wiseman MJ. Nutrition and cancer: prevention and survival. Br J Nutr. 2019 Sep 14;122(5):481-487 – <https://doi.org/10.1017/S0007114518002222>

Джерело: Mokbel K, Mokbel K. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. In Vivo. 2019 Jul-Aug;33(4):983-997 – <https://doi.org/10.21873/invivo.11568>

Джерело: De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. Nutrients. 2019 Jul 3;11(7):1514 – <https://doi.org/10.3390/nu11071514>

Хірургічні методи зниження ризику.

Мастектомію зі зниженням ризику зазвичай слід розглядати лише у тих, хто має генетичну мутацію, що створює високий ризик раку молочної залози.

Дані підтверджують захисний ефект двосторонньої оваріоектомії, хоча зараз є суперечливі повідомлення, які спростовують це спостереження^[107].

Інші елементи ризику.

У великому проспективному дослідженні вивчався зв'язок гістеректомії з двобічною сальпінгофоректомією і простою гістеректомією у 66 802 пацієнок в постменопаузі з когорти дослідження з профілактики раку-П. Результати показали, що гістеректомія двобічною сальпінгофоректомією, виконана в будь-якому віці (n = 1892), порівняно з відсутністю гістеректомії (n = 5586), асоціюється з 10% зниженням усіх видів раку (ВР, 0,90; 95% ДІ, 0,85-0,96)^[91].

Препарати для зниження ризику.

Препарати для зниження ризику (тамоксифен, ралоксифен, анастрозол, екземестан) рекомендовані лише особам віком ≥ 35 років, оскільки корисність цих засобів для осіб молодше 35 років невідома. Тамоксифен є єдиним препаратом, показаним для пацієнтів у пременопаузі, тоді як усі 4 препарати можуть використовуватися пацієнтами у постменопаузі.

Рекомендації щодо тамоксифену.

Комісія зі зниження ризику раку молочної залози NCCN рекомендує тамоксифен (20 мг/добу) як варіант для зниження ризику раку молочної залози у здорових пацієнтів у пре- та постменопаузі віком ≥ 35 років, очікувана тривалість життя яких становить ≥ 10 років, і які мають $\geq 1,7$ % 5-річний ризик раку молочної залози, як визначено за модифікованою моделлю Гейла або які мали LCIS. Консенсус комісії зі зниження ризику раку молочної залози NCCN полягає в тому, що співвідношення ризик/ користь для застосування тамоксифену пацієнткам у пременопаузі з підвищеним ризиком раку молочної залози є відносно сприятливим, а співвідношення ризик/користь для застосування тамоксифену пацієнткам у постменопаузі залежить від віку, наявності матки або інших супутніх захворювань. Ранні дослідження показують, що нижчі дози тамоксифену протягом коротших періодів лікування можуть знизити ризик раку молочної залози у пацієнок у постменопаузі, але ці висновки необхідно підтвердити у фазі III клінічних досліджень^[137]. Наразі доступні лише обмежені дані щодо ефективності

зниження ризику тамоксифену серед носіїв BRCA1/2 мутації та пацієток, які раніше проходили торакальне опромінення; немає проспективних досліджень, які б оцінювали ефект зниження ризику тамоксифену у пацієток із BRCA-мутаціями. Однак наявні дані з дуже невеликої когорти свідчать про користь для осіб з BRCA2-мутацією, але, можливо, не з BRCA1-мутацією^[113].

Користь тамоксифену як засобу для зниження ризику раку молочної залози в осіб віком до 35 років невідома. Тамоксифен є тератогеном і протипоказаний під час вагітності та особам, які планують вагітність. Недостатньо даних про вплив етнічної та расової приналежності на ефективність і безпеку тамоксифену як засобу для зниження ризику.

Є докази того, що певні препарати (наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) перешкоджають ферментативному перетворенню тамоксифену в ендоксифен шляхом пригнічення певної ізоформи ферменту цитохрому P450 2D6 (CYP2D6), який бере участь у метаболізмі тамоксифену^[138]. Комісія зі зниження ризику раку молочної залози NCCN дійшла згоди, що альтернативні ліки, які мають мінімальний вплив або не впливають на рівні плазми по можливості слід замінити на ендоксифен^[138]. Циталопрам і венлафаксин не порушують метаболізм тамоксифену.

Моніторинг пацієнтів на засобах зниження ризику.

Пацієнтам з інтактною маткою рекомендується базове гінекологічне обстеження перед призначенням тамоксифену, а наступні гінекологічні обстеження слід проводити під час кожного візиту^[149]. Рак ендометрія, пов'язаний із застосуванням тамоксифену, зазвичай проявляється вагінальними кров'янистими виділеннями як раннім симптомом раку. Тому негайна оцінка вагінальних кров'янистих виділень у пацієток у постменопаузі є важливою.

Коментар робочої групи: Робоча група також звертає увагу на високу частоту побічних ефектів (головний біль, арталгії, диспептичні явища, зокрема, нудота; вагінальна сухість, припливи) при прийомі тамоксифену. Крім того, сучасні дослідження свідчать про високий ризик розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія на фоні прийому тамоксифену, що значно обмежує його використання з профілактичною метою.

Джерело: Muhammad T. Tahir, Shafeek Shamsudeen. Mastalgia. National Library of Medicine. 2021 – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195>

Джерело: Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. Yonsei Med J. 2020 Apr;61(4):317-322 – <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.317>

Рекомендації щодо ралоксифену.

Експерти NCCN, які входять до групи зі зниження ризику раку молочної залози, переконані, що тамоксифен є кращим вибором для зниження ризику

для більшості пацієнтів у постменопаузі, які бажають нехірургічної терапії для зниження ризику. Це базується на оновлених результатах дослідження STAR, які показали менші переваги ралоксифену порівняно з тамоксифеном після припинення терапії^[103]. Однак розгляд токсичності може призвести до вибору ралоксифену замість тамоксифену у деяких пацієнтів.

Якщо обрано ралоксифен, Комісія зі зниження ризику раку молочної залози NCCN рекомендує використовувати 60 мг/добу. Дані щодо застосування ралоксифену для зниження ризику раку молочної залози обмежені здоровими пацієнтками у постменопаузі віком ≥ 35 років, які мають $\geq 1,7\%$ 5-річного ризику раку молочної залози, як визначено модифікованою моделлю Гейла, або які мають анамнез LCIS. Консенсус комісії зі зниження ризику раку молочної залози NCCN полягає в тому, що на співвідношення ризик/користь при застосуванні ралоксифену в постменопаузі та підвищеному ризику раку молочної залози впливають вік і супутні захворювання. Наразі немає доступних даних щодо ефективності зниження ризику застосування ралоксифену носіями BRCA1/2 мутації та пацієнтами, які раніше отримували торакальне опромінення. Застосування ралоксифену для зниження ризику раку молочної залози у тих, хто перебуває в пременопаузі, не є доречним, якщо це не є частиною клінічне дослідження. Користь ралоксифену як засобу для зниження ризику раку молочної залози в осіб віком до 35 років невідома. Немає достатніх даних щодо впливу етнічної та расової приналежності на ефективність і безпеку ралоксифену як засобу для зниження ризику.

Коментар робочої групи: Станом на 20.01.2025 лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою ралоксифен і ендоксифен в Україні не зареєстровано.

Загалом терапія тамоксифеном і ралоксифеном для зниження ризику використовується вкрай недостатньо^[141]. Переваги терапії, спрямованої на зниження ризику, значно переважають шкоду для пацієнтів з атиповою гіперплазією (як протокового, так і лобулярного типів) і LCIS^[67, 100].

Консультації щодо використання селективних модуляторів естрогенових рецепторів для зниження ризику РМЗ.

Однак тамоксифен асоціюється з підвищеною частотою інвазивного раку ендометрія порівняно з плацебо у пацієток віком ≥ 50 років,^[100, 101] а також із підвищеною частотою гіперплазії ендометрія та інвазивного раку ендометрія порівняно з ралоксифеном^[102, 103], що, можливо, робить його менш привабливим вибором для пацієток з інтактною маткою. Застосування ралоксифену для зниження ризику раку молочної залози може бути кращим для пацієток у постменопаузі з маткою або тих, хто має ризик розвитку катаракти. Усіх, хто отримує засоби для зниження ризику раку молочної залози, слід проконсультувати щодо ознак і симптомів можливих побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням цих засобів, а також щодо

рекомендованих графіків моніторингу на наявність певних небажаних явищ. Протипоказаннями до застосування тамоксифену або ралоксифену є наявність в анамнезі венозних тромбоемболій, ішемічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки, поточна вагітність або потенційна вагітність без ефективного методу контрацепції, або відома спадкова особливість згортання крові.

Рекомендації щодо інгібіторів ароматази (анастрозол і екземестан).

Експерти NCCN, які входять до групи зі зниження ризику раку молочної залози, включили екземестан і анастрозол до вибору препаратів для зниження ризику для більшості осіб у постменопаузі, які бажають нехірургічного лікування.

Комісія зі зниження ризику раку молочної залози NCCN рекомендує використовувати 25 мг/добу екземестану або 1 мг/добу анастрозолу. Дані щодо використання інгібіторів ароматази (екземестану та анастрозолу) для зниження ризику раку молочної залози обмежені особами у постменопаузі віком 35 років і старше з 5-річним показником ризику за моделлю Gail >1,66% або людям із LCIS в анамнезі. Комісія зі зниження ризику раку молочної залози NCCN дійшла згоди, що співвідношення ризик/користь від використання інгібіторів ароматази у пацієнтів у постменопаузі при підвищеному ризику раку молочної залози залежить від віку, щільності кісткової тканини та супутніх захворювань. Використання інгібіторів ароматази для зниження ризику раку молочної залози у пацієнтів у пременопаузі є недоцільним, якщо воно не є частиною клінічного випробування. Корисність інгібіторів ароматази як засобу для зниження ризику раку молочної залози в осіб віком <35 років невідома. Недостатньо даних про вплив етнічної та расової приналежності на ефективність і безпеку штучного інтелекту як засобу зниження ризику.

Екземестан і анастрозол наразі не схвалені FDA для зниження ризику раку молочної залози. Наразі немає даних, які б порівнювали переваги та ризики штучного інгібітору та тамоксифену або ралоксифену.

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

4. Спілкування.

4.2. Рекомендації.

1. Пояснення впливу ураження B3 на існуючий і майбутній ризик розвитку РМЗ та діапазону варіантів лікування є складним і часто передбачає роботу з невизначеністю.

2. Потрібен час, терпіння та досвід інформування про ризик і загальні комунікативні навички, при цьому може знадобитися більше одного візиту.

3. Часові рамки повинні бути адаптовані до особливостей пацієнтки, беручи до уваги її грамотність та вміння, а також вподобання.

4. Пацієнтку слід скерувати до точних надійних інформаційних центрів та додаткових джерел інформації (наприклад, друковані листівки, веб-сайти, якщо вони доступні).

5. Клініцисти повинні передбачити можливість наступної зустрічі в короткостроковій перспективі, щоб відповісти на будь-які питання, поставлені пацієнткою після того, як була обміркована первинна інформація.

6. Метою має бути спільний процес прийняття рішень, пристосований до потреб і бажань пацієнтки.

7. Пацієнток слід заохочувати приводити на ці консультації друзів або родичів для надання підтримки.

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ І ВИСНОВКИ.

Наступні рекомендації та висновки базуються на надійних і послідовних наукових доказах (рівень A):

- Жінки, у яких діагностовано атипову гіперплазію, мають суттєво підвищений ризик подальшого інвазивного раку в ураженій і контралатеральній молочній залозі. Слід наполегливо рекомендувати терапію для зниження ризику. Можливі засоби для зниження ризику включають тамоксифен (для жінок у пременопаузі та постменопаузі), ралоксифен (для жінок у постменопаузі) та інгібітори ароматази (для жінок у постменопаузі).
- Даназол і тамоксифен ефективні при важких і рефрактерних випадках масталгії, але їх застосування обмежене побічними ефектами.
- Жінки, у яких був діагностований LCIS, мають значно підвищений ризик подальшого інвазивного раку в ураженій молочній залозі та контралатеральній молочній залозі. Слід наполегливо рекомендувати терапію для зниження ризику. Можливі засоби для зниження ризику включають тамоксифен (для жінок у пременопаузі та постменопаузі), ралоксифен (для жінок у постменопаузі) та інгібітори ароматази (для жінок у постменопаузі).

Наступні рекомендації та висновки базуються на обмежених або суперечливих наукових даних (рівень B):

- Жінкам із підозрілими на малігнізацію результатами візуалізації (BI-RADS 4–5) необхідно проведення біопсії тканини.
- Якщо візуалізація свідчить про просту кісту (відсутність внутрішніх перегородок або потовщення стінки та BI-RADS 2), а анамнез і обстеження також відповідають доброякісному захворюванню, то рекомендується рутинне клінічне спостереження.
- Якщо візуалізація вказує на ускладнену кісту (тобто не просту кісту, яка є круглим, обмеженим утворенням; містить ехосигнали низького рівня без

судинного кровотоку; відповідає більшості, але не всім критеріям простої кісти; і належить до категорії BI-RADS 3), то рішення щодо аспірації або візуалізаційного спостереження протягом 1–2 років слід приймати після ретельного обговорення з пацієнткою, виходячи з її бажань або переважаючих клінічних показань.

- Складні кісти (не прості кісти з кістозними та солідними компонентами та результатами візуалізації BI-RADS 4–5) потребують біопсії.

Наступні рекомендації та висновки базуються насамперед на консенсусі й експертній думці (рівень C):

- Первинне обстеження жінки із симптомами, пов'язаними з молочними залозами, повинно включати вивчення її анамнезу для характеристики симптомів і виявлення факторів ризику раку молочної залози. Воно також має включати проведення клінічного обстеження молочних залоз.
- Для патоморфологічної оцінки аномальних знахідок доступні три варіанти: 1) тонкоголкова біопсія, 2) товстоголкова біопсія та 3) ексцизійна біопсія. Товстоголкова біопсія, як правило, є кращим методом біопсії, оскільки вона має мало ускладнень і мінімізує хірургічні зміни молочної залози.
- Оцінка утворення молочної залози починається з детального збору анамнезу, оцінки ризику раку молочної залози та фізикального обстеження та вимагає проведення відповідної до віку візуалізації молочної залози. Результати візуалізації на основі системи BI-RADS допоможуть надати рекомендації щодо необхідності подальшого візуалізаційного спостереження або біопсії.
- Відповідне діагностичне візуалізаційне дослідження визначається залежно від віку жінки. Для жінок молодше 30 років з пальпаторно визначеним утворенням найкращим початковим методом є УЗД. Жінкам віком 30 років і старше з пальпованим утворенням необхідно зробити діагностичну мамографію, часто потрібна додаткова візуалізація за допомогою УЗД.
- Якщо початкові результати візуалізації свідчать про низький ризик (BI-RADS 1–3) у жінки з солідним утворенням молочної залози, тоді слід розглянути можливість біопсії, якщо є висока клінічна підозра у жінок 30 років і старше, або провести додаткову візуалізацію у жінок молодше 30 років. Ретельне спостереження протягом 1–2 років (із фізикальним обстеженням кожні 3–6 місяців і діагностичною візуалізацією кожні 6–12 місяців або без неї) може бути варіантом для забезпечення стабільності утворення, яке клінічно є низько підозрілим.
- Ретельне клінічне спостереження, біопсія або й, те й інше слід розглянути у випадку дискретного пальпованого утворення з негативними або суперечливими результатами візуалізації.
- Слід розглянути можливість візуалізації молочної залози при вогнищевій масталгії, яка не пояснюється очевидною причиною (наприклад, з боку опорно-рухового апарату), особливо якщо біль з'явився нещодавно.

- Заспокоєнням є належне лікування пацієнок із циклічною масталгією та нормальними результатами фізикального обстеження.
- Невелика кількість виражених прозорих виділень є фізіологічно нормальною. Занепокоєння щодо основної патології виникає, якщо виділення є: постійними та відтворюються при обстеженні; спонтанними; односторонніми; з однієї протоки; прозорими, серозними або кров'янистими.
- Подальша оцінка на основі віку повинна проводитися при спонтанних, односторонніх, однопротокових виділеннях із соска, які є прозорими, серозними або кров'янистими.
- При диференціальній діагностиці інфільтративно-набрякового РМЗ першими кроками є діагностична мамографія та ультразвукова діагностика, а при наявності шкірних утворень, що вказують на злоякісність і не реагують на антибіотикотерапію, слід провести пункційну біопсію шкіри молочної залози.
- Виявлення на шкірі потовщення, набряку, симптому «лимонної шкірки», незрозумілої та стійкої еритеми, екскоріації сосків та виразки шкіри вимагають подальшого обстеження, щоб виключити інфільтративно-набряковий РМЗ та інші типи раку молочної залози.

Перелік літературних джерел

Передмова робочої групи

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру України №24 «Рак в Україні, 2021-2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби», 2023.
2. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/n0049525-23#Text>
3. Урядовий портал <https://www.kmu.gov.ua/>
4. Sherman ME, Vierkant RA, Winham SJ, Vachon CM, Carter JM, Pacheco-Spann L, Jensen MR, McCauley BM, Hoskin TL, Seymour L, Gehling D, Fischer J, Ghosh K, Radisky DC, Degnim AC. Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk in the Percutaneous Biopsy Era. *JAMA Surg.* 2024 Feb 1;159(2):193-201. doi: 10.1001/jamasurg.2023.6382. PMID: 38091020; PMCID: PMC10719829.
5. Lilleborge M, Falk RS, Sørli T, Ursin G, Hofvind S. Can breast cancer be stopped? Modifiable risk factors of breast cancer among women with a prior benign or premalignant lesion. *Int J Cancer.* 2021 Sep 15;149(6):1247-1256. doi: 10.1002/ijc.33680. Epub 2021 May 22. PMID: 33990967.
6. Pleasant V. Management of breast complaints and high-risk lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 Sep;83:46-59. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.017. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35570155.
7. Weaver M, Stuckey A. Benign Breast Disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022 Mar;49(1):57-72. doi: 10.1016/j.ogc.2021.11.003. PMID: 35168773.

The American College of Obstetricians and Gynecologists` Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders, 2016

1. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 103. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;113:957–66. (Level III)
2. Breast cancer screening. Practice Bulletin No. 122. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;118:372–82. (Level III)
3. Management of gynecologic issues in women with breast cancer. ACOG Practice Bulletin No. 126. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;119:666–82. (Level III)
4. Rungruang B, Kelley JL 3rd. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:110–24.
5. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:569–75.
6. Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010;116:747–58. (Level III)
7. Wechselberger G, Schoeller T, Piza-Katzer H. Juvenile fibroadenoma of the breast. *Surgery* 2002;132:106–7. (Level III)
8. Wen X, Cheng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Ann Surg Oncol* 2013;20:94–101. (Meta-analysis)
9. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum Pathol* 2003;34:234–9. (Level III) [PubMed] □
10. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258–65. (Level II-2)
11. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015; 372:78–89. (Level III)

12. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer risk reduction. Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [after login]. Fort Washington (PA): NCCN; 2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf. Retrieved March 17, 2016. (Level III)
13. Sengupta S, Pal S, Biswas BK, Phukan JP, Sinha A, Sinha R. Preoperative diagnosis of tubular adenoma of breast - 10 years of experience. *N Am J Med Sci* 2014;6:219–23. (Level III)
14. Salemis NS, Gemenetzi G, Karagkiouzis G, Seretis C, Sapounas K, Tsantilas V, et al. Tubular adenoma of the breast: a rare presentation and review of the literature. *J Clin Med Res* 2012;4:64–7. (Level III)
15. Geisler DP, Boyle MJ, MaJHar KF, McGee JM, Nolen MC, Fortner SM, et al. Phyllodes tumors of the breast: a review of 32 cases. *Am Surg* 2000;66:360–6. (Level III)
16. Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:291–5. (Level III)
17. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:324–30. (Level III)
18. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23:5534–41. (Level II-3)
19. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:227–38. (Level III)
20. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [after login]. Fort Washington (PA): NCCN; 2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_screening.pdf. Retrieved February 23, 2016. (Level III)
21. Wheeler JE, Enterline HT, Roseman JM, Tomasulo JP, McIlvaine CH, Fitts WT Jr, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Long-term followup. *Cancer* 1974;34:554–63. (Level III)
22. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD Jr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study [published erratum appears in *Lancet* 2003;361:1994]. *Lancet* 2003;361:125–9. (Level II-2)
23. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999;130:651–7. (Level II-3)
24. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004;79:353–72. (Level III)
25. Dixon JM. Breast infection. *BMJ* 2013;347:f3291. (Level III) [PubMed]
26. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:1–12. (Level III)
27. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371–88. (Level I)
28. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS® mammography. In: ACR BI-RADS® atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston (VA): American College of Radiology; 2013.
29. Catania S, Zurrada S, Veronesi P, Galimberti V, Bono A, Pluchinotta A. Mondor's disease and breast cancer. *Cancer* 1992;69:2267–70. (Level III) [PubMed]
30. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ* 2013;347:f3288. (Level III)
31. Barros AC, Mottola J, Ruiz CA, Borges MN, Pinotti JA. Reassurance in the treatment of mastalgia. *Breast J* 1999;5:162–5. (Level II-3)

32. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007;16: 503–12. (Meta-analysis)
33. Fritz MA, Speroff L. *Clinical and gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. (Level III)
34. Dixon JM, Khan LR. Treatment of breast infection. *BMJ* 2011;342:d396. (Level III)
35. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006;107:1448–58. (Level II-3)

European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, 2024

1. Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer* 2011;129(6):1417–24.
2. Rageth CJ, O’Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2019;174 (2):279–96.
3. Bianchi S, Caini S, Renne G, Cassano E, Ambrogetti D, Cattani MG, et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy. *Breast* 2011;20(3):264–70.
4. Cullinane C, Byrne J, Kelly L, Os M, Antony Corrigan M, Paul Redmond H. The positive predictive value of vacuum assisted biopsy (VAB) in predicting final histological diagnosis for breast lesions of uncertain malignancy (B3 lesions): a systematic review & meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2022;48(7):1464–74.
5. McMahan MA, Haigh I, Chen Y, Millican-Slater RA, Sharma N. Role of vacuum assisted excision in minimising overtreatment of ductal atypias. *Eur J Radiol* 2020;131:109258.
6. Catanzariti F, Avendano D, Cicero G, Garza-Montemayor M, Sofia C, Rullo EV, et al. High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. *Insights Imag* 2021;12(1).
7. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879–86.
8. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23(7):1111–30.
9. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast—risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372 (1):78–89.
10. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *Bmj* 2016;352:i1152.
11. Guyatt G, OXman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383–94.
12. Liberman L, Holland AE, Marjan D, Murray MP, Bartella L, Morris EA, et al. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(3):684–90.
13. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012; 307(13):1394–404.

14. Cozzi A, Schiaffino S, Fanizza M, Magni V, Menicagli L, Monaco CG, et al. Contrast-enhanced mammography for the assessment of screening recalls: a two-centre study. *Eur Radiol* 2022;32(11):7388–99.
15. Rageth CJ, O’Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(2):279–96.
16. WHO. Breast tumours WHO classification of tumours. fifth ed. 2019.
17. WHO classification of tumours, WHO. Breast tumours. fifth ed. ed. International Agency for Research of Cancer; 2019.
18. Royal College of Pathologists. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. 2021 [Internet], <https://www.rcpath.org/uploads/assets/4b16f19c-f7bd-456c-b212f557f8040f66/G150-Non-op-reporting-breast-cancer-screening.pdf>.
19. Rageth CJ, Rubenov R, Bronz C, Dietrich D, Tausch C, Rodewald AK, et al. Atypical ductal hyperplasia and the risk of underestimation: tissue sampling method, multifocality, and associated calcification significantly influence the diagnostic upgrade rate based on subsequent surgical specimens. *Breast Cancer*. 2019;26(4):452–8.
20. Nicosia L, Latronico A, Addante F, De Santis R, Bozzini AC, Montesano M, et al. Atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted breast biopsy: can we reduce the upgrade to breast cancer to an acceptable rate? *Diagnostics* 2021;11(6).
21. Uzan C, Mazouni C, Rossoni C, De Korvin B, de Lara CT, Cohen M, et al. Prospective multicenter study validate a prediction model for surgery uptake among women with atypical breast lesions. *Ann Surg Oncol* 2021;28(4):2138–45.
22. Kilgore LJ, Yi M, Bevers T, Coyne R, Lazzaro M, Lane D, et al. Risk of breast cancer in selected women with atypical ductal hyperplasia who do not undergo surgical excision. *Ann Surg* 2021.
23. Harrington L, diFlorio-Alexander R, Trinh K, MacKenzie T, Suriawinata A, Hassanpour S. Prediction of atypical ductal hyperplasia upgrades through a machine learning approach to reduce unnecessary surgical excisions. *JCO Clin Cancer Inform* 2018;2:1–11.
24. Schiaffino S, Calabrese M, Melani EF, Trimboli RM, Cozzi A, Carbonaro LA, et al. Upgrade rate of percutaneously diagnosed pure atypical ductal hyperplasia: systematic review and meta-analysis of 6458 lesions. *Radiology* 2020;294(1):76–86.
25. Ditsch N, Wocke A, Untch M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2022. *Breast Care* 2022;17(4):403–20.
26. Ahmed M, Rubio IT, Klaase JM, Douek M. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and in situ breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(11): 645–63.
27. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C, et al. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Virchows Arch* 2023;483(1):5–20.
28. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol* 2018;73(8):682–92.
29. Ahmed M, Rubio IT, Klaase JM, Douek M. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and in situ breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(11): 645–63.
30. National NCCN. Comprehensive cancer Network clinical practice guidelines in Oncology. Breast Cancer; 2023 [Available from: <https://www.nccn.org/guidelines-detail?category=1&id=1419>].
31. King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, et al. Lobular carcinoma in situ: a 29-year longitudinal experience evaluating clinicopathologic features and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3945–52.

32. Carder P, Shaaban A. Pleom Lobular Carcinoma in Situ Diagnost Histopathol 2012;18(3):119–23.
33. Masannat YA, Husain E, Roylance R, Heys SD, Carder PJ, Ali H, et al. Pleomorphic LCIS what do we know? A UK multicenter audit of pleomorphic lobular carcinoma in situ. Breast 2018;38:120–4.
34. Zhong E, Solomon JP, Cheng E, Baum J, Song W, Hoda SA. Apocrine variant of pleomorphic lobular carcinoma in situ: further clinical, histopathologic, immunohistochemical, and molecular characterization of an emerging entity. Am J Surg Pathol 2020;44(8):1092–103.
35. Anderson JA. Multicentric and bilateral appearance of lobular carcinoma in situ of the breast. Acta Pathol Microbiol Scand 1974;82(6):730–4.
36. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol : Off J Am Soc Clin Oncol 2005;23(24):5534–41.
37. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer Jr WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. Lancet 2003;361(9352):125–9.
38. Berx G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, de Leeuw WJ, Nollet F, van Roy F, et al. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. Oncogene 1996;13 (9):1919–25.
39. Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. Am J Surg Pathol 2007;31(3):427–37.
40. Dabbs DJ, Schnitt SJ, Geyer FC, Weigelt B, Baehner FL, Decker T, et al. Lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of E-cadherin immunohistochemistry. Am J Surg Pathol 2013;37(7):e1–11.
41. El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. Histopathology 2008;53(6): 650–7.
42. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast—a review. Eur J Surg Oncol : J Eur Soc Surg Oncol Brit Associat Surg Oncol 2011;37(4):279–89.
43. Shehata MN, Rahbar H, Flanagan MR, Kilgore MR, Lee CI, Ryser MD, et al. Risk for upgrade to malignancy after breast core needle biopsy diagnosis of lobular neoplasia: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol 2020;17(10): 1207–19.
44. Foschini MP, Miglio R, Fiore R, Baldovini C, Castellano I, Callagy G, et al. Pre-operative management of Pleomorphic and florid lobular carcinoma in situ of the breast: report of a large multi-institutional series and review of the literature. Eur J Surg Oncol : J Eur Soc Surg Oncol Brit Associat Surg Oncol 2019;45(12): 2279–86.
45. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2015;12(4):227–38.
46. Nakhlis F, Gilmore L, Gelman R, Bedrosian I, Ludwig K, Hwang ES, et al. Incidence of adjacent synchronous invasive carcinoma and/or ductal carcinoma in-situ in patients with lobular neoplasia on core biopsy: results from a prospective multi-institutional registry (TBCRC 020). Ann Surg Oncol 2016;23(3):722–8.
47. Brogi E. The morphologic spectrum of lobular carcinoma in situ (LCIS) observations on clinical significance, management implications and diagnostic pitfalls of classic, florid and pleomorphic LCIS. Virchows Arch 2022.
48. Cheng P, Huang Q, Shou J, Hu G, Han M, Huang J. Treatment and survival outcomes of lobular carcinoma in situ of the breast: a SEER population based study. Oncotarget 2017;8(61):103047–54.
49. Taylor LJ, Steiman J, Schumacher JR, Wilke LG, Greenberg CC, Neuman HB. Surgical management of lobular carcinoma in situ: analysis of the national cancer database. Ann Surg Oncol 2018;25(8):2229–34.

50. van Maaren MC, A'vila AO, van Manen JG, Menke-Pluijmers MB, Veltman J, Bart J, et al. Trends in incidence, treatment, survival and subsequent breast cancer in lobular carcinoma in situ in The Netherlands: a population-based analysis. *Breast* 2021;59:376–82.
51. Nakhlis F, Katlin FD, Grossmith SC, DiPasquale A, Harrison BT, Schnitt SJ, et al. Presence of non-classic LCIS is not a contraindication to breast conservation in patients with concomitant invasive breast cancer or DCIS. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(12):7696–702.
52. Sadek BT, Shenouda MN, Abi Raad RF, Niemierko A, Keruakous AR, Goldberg SI, et al. Risk of local failure in breast cancer patients with lobular carcinoma in situ at the final surgical margins: is re-excision necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):726–30.
53. Hoffman DI, Zhang PJ, Tchou J. Breast-conserving surgery for pure non-classic lobular carcinoma in situ: a single institution's experience. *Surg Oncol* 2019;28: 190–4.
54. Solorzano. Flat epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation. 2011.
55. Leibl S, Regitnig P, Moinfar F. Flat epithelial atypia (DIN 1a, atypical columnar change): an underdiagnosed entity very frequently coexisting with lobular neoplasia. *Histopathology* 2007;50(7):859–65.
56. Darvishian F, Singh B, Simsir A, Ye W, Cangiarella JF. Atypia on breast core needle biopsies: reproducibility and significance. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39(3): 270–6.
57. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, Bose S, Collins LC, Ennis M, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol : Off J United States Canad Acad Pathol Inc.* 2006;19(2):172–9.
58. Gomes DS, Porto SS, Balabram D, Gobbi H. Inter-observer variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ of the breast. *Diagn Pathol* 2014;9:121.
59. Tan PH, Ho BC, Selvarajan S, Yap WM, Hanby A. Pathological diagnosis of columnar cell lesions of the breast: are there issues of reproducibility? *J Clin Pathol* 2005;58(7):705–9.
60. Wahab RA, Lee SJ, Mulligan ME, Zhang B, Mahoney MC. Upgrade rate of pure flat epithelial atypia diagnosed at core needle biopsy: a systematic review and meta- analysis. *Radiol Imag Cancer* 2021;3(1):e200116.
61. Ferre R, Kuzmiak CM. Upgrade rate of percutaneously diagnosed pure flat epithelial atypia: systematic review and meta-analysis of 1,924 lesions. *J Osteopath Med* 2022;122(5):253–62.
62. Rudin AV, Hoskin TL, Fahy A, Farrell AM, Nassar A, Ghosh K, et al. Flat epithelial atypia on core biopsy and upgrade to cancer: a systematic review and meta- analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24(12):3549–58.
63. Arbeitsgemeinschaft Gyna'kologische Onkologie. Empfehlungen gyna'kologische Onkologie kommission mamma. 2022 [Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>].
64. Batohi B, Fang C, Michell MJ, Morel J, Shah C, Wijesuriya S, et al. An audit of mammographic screen detected lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed on initial image guided needle biopsy: how has our practice changed over 10 years? *Clin Radiol* 2019;74(8):653. e19-.e25.
65. Grabenstetter A, Brennan S, Salagean ED, Morrow M, Brogi E. Flat epithelial atypia in breast core needle biopsies with radiologic-pathologic concordance: is excision necessary? *Am J Surg Pathol* 2020;44(2):182–90.
66. Lucioni M, Rossi C, Lomoro P, Ballati F, Fanizza M, Ferrari A, et al. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? *Eur Radiol* 2021;31(2):920–7.
67. Mariscotti G, Durando M, Ruggirello I, Belli P, Caumo F, Nori J, et al. Lesions of uncertain malignant potential of the breast (B3) on vacuum-assisted biopsy for microcalcifications: predictors of malignancy. *Eur J Radiol* 2020;130:109194.

68. Mohrmann S, Maier-Bode A, Dietzel F, Reinecke P, Krawczyk N, Kaleta T, et al. Malignancy rate and malignancy risk assessment in different lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions): an analysis of 192 cases from a single institution. *Breast Care* 2022;17(2):159–65.
69. Chan PMY, Chotai N, Lai ES, Sin PY, Chen J, Lu SQ, et al. Majority of flat epithelial atypia diagnosed on biopsy do not require surgical excision. *Breast* 2018;37:13–7.
70. DiPasquale A, Silverman S, Farag E, Peiris L. Flat epithelial atypia: are we being too aggressive? *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(2):511–7.
71. Choudhery S, Johnson MP, Larson NB, Anderson T. Malignant outcomes of architectural distortion on tomosynthesis: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2021;217(2):295–303.
72. Cohen MA, Newell MS. Radial scars of the breast encountered at core biopsy: review of histologic, imaging, and management considerations. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(5):1168–77.
73. Hammersley JA, Partridge SC, Blitzer GC, Deitch S, Rahbar H. Management of high-risk breast lesions found on mammogram or ultrasound: the value of contrast-enhanced MRI to exclude malignancy. *Clin Imag* 2018;49:174–80.
74. Amitai Y, Scaranelo A, Menes TS, Fleming R, Kulkarni S, Ghai S, et al. Can breast MRI accurately exclude malignancy in mammographic architectural distortion? *Eur Radiol* 2020;30(5):2751–60.
75. Alsharif S, Aldis A, Subahi A, Khoury ME, Mesurole B. Breast MRI does not help differentiating radial scar with and without associated atypia or malignancy. *Can Assoc Radiol J* 2021;72(4):759–66.
76. Patel BK, Naylor ME, Kosiorek HE, Lopez-Alvarez YM, Miller AM, Pizzitola VJ, et al. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. *Clin Imag* 2017;46:44–52.
77. Rakha E, Beca F, D'Andrea M, Abbas A, Petrou-Nunn W, Shaaban AM, et al. Outcome of radial scar/complex sclerosing lesion associated with epithelial proliferations with atypia diagnosed on breast core biopsy: results from a multicentric UK-based study. *J Clin Pathol* 2019;72(12):800–4.
78. Farshid G, Buckley E. Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(1):165–77.
79. Kraft E, Limberg JN, Dodelzon K, Newman LA, Simmons R, Swistel A, et al. Radial scars and complex sclerosing lesions of the breast: prevalence of malignancy and natural history under active surveillance. *Ann Surg Oncol* 2021;28(9):5149–55.
80. Ferreira AI, Borges S, Sousa A, Ribeiro C, Mesquita A, Martins PC, et al. Radial scar of the breast: is it possible to avoid surgery? *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7): 1265–72.
81. Groen EJ, Hudecek J, Mulder L, van Seijen M, Almekinders MM, Alexov S, et al. Prognostic value of histopathological DCIS features in a large-scale international interrater reliability study. *Breast cancer research and treatment*; 2020.
82. Eiada R, Chong J, Kulkarni S, Goldberg F, Muradali D. Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(2):264–71.
83. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch* 2022;480(1):65–84.
84. Berger N, Luparia A, Di Leo G, Carbonaro LA, Trimboli RM, Ambrogi F, et al. Diagnostic performance of MRI versus galactography in women with pathologic nipple discharge: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(2):465–71.
85. Ginter PS, Hoda SA, Ozerdem U. EXuberant squamous metaplasia in an intraductal papilloma of breast. *Int J Surg Pathol* 2015;23(2):125–6.
86. Guidelines Working Group of the UK National Coordinating Committee for Breast Pathology. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the

dataset for histological reporting of breast cancer. The Royal College of Pathologists; 2016. <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>. [Accessed 1 September 2022].

87. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1095–110.

88. Shouhed D, Amersi FF, Spurrier R, Dang C, Astvatsaturyan K, Bose S, et al. Intraductal papillary lesions of the breast: clinical and pathological correlation. *Am Surg* 2012;78(10):1161–5.

89. Lin LH, Ozerdem U, Cotzia P, Lee J, Chun J, Schnabel F, et al. Upgrade rate of intraductal papilloma diagnosed on core needle biopsy in a single institution. *Hum Pathol* 2021;110:43–9.

90. Khan S, Diaz A, Archer KJ, Lehman RR, Mullins T, Cardenosa G, et al. Papillary lesions of the breast: to excise or observe? *Breast J* 2018;24(3):350–5.

91. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78(2):258–66.

92. Zhang X, Liu W, Hai T, Li F. Upgrade rate and predictive factors for breast benign intraductal papilloma diagnosed at biopsy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2021;28(13):8643–50.

93. Ahn SK, Han W, Moon HG, Kim MK, Noh DY, Jung BW, et al. Management of benign papilloma without atypia diagnosed at ultrasound-guided core needle biopsy: scoring system for predicting malignancy. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1): 53–8.

94. Kuehner G, Darbinian J, Habel L, AXelsson K, Butler S, Chang S, et al. Benign papillary breast mass lesions: favorable outcomes with surgical excision or imaging surveillance. *Ann Surg Oncol* 2019;26(6):1695–703.

95. Choi HY, Kim SM, Jang M, Yun B, Kang E, Kim EK, et al. Benign breast papilloma without atypia: outcomes of surgical excision versus US-guided directional vacuum-assisted removal or US follow-up. *Radiology* 2019;293(1):72–80.

96. Chang Sen LQ, Berg WA, Carter GJ. Upgrade rate and imaging features of atypical apocrine lesions. *Breast J* 2017;23(5):569–78.

97. AGO German Commission Breast SoAG. AGO German commission breast, state of art guidelines 2022. 2022 [Available from: <https://www.ago-online.de/en/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.

98. S3-Richtlinien. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3- Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2021. Mai 2021, Version 4.4. https://www.awmf.org/uploads/tX_szleitlinien/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.

99. Mousa-Doust D, Dingee CK, Chen L, Bazzarelli A, Kuusk U, Pao JS, et al. EXcision of breast fibroepithelial lesions: when is it still necessary?-A 10-year review of a regional centre. *Breast Cancer Res Treat* 2022;194(2):307–14.

100. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378 (9793):771–84.

101. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, Sharko J, Belli AK, Kim EM, et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(3):627–33.

102. Litzenburger BC, Brown PH. Advances in preventive therapy for estrogen- receptor-negative breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep* 2014;6:96–109. United States.

103. Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, Anderson E, Hewlett J, Davies MP, et al. Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. *Am J Pathol* 1999;155(6):1811–5.

104. Mao X, Qiao Z, Fan C, Guo A, Yu X, Jin F. EXpression pattern and methylation of estrogen receptor α in breast intraductal proliferative lesions. *Oncol Rep* 2016;36 (4):1868–74.

105. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):283–90.
106. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18): 1371–88.
107. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):727–37.
108. Cuzick J, Forbes J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):272–82.
109. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352(9122):98–101.
110. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97 (22):1652–62.
111. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37 (19):1629–37.
112. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381(9880): 1827–34.
113. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2727–41.
114. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395(10218):117–22.
115. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381–91.
116. Smith SG, Sestak I, Forster A, Partridge A, Side L, Wolf MS, et al. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(4):575–90.
117. Ropka ME, Keim J, Philbrick JT. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010;28 (18):3090–5.
118. Bychkovsky B, Laws A, Katlin F, Hans M, Knust Graichen M, Pace LE, et al. Initiation and tolerance of chemoprevention among women with high-risk breast lesions: the potential of low-dose tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193 (2):417–27.
119. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):631–41.
120. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Medication use to reduce risk of breast cancer: US preventive services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2019;322(9):857–67.
121. (NICE) NIOHaCE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2019. 1.7.20-1.7.9.

122. Sessa C, Balman˜a J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(1):33–47.
123. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SYC, Egger SJ, Vardy JL. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12(12):CD012110.
124. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1): CD011292.
125. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Comparative Risk Assessment collaborating g. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366 (9499):1784–93.
126. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):502–14.
127. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982;307(17):1062–5.
128. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1988;318(26):1705–9.
129. Ihenacho U, Sriprasert I, Mack WJ, Hamilton AS, Unger JB, Press MF, et al. A systematic review and meta-analysis of smoking and circulating sex hormone levels among premenopausal women. *Nicotine Tob Res* 2022;24(11):1705–13.
130. Manjer J, Johansson R, Lenner P. Smoking as a determinant for plasma levels of testosterone, androstenedione, and DHEAs in postmenopausal women. *Eur J Epidemiol* 2005;20(4):331–7.
131. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(8): 606–16.
132. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol* 2013;14(10):1009–19.
133. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(8):515–25.
134. Morabia A. Smoking (active and passive) and breast cancer: epidemiologic evidence up to June 2001. *Environ Mol Mutagen* 2002;39(2–3):89–95.
135. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath Jr CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234–45.
136. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154(2):213–24.
137. Nyante SJ, Gierach GL, Dallal CM, Freedman ND, Park Y, Danforth KN, et al. Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort. *Br J Cancer* 2014;110(9):2339–47.
138. Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(6):350–63.
139. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* 2017;67(5):378–97.
140. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, MiJHe RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(3):250–63.

141. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* 2014;36(1):114–36.
142. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335(7630):1134.
143. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625–38.
144. Poorolajal J, Heidarimoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Res Health Sci* 2021;21(3):e00520.
145. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(3):869–82.
146. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 38 cohort studies in 45 study reports. *Value Health* 2019;22(1):104–28.
147. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1601–8.
148. Agabio R, Madeddu C, Contu P, Cosentino S, Deiana M, Massa E, et al. Alcohol consumption is a modifiable risk factor for breast cancer: are women aware of this relationship? *Alcohol Alcohol* 2022;57(5):533–9.
149. Zhou X, Yu L, Wang L, Xiao J, Sun J, Zhou Y, et al. Alcohol consumption, blood DNA methylation and breast cancer: a Mendelian randomisation study. *Eur J Epidemiol* 2022;37(7):701–12.
150. Donat-Vargas C, Guerrero-Zotano A, Casas A, Baena-Canada JM, Lope V, Antolin S, et al. Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. *Br J Cancer* 2021;125(8):1168–76.
151. Freudenheim JL. Alcohol's effects on breast cancer in women. *Alcohol Res* 2020. 40(2):11.
152. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):446.
153. WcrfaifC Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project EXpert Report; 2018.
154. Key TJ, Balkwill A, Bradbury KE, Reeves GK, Kuan AS, Simpson RF, et al. Foods, macronutrients and breast cancer risk in postmenopausal women: a large UK cohort. *Int J Epidemiol* 2019;48(2):489–500.
155. Baglia ML, Cook LS, Mei-Tzu C, Wiggins C, Hill D, Porter P, et al. Alcohol, smoking, and risk of Her2-overexpressing and triple-negative breast cancer relative to estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Cancer* 2018;143(8): 1849–57.
156. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol* 2016;45(3):916–28.
157. Assi N, Rinaldi S, Viallon V, Dashti SG, Dossus L, Fournier A, et al. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2020;146(3):759–68.
158. Cybulski C, Lubinski J, Huzarski T, Lynch HT, Randall SA, Neuhausen SL, et al. Prospective evaluation of alcohol consumption and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(2): 435–41.
159. Stacey D, Volk RJ, Leads IEU. The international patient decision aid standards (IPDAS) collaboration: evidence update 2.0, vol. 41. United States: Med Decis Making; 2021. p. 729–33.

160. Wong SM, King T, Boileau JF, Barry WT, Golshan M. Population-based analysis of breast cancer incidence and survival outcomes in women diagnosed with lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2509–17.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction, Version 1.2023

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.

3. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011;29:2327-2333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537036>.

4. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast- cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-2391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639806>.

5. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1041-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333009>.

6. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med* 2004;27:239-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450637>.

7. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA* 2004;292:1480-1489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383520>.

8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524414>.

9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545954>.

10. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978757>.

11. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258-1264; author reply 1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051941>.

12. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400-407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252256>.

13. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013;50:255-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335809>.

14. Berx G, Staes K, van Hengel J, et al. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics* 1995;26:281-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7601454>.

15. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8123079>.

16. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA* 1993;270:1563-1568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371466>.
17. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350789>.
18. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:63-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2322650>.
19. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800-809. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180149>.
20. Berliner JL, Fay AM. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007;16:241-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508274>.
21. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359:2143-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005198>.
22. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31:33-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984562>.
23. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns* 2004;13:83-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15604628>.
24. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299086>.
25. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15057881>.
26. Amir E, Evans DG, Shenton A, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003;40:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627668>.
27. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007;9:213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888188>.
28. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392385>.
29. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:115-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8173064>.
30. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9443863>.
31. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008;98:1457-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349832>.
32. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996;14:185-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841191>.
33. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152:950-964. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092437>.

34. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405211>.
35. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8178795>.
36. Ritte R, Lukanova A, Tjonneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer* 2013;132:2619-2629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090881>.
37. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46:796-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2228308>.
38. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer* 2014;135:2887-2899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771551>.
39. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218-1226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928347>.
40. Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, et al. Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status--the Japan public health center-based prospective study. *Int J Cancer* 2011;129:1214-1224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21064092>.
41. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, et al. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2006;119:1683-1689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16646051>.
42. Feigelson HS, Patel AV, Teras LR, et al. Adult weight gain and histopathologic characteristics of breast cancer among postmenopausal women. *Cancer* 2006;107:12-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16718671>.
43. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:641-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20711809>.
44. Han D, Nie J, Bonner MR, et al. Lifetime adult weight gain, central adiposity, and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Western New York exposures and breast cancer study. *Int J Cancer* 2006;119:2931-2937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17016824>.
45. Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, et al. Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study. *Br J Cancer* 2010;103:1443-1447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842123>.
46. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296:193-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835425>.
47. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997541>.
48. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin* 2008;58:347-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981297>.
49. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375:794-798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557308>.

50. Li CI, Malone KE, Daling JR, et al. Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2008;167:230-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965112>.
51. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:250-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21191117>.
52. Islam T, Matsuo K, Ito H, et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol* 2012;23:2435-2441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328736>.
53. Li CI, Beaber EF, Tang MT, et al. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:579-587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224237>.
54. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824205>.
55. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694156>.
56. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-1245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439712>.
57. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011;306:1884-1890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045766>.
58. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:667-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204515>.
59. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol* 2006;16:230-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230024>.
60. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9480365>.
61. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1601-1608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264180>.
62. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:301-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910838>.
63. Rosenberg L, Boggs DA, Bethea TN, et al. A prospective study of smoking and breast cancer risk among African-American women. *Cancer Causes Control* 2013;24:2207-2215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085586>.
64. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:515-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449445>.
65. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:297-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9149887>.

66. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7:211-217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480577>.
67. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:627-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117858>.
68. Wong SM, King T, Boileau JF, et al. Population-Based Analysis of Breast Cancer Incidence and Survival Outcomes in Women Diagnosed with Lobular Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2509-2517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28455673>.
69. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4386-4394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645429>.
70. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1428-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204692>.
71. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416252>.
72. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16:3592-3600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817280>.
73. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837833>.
74. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW, et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992;10:1674-1681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1403050>.
75. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, et al. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:30-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509398>.
76. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229950>.
77. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:798-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198986>.
78. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, et al. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1219-1228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406961>.
79. Vachon CM, Sellers TA, Scott CG, et al. Longitudinal breast density and risk of breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2011;70:Abstract 4828. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/8_MeetingAbstracts/4828.
80. Wong CS, Lim GH, Gao F, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* 2011;104:871-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245860>.
81. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009;169:1364-1371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667298>.
82. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries,

including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133652>.

83. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinnsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol* 2001;154:37-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427403>.

84. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 2001;84:1472-1476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384096>.

85. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:96-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172878>.

86. Patel AV, Calle EE, Bernstein L, et al. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer in a large cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2003;14:519-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948283>.

87. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2011;186:13-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21113759>.

88. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:869-882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274845>.

89. Goncalves AK, Dantas Florencio GL, Maisonnette de Atayde Silva MJ, et al. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *J Phys Act Health* 2014;11:445-454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23416687>.

90. Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2016;52:138-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687833>.

91. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Oophorectomy and hysterectomy and cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Obstet Gynecol* 2014;123:1247-1255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807324>.

92. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1541-1548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491430>.

93. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593165>.

94. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:334-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238688>.

95. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:358-366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238697>.

96. Gail MH, Costantino JP, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1782-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042936>.

97. Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, et al. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in Asian and Pacific Islander American Women. *J Natl Cancer Inst* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562243>.

98. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:600-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8145275>.

99. Pankratz VS, Hartmann LC, Degnim AC, et al. Assessment of the accuracy of the Gail model in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol* 2008;26:5374-5379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854574>.
100. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747868>.
101. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288118>.
102. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754727>.
103. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404000>.
104. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/210682>.
105. Haagensen C, Bodian C, Haagensen D, Jr. *Breast carcinoma: Risk and detection*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1981.
106. Boughey JC, Hartmann LC, Anderson SS, et al. Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28:3591-3596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606088>.
107. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788320>.
108. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet* 1987;2:171-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2885637>.
109. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. *Br J Cancer* 1988;57:604-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2900646>.
110. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644532>.
111. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1299-1306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1886157>.
112. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.
113. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-2256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11710890>.

114. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559863>.
115. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672274>.
116. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:283-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312305>.
117. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002;359:1122-1124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943263>.
118. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998;352:93-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672273>.
119. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:727-737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470740>.
120. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:160-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529349>.
121. Bevers TB. Breast cancer chemoprevention: current clinical practice and future direction. *Biomed Pharmacother* 2001;55:559-564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11769967>.
122. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-D): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243915>.
123. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS- I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:272-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312304>.
124. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015;16:67-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497694>.
125. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10517716>.
126. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376571>.
127. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-1761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572757>.
128. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837676>.

129. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:854-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544744>.
130. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2742-2751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754728>.
131. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, 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;359:2131-2139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>.
132. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-1810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584060>.
133. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014181>.
134. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551341>.
135. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>.
136. Nemati Shafae M, Gutierrez-Barrera AM, Lin HY, Arun B. Aromatase inhibitors and the risk of contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:3-3. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.28_suppl.3.
137. Decensi A, Gandini S, Serrano D, et al. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users. *J Clin Oncol* 2007;25:4201-4209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709798>.
138. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010;28:2768-2776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439629>.
139. Higgins MJ, Stearns V. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. *Curr Oncol Rep* 2010;12:7-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425602>.
140. Lash TL, Rosenberg CL. Evidence and practice regarding the role for CYP2D6 inhibition in decisions about tamoxifen therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1273-1275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124162>.
141. Bevers TB. Breast cancer risk reduction therapy: the low-hanging fruit. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:376-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870373>.
142. Curtin J, Kavanagh J. Corpus: Mesenchymal tumors. In: Hoskins W, Perez C, Young R, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* (ed 3rd). Philadelphia, PA; 2000:961-979.
143. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000;356:881-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11036892>.
144. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni JF, Jr. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14709741>.

145. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758-2760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12039943>.
146. Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Increased risk of malignant mullerian tumor of the uterus among women with breast cancer treated by tamoxifen. *J Clin Oncol* 2002;20:4403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409344>.
147. Rieck GC, Freites ON, Williams S. Is tamoxifen associated with high- risk endometrial carcinomas? A retrospective case series of 196 women with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:39-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16147692>.
148. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832-1833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050351>.
149. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738185>.
150. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000;18:3459-3463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032585>.
151. Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529676>.
152. Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18:3464-3470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032586>.
153. Gorin MB, Costantino JP, Kulacoglu DN, et al. Is tamoxifen a risk factor for retinal vaso-occlusive disease? *Retina* 2005;25:523-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15933605>.
154. Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 1996;14:1018-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622006>.
155. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004;104:837-844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458908>.
156. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558225>.
157. Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:3694-3699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365065>.
158. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 2006;24:675-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446340>.
159. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005;111:650-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699284>.
160. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937-947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687281>.
161. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology* 2004;63:1230- 1233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477543>.

162. Abramson N, Costantino JP, Garber JE, et al. Effect of Factor V Leiden and prothrombin G20210-->A mutations on thromboembolic risk in the national surgical adjuvant breast and bowel project breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:904-910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818854>.
163. Guttuso T, Jr., Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576259>.
164. Guttuso TJ, Jr. Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia. *Neurology* 2000;54:2161-2163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851385>.
165. Loprinzi L, Barton DL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1159-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12440550>.
166. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo- controlled trial. *Lancet* 2005;366:818-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139656>.
167. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145492>.
168. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-2834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783913>.
169. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919-6930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192581>.
170. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632378>.
171. Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:421-426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541741>.
172. Osborne CR, Duncan A, Sedlacek S, et al. The addition of hormone therapy to tamoxifen does not prevent hot flashes in women at high risk for developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:521-527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139988>.
173. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670414>.
174. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12:155-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270972>.
175. Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982;60:583-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7145250>.
176. Nagamani M, Kelver ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:561-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826200>.
177. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469333>.
178. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial

N01CC1. J Clin Oncol 2006;24:2836-2841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782922>.

179. Carpenter JS. Hot flashes and their management in breast cancer. *Semin Oncol Nurs* 2000;16:214-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10967794>.

180. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:910-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484701>.

181. Mahoney MC. Breast cancer risk reduction and counseling: lifestyle, chemoprevention, and surgery. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:702-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17927927>.

182. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27:3235-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470930>.

183. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219286>.

184. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:5. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/18_suppl/5.

185. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868023>.

186. Bresser PJC, Van Gool AR, Seynaeve C, et al. Who is prone to high levels of distress after prophylactic mastectomy and/or salpingo- ovariectomy? *Ann Oncol* 2007;18:1641-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660493>.

187. Patenaude AF, Orozco S, Li X, et al. Support needs and acceptability of psychological and peer consultation: attitudes of 108 women who had undergone or were considering prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2008;17:831-843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636423>.

188. van Dijk S, van Roosmalen MS, Otten W, Stalmeier PF. Decision making regarding prophylactic mastectomy: stability of preferences and the impact of anticipated feelings of regret. *J Clin Oncol* 2008;26:2358- 2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467728>.

189. Giuliano AE, Boalbol S, Degnim A, et al. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2425-2427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597344>.

190. Morrow M, Mehrara B. Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J Surg* 2009;96:1-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109821>.

191. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-7810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219936>.

192. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1341-1343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812547>.

193. Garber JE, Hartman A-R. Prophylactic oophorectomy and hormone replacement therapy: protection at what price? *J Clin Oncol* 2004;22:978-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981100>.
194. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, et al. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:2520-2529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011131>.
195. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.
196. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082697>.
197. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1366-1376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174858>.
198. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959578>.
199. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196674>.
200. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467283>.
201. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-1657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609086>.
202. Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:563-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398105>.
203. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 2009;27:6135-6143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901118>.
204. Rosenberg L, Palmer JR, Wise LA, Adams-Campbell LL. A prospective study of female hormone use and breast cancer among black women. *Arch Intern Med* 2006;166:760-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606813>.
205. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12927427>.
206. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682578>.
207. Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy, hormone receptor status, and lung cancer in women. *Semin Oncol* 2009;36:566-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995648>.
208. Santen RJ, Allred DC. The estrogen paradox. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:496-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519914>.

209. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405972>.
210. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-5143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752341>.
211. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1671-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288120>.
212. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control* 2009;20:323-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941914>.
213. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:36-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179488>.
214. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert J-M, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:57-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434587>.
215. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year- long exercise intervention among postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010;28:1458-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159820>.
216. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010;28:3582-3590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567009>.
217. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2005;7:R833-843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168130>.
218. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:711-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17927928>.
219. Trethli S, Gaard M. Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway. *Cancer Causes Control* 1996;7:507-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8877047>.
220. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:219-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349252>.
221. Farvid MS, Chen WY, Michels KB, et al. Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study. *Bmj* 2016;353:i2343.
222. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1294-1302.
223. Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, et al. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1905-1916.
224. Kruk J. Association between vegetable, fruit and carbohydrate intake and breast cancer risk in relation to physical activity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4429-4436.
225. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, et al. Plasma 25- hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1991-1997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103450>.

226. Obaidi J, Musallam E, Al-Ghzawi HM, et al. Vitamin D and its relationship with breast cancer: an evidence based practice paper. *Glob J Health Sci* 2014;7:261-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560331>.

227. Blackmore KM, Lesosky M, Barnett H, et al. Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer. *Am J Epidemiol* 2008;168:915-924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756015>.

228. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, et al. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:422-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372236>.

Додаток І: Персоніфікований підбір методу візуалізації для пацієнтів/пацієнток із пальпованими утвореннями молочних залоз

Ситуація 1: Жінка 40 років та старше. Наявне утворення молочної залози, що пальпується. Первинне обстеження

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☼☼
Діагностична мамографія	Доцільне	☼☼
УЗД молочних залоз	Може бути проведено	0
Скринінговий цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☼☼
Скринінгова мамографія	Проведення недоцільне	☼☼
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☼☼☼
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☼☼☼☼

Ситуація 2: Жінка 40 років та старше. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. Мамографічно виявлено знахідки підозрілі на злоякісні або з високою долею ймовірності злоякісності. (BI-RADS 4 або 5). Наступний крок діагностики

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
УЗД молочних залоз	Доцільне	0
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☼☼☼
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☼☼☼☼

Ситуація 3: Жінка 40 років та старше. Наявне утворення молочної залози, що пальпується. Знахідки, виявлені при діагностичній мамографії, цифровому томосинтезі та УЗД молочних залоз, ймовірно доброякісні ((BI-RADS 3). Наступний крок діагностики.

Назва дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☼☼☼
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☼☼☼☼

Ситуація 4: Жінка 40 років та старше. Наявне утворення молочної залози, що пальпується. Мамографічні знахідки у місці пальпованого утворення доброякісні (BI-RADS 2). Наступний крок діагностики.

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
УЗД молочних залоз	Може бути проведено	0
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☼☼☼
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☼☼☼☼

Ситуація 5: Жінка 40 років та старше. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. Мамографічно відхилень не виявлено (BI-RADS 1). Наступний крок діагностики

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
УЗД молочних залоз	Доцільно	0
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☼☼☼
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☼☼☼☼☼

Ситуація 6: Жінка молодше 30 років. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. Первинне обстеження.

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
УЗД молочних залоз	Доцільне	0
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☼☼
Скринінговий цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☼☼
Діагностична мамографія	Проведення недоцільне	☼☼
Скринінгова мамографія	Проведення недоцільне	☼☼
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☼☼☼
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☼☼☼☼☼

Ситуація 7: Жінка молодше 30 років. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. УЗ-знахідки підозрілі на злоякісні або з високою долею ймовірності злоякісності. (BI-RADS 4 або 5). Наступний крок діагностики

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Доцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Доцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Може бути проведено (розбіжність думок)	Варіативний
Скринінговий цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Скринінгова мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	○
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	○
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 8: Жінка молодше 30 років. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. УЗ-знахідки ймовірно доброякісні (BI-RADS 3). Наступний крок діагностики

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Скринінговий цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Скринінгова мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	○
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	○

Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 9: Жінка молодше 30 років. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. УЗ-знахідки доброякісні (BI- RADS 2). Наступний крок діагностики

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Скринінговий цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Скринінгова мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголковва аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 10: Жінка молодше 30 років. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. УЗ-ознак патології не виявлено ((BI- RADS 1). Наступний крок діагностики.

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Скринінговий цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Скринінгова мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголковва аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний

МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☠☠☠
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☠☠☠☠

Ситуація 11: Жінка віком від 30 до 39 років. Наявність утворення молочної залози, що пальпується. Первинне обстеження.

Дослідження	Доцільність проведення	Відносний рівень променевого (радіаційного) навантаження
УЗД молочних залоз	Доцільне	0
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☠☠
Діагностична мамографія	Доцільне	☠☠
Скринінговий цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☠☠
Скринінгова мамографія	Проведення недоцільне	☠☠
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкава аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☠☠☠
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☠☠☠☠

Адаптовано за матеріалами: ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses: 2022 Update – <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2023.02.013>

Додаток II: Персоніфікований підбір методу візуалізації для пацієнтів/пацієнток із виділеннями із сосків і відносний рівень променевого навантаження

Ситуація 1: Доросла жінка або чоловік або трансжінка (з чоловіка в жінку) або трансчоловік (з жінки в чоловіка). Наявні фізіологічні виділення із сосків. Первинне обстеження

Дослідження	Доцільність проведення (категорії)	Відносний рівень випромінювання
УЗД молочних залоз	Проведення недоцільне	0
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Дуктографія	Проведення недоцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 2: Дорослий чоловік або жінка віком 40 років та старше. Наявні патологічні виділення із сосків. Первинне обстеження.

Дослідження	Доцільність проведення (категорії)	Відносний рівень випромінювання
УЗД молочних залоз	Доцільне	0
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Доцільне	☢☢
Дуктографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкува аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 3: Дорослий чоловік або жінка віком від 30 до 39 років. Наявні патологічні виділення із сосків. Первинне звернення.

Дослідження	Доцільність проведення (категорії)	Відносний рівень випромінювання
УЗД молочних залоз	Доцільне	0
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Доцільне	☢☢
Дуктографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 4: Дорослий чоловік віком до 30 років. Наявні патологічні виділення із сосків. Первинне звернення.

Дослідження	Доцільність проведення (категорії)	Відносний рівень випромінювання
УЗД молочних залоз	Доцільне	0
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Доцільне	☢☢
Дуктографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкована аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	0
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	0
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 5: Доросла жінка віком до 30 років. Наявні патологічні виділення із сосків. Первинне звернення.

Дослідження	Доцільність проведення (категорії)	Відносний рівень випромінювання
УЗД молочних залоз	Доцільне	0
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Проведення недоцільне	☢☢
Дуктографія	Проведення недоцільне	☢☢

Діагностична мамографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкова аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	О
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	О
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 6: Доросла трансжінка (з чоловіка в жінку) віком 30 років та старше. Наявні патологічні виділення із сосків. Первинне звернення.

<i>Дослідження</i>	<i>Доцільність проведення (категорії)</i>	<i>Відносний рівень випромінювання</i>
УЗД молочних залоз	Доцільне	О
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Доцільне	☢☢
Дуктографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
Тонкоголкова аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	О
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	О
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢

Ситуація 7: Доросла трансжінка (з чоловіка в жінку) віком до 30 років. Наявні патологічні виділення із сосків. Первинне звернення.

<i>Дослідження</i>	<i>Доцільність проведення (категорії)</i>	<i>Відносний рівень випромінювання</i>
УЗД молочних залоз	Доцільне	О
Діагностичний цифровий томосинтез молочних залоз	Доцільне	☢☢
Діагностична мамографія	Доцільне	☢☢
Дуктографія	Проведення недоцільне	☢☢
Біопсія тканин молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний

Тонкоголова аспіраційна біопсія молочної залози під контролем візуалізації	Проведення недоцільне	Варіативний
МРТ молочних залоз з або без внутрішньовенним контрастуванням	Проведення недоцільне	О
МРТ молочних залоз без внутрішньовенного контрастування	Проведення недоцільне	О
Молекулярна візуалізація молочних залоз з Tc99m Sestamibi	Проведення недоцільне	☢☢☢
ПЕТ молочних залоз з FDG (fluorodeoxyglucose)	Проведення недоцільне	☢☢☢☢☢

Категорії доцільності проведення та їх визначення

Назва категорії доцільності проведення	Рейтинг відповідності	Визначення
Доцільне	7, 8, або 9	Процедура візуалізації або лікування показана в зазначених клінічних кейсах при сприятливому співвідношенні ризику/користі для пацієнтів.
Може бути проведено	4, 5, або 6	Процедура візуалізації або лікування може бути показана в зазначених клінічних кейсах як альтернатива методам візуалізації або лікування з більш сприятливим співвідношенням ризику/користі, або співвідношення ризику/користі для пацієнтів є неоднозначним
Може бути проведено (розбіжність думок)	5	Індивідуальні оцінки значно відрізнялися від медіани групи експертів. Інша позначка забезпечує прозорість щодо рекомендації групи експертів. "Може бути доречним" - це категорія доцільності з оцінкою 5.
Проведення недоцільне	1, 2, або 3	Процедура візуалізації або лікування небажана до проведення в зазначених клінічних кейсах, або співвідношення ризику/користі може бути несприятливим.

Умовні позначки відносного рівня випромінювання

Умовна позначка	Діапазон оцінки ефективної дози для дорослого (мЗв)	Діапазон оцінки ефективної дози для дитини (мЗв)
О	0	0
☢	< 0.1	< 0.03
☢☢	0.1 – 1	0.03 – 0.3
☢☢☢	1 – 10	0.3 – 3
☢☢☢☢	10 – 30	3 – 10
☢☢☢☢☢	30 – 100	10 – 30

Примітка: Відносні рівні випромінювання для деяких досліджень не можуть бути встановлені, оскільки фактичні дози опромінення пацієнта при цих процедурах залежать від ряду факторів (наприклад, ділянка тіла, що зазнає впливу іонізуючого випромінювання,

методика візуалізації, що використовується). Відносний рівень випромінювання для таких досліджень визначається як «варіативний».

Адаптовано за матеріалами: ACR Appropriateness Criteria® Evaluation of Nipple Discharge: 2022 Update – <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.09.020>

Додаток III. Тактика ведення деяких граничних уражень молочної залози й утворень високого ризику

1. Фіброепітеліальні ураження:

- Фіброепітеліальні ураження, схожі на фіброаденоми, без мітозів у стромі, розростання стромы, ядерного плеоморфізму, фрагментації, інфільтрації жирової тканини або «коментаря патолога, що викликає занепокоєння», – можна безпечно спостерігати. Видалення можливе, але не є обов'язковим, якщо наявна прогресія симптомів, невизначеність діагнозу або бажання пацієнтки.
- Фіброепітеліальні ураження, що сприяють виникненню філоїдних пухлин, слід розглянути для хірургічного втручання.

2. Папілярні утворення:

- Через відсутність надійних клінічних та візуалізаційних характеристик, що прогнозують прогресування, більшість папілярних утворень слід запропонувати до видалення, особливо при наявності об'ємного ураження, що визначається пальпаторно, або невідповідності між морфологією та візуалізаційними характеристиками.
- Враховуючи значні розбіжності в ретроспективних даних літератури, невеликі випадкові доброякісні папілярні ураження з візуалізаційною конкордантністю можуть бути запропоновані для ретельного клінічного спостереження.

3. Комплексні склерозовані ураження:

- З огляду на типово підозрілу візуалізаційну картину та ймовірність прогресування, хірургічне втручання слід розглядати для більшості комплексних склерозованих уражень.
- Ці утворення можуть не потребувати висічення, якщо вони невеликі та за умови відповідності між морфологією та візуалізацією.

4. Атипова протокова гіперплазія:

- Хірургічне видалення рекомендується для більшості АПГ, діагностованих при товстоголковій біопсії.
- АПГ невеликого об'єму та АПГ, що повністю видалена при товстоголковій біопсії, може підлягати спостереженню, якщо результати візуалізації та морфологія узгоджуються. Врахування факторів ризику раку молочної залози та мультидисциплінарний підхід мають вирішальне значення для прийняття такого рішення.

5. Лобулярна неоплазія, включаючи LCIS:

- Лобулярна неоплазія, виявлена при товстоголковій біопсії, повинна бути видалена, якщо візуалізація та морфологія є непереконливими або дискордантними.

- Для невеликих за об'ємом лобулярних неоплазій з відповідністю між візуалізацією та морфологією та без інших атипичних уражень або уражень високого ризику може бути запропоновано спостереження з використанням спільного прийняття рішень.
- Для лобулярних уражень, які не були видалені, рекомендується клінічне та візуалізаційне спостереження. Мультидисциплінарний підхід має вирішальне значення для прийняття цього рішення.

6. *Плейоморфні LCIS, LCIS з некрозом та інші неklasичні ураження повинні бути рекомендовані до хірургічного видалення.*

7. *Стовпчастоклітинні ураження:*

- Хірургічне висічення рекомендується при атипії плоского епітелію з АПГ, виявленій при товстоголкової біопсії.
- Спостереження та подальше лікування є розумним варіантом для атипії плоского епітелію без супутніх змін.

Адаптовано за матеріалами: The American Society of Breast Surgeons. Consensus guideline on concordance assessment of image-guided breast biopsies and management of borderline or high-risk lesions; 2018 –

<https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Concordance-Assessment-of-Image-Guided-Breast-Biopsies.pdf>