



NCCN

National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# Рак молочної залози

Версія 3.2022 — 7 травня 2022 р.

NCCN.org

Рекомендації для пацієнтів NCCN Guidelines for Patients®  
доступні за посиланням [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)

Продовжити

**\* William J. Gradishar, MD/Chair ‡ †**

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

**\* Meena S. Moran, MD/Vice-Chair §**

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**\* Jame Abraham, MD ‡ †**Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer Center  
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute**\* Rebecca Aft, MD, PhD**Siteman Cancer Center at Barnes  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine**Doreen Agnese, MD ¶**The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute**Kimberly H. Allison, MD #**

Stanford Cancer Institute

**\*Bethany Anderson, MD §**University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center**Harold J. Burstein, MD, PhD †**Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center**\* Helen Chew, MD †**

UC Davis Comprehensive Cancer Center

**Chau Dang, MD †**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Anthony D. Elias, MD †**

University of Colorado Cancer Center

**Sharon H. Giordano, MD, MPH †**The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center**Matthew P. Goetz, MD ‡ †**

Mayo Clinic Cancer Center

**Lori J. Goldstein, MD †**

Fox Chase Cancer Center

**Sara A. Hurvitz, MD †**

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

**Steven J. Isakoff, MD, PhD †**Massachusetts General Hospital  
Cancer Center**Rachel C. Jankowitz, MD †**Abramson Cancer Center at the  
University of Pennsylvania**Sara H. Javid, MD ¶**Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance**Jairam Krishnamurthy, MD †**

Fred &amp; Pamela Buffet Cancer Center

**Marilyn Leitch, MD**UT Southwestern Simmons  
Comprehensive Cancer Center**\* Janice Lyons, MD §**Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer Center  
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute**Joanne Mortimer, MD †**

City of Hope National Medical Center

**Sameer A. Patel, MD Ÿ**

Fox Chase Cancer Center

**Lori J. Pierce, MD §**University of Michigan  
Rogel Cancer Center**Laura H. Rosenberger, MD, MS ¶**

Duke Cancer Institute

**Hope S. Rugo, MD †**UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center**\* Amy Sitapati, MD ¶**

UC San Diego Moores Cancer Center

**\* Karen Lisa Smith, MD, MPH †**The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins**Mary Lou Smith, JD, MBA ¥**

Research Advocacy Network

**Hatem Soliman, MD †**

Moffitt Cancer Center

**Erica M. Stringer-Reasor, MD ‡ †**O'Neal Comprehensive  
Cancer Center at UAB**Melinda L. Telli, MD † ¶**

Stanford Cancer Institute

**John H. Ward, MD ‡ †**Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah**Kari B. Wisinski, MD †**

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

**\* Jessica S. Young, MD**

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

**NCCN****Rashmi Kumar, PhD****Jennifer Burns, BS****Продовжити**[Розкриття інформації про членів колегії NCCN Guidelines Panel](#)

‡ Гематологія /  
гематоонкологія  
¶ Внутрішні хвороби  
† Онкофармакологія  
# Патоморфологія  
¥ Захист прав пацієнтів

§ Променева терапія /  
радіотерапія  
Ӧ Реконструктивна хірургія  
¶ Хірургія / онкохірургія  
\* Авторський колектив  
розділу обговорення

## Рак молочної залози

### Члени колегії NCCN з раку молочної залози Стислий виклад оновлень до Рекомендацій

Із рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози були виключені рекомендації щодо лікування лобулярної карциноми *in situ*. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо скринінгу та діагностики раку молочної залози](#)

### Неінвазивний рак молочної залози

[Обстеження та початкове лікування протокової карциноми \(ПКС\) \*in situ\* \(DCIS-1\)](#)  
[Післяопераційне лікування ПКС і активне спостереження / подальше спостереження \(DCIS-2\)](#)

### Інвазивний рак молочної залози

#### Клінічна стадія, обстеження (BINV-1)

Локорегіонарне лікування пухлини стадій cT1–3, cN0 або N+, M0

- [Органозберігальна операція на молочній залозі \(BCS\) із подальшою променевою терапією \(BINV-2\)](#)
- [Мастектомія з подальшою променевою терапією \(BINV-3\)](#)

Системна ад'ювантна терапія

- [HR-позитивна HER2-позитивна пухлина \(BINV-5\)](#)
- HR-позитивна HER2-негативна пухлина
  - [Пациєнтки в періоді постменопаузи \(BINV-6\)](#)
  - [Пациєнтки в періоді пременопаузи зі стадією pT1-3, pN0 \(BINV-7\)](#)
  - [Пациєнтки в періоді пременопаузи зі стадією pT1-3, pN+ \(BINV-8\)](#)
- HR-негативна HER2-позитивна пухлина (BINV-9)
- HR-негативна HER2-негативна пухлина (BINV-10)
- Сприятливі гистологічні типи (BINV-11)

#### Обстеження до передопераційної системної терапії (BINV-12)

Ад'ювантна системна терапія після передопераційної системної терапії (BINV-16)

Активне спостереження / подальше спостереження (BINV-17)

Рецидивна пухлина / пухлина стадії IV (M1) (BINV-18)

Лікування місцевих і регіонарних рецидивів (BINV-19)

Системна терапія рецидивної неоперабельної (місцевої або регіонарної) пухлини стадії IV (M1) (BINV-20)

Принципи дослідження біомаркерів (BINV-A)

Принципи проведення спеціалізованого МРТ-дослідження молочної залози (BINV-B)

- Фертильність і методи контрацепції (BINV-C)
- [Міркування з приводу хірургічного стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів \(BINV-D\)](#)
- [Стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів \(BINV-E\)](#)
- [Рекомендації щодо стану хірургічного краю після BCS в разі інвазивних типів раку та ПКС \(BINV-F\)](#)
- [Особливі міркування щодо органозберігального лікування раку молочної залози, який потребує проведення променевої терапії \(BINV-G\)](#)
- [Принципи реконструкції молочної залози після хірургічного втручання \(BINV-H\)](#)
- [Принципи променевої терапії \(BINV-I\)](#)
- [Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків \(біологічна стать, визначена при народженні\) \(BINV-J\)](#)
- [Ад'ювантна ендокринна терапія \(BINV-K\)](#)
- [Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії \(BINV-L\)](#)
- [Принципи передопераційної системної терапії \(BINV-M\)](#)
- [Аналізи експресії генів для ухвалення рішення щодо ад'ювантної системної терапії \(BINV-N\)](#)
- [Визначення менопаузи \(BINV-O\)](#)
- [Системна терапія ER- і \(або\) PR-позитивної рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-P\)](#)
- [Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#)
- [Додаткові методи таргетної терапії, пов'язані з дослідженням біомаркерів у разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-R\)](#)
- [Принципи моніторингу метастатичної пухлини \(BINV-S\)](#)
- [Особливі застереження](#)
  - [Філоїдна пухлина \(PHYLL-1\)](#)
  - [Хвороба Педжета \(PAGET-1\)](#)
- [Рак молочної залози під час вагітності \(PREG-1\)](#)
- [Запальний рак молочної залози \(IBC-1\)](#)

### Клінічні випробування.

NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

Див. установи — члени NCCN за посиланням: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

**Категорії доказовості та консенсус NCCN.** Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Див. [Категорії доказовості та консенсус NCCN](#).

### Категорії пріоритетів NCCN.

Усі рекомендації вважаються доцільними.

Див. [Категорії пріоритетів NCCN](#).

### Стадіювання (ST-1)

NCCN Guidelines® — це твердження про докази та консенсус авторів щодо їхніх поглядів на прийняті в даний час методи лікування. Очікується, що будь-який клініцтв, який прагне застосувати або ознайомитися з рекомендаціями NCCN, використовуватиме незалежне медичне рішення в контексті індивідуальних вмісту, використання чи сфера застосування цих рекомендацій, а також не несе жодної відповідальності за наслідки використання цих рекомендацій у будь-який спосіб. Рекомендації NCCN захищені авторським правом National Comprehensive Cancer Network®. Усі права застережено. Забороняється відтворювати NCCN Guidelines та ілюстрації, що містяться в ній, у будь-якій формі без прямого письмового дозволу NCCN. ©2022.

Оновлення до версії 3.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 2.2022 включають наведене далі.

**MS-1**

- Розділ «Обговорення» оновлено, щоб наступні розділи відображали зміни в алгоритмах. Оновлення решти розділу «Обговорення» триває.
  - Лікування ПКІС
  - Локорегіонарне лікування захворювання стадій cT1–3, cN0 або cN+, M0

**BINV-I (3 з 3)**

- 1-й пункт, 2-й підпункт змінено. Колегія NCCN затверджує оновлену версію 2016 року консенсусної заяви з рекомендації ASTRO APBI, рекомендуючи застосовувати прискорене часткове опромінення молочної залози (*accelerated partial breast irradiation, APBI*) BRCA-негативним пацієнтам, які відповідають критеріям ASTRO 2016 року. У критеріях ASTRO 2016 року, в яких на сьогодні визначено, що застосування APBI уважається «доцільним» для пацієнток віком  $\geq 50$  років у вказаних нижче випадках...
  - Змінено 1-й підпункт. Інвазивна протокова карцинома розміром  $\leq 2$  см (пухлина стадії pT1) із шириною негативного хірургічного краю  $\geq 2$  мм, без лімфосудинної інвазії (LCI), ER-позитивна та BRCA-негативна; або

Оновлення до версії 2.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 1.2022 включають наведене далі.

**BINV-I (2 з 3)**

- Послідовність проведення ПТ в поєднанні із системною терапією
  - Змінено пункт. Допоміжний препарат олапаріб можна призначати одночасно з ПТ (й ендокринною терапією). Олапаріб слід застосовувати після завершення ПТ.

**BINV-K**

- Змінено виноску д для уточнення. У пацієнток із HR-позитивним / HER2-негативним раком молочної залози високого ризику (тобто з  $\geq 4$  лімфатичними вузлами з ознаками ураження або 1–3 лімфатичними вузлами з ознаками ураження, якщо наявне одне або декілька із наведеного нижче: У разі пухлини 3 ступеня зложкісності, розміру пухлини  $\geq 5$  см або показника Ki-67  $\geq 20\%$ ) можна розглядати застосування ад'юvantної терапії абемациклібом у поєднанні з ендокринною терапією протягом 2 років.

Оновлення до версії 1.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 8.2021 включають наведене далі.

**Основні положення**

- Термін «лампектомія» змінено на термін «органозберігальна операція на молочній залозі».

**DCIS-1**

- Змінено виноску ѹ. Променева терапія всієї молочної залози (whole breast radiation therapy, WBRT) після органозберігальної операції на молочній залозі (breast-conserving surgery, BCS) знижує частоту рецидивів іпсилатеральної пухлини молочної залози у разі ПКІС приблизно на 50–70 %.

**DCIS-2**

- Післяхірургічне лікування ПКІС, змінено перший пункт. Застосування ендокринної терапії протягом 5 років розглядають для пацієнток із ER-позитивною ПКІС

**BINV-1**

**• Обстеження**

- Патоморфологічний аналіз, додано підпункт. Тест на Ki-67, якщо розглядається можливість ад'ювантного застосування абемациклібу (див. BINV-K)
- Змінено 5-й пункт. Генетичне консультування та тестування, якщо пацієнка має ризик спадкового раку молочної залози, має тричі негативний рак молочної залози (THPM3) (у будь-якому віці) або є кандидатом на отримання ад'ювантної терапії олапарібом.

**BINV-2**

- Додано заголовок. «ПТ після BCS та стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів»
- Пахові лімфатичні вузли без ознак ураження, змінено перший варіант. Променева терапія всієї молочної залози (WBRT) ± бusterne опромінення ложа пухлини, застосування комплексного опромінення регіонарних вузлів (RNI) у пацієнток із центральними / медіальними пухлинами або пухлинами  $\geq 2$  см з іншими ознаками високого ризику (для новоутворень у молодому віці) або рT3 пухлин, або рT2 пухлин з однією із вказаних нижче особливостей високого ризику: 3 ступінь злюкарічності, поширені лімфосудини інвазія або ER-негативна пухлина
- Від 1 до 3 пахвових вузлів із ознаками ураження
  - Критерії змінено для узгодженості з BINV-D.
  - Без подальших критеріїв, ПТ змінено. Променева терапія всієї молочної залози (WBRT) із виключенням будь-якої частини пахвових лімфатичних вузлів, що не зазнали дисекції, але перебувають у зоні ризику ± бusterne опромінення ложа пухлини (категорія 1). Настійно рекомендується застосовувати комплексне опромінення регіонарних вузлів (RNI). ПТ надключичної / підключичної областей, внутрішніх мамарних вузлів і будь-якої частини пахвового ложа, що піддається ризику.
  - $\geq 4$  пахвових вузлів із ознаками ураження, змінено варіант. Променева

терапія всієї молочної залози (WBRT) ± бusterne опромінення<sup>n</sup> ложа пухлини (категорія 1) + комплексне опромінення регіонарних вузлів (RNI) + будь-якої частини пахвових лімфатичних вузлів, що не зазнали дисекції, але перебувають у зоні ризику (категорія 1) надключичної / підключичної областей, внутрішніх мамарних вузлів та будь-якої частини пахвового ложа в зоні ризику (категорія 1).

**BINV-3**

- Додано заголовок. «ПТ після мастектомії та стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів»
- Там, де рекомендовано, «ПТ надключичної / підключичної областей, внутрішніх мамарних вузлів і будь-якої частини пахвового ложа, що перебуває в зоні ризику» було змінено на: «та комплексне опромінення регіонарних вузлів (RNI) (включно з будь-якою частиною пахвових лімфатичних вузлів, що не зазнали дисекції, але перебувають у зоні ризику)». (Також у BINV-14/15 та IBC-2)

**BINV-4**

- Додано окремі посилання на BINV-7 і BINV-8.

**BINV-5**

- Виноска перенесена з цієї сторінки на сторінку BINV-K. Докази свідчать про те, що величина користі від хірургічної або променевої ablaciї яєчників у пацієнток у період пременопаузи із HR-позитивним раком молочної залози подібна до тієї, що досягається лише в разі застосування CMF (циклофосфамід у комбінації з метотрексатом і фторурацилом). (Також у BINV-7, BINV-8 і BINV-11)
- Текст виноски перенесено. (Також від BINV-6 до BINV-11.)
  - Переміщено до BINV-L, 3 з 10. Хімістерапія й ендокринна терапія, що використовуються як ад'ювантна терапія, мають проводитися послідовно; ендокринну терапію слід проводити після хімістерапії.
  - Переміщено до BINV-I (2 із 3). Наявні дані свідчать про те, що послідовна або одночасна ендокринна терапія з ПТ є прийнятною.
- Виноска видалено. Дані для складання рекомендацій щодо хімістерапії для пацієнток віком  $\geq 70$  років обмежені. Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей. (Також від BINV-6 до BINV-11.)
- Змінено виноску є. Розгляньте застосування ад'ювантної терапії бісфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнток в постменопаузі зменопаузю (природна або індукована) з наявністю лімфатичних вузлів категорії високого ризику, не уражених або уражених пухлинами (Також від BINV-6 до BINV-11 та BINV-16.)

[Продовження](#)

[ОНОВЛЕННЯ](#)

## Рак молочної залози

Оновлення до версії 1.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 8.2021 включають наведене далі.

### BINV-6

- Додано виноску jj. Додавання 1 року ад'ювантної терапії із застосуванням олапарібу є варіантом для окремих пацієнтік із мутацією генів зародкової лінії BRCA1/2 після завершення ад'ювантної хімітерапії. Див. BINV-L (1 із 8). (Також для BINV-8 та BINV-10.)

### BINV-12

- Клінічна стадія, змінено критерій: с  $\geq$  T2, або cN+ та M0, або cT1, N0 HER2-позитивна пухлина, або ж cT1, N0 THPM3 і застосування передопераційної системної терапії (щодо критеріїв передопераційної системної терапії див. [BINV-M, 1 із 2](#))
- **Додаткове обстеження, змінено 4-й пункт. Діагностична КТ грудної клітки з  $\pm$  контрастуванням**

### BINV-13

- Перший стовпець, третій пункт, змінено «Біопсія  $\pm$  розміщення затискачів...» на «Біопсія + розміщення затискачів, рекомендовані для пахових лімфатичних вузлів із підозрою на ураження та (або) клінічними ознаками ураження, якщо це не було зроблено раніше».

### BINV-14

- Перший стовпець, варіанти змінено.
  - ~~Новна відповідь або часткова відповідь Якщопровести BCS можливо~~
  - ~~Часткова відповідь, лампектомія неможлива або підтверджено прогресування захворювання в будь-який чає Якщопровести BCS неможливо~~
- Ад'ювантна терапія після проведення органозберігальної операції на молочній залозі, додано останній пункт. *Будь-яка стадія cN0, урN0: ад'ювантна ПТ всієї молочної залози  $\pm$  бустерне опромінення ложа пухлини*
- Ад'ювантна терапія після мастектомії, додано останній варіант: або *Ад'ювантна системна терапія (див. BINV-16) без ад'ювантної ПТ для будь-яких cN0, урN0, якщо стан пахових лімфатичних вузлів оцінювали за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ) або дисекції пахового вузла.*

### BINV-16

- HR-позитивна / HER2-негативна пухлина
  - урT0N0 або pCR або урT1–4, N0 або урN $\geq$ 1, змінено ад'ювантну системну терапію. Ад'ювантна ендокринна терапія (категорія 1) + ад'ювантна терапія олапарібом, якщо мутація генів зародкової лінії BRCA1/2 за індексом CPS+EG оцінюється в  $\geq$  3 балів і є залишкові ознаки пухлини
- HR-негативна / HER2-негативна пухлина

### ‣ урT0N0 або pCR, додано ад'ювантну системну терапію:

◊ Для високого ризику. Ад'ювантна терапія пембролізумабом (якщо перед операцією в схемі терапії застосовувався пембролізумаб)

### ‣ урT1–4, N0 або урN $\geq$ 1, змінено варіанти ад'ювантної системної терапії: Застосування ад'ювантної терапії олапарібом упродовж 1 року в разі мутації генів зародкової лінії BRCA1/2, або ад'ювантної терапії пембролізумабом (якщо перед операцією в схемі терапії застосовувався пембролізумаб)

- Виноску перенесено до BINV-I (2 з 3) і змінено. Ад'ювантна анти-HER2-таргетна терапія та (або) ендокринна терапія можуть проводитися одночасно з ПТ, тоді як капецитабін слід застосовувати після завершення ПТ.

- Додано виноску zz. Критерії високого ризику включають II–III стадію THPM3. Застосування ад'ювантної терапії пембролізумабом (категорія 2A) може розглядатися індивідуально.

- Додано виноску aaa. Пацієнти в дослідженні OlympiA не отримували капецитабін; таким чином, немає даних про встановлення поспідовності терапії або вибір ад'ювантної терапії.

### BINV-17

- Ендокринна терапія

‣ Змінено 2-й пункт, 1-й підпункт. *Гінекологічне обстеження з урахуванням віку Щорічний гінекологічний огляд один раз на 12 місяців за наявності матки*

### BINV-18

- Обстеження

‣ Візуалізаційні дослідження для системного стадіювання, змінено 1-й пункт. *Діагностична КТ грудної клітки з  $\pm$  контрастуванням (також для IBC-1)*

### ‣ Дослідження біомаркерів

◊ Змінено 1-й пункт. *Біопсія принаймні в разі першого рецидиву захворювання (розгляньте застосування повторної біопсії за умови прогресування захворювання)*

◊ Змінено 2-й пункт. *Оцінка статусу ER / PR і HER2 для диференціації рецидиву захворювання від нового первинного захворювання*

- Виноска eee, додано останній рядок. Оскільки статус ER / PR і HER2 може змінюватися в процесі лікування та метастатичної прогесії, можливо, буде доцільним повторне тестування нових зразків у цих сценаріях у разі змін лікування.

Оновлення до версії 1.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 8.2021 включають наведене далі.

**BINV-19**

- Змінено виноску iii. У пацієнток із місцевим рецидивом раку молочної залози після органозберігальної операції на молочній залозі (BCS), яким раніше проводили біопсію сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ), можна розглянути можливість повторної БСЛВ, хоча точність дослідження методом повторної БСЛВ не доведена. З іншого боку, прогностичне значення повторної біопсії сторожового вузла (БСВ) після мастектомії невідоме, тому її використання не рекомендується. Після мастектомії можна розглянути проведення повторної БСЛВ, хоча дані щодо цього обмежені.

**BINV-22**

- Виноску видалено з цієї сторінки (вона залишається для BINV-P). Щодо випадків прогресування захворювання під час терапії інгібітором CDK4/6 недостатньо даних, які підтверджували б користь застосування додаткової схеми терапії з інгібітором CDK4/6. До того ж у разі прогресування захворювання під час терапії схемою, що містить еверолімус, немає даних, які підтверджували б користь застосування додаткової схеми терапії, до якої входить еверолімус.

**BINV-23**

- Варіант видалено через надмірність. Інша анти-HER2-таргетна терапія
- Змінено виноску vvv. Для пацієнток у пременопаузі також можна окремо використовувати селективні модулятори ER тамоксиfen (без аблляції / супресії яєчників) + анти-HER2-таргетна терапія.

**BINV-D**

- Заголовок сторінки змінено. *Міркування з приводу хірургічного стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів*
- Верхній алгоритм, картування й резекція сторожового лімфатичного вузла, виявлено ураження сторожового лімфатичного вузла
  - ▶ Додано алгоритми для «органозберігальної операції на молочній залозі» порівняно з «мастектомією».
  - ▶ Додано варіант для розгляду відмови від подальшого хірургічного втручання на пахвових лімфатичних вузлах для тих пацієнток, які відповідають всім наведеним нижче критеріям після мастектомії.
    - ◊ cT1-T2, cN0
    - ◊ Без передопераційної хімітерапії
    - ◊ 1–2 сторожових лімфатичних вузли з ознаками ураження
    - ◊ Ад'ювантна ПТ, запланована з навмисним включенням частини пахвових лімфатичних вузлів, що не зазнали дисекції, але перебуває в зоні ризику
  - ▶ Змінено варіант після BCS або мастектомії. Мікрометастази, виявлені в сторожових лімфатичних вузлах після мастектомії
  - Нижній алгоритм, змінено «тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТГАБ) під

контролем ультразвукового дослідження (УЗД) або трепан-біопсія +/– розміщення затискачів» на «рекомендовано тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТГАБ) під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) або трепан-біопсія + розміщення затискачів».

- Додано виноску e. Щодо пацієнток після мастектомії дані обмежені.
- Додано виноску g. ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
- Додано виноску h. EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.
- Додано виноску i. Щодо пацієнток із  $\geq 3$  сторожовими лімфатичними вузлами з ознаками ураження дані обмежені.
- Змінено виноску k. Для пацієнток після мастектомії з початковим стадіюванням cN0, які мають лімфатичні вузли з ознаками ураження за результатами БСЛВ і яким не було виконано дисекцію пахвових лімфатичних вузлів, ПТ грудної стінки має включати грудну стінку, надклюничні ± внутрішні мамарні вузли та усю пахову западину, пахові лімфатичні вузли, що не зазнали дисекції, але перебувають у зоні ризику ± комплексне опромінення регіонарних вузлів (RNI).
- Виноску видалено. Для пацієнток із відсутністю клінічних ознак ураження пахвових лімфатичних вузлів, яким виконують мастектомію та для яких планується ПТ, опромінення пахової западини може замінити дисекцію пахвових лімфатичних вузлів рівня I/II для регіонарного контролю захворювання.

**BINV-H (5 із 7)**

- Додано 2-й пункт. Деякі пацієнтки можуть відмовитися від реконструкції молочної залози після мастектомії. Варіант виконання тільки мастектомії з хірургічно оптимізованим ушиванням рани слід запропонувати всім пацієнкам у межах комплексного обговорення варіантів реконструктивного лікування. Okрім первинної мастектомії в цьому сценарії можуть знадобитися додаткові процедури для досягнення оптимального результату. Див. BINV-H (6 із 7), щоб дізнатися про фактори з боку пацієнтки, що впливають на вибір варіантів реконструктивного лікування.

**BINV-H (7 із 7)**

- Мастектомія зі збереженням соска, рядок змінено: Оцінка краю соска (ідеально проводити під час операції) є обов'язковою, хірургічний край соска має бути чітко визначений.

Оновлення до версії 1.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 8.2021 включають наведене далі.

### **BINV-I (1 з 3)**

- Променева терапія всієї молочної залози
  - ▶ Змінено 1-й пункт. Під визначення цільової області підпадає тканина молочної залози, яка перебуває в зоні ризику в цілому.
  - ▶ Додано пункт. Ультрагіофракціонована променева терапія всієї молочної залози (WBRT) 28,5 Гр, що вводиться у вигляді 5 фракцій (один раз на тиждень), може бути розглянута для окремих пацієнтів віком > 50 років після BCS із pTis/T1/T2/N0, хоча оптимальне фракціонування для застосування бустерної дози опромінення не визначене для цієї схеми.
  - ▶ Видалено пункти.
    - ◊ Для пацієнтів, яким потрібна менша кількість візитів для проведення променевої терапії всієї молочної залози (WBRT), ультрагіофракціонована WBRT 28,5 Гр, що вводиться у вигляді 5 фракцій (один раз на тиждень), може застосовуватись для окремих пацієнтів віком ≥ 50 років після BCS із пухлинами стадії pTis/T1/T2/N0. Однак пізнія токсичність пізніше 10 років наразі не визначена.
    - ◊ Оптимальне фракціонування бустерної дози опромінення для цієї схеми не визначене.
  - Додано виноску а. Як альтернативу можна розглянути дозу 26 Гр 5 фракціями щоденно протягом одного тижня, хоча дані про місцеві рецидиви або токсичність пізніше 5 років для цієї схеми наразі недоступні. (Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.)

### **BINV-I (2 з 3)**

- Заголовок змінено. ПТ з передопераційною або ад'юvantною системною терапією
- Пункт видалено. Ад'юvantна анти-HER2-таргетна терапія та (або) ендокринна терапія може проводитися одночасно з ПТ, тоді як капецитабін слід застосовувати після завершення ПТ.
- Пункт і наступні підпункти додано щодо послідовності проведення ПТ в поєднанні із системною терапією

### **BINV-I (3 з 3)**

- Змінено 1-й пункт. Дослідження прискореного часткового опромінення молочної залози (APBI) свідчать про те, що показники місцевого контролю у вибраних пацієнтів із раком молочної залози на ранній стадії з групи низького ризику можуть бути є порівнянними з даними тих пацієнтів, які отримували стандартну променеву терапію всієї молочної залози (WBRT).

### **BINV-J (1 із 2)**

- Назва змінена. Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків (біологічна сталь, визначена при народженні)
- Додано. Рекомендації NCCN були розроблені таким чином, щоб їх можна було максимально використовувати для осіб будь-якої сексуальної та гендерної ідентичності. На цій сторінці терміни «чоловічий» і «жіночий» відносяться до статі, визначеній при народженні.

### **BINV-K**

- Додано виноску d. У пацієнтів із HR-позитивним / HER2-негативним раком молочної залози високого ризику (тобто з ≥ 4 лімфатичними вузлами з ознаками ураження або 1–3 лімфатичними вузлами з ознаками ураження, якщо наявне одне або декілька із наведеного нижче: у разі захворюванні 3 ступеня злюкінності, розміру пухлини ≥ 5 см або показнику Ki-67 ≥ 20 %) можна розглядати застосування ад'юvantної терапії абемациклібом протягом 2 років.
- Додано виноску f. Докази свідчать про те, що величина користі від хірургічної або променевої ablляції яєчників у пацієнтів у період пременопаузи із HR-позитивним раком молочної залози подібна до тієї, що досягається лише в разі застосування CMF (циклофосфамід у комбінації з метотрексатом і фторурасилом).
- До виноски та додано рядок. Пацієнтки з ураженням лімфатичних вузлів можуть отримати користь від розширеного лікування інгібіторами ароматази (загалом впродовж 7,5–10 років).

### **BINV-L (3 з 9)**

- HER2-негативний
  - ▶ Корисні за певних обставин, додано. Капецитабін (підримувальна терапія в разі трічі негативного раку молочної залози (THPM3) після ад'юvantної хімітерапії)
  - ▶ Інші рекомендовані схеми, деякі пацієнти з THPM3, змінено варіант: щотижня паклітаксел + карбоплатин (різний графік застосування)
- Деякі виноски переміщено до BINV-L (3 з 9), а також додано посилання. Див. «Додаткові міркування щодо пацієнтів, які отримують передопераційну / ад'юvantну терапію (BINV-L, 3 з 9)»

Оновлення до версії 1.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 8.2021 включають наведене далі.

**BINV-L (2 з 9)**

- HER2-позитивна пухлина

► Корисні за певних обставин, додано варіанти:

- ◊ Нератиніб (тільки ад'ювантна терапія)
- ◊ Паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб
- ◊ Адо-трастузумаб емтанзин (TDM-1) (тільки ад'ювантна терапія)

- Деякі виноски переміщено до BINV-L (3 з 9), а також додано посилання. Див. «Додаткові міркування щодо пацієнтів, які отримують передопераційну / ад'ювантну терапію (BINV-L, 3 з 9)»

**BINV-L (3 з 9)**

- Додано нову сторінку. Додаткові міркування щодо пацієнтів, які отримують передопераційну / ад'ювантну терапію

**BINV-L (5 з 9)**

- Інші рекомендовані схеми

► Змінено. Щотижня паклітаксел + карбоплатин (лише перед операцією)

- ◊ Змінено карбоплатин. AUC 5 або 6 у перший день

► Додано. Щотижня паклітаксел + щотижня карбоплатин

- ◊ Паклітаксел 80 mg/m<sup>2</sup> в дні 1, 8 і 15

- ◊ Карбоплатин AUC 1,5–2 в дні 1, 8 і 15

– 6 циклів, які повторюються один раз на 28 днів

- Корисні за певних обставин

► Хімістерапія CMF (циклофосфамід у комбінації з метотрексатом і фторурацилом), додано «прийнятно в/в» окрім циклофосфаміду.

► Додано. Капецитабін; 650 mg/m<sup>2</sup>, перорально, двічі на добу, в дні 1–28; цикли повторюють один раз на 28 днів протягом 1 року

**BINV-L (8 з 9)**

- HER2-позитивний, корисні за певних обставин, додано.

► Нератиніб

- ◊ 120 mg, перорально щодня, в дні 1–7; далі...

- ◊ 160 mg, перорально щодня, в дні 8–14; далі...

- ◊ 240 mg, перорально щодня, в дні 15–28

– 1 цикл, один раз на 28 днів

– Далі...

- ◊ 240 mg, перорально щодня, в дні 1–28

– 12 циклів, які повторюються один раз на 28 днів, починаючи із 2-го циклу

**► Паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб**

◊ Паклітаксел 80 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1

– 12 циклів, які повторюються один раз на 7 днів

◊ Трастузумаб 8 mg/kg в/в в день 1, а потім 6 mg/kg в/в

◊ Пертузумаб 840 mg в/в в день 1, а потім 420 mg в/в

– 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день

**► Адо-трастузумаб емтанзин (T-DM1).**

◊ 3,6 mg/kg в/в в день 1

– 17 циклів, які повторюються один раз на 21 день

**BINV-L (9 з 9)**

- Розділ «Використана література» оновлено.

**BINV-M (1 із 2)**

- Кандидати на передопераційну системну терапію

► Додано. Передопераційну системну терапію можна розглянути для cT1, N0 HER2-позитивної пухлини та THPMZ

**BINV-N (3 з 5)**

- Наслідки лікування оновлено для 70-генної панелі (MammaPrint) (для pN0 і 1–3 лімфатичних вузлів із ознаками ураження).

**BINV-O**

- Ця сторінка була значною мірою відредакторана.

**BINV-P**

- HER2-негативний РМЗ і аблляція або супресія яєчників у постменопаузальний або пременопаузальний період

► Усі окремі препарати, які раніше були перераховані в розділі «Пріоритетні схеми», було змінено на «Інші рекомендовані схеми: терапія першої та подальших ліній».

► Інші рекомендовані схеми терапії першої та подальших ліній

- ◊ Варіант терапії фулвестрантом було змінено з категорії 1 на категорію 2A.

◊ Вилучений варіант. Тореміфен

- Додано виноску b. У рандомізованих контролюваних дослідженнях фази 3 рибоцикліб + ендокринна терапія показали переважну ефективність щодо загальної виживаності (ЗВ) в разі застосування як першої лінії лікування.

- Додано виноску d. У рандомізованих контролюваних дослідженнях фази 3 фулвестрант у комбінації з інгібітором CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб і рибоцикліб) продемонстрували ефективність щодо ЗВ в разі застосування як другої лінії лікування.

## Рак молочної залози

Оновлення до версії 1.2022 рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози з версії 8.2021 включають наведене далі.

### BINV-Q (1 із 8)

- HER2-негативне захворювання
  - Корисні за певних обставин, видалено варіант: паклітаксел / бевацизумаб
- Виноски видалено
  - Результати рандомізованих клінічних випробувань метастатичного раку молочної залози свідчать, що додавання бевацизумабу до деяких хімієтерапевтичних засобів терапії першої або другої лінії помірно збільшує час до прогресування захворювання та частоту відповіді на лікування, але не покращує ЗВ. Вплив часу до прогресування може відрізнятися залежно від цитотоксичних препаратів і виявляється найдовшим для комбінації бевацизумабу разом із паклітакселом у разі застосування щотижня.
  - Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу.

### BINV-Q (2 із 8)

- Схеми системної терапії в разі HER2-позитивної, рецидивної неоперабельної (місцевої або регіонарної) пухлини або пухлини стадії IV (M1)
  - Додано варіант терапії другої лінії. Фам-трастузумаб дерукстекан-pxki; це категорія 1, пріоритетна схема.
  - Змінено варіант терапії другої лінії. Адо-трастузумаб емтанзин (TDM-1) було змінено з категорії 1, пріоритетної схеми, на категорію 2А, іншу рекомендовану схему.
  - Заголовок змінено. Третя лінія та подальші (оптимальна послідовність невідома).
  - Змінено виноску j. Схеми також можна використовувати як варіант для третьої та подальших ліній терапії або четвертої лінії; оптимальна послідовність для терапії третьої та подальших ліній невідома.
  - Додано виноску l. Фам-трастузумаб дерукстекан-pxki можна розглядати як варіант терапії першої лінії для обраних пацієнтів (тобто пацієнтів із швидким прогресуванням захворювання в разі застосування неоад'юvantної або ад'юvantної терапії протягом 6 місяців [12 місяців для схем, що містять пертузумаб]).
  - Змінено виноску n. Тукатиніб + трастузумаб + капецитабін переважно застосовують у пацієнтів із системним прогресуванням пухлини та прогресуванням пухлини в ЦНС для третьої та подальших ліній терапії; у разі застосування адо-трастузумаб-емтанзину. Проте тутатиніб + трастузумаб + капецитабін і його можна призначати як терапію другої лінії.
  - Виноску видалено. Фам-трастузумаб дерукстекан-pxki краще призначати пацієнтам із вісцеральними метастазами в разі прогресування захворювання під час застосування схеми адо-трастузумаб емтанзин.
- **BINV-Q (5 із 8)**
  - Трастузумаб + доцетаксел, змінено 2-й пункт. Доцетаксел 35 мг/м<sup>2</sup> в/в, дні 1, 8 і 15 щотижня, цикли повторюються один раз на 28 днів

### BINV-Q (6 із 8)

- Трастузумаб + лапатиніб, змінено 1-й пункт. Лапатиніб 1000 мг перорально щодня, протягом 21 дня

### BINV-R (1 із 3)

- ТНРМ3, змінено біомаркер. Пухлини з експресією PD-L1 (з використанням антитіла 22C3)

### BINV-S (3 із 3)

- Сцинтиграфія кісток, частота змінена для пацієнтів, які отримують ендокринну терапію, на наведене далі. Один раз на 2–6 місяців.

### PHYLL-1

- Після виявлення добрякісної філоїдної пухлини за допомогою ексцизійної біопсії такі пухлини виділено в окремий алгоритм; рекомендовано клінічне спостереження протягом 3 років.

### IBC-1

- Виноску видалено. Точна оцінка відповіді пухлини молочної залози або регіонарних лімфатичних вузлів на передопераційну системну терапію є складною, і вона має включати фізиkalne обстеження та виконання візуалізаційних досліджень (мамографія та (або) магнітно-резонансна томографія (МРТ) молочних залоз), які показували відхилення від норми на момент початкового визначення стадії пухлини. Обираючи методи візуалізації перед операцією має багаторівнева команда фахівців.

### IBC-2

- Заголовок додано для пояснення. Відповідь на передопераційну терапію
- До алгоритму «немає відповіді» додано. Для пацієнтів можна застосовувати декілька ліній системної терапії для паліативного лікування поширеного раку молочної залози. Під час кожної повторної оцінки клініцисти повинні оцінювати цінність поточного лікування, ризики та переваги додаткової лінії системної терапії, функціональний статус пацієнта, а також пріоритетні напрямки лікування (на думку пацієнта), виявлені під час спільногопроцесу прийняття рішення.

### ST-5

- Гістологічні типи (раніше вказані в ST-4) замінено на наведені далі. Histopathologic Type — WHO Classification 5th Edition (2019) (Патогістологічний тип — класифікація ВООЗ, 5-е видання (2019 р.))
  - WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors, 5th edition — Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019.

ДІАГНОЗ

ОБСТЕЖЕННЯ

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ

ПКІС  
Tis,N0,M0

- Анамнез і фізикальне обстеження
- Діагностична двостороння мамографія
- Патоморфологічний аналіз<sup>a</sup>
- Визначення статусу пухлини за рецепторами естрогену (ER)
- Генетичне консультування для пацієнток із ризиком спадкової склонності до раку молочної залози
- МРТ молочних залоз<sup>c,d</sup> за показаннями

Органозберігальна операція на молочній залозі (BCS)<sup>e</sup> без хірургічного втручання на лімфатичних вузлах<sup>f</sup>

Радикальна мастектомія<sup>g</sup> з біопсією сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ) або без неї<sup>h,i</sup> + реконструкція молочної залози (за потреби)<sup>k</sup>

Променева терапія всієї молочної залози (WBRT) (категорія 1) із бusterним опроміненням ложа пухлини або без нього<sup>g,h,i,j</sup>  
або  
Прискорене часткове опромінення молочної залози (APBI)<sup>g,h,i,j</sup>  
або  
Без ПТ<sup>g,h,i,j</sup> (категорія 2B)

[Див. «Післяоператійне лікування \(DCIS-2\)»](#)

[Див. «Післяоператійне лікування \(DCIS-2\)»](#)

<sup>a</sup> Наша колегія схвалює протокол Американської колегії патоморфології (College of American Pathologists) щодо патоморфологічних висновків для всіх інвазивних і неінвазивних карцином молочної залози. <http://www.cap.org>.

<sup>b</sup> Для отримання інформації з критеріїв ризику [див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#).

<sup>c</sup> [Див. «Принципи проведення спеціалізованого МРТ-дослідження молочної залози \(BINV-B\)».](#)

<sup>d</sup> Не було доведено, що застосування МРТ збільшує ймовірність досягнення негативних хірургічних країв або зменшує ризик переходу до мастектомії. Відсутні дані, які б підтверджували покращення довгострокових результатів.

<sup>e</sup> Повторна (-i) резекція (-i) може бути виконана, щоб отримати негативні хірургічні краї в пацієнток, які обрали органозберігальну лікування раку молочної залози. Пацієнткам, у яких неможливо досягти достатніх хірургічних країв за допомогою BCS, слід провести радикальну мастектомію. Визначення достатніх хірургічних країв — [див. «Рекомендації щодо стану хірургічного краю після BCS у разі інвазивних типів раку та ПКІС \(BINV-F\)».](#)

<sup>f</sup> Повну дисекцію пахових лімфатичних вузлів не слід проводити за відсутності ознак інвазивного раку або підтвердженого метастатичного ураження пахових лімфатичних вузлів у пацієнток із візуально «чистою» ПКІС. Однак у невеликої частки пацієнток із візуально «чистою» ПКІС знаходять інвазивний рак під час радикальної хірургічної операції. Таким чином, якщо пацієнту з візуально «чистою» ПКІС потрібно лікувати за допомогою мастектомії або резекції анатомічної ділянки, що ставить під загрозу ефективність майбутньої процедури із зачлененням сторожового лімфатичного вузла (СЛВ), слід розглянути можливість виконання процедури з ураженням СЛВ.

<sup>g</sup> [Див. «Принципи променевої терапії \(BINV-I\)».](#)

<sup>h</sup> Пацієнток, у яких виявлено інвазивне захворювання під час проведення радикальної мастектомії або повторної резекції, слід вести як пацієнток із клінічною стадією I або стадією II ([див. ST-1](#)), включно зі стадіюванням ураження лімфатичних вузлів.

<sup>i</sup> [Див. «Особливі застереження щодо органозберігального лікування раку молочної залози, який потребує проведення променевої терапії» \(BINV-G\).](#)

<sup>j</sup> Променева терапія всієї молочної залози (whole breast radiation therapy, WBRT) після органозберігальної операції на молочній залозі (breast-conserving surgery, BCS) знижує частоту рецидивів іпсилатеральної пухлини молочної залози в разі ПКІС приблизно на 50–70 %. Приблизно половина рецидивів набувають інвазивного характеру, інша половина являє собою ПКІС. Низка факторів визначає ризик місцевого рецидиву: пальповане об'ємне утворення, більший розмір, вищий ступінь зложкісності, вузький або уражений хірургічний край і вік < 50 років. Якщо пацієнта та лікар уважають індивідуальний ризик «низьким», деяких пацієнток можна лікувати за допомогою лише резекції, особливо якщо пухлина ER-позитивна та вони отримуватимуть ендокринну терапію. Лише обмежена кількість пацієнток із ПКІС низького ризику може відповісти критеріям проведення APBI за умови, якщо вони відповідають усім аспектам визначення ПКІС низького ризику з випробуванням RTOG 9804, включно з виявленою на скринінгу ПКІС, ступенем поліморфізму ядер від низького до проміжного, розміром пухлини ≤ 2,5 см і випадками хірургічної резекції пухлини з негативними краями > 3 мм.

<sup>k</sup> [Див. «Принципи реконструкції молочної залози після хірургічної операції» \(BINV-H\).](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ПКІС

АКТИВНЕ / ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Терапія зі зниження ризику для іпсилатеральної молочної залози після органозберігальної операції на молочній залозі (BCS):

- Застосування ендокринної терапії протягом 5 років розглядають для категорій пацієнтів з ER-позитивною ПКІС, якщо вони відповідають таким критеріям:
  - Лікування за допомогою BCS і ПТ<sup>m</sup> (категорія 1), особливо для пацієнтів з ER-позитивною ПКІС
  - Лікування включало лише резекцію<sup>l</sup>
- Ендокринна терапія
  - Тамоксифен<sup>m,n</sup> для пацієнтів у пременопаузі
  - Тамоксифен<sup>m,n</sup> або інгібітор ароматази для пацієнтів у постменопаузі з певною перевагою для терапії інгібіторами ароматази в пацієнтів < 60 років або з ризиком тромбоемболії

Терапія зі зниження ризику для контралатеральної молочної залози:

- Консультування щодо зниження ризику

- 
- Інтервалине збирання анамнезу та фізикальне обстеження один раз на 6–12 місяців упродовж 5 років, потім — щорічно
  - Мамографія один раз на 12 місяців (перша мамографія через 6–12 місяців, після органозберігального лікування раку молочної залози, категорія 2B)

<sup>l</sup> Наявні дані свідчать про те, що ендокринна терапія забезпечує зниження ризику для іпсилатеральної молочної залози в разі органозберігального лікування та для контралатеральної молочної залози в пацієнтів з ER-позитивними первинними пухлинами, яким виконано мастектомію або органозберігальне лікування раку молочної залози. Оскільки переваги щодо виживаності не були продемонстровані, важливо індивідуально зважати на ризики та користь.

<sup>m</sup> Тестування генотипу CYP2D6 не рекомендується для пацієнтів, у яких планують застосування тамоксифену.

<sup>n</sup> Стандартна доза тамоксифену становить 20 mg/добу протягом 5 років. Низькі дози тамоксифену (5 mg/добу протягом 3 років) є варіантом, лише якщо в пацієнтки наявні симптоми на дозі 20 mg або якщо пацієнта не бажає або не може отримувати стандартну дозу тамоксифену.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ДІАГНОЗ

ОБСТЕЖЕННЯ<sup>a</sup>

Неметастатичний  
(M0) інвазивний  
рак молочної  
залози

- Аналіз і фізикальне обстеження
- Візуалізація
  - Діагностична двостороння мамографія
  - УЗД за потреби
  - МРТ молочних залоз<sup>b</sup> (за потреби), з особливою увагою до пухлин, які не візуалізуються за допомогою мамографії
- Патоморфологічний аналіз<sup>c</sup>
  - Тест на Ki-67, якщо розглядається можливість ад'ювантного застосування абемациклібу ([див. BINV-K](#))
- Визначення статусу пухлини щодо рецепторів естрогену / прогестерону (ER / PR) і статусу HER2<sup>d</sup>
- Генетичне консультування та тестування, якщо пацієнка має ризик спадкового раку молочної залози, має тричі негативний рак молочної залози (THRM3) (у будь-якому віці) або є кандидатом на отримання ад'ювантної терапії олапарібом
- За потреби розв'язання проблем фертильності та сексуального здоров'я<sup>f</sup>
- Тест на вагітність у всіх пацієнток дітородного віку<sup>f</sup> (у разі вагітності пацієнтки [див. PREG-1](#))
- Оцінка на наявність дистресу<sup>g</sup>
- Застосування додаткових методів візуалізації лише за наявності об'єктивних і суб'єктивних ознак метастатичного ураження<sup>h</sup> ([див. BINV-18](#))

Метастатичний (M1) інвазивний рак молочної залози

Клініко-морфологічна діагностика запального раку молочної залози (ЗРМЗ)

КЛІНІЧНА СТАДІЯ

cT0,cN+,M0

cT1-T3,  
 $\geq$  cN0,M0

IV стадія (M1) або  
рецидив захворювання

[Див. «Критерії передопераційної системної терапії» \(BINV-M\)](#)

[Див. «Рекомендації NCCN щодо пухлин невідомої первинної локалізації»](#)

Локорегіонарне лікування<sup>i</sup>

[Див. «Органозберігальна операція на молочній залозі \(BCS\) з подальшою променевою терапією \(BINV-2\)»](#)  
або  
[Див. «Мастектомія з подальшою променевою терапією \(BINV-3\)»](#)

Передопераційна система-на терапія не розглядається

Передопераційна система-на терапія розглядається

[Див. «Додаткове обстеження до передопераційної системної терапії» \(BINV-12\)](#)

[Див. «Обстеження для виявлення рецидиву захворювання або стадії IV \(M1\) захворювання» \(BINV-18\)](#)

[Див. «Обстеження в разі ЗРМЗ» \(IBC-1\)](#)

<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, [див. в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>b</sup> МРТ молочної залози може бути корисним для визначення характеристики ураження захворюванням пахових і (або) внутрішніх мамарних вузлів. [Див. «Принципи проведення спеціалізованого МРТ-дослідження молочної залози» \(BINV-B\)](#).

<sup>c</sup> Наша колегія схвалює протокол Американської колегії патоморфології (College of American Pathologists) щодо патоморфологічних висновків для всіх інвазивних і неінвазивних карцином молочної залози. <http://www.cap.org>.

<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\)](#).

<sup>e</sup> Для отримання інформації з критеріїв ризику [див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#).

<sup>f</sup> Для отримання інформації з фертильності та методів контрацепції [див. BINV-C](#). Загальні міркування щодо фертильності та сексуального здоров'я / статевої функції, викладені для конкретних груп населення в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у підлітків і молодих дорослих \(AYA\)](#) і [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування](#), застосовуються до всіх пацієнток із діагнозом раку молочної залози.

<sup>g</sup> [Див. рекомендації NCCN Guidelines щодо лікування дистресу](#).

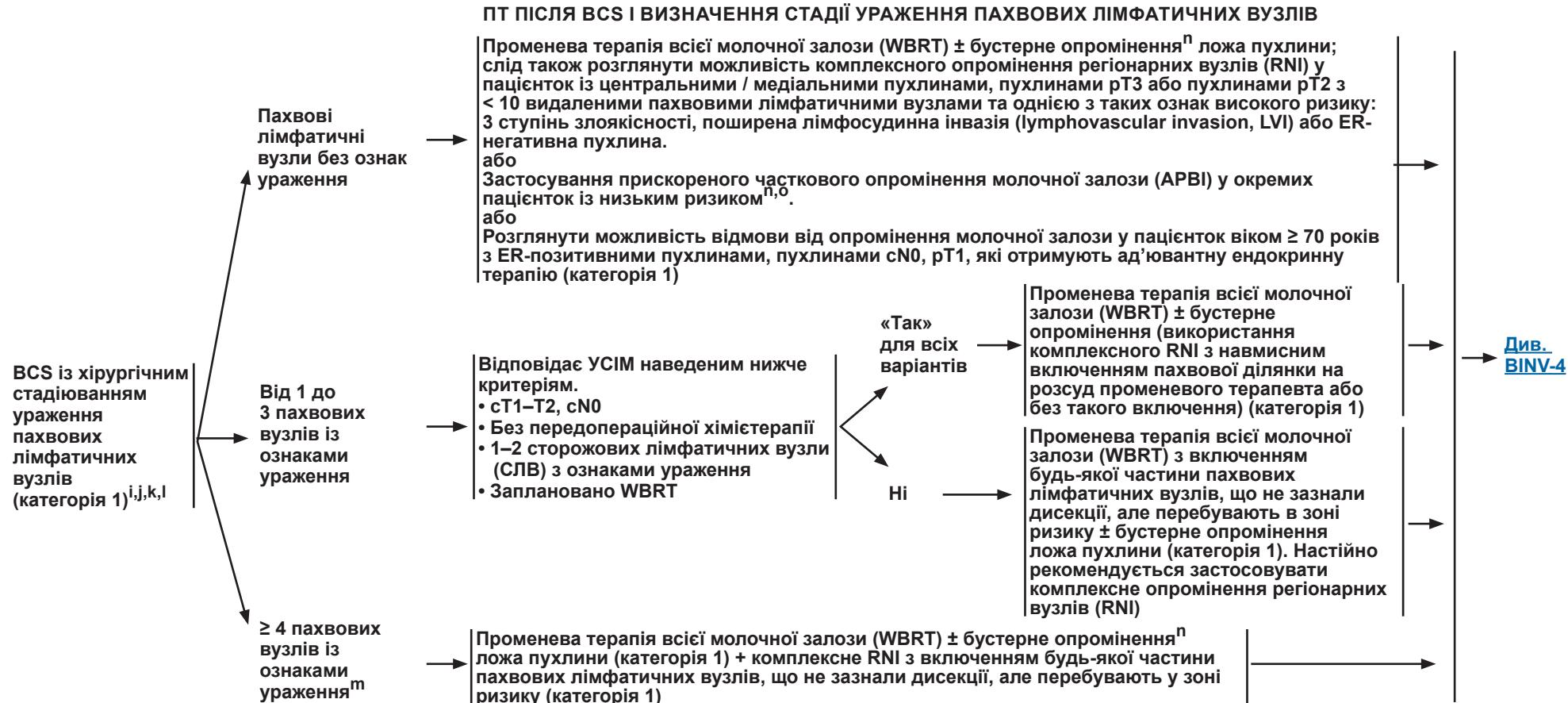
<sup>h</sup> Рутинне системне стадіювання не показане для неметастатичного (M0) раку за відсутності системних симптомів. За підозри на метастатичну пухлину див. «Обстеження» в [BINV-18](#).

<sup>i</sup> Пацієнтки з відомою або підоозрюваною генетичною склонністю до раку молочної залози можуть мати підвищений ризик розвитку рецидиву раку інспілатеральної молочної залози або раку контралатеральної молочної залози в разі органозберігального лікування раку молочної залози. Для таких пацієнток можна розглянути можливість проведення профілактичної двосторонньої мастектомії для зниження ризику. [Див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ЛОКОРЕГІОНАРНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ cT1–3, cN0 або cN+, M0<sup>a</sup>:  
ОРГАНОЗБЕРІГАЛЬНА ОПЕРАЦІЯ НА МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗІ (BCS) ІЗ ПОДАЛЬШОЮ ПТ



<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>i</sup> Пацієнтки з відомою або підозрюваною генетичною склонністю до раку молочної залози можуть мати підвищений ризик розвитку рецидиву раку іпсилатеральної молочної залози або раку контраплатеральної молочної залози в разі органозберігального лікування раку молочної залози. Для таких пацієнтів можна розглянути можливість проведення профілактичної двосторонньої мастектомії для зниження ризику. [Див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози.](#)

<sup>j</sup> [Див. «Міркування з приводу хірургічного стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів» \(BINV-D\).](#)

<sup>k</sup> [Див. «Стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів» \(BINV-E\) і «Рекомендації щодо стану хірургічного краю після BCS у разі інвазивних типів раку та ПКС» \(BINV-F\).](#)

<sup>l</sup> [Див. «Особливі застереження щодо органозберігального лікування раку молочної залози, який потребує проведення променевої терапії» \(BINV-G\).](#)

<sup>m</sup> Застосування візуалізації для визначення системної стадії, включно з діагностичною комп'ютерною томографією (КТ) грудної клітки / черевної порожнини ± органів малого таза з контрастуванням, сцинтиграфією кісток і ПЕТ/КТ із фтордеоксиглюкозою (ФДГ) за потреби.

<sup>n</sup> [Див. «Принципи променевої терапії» \(BINV-I\).](#)

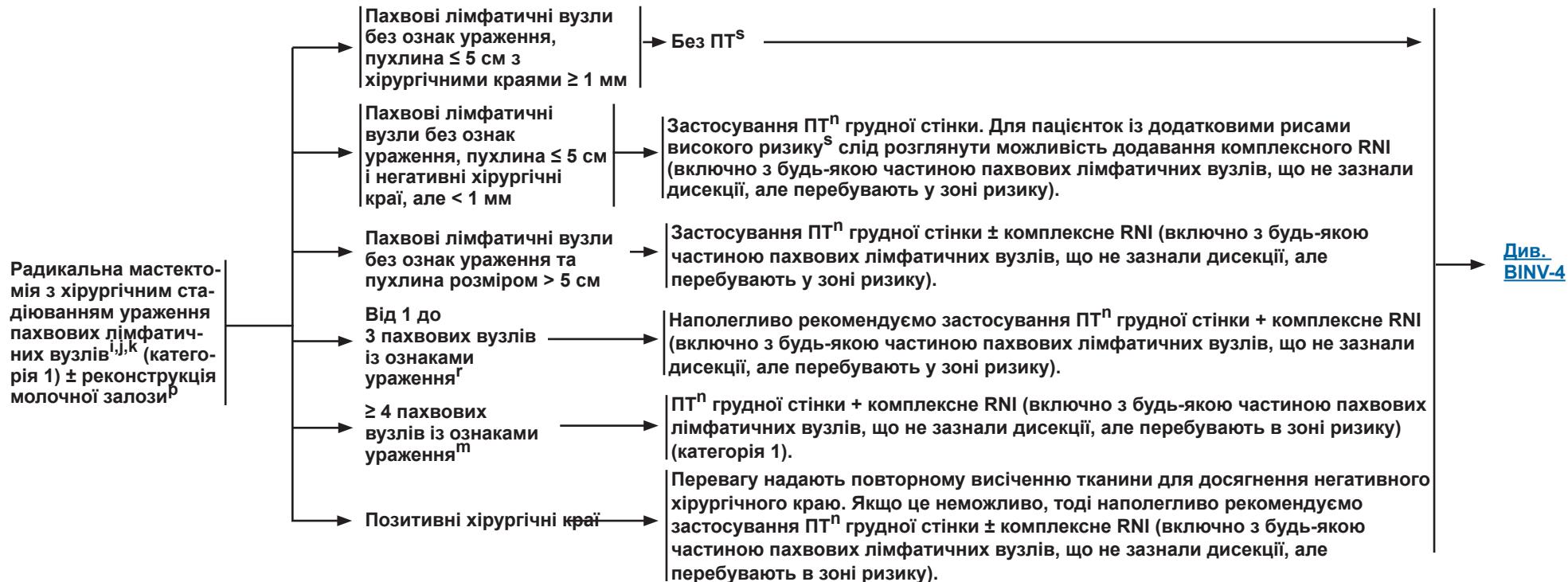
<sup>o</sup> Прискорене часткове опромінення молочної залози (APBI) можна застосовувати перед хіміотерапією.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ЛОКОРЕГІОНАРНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ cT1–3, cN0 або cN+, M0<sup>a</sup>, q:  
МАСТЕКТОМІЯ З ПОДАЛЬШОЮ ПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ

ПТ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ ТА СТАДІОВАННЯ УРАЖЕННЯ ПАХВОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ



<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>i</sup> Пацієнтки з відомою або підозрюваною генетичною склонністю до раку молочної залози можуть мати підвищений ризик розвитку рецидиву раку інспілатеральної молочної залози або раку контраплатеральної молочної залози в разі органозберігального лікування раку молочної залози. Для таких пацієнток можна розглянути можливість проведення профілактичної двосторонньої мастектомії для зниження ризику. [Див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#).

<sup>j</sup> Див. «Міркування з приводу хірургічного стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів» (BINV-D).

<sup>k</sup> Див. «Стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів» (BINV-E) і «Рекомендації щодо стану хірургічного краю після BCS у разі інвазивних типів раку та ПКС» (BINV-F).

<sup>m</sup> Застосування візуалізації для визначення системної стадії, включно з діагностичною комп’ютерною томографією (КТ) грудної клітки / черевної порожнини ± органів малого таза з контрастуванням, сцинтиграфією кісток і ПЕТ/КТ із фтордезоксиглюкозою (ФДГ) за потреби.

<sup>n</sup> [Див. «Принципи променевої терапії» \(BINV-I\)](#).

<sup>p</sup> [Див. «Принципи реконструкції молочної залози після хірургічної операції» \(BINV-H\)](#).

<sup>q</sup> [Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків \(біологічна стать, визначена в момент народження\)» \(BINV-J\)](#).

<sup>r</sup> Розглядаючи проведення ПТ у разі наявності мікрометастазів (> 0,2 до ≤ 2,0 мм) і невиконання дисекції пахових лімфатичних вузлів, слід оцінити інші фактори ризику для пацієнтки.

<sup>s</sup> Проведення ПТ після мастектомії можна розглянути для пацієнток із кількома факторами високого ризику рецидиву, включно з центральними / медіальними пухлинами або пухлинами розміром ≥ 2 см із < 10 віддаленими паховими вузлами та принаймні одним із вказаного далі: З ступінь зложісності, ER-негативна пухлина або LVI.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ГІСТОЛОГІЧНЕ  
ДОСЛІДЖЕННЯ

- Протокова карцинома / карцинома неспецифічного типу<sup>t</sup>
- Лобулярна
- Змішана
- Мікропапілярна
- Метапластична<sup>u</sup>

Сприятливий гістологічний тип:<sup>v</sup>

- «Чиста» тубулярна
- «Чиста» муцинова
- «Чиста» криброзна
- Інкапсульована або солідна папілярна карцинома<sup>w</sup>
- Аденоїдно-кістозна та інші типи карциноми з клітин, подібних до клітин слизиних залоз
- Секреторна карцинома
- Рідкісні форми метапластичної карциноми низького ступеня зложісності<sup>u</sup>
- Інші рідкісні форми

<sup>t</sup> За даними ВООЗ, карцинома неспецифічного типу (no special type, NST) позначає кілька форм раку, включно з медуллярною формою, раком із нейроендокринною експресією та іншими рідкісними формами.

<sup>u</sup> є рідкісні підтипи метапластичної карциноми (наприклад, аденосквамозна карцинома низького ступеня зложісності та фіброматозоподібна карцинома низького ступеня зложісності), які, на думку фахівців, мають сприятливий прогноз без ад'ювантної системної терапії.

<sup>v</sup> Щоб розраховувати на сприятливий прогноз, сприятливий гістологічний тип пухлини не має бути високого ступеня зложісності, натомість має бути «чистим» (> 90 % за класифікацією в разі резекції в хірургічний спосіб, а не лише за результатами трепан-біопсії) і HER2-негативним. За наявності атипів патоморфологічних або клінічних ознак розгляньте можливість лікування карциноми як протокової / NST.

СТАТУС HR

ER-позитивний<sup>x,y</sup>  
та (або)  
PR-позитивний<sup>x,y</sup>

ER-негативний  
i  
PR-негативний<sup>x,y</sup>

Er-позитивний<sup>y</sup> i (або) PR-позитивний<sup>y</sup>  
або  
ER-негативний i PR-негативний

СТАТУС HER2

HER2-позитивний<sup>x</sup>

HER2-негативний<sup>x</sup>

HER2-позитивний<sup>x</sup>

HER2-негативний<sup>x</sup>

СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ

Див. BINV-5

Постменопауза<sup>z</sup>

Пременопауза<sup>z</sup>

Див. BINV-9

Див. BINV-10

Див. «Сприятливі гістологічні типи» (BINV-11)

Див. BINV-6

Див. BINV-7

Див. BINV-8

<sup>w</sup> Інкапсульована папілярна карцинома (Encapsulated papillary carcinoma, EPC) без асоційованої традиційної інвазії класифікується як pTis, оскільки її поведінка подібна до ПКІС (за класифікацією Американського об'єднаного онкологічного комітету — American Joint Committee on Cancer, AJCC). Солідну папілярну карциному (SPC) слід визначити як карциному *in situ* або інвазивну карциному на основі критеріїв ВООЗ, але обидві форми мають сприятливі результати лікування.

<sup>x</sup> Кореляцію результатів гістологічного дослідження, статусу за гормональними рецепторами (hormone receptor, HR) і статусу HER2 завжди слід оцінювати з урахуванням атипів / неузгоджених або граничних результатів. Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>y</sup> Хоча пацієнтки з онкологічними захворюваннями з імуногістохімічним (ІГХ) забарвленням на ER 1–100 % уважаються ER-позитивними та відповідають критеріям ендокринної терапії, дані щодо підгрупи раків з ER-низькопозитивними (1–10 %) результатами переважно обмежені. ER-низькопозитивна група є гетерогенною із зареєстрованою біологічною поведінкою, часто подібною до ER-негативних типів раку; таким чином, під час прийняття рішення слід зважити індивідуальні ризики пацієнтки стосовно користі від ендокринної терапії та додаткової ад'ювантної терапії. Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>z</sup> Див. «Визначення поняття «менопауза»» (BINV-O).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ: HR-ПОЗИТИВНА — HER2-ПОЗИТИВНА ПУХЛИНА<sup>d,q,y</sup>



Див.  
«Подальше  
спостере-  
ження  
(BINV-17)»

<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, [Див. в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>d</sup> Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>q</sup> Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків (біологічна стать, визначена в момент народження)» (BINV-J).

<sup>t</sup> За даними ВООЗ, карцинома неспецифічного типу (по special type, NST) позначає кілька форм раку, включно з медулярною формою, раком із нейроендокринною експресією та іншими рідкісними формами.

У Xоча пацієнти з онкологічними захворюваннями з імуногістохімічним (ІГХ) забарвленням на ER 1–100 % уважаються ER-позитивними та відповідають критеріям ендокринної терапії, дані щодо підгрупи раків з ER-низькопозитивними (1–10 %) результатах переважно обмежені. ER-низькопозитивна група є гетерогенною із зареєстрованою біологічною поведінкою, часто подібною до ER-негативних типів раку; таким чином, під час прийняття рішення слід зважити індивідуальні ризики пацієнти стосовно користі від ендокринної терапії та додаткової ад'ювантної терапії. [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\)](#).

<sup>aa</sup> Див. «Ад'ювантна ендокринна терапія» (BINV-K).

<sup>bb</sup> Див. «Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії» (BINV-L).

<sup>cc</sup> Прогноз для пацієнтів із пухлинами pT1a та pT1b, оціненими як pN0, не може бути однозначним, навіть якщо HER2 ампліфікований або надмірно експресується.

Ця популяція пацієнтів із раком молочної залози не вивчалася в доступних рандомізованих випробуваннях. Ухвалюючи рішення щодо застосування терапії трастузумабом у цій когорті пацієнтів, потрібно зважати на необхідність урівноваження відомих токсичних ефектів трастузумабу, як-от кардіотоксичності, а також на невизначені абсолютно переваги, які можна отримати в разі терапії трастузумабом.

<sup>dd</sup> Ад'ювантна хімістерапія із застосуванням паклітакселу й трастузумабу щотижня може бути розглянута для pT1, N0, M0, HER2-позитивного раку, особливо якщо первинний рак є HR-негативним. Абсолютна користь від системної хімітерапії залежить від статусу HER2, імовірно, є незначною в пацієнтів із HR-позитивним раком і розміром пухлини, що межує з T1mic (< 1 mm), коли розрахунковий ризик рецидиву становить менше 5 %, а ендокринна терапія залишається доцільним варіантом системного лікування.

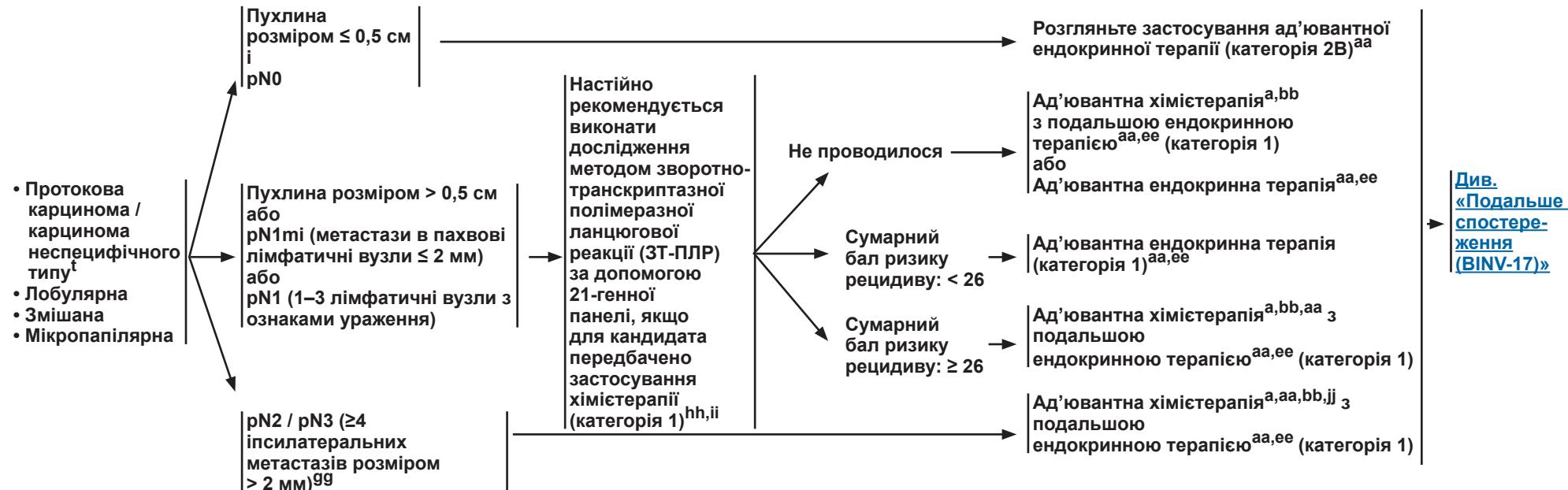
<sup>ee</sup> Розгляньте застосування ад'ювантної терапії бісфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнтів у період постменопаузи (природної або індукованої) із пухлинами високого ризику з лімфатичними вузлами, що мають або не мають ознаки ураження.

<sup>ff</sup> Розгляньте застосування розширеної ад'ювантної терапії нератинібом після ад'ювантної терапії, до складу якої входить трастузумаб, у пацієнтів із HR-позитивною, HER2-позитивною пухлиною з передбачуваним високим ризиком рецидиву. Користь від лікування або його токсичності, пов'язані з розширеною терапією нератинібом у пацієнтів, які раніше отримували пертузумаб, невідома.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ: HR-ПОЗИТИВНА — HER2-НЕГАТИВНА ПУХЛИНА<sup>d,q,y</sup>  
ПАЦІЄНТКИ В ПОСТМЕНОПАУЗІ<sup>z</sup> із ПУХЛИНАМИ pT1–3 ТА pN0 або pN+



<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>d</sup> Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>q</sup> Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків (біологічна статт, визначена в момент народження)» (BINV-J).

<sup>t</sup> За даними ВООЗ, карцинома неспецифічного типу (по special type, NST) позначає кілька форм раку, включно з медуллярною формою, раком із нейроендокринною експресією та іншими рідкісними формами.

У Xochà пацієнтки з онкологічними захворюваннями з імуностохімічним (ІГХ) забарвленням на ER 1–100 % уважаються ER-позитивними та відповідають критеріям ендокринної терапії, дані щодо підгрупи раків з ER-низькопозитивними (1–10 %) результатами переважно обмежені. ER-низькопозитивна група є гетерогенною із зареєстрованою біологічною поведінкою, часто подібною до ER-негативних типів раку; таким чином, у разі вибору типу лікування слід зважити індивідуальні ризики пацієнти у відношенні до користі від гормональної терапії та додаткової ад'ювантної терапії. Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>z</sup> Див. «Визначення поняття «менопауза»» (BINV-O).

<sup>aa</sup> Див. «Ад'ювантна ендокринна терапія» (BINV-K).

<sup>bb</sup> Див. «Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії» (BINV-L).

<sup>ee</sup> Розгляньте застосування ад'ювантної терапії бісфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнток у період постменопаузи (природної або індукованої) із пухлинами високого ризику з лімфатичними вузлами, що мають або не мають ознак ураження.

<sup>gg</sup> Кількість даних щодо ролі аналізів експресії генів у пацієнток, у яких виявлено  $\geq 4$  іпсилатеральних пахових лімфатичних вузлів, обмежена. Рішення про призначення ад'ювантної хімітерапії для цієї групи мають ґрунтуватися на клінічних факторах.

<sup>hh</sup> Можна виконати інші прогностичні аналізи експресії генів для оцінки ризику рецидиву, але їх результати не було валідовано для використання як предикторів відповіді на хімітерапію. Див. «Аналізи експресії генів для ухвалення рішення щодо ад'ювантної системної терапії» (BINV-N).

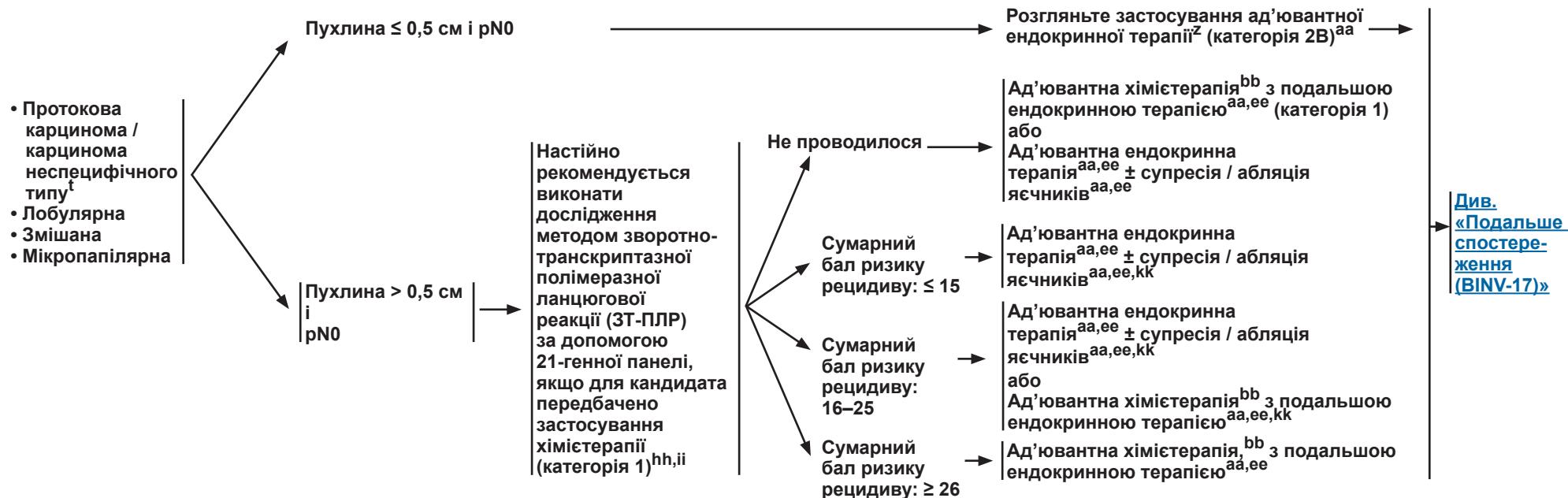
<sup>ii</sup> Пацієнток із пухлинами T1b гістологічно низького ступеня зложісності та відсутністю лімфосудинної інвазії слід лікувати за допомогою ендокринної монотерапії, оскільки дослідження TAILORx не включало пацієнток із такими пухлинами.

<sup>jj</sup> Додавання 1 року ад'ювантної терапії із застосуванням олапарібу є варіантом для окремих пацієнток із мутацією генів зародкової лінії BRCA 1/2 після завершення ад'ювантної хімітерапії. Див. BINV-L (1 із 8).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ: HR-ПОЗИТИВНА — HER2-НЕГАТИВНА ПУХЛИНА<sup>d,q,y</sup>  
ПАЦІЄНТКИ В ПРЕМЕНОПАУЗІ<sup>z</sup> із ПУХЛИНАМИ pT1–3 TA pN0



<sup>d</sup> Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>q</sup> Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків (біологічна стать, визначена в момент народження)» (BINV-J).

<sup>t</sup> За даними ВООЗ, карцинома неспецифічного типу (по special type, NST) позначає кілька форм раку, включно з медулярною формою, раком із нейроендокринною експресією та іншими рідкісними формами.

У Xоча пацієнтки з онкологічними захворюваннями з імуногістохімічним (ІГХ) забарвленням на ER 1–100 % уважаються ER-позитивними та відповідають критеріям ендокринної терапії, дані щодо підгрупи раків з ER-низькопозитивними (1–10 %) результатами переважно обмежені. ER-низькопозитивна група є гетерогенною із зареєстрованою біологічною поведінкою, часто подібною до ER-негативних типів раку; таким чином, у разі вибору типу лікування слід зважити індивідуальні ризики пацієнтки у відношенні до користі від гормональної терапії та додаткової ад'ювантної терапії. Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>z</sup> Див. «Визначення поняття «менопауза»» (BINV-O).

<sup>aa</sup> Див. «Ад'ювантна ендокринна терапія» (BINV-K).

<sup>bb</sup> Див. «Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії» (BINV-L).

<sup>ee</sup> Розгляньте застосування ад'ювантної терапії біссфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнток у період постменопаузи (природної або індукованої) із пухлинами високого ризику з лімфатичними вузлами, що мають або не мають ознаки ураження.

<sup>hh</sup> Можна виконати інші прогностичні аналізи експресії генів для оцінки ризику рецидиву, але їх результати не було валідовано для використання як предикторів відповіді на хімістерапію. Див. «Аналізи експресії генів для ухвалення рішення щодо ад'ювантної системної терапії» (BINV-N).

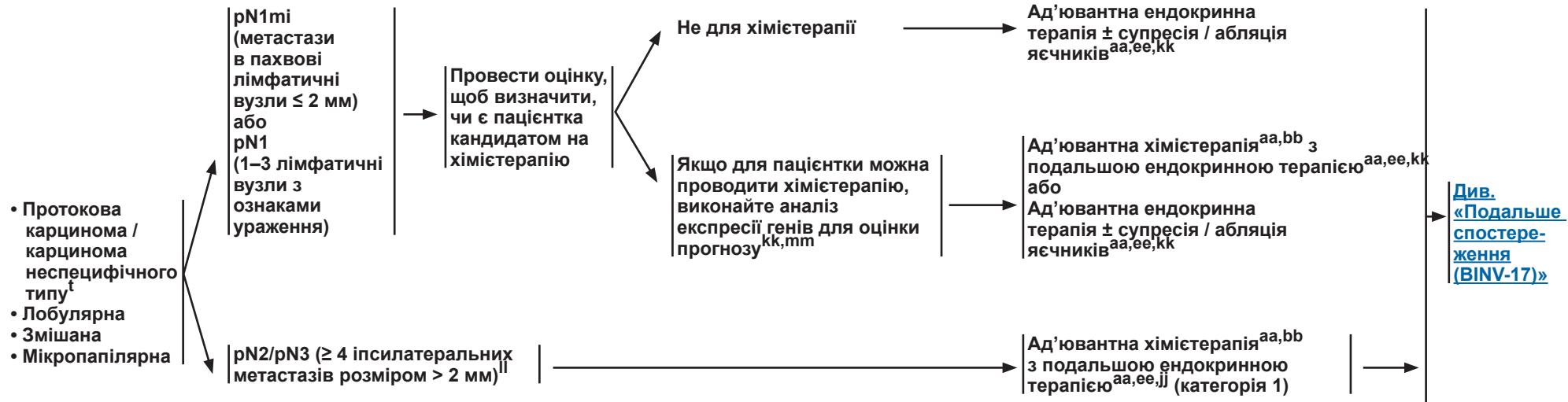
<sup>ii</sup> Пацієнток із пухлинами T1b гістологічно низького ступеня зложісності та відсутністю лімфосудинної інвазії слід лікувати за допомогою ендокринної монотерапії, оскільки дослідження TAILORx не включало пацієнток із такими пухлинами.

<sup>kk</sup> У пацієнток у пременопаузі з ризиком рецидиву (recurrence score, RS) < 26 додавання хімістерапії до ендокринної терапії супроводжувалось меншою частотою віддалених рецидивів порівняно з ендокринною монотерапією, але невідомо, чи користь від лікування була спричинена ефектом супресії яєчників, підсилюваним хімістерапією.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

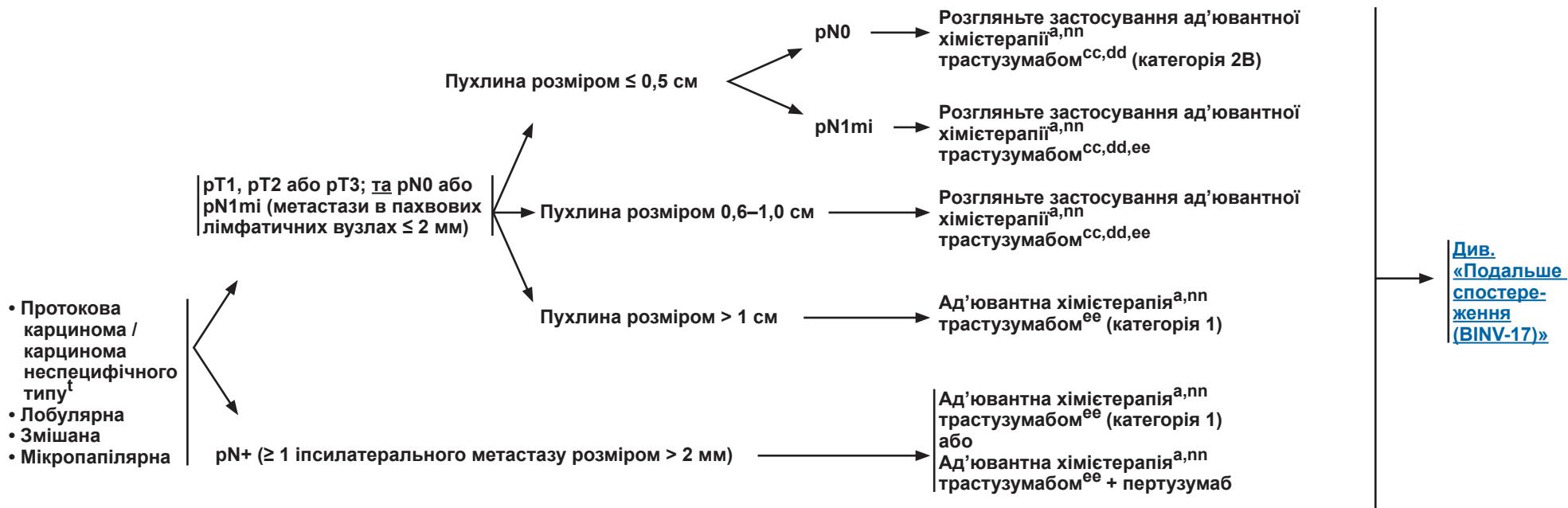
СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ: HR-ПОЗИТИВНА — HER2-НЕГАТИВНА ПУХЛИНА<sup>d,q,y</sup>  
ПАЦІЄНТКИ В ПРЕМЕНОПАУЗІ<sup>z</sup> з ПУХЛИНАМИ pT1–3 ТА pN+



Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ: HR-НЕГАТИВНА — HER2-ПОЗИТИВНА ПУХЛИНА<sup>d,q,y</sup>



[Див.  
«Подальше  
спостере-  
ження  
\(BINV-17\)»](#)

<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>q</sup> [Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків \(біологічна стаття, визначена в момент народження\)» \(BINV-J\).](#)

<sup>t</sup> За даними ВООЗ, карцинома неспецифічного типу (no special type, NST) позначає кілька форм раку, включно з медуллярною формою, раком із нейроендокринною експресією та іншими рідкісними формами.

У Xоча пацієнтки з онкологічними захворюваннями з імуногістохімічним (ІГХ) забарвленням на ER 1–100 % уважаються ER-позитивними та відповідають критеріям ендокринної терапії, дані щодо підгрупи раків з ER-низькопозитивними (1–10 %) результатами переважно обмежені. ER-низькопозитивна група є гетерогенною із зареєстрованою біологічною поведінкою, часто подібною до ER-негативних типів раку; таким чином, під час прийняття рішень слід зважити індивідуальні ризики пацієнтки стосовно користі від ендокринної терапії та додаткової ад'ювантної терапії. [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>cc</sup> Прогноз для пацієнток із пухлинами T1a та T1b без ознак ураження лімфатичних вузлів, не може бути однозначним, навіть якщо HER2 ампліфікований або надмірно експресується.

Ця популяція пацієнток із раком молочної залози не вивчалася в доступних рандомізованих випробуваннях. Ухвалюючи рішення щодо застосування терапії трастузумабом у цій когорті пацієнток, потрібно зважати на необхідність урівноваження відомих токсичних ефектів трастузумабу, як-от кардіотоксичності, а також на невизначені абсолютні переваги, які можна отримати в разі терапії трастузумабом.

<sup>dd</sup> Ад'ювантна хімістерапія із застосуванням паклітакселу й трастузумабу щотижня може бути розглянута для pT1, N0, M0, HER2-позитивного раку, особливо якщо первинний рак є HR-негативним. Абсолютна користь від системної хімістерапії залежно від статусу HER2, ймовірно, є незначною в пацієнток із раком, позитивним за гормональними рецепторами, і розміром пухлини, що межує з T1mic (< 1 mm), коли розрахунковий ризик рециду становить менше 5 %, а ендокринна терапія залишається доцільним варіантом системного лікування.

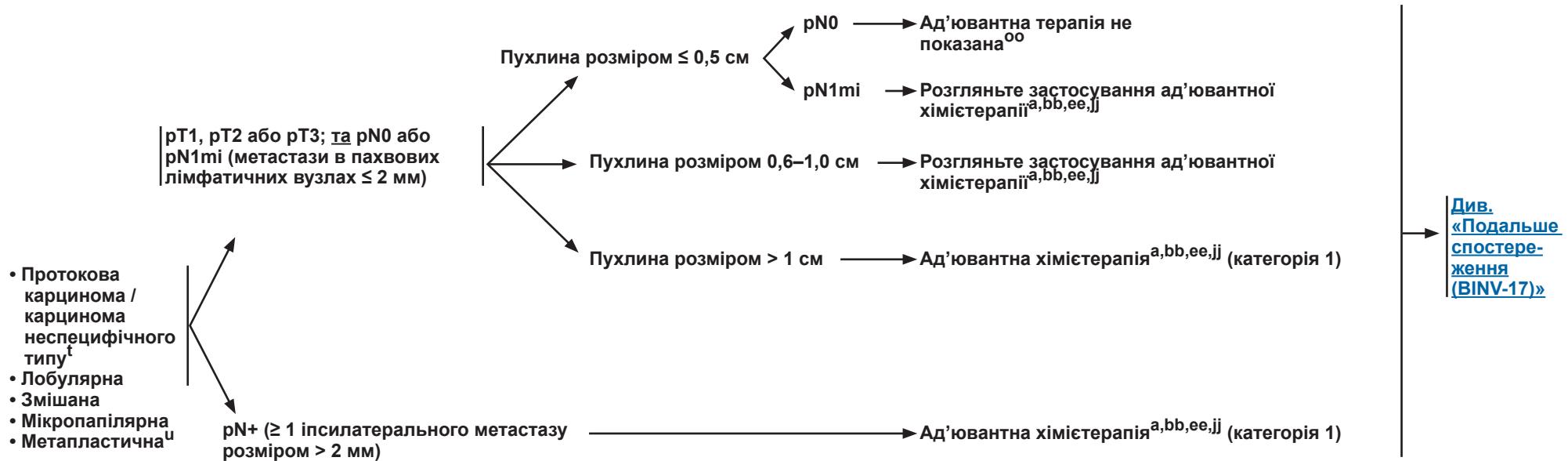
<sup>ee</sup> Розгляньте застосування ад'ювантної терапії бісфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнток у період постменопаузи (природної або індукованої) із пухлинами високого ризику з лімфатичними вузлами, що мають або не мають ознаки ураження.

<sup>nn</sup> [Див. «Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії» \(BINV-L\).](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ: HR-НЕГАТИВНЕ — HER2-НЕГАТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ<sup>d,q,u</sup>



<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей.

<sup>d</sup> Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>q</sup> Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків (біологічна стать, визначена в момент народження)» (BINV-J).

<sup>t</sup> За даними ВООЗ, карцинома неспецифічного типу (по special type, NST) позначає кілька форм раку, включно з медулярною формою, раком із нейроендокринною експресією та іншими рідкісними формами.

<sup>u</sup> Є рідкісні підтипи метапластичної карциноми (наприклад, аденосквамозна карцинома низького ступеня зложісності та фіброматозоподібна карцинома низького ступеня зложісності), які, на думку фахівців, мають сприятливий прогноз без ад'ювантної системної терапії.

УХоча пацієнтки з онкологічними захворюваннями з імуногістохімічним (ІГХ) забарвленням на ER 1–100 % уважаються ER-позитивними та відповідають критеріям ендокринної терапії, дані щодо підгрупи раків з ER-низькопозитивними (1–10 %) результатами переважно обмежені. ER-низькопозитивна група є гетерогенною із зареєстрованою біологічною поведінкою, часто подібною до ER-негативних типів раку; таким чином, під час прийняття рішень слід зважити індивідуальні ризики пацієнтки стосовно користі від ендокринної терапії та додаткової ад'ювантної терапії. Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

<sup>bb</sup> Див. «Схеми передоператійної / ад'ювантної терапії» (BINV-L).

<sup>ee</sup> Розгляньте застосування ад'ювантної терапії бісфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнток у період постменопаузи (природної або індукованої) із пухлинами високого ризику з лімфатичними вузлами, що мають або не мають ознак ураження.

<sup>jj</sup> Додавання 1 року ад'ювантної терапії із застосуванням олапарібу є варіантом для окремих пацієнток із мутацією генів зародкової лінії BRCA1/2 після завершення ад'ювантної хімітерапії. Див. BINV-L (1 із 8).

<sup>oo</sup> В окремих пацієнтох з ознаками високого ризику (наприклад, молоді пацієнтки з пухлиною гістологічно високого ступеня зложісності) можна розглянути застосування ад'ювантної хімітерапії (категорія 2B). Див. (BINV-L).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ: СПРИЯТЛИВІ ГІСТОЛОГІЧНІ ТИПИ<sup>q,v</sup>

- «Чиста» тубулярна
- «Чиста» муцинозна
- «Чиста» криброзна
- Інкапсульована або солідна папілярна карцинома<sup>w</sup>
- Аденоїдно-кістозна та інші типи карциноми з клітин, подібних до клітин слинних залоз
- Секреторна карцинома
- Рідкісні форми метапластичної карциноми низького ступеня зложісності

ER-позитивний та (або) PR-позитивний / HER2-негативний<sup>x</sup>

pT1, pT2 або pT3; та pN0 або pN1mi (метастази в пахові лімфатичні вузли ≤ 2 мм)

pN+ ( $\geq 1$  іпсилатерального метастазу розміром > 2 мм)

ER-негативний і PR-негативний, HER2-негативний<sup>x</sup>

Обмежені доступні дані свідчать на користь лише місцевої терапії з розглядом застосування системної / таргетної терапії тільки в разі pN+ захворювання

< 1 см

1–2,9 см

≥ 3 см

Розгляньте застосування ад'юvantної ендокринної терапії<sup>aa</sup> для зниження ризиків

Розгляньте застосування ад'юvantної ендокринної терапії<sup>aa</sup>

Ад'юvantna ендокринна терапія<sup>aa,ee</sup>

Ад'юvantna ендокринна терапія<sup>aa,ee</sup> ± ад'юvantna хімістерапія<sup>a,aa,bb</sup>

Див.  
[«Подальше спостереження \(BINV-17\)»](#)

<sup>q</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в рекомендаціях [NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>v</sup> Див. «[Особливі-застереження щодо раку грудної залози в чоловіків \(біологічна стать, визначена в момент народження\)](#)» (BINV-J).

<sup>w</sup> Є рідкісні підтипи метапластичної карциноми (наприклад, аденосквамозна карцинома низького ступеня зложісності та фіброматозоподібна карцинома низького ступеня зложісності), які, на думку фахівців, мають сприятливий прогноз без ад'юvantної системної терапії.

<sup>v</sup> Щоб розраховувати на сприятливий прогноз, сприятливий гістологічний тип пухлини не має бути високого ступеня зложісності, натомість має бути «чистим» (> 90 % за класифікацією в разі резекції в хірургічний спосіб, а не лише за результатами трепан-біопсії) і HER2-негативним. За наявності атипової патоморфологічної або клінічних ознак розгляньте можливість лікування карциноми як протокової / NST.

<sup>W</sup> Інкапсульована папілярна карцинома (EPC) без асоційованої традиційної інвазії класифікується як pTis, оскільки її поведінка подібна до ПКІС (за класифікацією AJCC). Солідну папілярну карциному (SPC) слід визначити як карциному *in situ* або інвазивну карциному на основі критеріїв ВООЗ, але обидві форми мають сприятливі результати лікування.

<sup>x</sup> Кореляцію результатів гістологічного дослідження, HR-статусу та статусу HER2 завжди слід оцінювати з урахуванням атипових / неузгоджених або граничних результатів.

Див. «[Принципи дослідження біомаркерів](#)» (BINV-A).

aa Див. «[Ад'юvantna ендокринна терапія](#)» (BINV-K).

bb Див. «[Схеми передоператорної / ад'юvantної терапії](#)» (BINV-L).

<sup>ee</sup> Розгляньте застосування ад'юvantної терапії бісфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнтів у період постменопаузи (природної або індукованої) із пухлинами високого ризику з лімфатичними вузлами, що мають або не мають ознак ураження.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ОБСТЕЖЕННЯ ПЕРЕД ПОЧАТКОМ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

КЛІНІЧНА СТАДІЯ

ДОДАТКОВЕ ОБСТЕЖЕННЯ<sup>a</sup>

c ≥ T2<sup>rr</sup> або cN+ та M0  
або  
cT1c, cN0 HER2-позитивна  
пухлина  
або  
cT1c, cN0 THPM3  
(критерії передопераційної  
системної терапії див. в  
[BINV-M, 1 з 2](#)<sup>pp</sup>)

- 
- Оцінка стану пахової області з відповідним обстеженням
    - Розгляньте застосування УЗД
    - Черезшкірна біопсія лімфатичних вузлів із підозрою на ураження<sup>qq</sup>
  - Клінічний аналіз крові
  - Повна метаболічна панель, зокрема печінкові проби й аналіз на лужну фосфатазу
  - Додаткові обстеження, на які слід зважати<sup>h</sup>:
    - Діагностична КТ грудної клітки ± контрастування
    - Діагностична КТ черевної порожнини ± органів малого таза з контрастуванням або МРТ із контрастуванням
    - Сцинтиграфія кісток або ПЕТ/КТ із фторидом натрію<sup>ss</sup> (категорія 2B)
    - ФГД ПЕТ/КТ<sup>tt</sup> (за потреби)
    - МРТ молочних залоз<sup>b</sup> (за потреби), з особливою увагою до пухлин, які не візуалізуються за допомогою мамографії, якщо МРТ не виконувалася раніше

Для операбельного  
раку молочної залози:  
[див. «Обстеження молочних  
залоз і пахових западин до  
початку передопераційної  
системної терапії» \(BINV-13\)](#)

Для неоперабельного  
раку молочної залози:  
[див. «Передопераційна  
системна терапія» \(BINV-15\)](#)

<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>b</sup> МРТ молочної залози може бути корисним для визначення характеристики ураження захворюванням пахових і (або) внутрішніх мамарних вузлів. [Див. «Принципи проведення спеціалізованого МРТ-дослідження молочної залози» \(BINV-B\)](#).

<sup>h</sup> Рутинне системне стадіювання не показане для неметастатичного (M0) раку за відсутності об'єктивних чи суб'єктивних ознак ураження. За підозри на метастатичну пухлину див. «Обстеження» в [BINV-18](#).

<sup>pp</sup> Див. «Принципи-передопераційної системної терапії» (BINV-M).

<sup>qq</sup> У момент забору зразка із пахового лімфатичного вузла на місці взяття слід встановити затискач або перманентну мітку, щоб підтвердити, що уражений лімфатичний вузол, позитивний за результатами біопсії, було видалено під час радикальної хірургічної операції.

<sup>rr</sup> Якщо ви розглядаєте застосування передопераційної терапії, зважте на можливість використання аналізу експресії генів під час обстеження пацієнток у постменопаузі з cN0, операбельною ER-позитивною, HER2-негативною пухлиною (Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat 2019;173,123-133; Pease AM, et al. Ann Surg Oncol 2019;26:366-371).

<sup>ss</sup> Сцинтиграфія кісток або ПЕТ/КТ із фторидом натрію можуть не знадобитися за умови виконання ПЕТ/КТ із фтордезоксиглюкозою (ФДГ), яка чітко вказує на метастази в кістках як на ПЕТ, так і на КТ.

<sup>tt</sup> ПЕТ/КТ із ФДГ може проводитися одночасно з діагностичною КТ і може бути корисною в ситуаціях, коли результати стандартних обстежень із метою стадіювання є сумнівними або підозрілими. ПЕТ/КТ із ФДГ також може бути корисною для виявлення непередбачуваного регіонарного ураження лімфатичних вузлів і (або) віддалених метастазів, якщо використовувати її на додаток до стандартних обстежень для стадіювання.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ОПЕРАБЕЛЬНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ: ОБСТЕЖЕННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ І ПАХВОВИХ ЗАПАДИН ДО ПОЧАТКУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Перш ніж проводити передопераційну системну терапію, виконайте наведене далі.

- Трепан-біопсія молочної залози з розміщенням затискачів або маркерів, які можна візуалізувати, якщо це не проводилося раніше, слід виконати до початку передопераційної терапії для визначення ложа пухлини
- Візуалізація пахової області за допомогою УЗД або МРТ (якщо не було зроблено раніше)
- Біопсія + розміщення затискачів, рекомендовані для пахових лімфатичних вузлів із підозрою на ураження та (або) клінічними ознаками ураження, якщо це не було зроблено раніше

→ Передопераційна системна терапія залежно від HR- та HER2-статусу<sup>bb,pp</sup>

→ [Див. «Хірургічне лікування та ад'ювантна терапія після передопераційної системної терапії» \(BINV-14\)](#)

bb [Див. «Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії» \(BINV-L\).](#)

pp [Див. «Принципи передопераційної системної терапії» \(BINV-M\).](#)

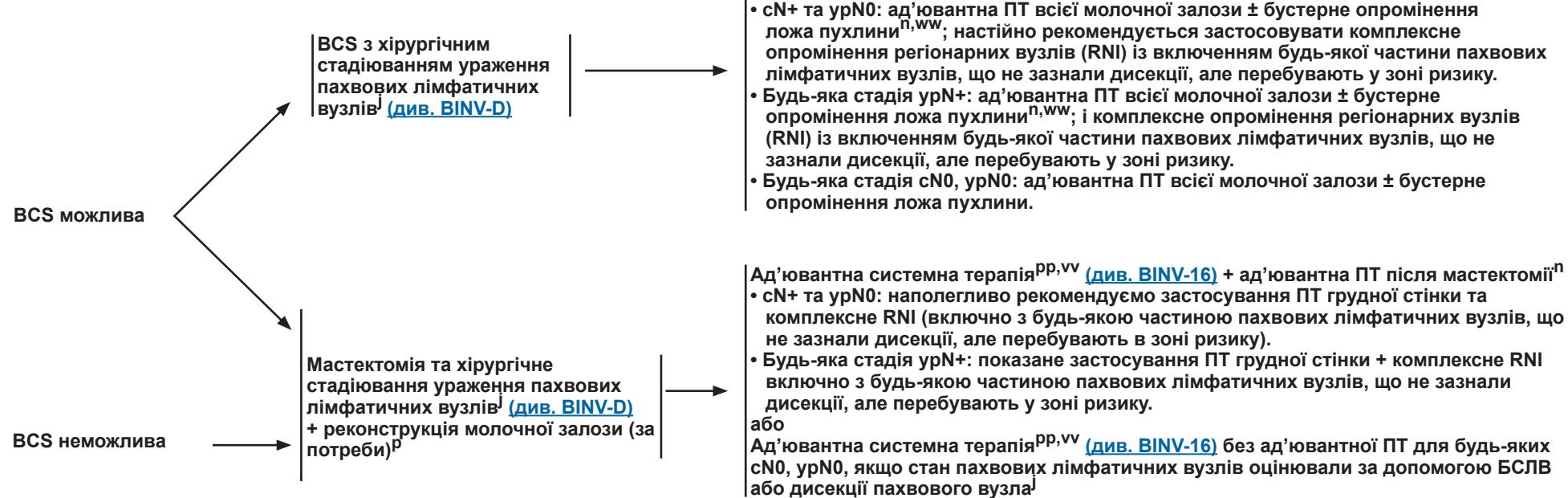
Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**ОПЕРАБЕЛЬНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ:  
ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ Й АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>pp,vv</sup>**

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ**

**АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ**



<sup>j</sup> Див. «Міркування з приводу хірургічного стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів» ([BINV-D](#)).

<sup>p</sup> Див. «Принципи реконструкції молочної залози після хірургічної операції» ([BINV-H](#)).

<sup>n</sup> Див. «Принципи променевої терапії» ([BINV-I](#)).

<sup>pp</sup> Див. «Принципи передопераційної системної терапії» ([BINV-M](#)).

<sup>uu</sup> Точна оцінка відповіді пухлини молочної залози або регіонарних лімфатичних вузлів на передопераційну системну терапію є складною, і вона має включати фізикальне обстеження та виконання візуалізаційних досліджень (мамографія, і (або) УЗД молочних залоз, і (або) МРТ молочних залоз), які показували відхилення від норми на момент початкового стадіювання пухлини. Обираючи методи візуалізації перед операцією має багаторівнева команда фахівців.

<sup>vv</sup> Слід завершити запланований курс за схемою хіміотерапії, якщо його не було повністю проідено до операції.

<sup>WW</sup> Настійно рекомендується застосовувати бустерну дозу РТ для особливих випадків із високим ступенем ризику (наприклад, пухлина високого ступеня зложісності, вік < 50 років).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

НЕОПЕРАБЕЛЬНЕ АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ (НЕЗАПАЛЬНЕ):  
ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ТА ПОДАЛЬШЕ ЛІКУВАННЯ



<sup>j</sup> Див. «Міркування-з приводу хірургічного стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів» (BINV-D).

<sup>p</sup> Див. «Принципи реконструкції молочної залози після хірургічної операції» (BINV-H).

<sup>n</sup> Див. «Принципи променевої терапії» (BINV-I).

<sup>pp</sup> Див. «Принципи-передопераційної системної терапії» (BINV-M).

<sup>uu</sup> Точна оцінка відповіді пухлини молочної залози або регіонарних лімфатичних вузлів на передопераційну системну терапію є складною, і вона має включати фізикальне обстеження та виконання візуалізаційних досліджень (мамографія, і (або) УЗД молочних залоз, і (або) МРТ молочних залоз), які показували відхилення від норми на момент початкового стадіювання пухлини. Обирати методи візуалізації перед операцією має багатопрофільна команда фахівців.

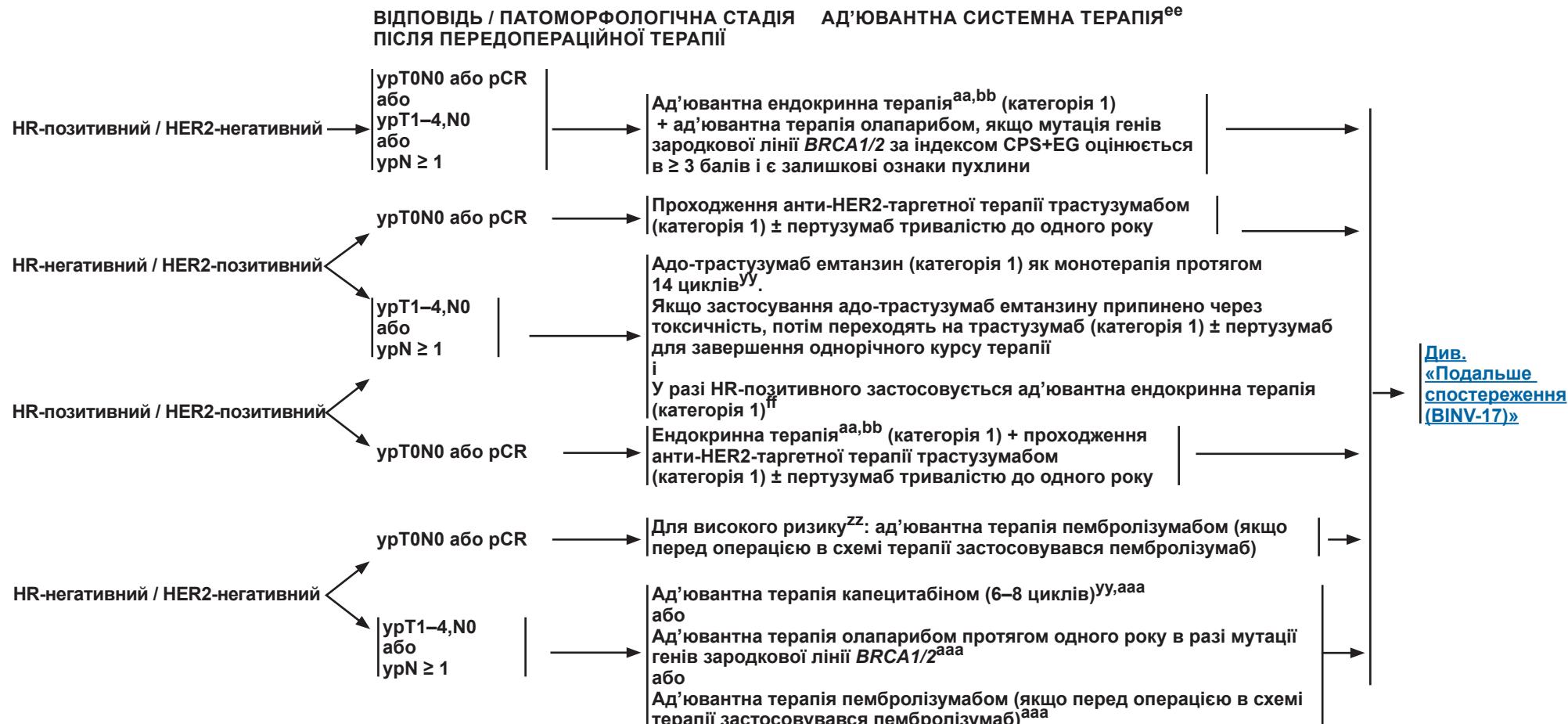
<sup>VV</sup> Слід завершити запланований курс за схемою хіміотерапії, якщо його не було повністю проїдено до операції.

<sup>xx</sup> Пацієнткам із ураженням шкіри та (або) грудної клітки (незапальний рак, стадія T4) до початку передопераційної системної терапії можна проводити органозберігальне лікування раку молочної залози в ретельно відібраних пацієнток на основі мультидисциплінарної оцінки ризику місцевого рецидиву. Крім стандартних протипоказань до органозберігального лікування раку молочної залози (див BINV-G), критерії виключення для органозберігального лікування раку молочної залози включають: запальне (T4d) захворювання до початку передопераційної системної терапії та неповне усунення ураження шкіри після передопераційної системної терапії.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

АД'ЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>ee</sup>



aa [Див. «Ад'ювантна-ендокринна терапія» \(BINV-K\).](#)

bb [Див. «Схеми-передопераційної / ад'ювантної терапії» \(BINV-L\).](#)

ee Розгляньте застосування ад'ювантної терапії бісфосфонатами для зниження ризику віддалених метастазів протягом 3–5 років у пацієнтів у період постменопаузи (природної або індукованої) із пухлинами високого ризику з лімфатичними вузлами, що мають або не мають ознаки ураження.

ff Розгляньте застосування розширеної ад'ювантної терапії нератиніном після ад'ювантної терапії, до складу якої входить трастузумаб, у пацієнтів із HR-позитивною, HER2-позитивною пухлиною з передбачуваним високим ризиком рециду. Користь від лікування або його токсичність, пов'язані з розширеною терапією нератиніном у пацієнтів, які отримували пертузумаб або адо-трастузумаб емтанзин, невідомі.

yy Рекомендації не застосовуються до залишкової ПКІС (уpTis).

zz Критерії високого ризику включають II–III стадію TNPM3.

Застосування ад'ювантної терапії пембролізумабом (категорія 2A) може розглядатися індивідуально.

aaa Немає даних про встановлення послідовності терапії або вибір ад'ювантної терапії.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

АКТИВНЕ / ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Обстеження

- Анамнез і фізикальне обстеження 1–4 рази на рік за клінічної доцільності протягом 5 років, потім щорічно.

Генетичний скринінг

- Періодичний скринінг на зміни в сімейному анамнезі та показання до генетичного тестування та направлення до генетичної консультації за показаннями, [див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#).

Післяопераційне лікування

- Просвітницькі заходи, моніторинг і направлення пацієнтів для лікування лімфедеми, [див. рекомендації NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування: лімфедема](#).

Візуалізація

- Мамографія один раз на 12 місяців<sup>bbb</sup>.
- Рутинні візуалізаційні дослідження молочної залози після реконструкції не показані.
- [Див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#).
- Рекомендації щодо ехокардіографії в пацієнток, які отримують терапію на основі антрациклінів, див. [урекомендаціях NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування](#).

Скринінг на метастази

- За відсутності клінічних об'єктивних і суб'єктивних ознак, що вказують на рецидив захворювання, немає показань для лабораторних або візуалізаційних досліджень для виявлення метастазів.

Ендокринна терапія

- Рекомендується оцінювати та заохочувати дотримання призначеного режиму ад'юvantної ендокринної терапії.
- Пацієнтки, які отримують тамоксифен
  - Гінекологічне обстеження з урахуванням віку.
  - Рутинне щорічне УЗД органів малого таза не рекомендується.
- У пацієнток, які отримують інгібітори ароматази або в яких виникла недостатність яєчників у результаті лікування, слід стежити за станом кісток, визначаючи мінеральну щільність кісткової тканини на вихідному рівні й періодично надалі<sup>ccc</sup>.

Способ життя

- Дані свідчать, що активний спосіб життя, здорове харчування, обмежене вживання алкоголю, досягнення й підтримання ідеальної маси тіла (індекс маси тіла (IMT) 20–25 кг/м<sup>2</sup>) можуть стати запорукою оптимального результату лікування раку молочної залози.

Належна комунікація

- Слід прагнути до злагодженого надання медичної допомоги пацієнкам лікарями первинної ланки й іншими фахівцями. Крім того, рекомендується скласти індивідуальний план догляду за пацієнтами після лікування, що включає індивідуальний висновок щодо лікування можливої довгострокової токсичності й чіткі рекомендації щодо подальшого спостереження. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування](#).

→ [Див. «Рецидив захворювання» \(BINV-18\)](#)

Мотивація

- Пацієнти часто потребують подальшого підбадьорення, що покращує їхню прихильність до поточного скринінгу та дотримання режиму медикаментозної терапії.

<sup>bbb</sup> Згідно з дослідженнями, щорічне проведення мамографії є належною частотою для активного спостереження пацієнток із раком молочної залози, які перенесли BCS і ПТ , без явної переваги більш коротких інтервалів між візуалізаційними дослідженнями. Після завершення ПТ пацієнкам слід почекати від 6 до 12 місяців до проведення першої щорічної мамографії в межах активного спостереження. Наявність підозрілих результатів фізикального обстеження чи контрольної візуалізації в межах активного спостереження може стати основою скорочення інтервалу між мамографічними дослідженнями.

<sup>ccc</sup> Не рекомендується використовувати естроген, прогестерон або селективні модулятори рецепторів естрогену для лікування остеопорозу або остеопені в пацієнток із раком молочної залози. Застосування бісфосфонатів (перорально або в/в) або деносумабу дозволяється для підтримання або підвищення мінеральної щільноти кісткової тканини та зниження ризику переломів кісток у пацієнток у постменопаузі (природний або спричинений штучно), які отримують ад'юvantну терапію інгібіторами ароматази. Оптимальну тривалість терапії не встановлено. Тривалість понад 3 роки невідома. Фактори, які слід враховувати щодо тривалості терапії проти остеопорозу, включають мінеральну щільність кісткової тканини, відповідь на терапію та фактори ризику продовження втрати кісткової тканини або переломів кісток. Є повідомлення про випадки спонтанних переломів після припинення застосування деносумабу. Пацієнтки, які отримують бісфосфонати або деносумаб, повинні пройти профілактичне стоматологічне обстеження до початку терапії, а також вживати харчові добавки з кальцієм і вітаміном D.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

РЕЦИДИВ ЗАХВОРЮВАННЯ / IV СТАДІЯ (M1)

КЛІНІЧНА  
СТАДІЯ

ОБСТЕЖЕННЯ<sup>a</sup>

Стадія IV (M1)  
або  
Рецидив

- Аналіз і фізикальне обстеження
- Обговорювати цілі терапії, ухвалювати спільні рішення та документувати хід лікування
- Клінічний аналіз крові
- Повна метаболічна панель, зокрема печінкові проби й аналіз на лужну фосфатазу
- Візуалізація для системного стадіювання
  - Діагностична КТ грудної клітки ± контрастування
  - Діагностична КТ черевної порожнини ± органів малого таза з контрастуванням або МРТ із контрастуванням
  - МРТ головного мозку з контрастуванням у випадку підозри на симптоми порушень із боку центральної нервової системи (ЦНС)
  - МРТ хребта з контрастуванням за наявності болю в спині або симптомів компресії спинного мозку
  - Сцинтиграфія кісток або ПЕТ/КТ із фторидом натрію<sup>ss</sup> (категорія 2B)
  - ФГД ПЕТ/КТ<sup>tt</sup> (за потреби)
  - Рентгенологічне дослідження кісток, з боку яких виявлено симптоми, а також довгих трубчастих та опорних кісток, що виявили відхилення на сцинтиграфії
- Аналіз біомаркерів
  - Біопсія принаймні в разі першого рецидиву захворювання (розгляніть застосування повторної біопсії за умови прогресування захворювання)
  - Оцінка статусу ER / PR і HER2<sup>ddd,eee</sup>
  - Комплексне профілювання мутацій генів зародкової лінії та соматичних генів для виявлення кандидатів на додаткові методи таргетної терапії, [див. «Додаткові методи таргетної терапії, пов'язані з дослідженням біомаркерів у разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-R\)»](#)
  - Генетичне консультування, якщо в пацієнтки є ризик<sup>e</sup> спадкової схильності до раку молочної залози.
  - Оцінка на наявність дистресу<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Інструменти, які допоможуть провести оптимальну оцінку та лікування літніх людей, див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).

<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>e</sup> Для отримання інформації з критеріїв ризику [див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози.](#)

<sup>g</sup> [Див. рекомендації NCCN Guidelines щодо лікування дистресу.](#)

<sup>ss</sup> Сцинтиграфія кісток або ПЕТ/КТ із фторидом натрію можуть не знадобитися за умови виконання ПЕТ/КТ із фтордеоксиглюкозою (ФДГ), яка чітко вказує на метастази в кістках як на ПЕТ, так і на КТ.

<sup>tt</sup> ПЕТ/КТ із ФДГ можна робити одночасно з діагностичною КТ. Виконання ПЕТ/КТ із ФДГ є найбільш корисним в ситуаціях, коли результати стандартних обстежень із метою стадіювання є сумнівними або підозрілими. ПЕТ/КТ із ФДГ також може бути корисною для виявлення непередбачуваного регіонарного ураження лімфатичних вузлів і (або) віддалених метастазів, якщо використовувати її на додаток до стандартних обстежень для стадіювання.

<sup>ddd</sup> Зустрічаються хибногативні результати визначення ER і (або) PR, і може бути розбіжність між результатами визначення ER і (або) PR між первинною та метастатичною пухлиною (пухлинами). Тому проведення ендокринної терапії з урахуванням її низької токсичностю може бути розглянуто в пацієнток із невісцеральними або безсимптомними вісцеральними пухлинами, особливо в пацієнтох із клінічними характеристиками, що є предикторами HR-позитивної пухлини (наприклад, тривалий період без ознак захворювання, обмежена кількість місць рецидиву, повільне прогресування захворювання, похилий вік).

<sup>eee</sup> У клінічних ситуаціях, коли біоптат не може бути отримано безпечно, але клінічні дані переконливо підтверджують рецидив, лікування може бути розпочато на підставі ER / PR / HER2-статусу первинної пухлини. Оскільки статус ER / PR і HER2 може змінюватися в процесі лікування та метастатичної прогресії, можливо, буде доцільним повторне тестування нових зразків у цих сценаріях у разі змін лікування.

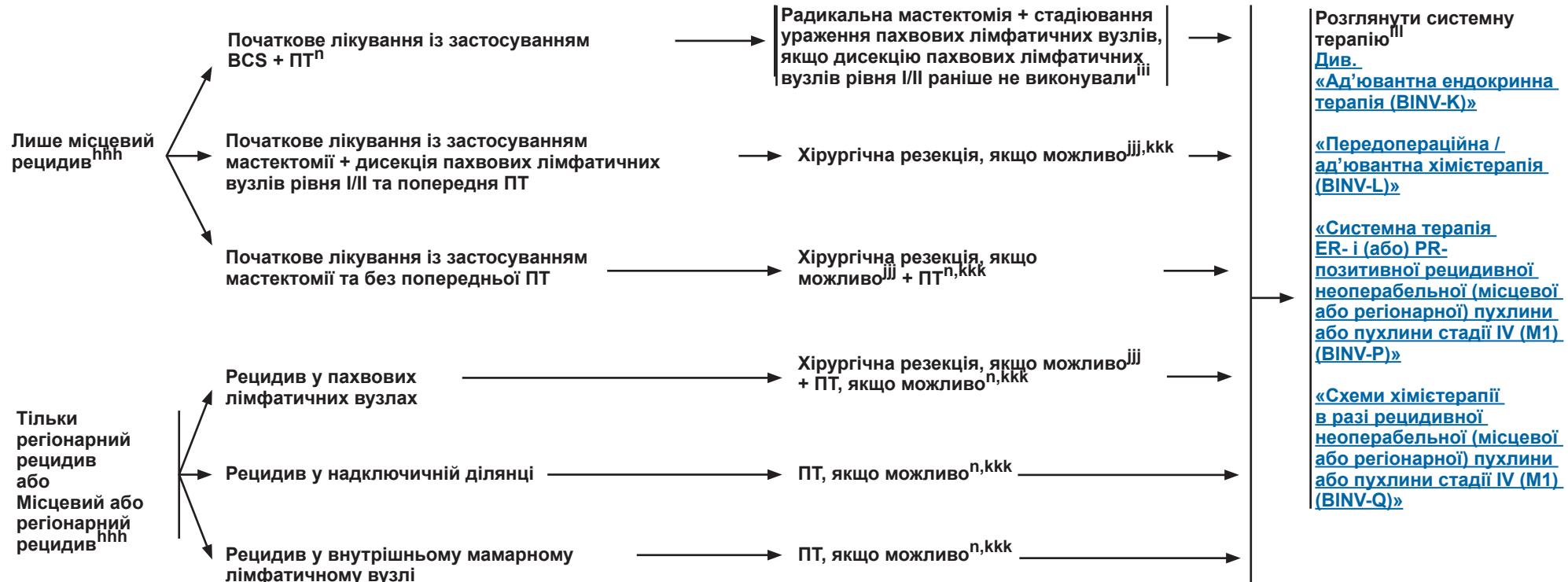
<sup>fff</sup> [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо паліативної терапії та див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо підтримувальної терапії.](#)

<sup>ggg</sup> Інформацію про лікування метастазів у головний мозок див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо лікування раку центральної нервової системи](#).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВИХ І РЕГІОНАРНИХ РЕЦІДИВІВ

<sup>n</sup> Див. «Принципи променевої терапії» (BINV-I).<sup>hhh</sup> Мультидисциплінарний підхід особливо важливий у разі лікування рецидивів раку молочної залози, оскільки дає змогу розглянути всі можливі варіанти лікування для досягнення оптимального результату.<sup>iii</sup> У пацієнток із місцевим рецидивом раку молочної залози після BCS, яким раніше проводили біопсію сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ), можна розглянути можливість повторної БСЛВ, хоча точність повторної БСЛВ не доведена. Після мастектомії можна розглянути проведення повторної БСЛВ, хоча дані щодо цього обмежені.<sup>jjj</sup> Якщо резекція технічно неможлива, проведіть системну терапію для досягнення найкращої відповіді, а потім, якщо можливо, виконайте резекцію.<sup>kkk</sup> Рішення щодо застосування ПТ для лікування локорегіонарного рецидиву має враховувати будь-яке попереднє опромінення цієї зони та ризик пізньої токсичності з боку здорових тканин від суми попереднього та запланованого курсів опромінення.<sup>III</sup> Додаткову інформацію див. в розділі «Обговорення».

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ В РАЗІ РЕЦИДИВУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ IV СТАДІЇ (M1)



<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

Хоча пацієнтки з онкологічними захворюваннями з імуногістохімічним (ІГХ) забарвленням на ER 1–100 % уважаються ER-позитивними та відповідають критеріям ендокринної терапії, дані щодо підгрупи раків з ER-низькопозитивними (1–10 %) результатами переважно обмежені. ER-низькопозитивна група є гетерогенною із зареєстрованою біологічною поведінкою, часто подібною до ER-негативних типів раку; таким чином, під час прийняття рішень слід зважити індивідуальні ризики пацієнтки стосовно користі від ендокринної терапії та додаткової ад’юvantної терапії. [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>ппп</sup> Рутинна хірургічна резекція первинної пухлини молочної залози зазвичай не показана для пацієнток із захворюванням IV стадії (M1), виявленим *de novo*. Попри відсутність переваг щодо виживаності цей метод можна розглядати як засіб місцевого контролю первинної пухлини. Обговорення питання лікування первинної пухлини в цьому випадку має бути індивідуальним.

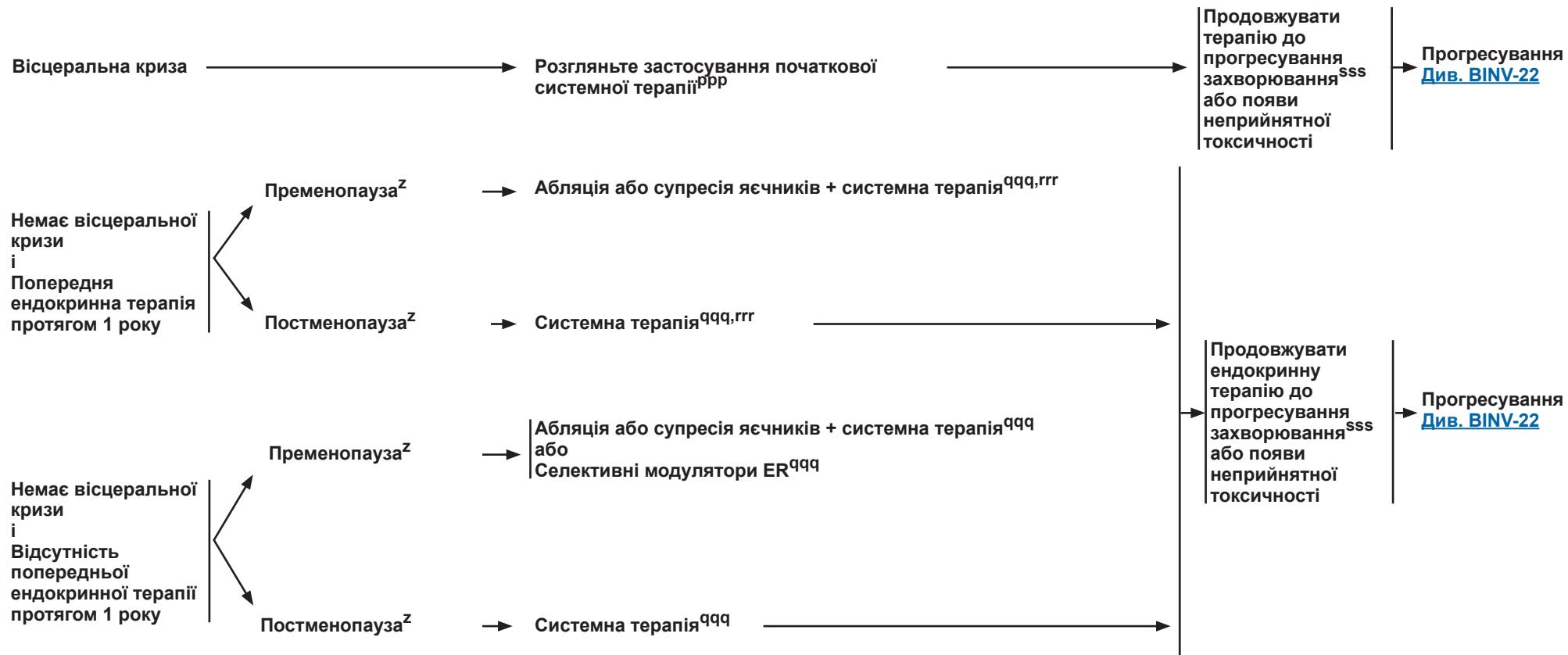
<sup>ппп</sup> Деносумаб, золедронова кислота або памідронат (усі ці засоби вимагають додаткового споживання кальцію та вітаміну D) мають призначатися (категорія 1) разом із хімі- або ендокринною терапією за наявності метастазів у кістках, очікуваної виживаності  $\geq 3$  місяців і належної функції нирок. Перед початком цієї терапії пацієнтам необхідно пройти профілактичний стоматологічний огляд. Оптимальний графік застосування золедронової кислоти — один раз на 12 тижнів.

<sup>ooo</sup> Вихідну оцінку щільності кісткової тканини рекомендується проводити пацієнкам, які отримують інгібітор ароматази та мають ризик розвитку остеопорозу (наприклад, вік  $> 65$  років, сімейний анамнез, триває застосування стероїдів).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ В РАЗІ РЕЦИДИВУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ IV СТАДІЇ (M1):  
ER- I (АБО) PR-ПОЗИТИВНИЙ; HER2-НЕГАТИВНИЙ<sup>d</sup>



<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>z</sup> [Див. «Визначення поняття «менопауза»» \(BINV-O\).](#)

<sup>ppp</sup> [Див. «Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-Q\).](#)

<sup>qqq</sup> [Див. «Системна терапія ER- I \(або\) PR-позитивної рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-P\).](#)

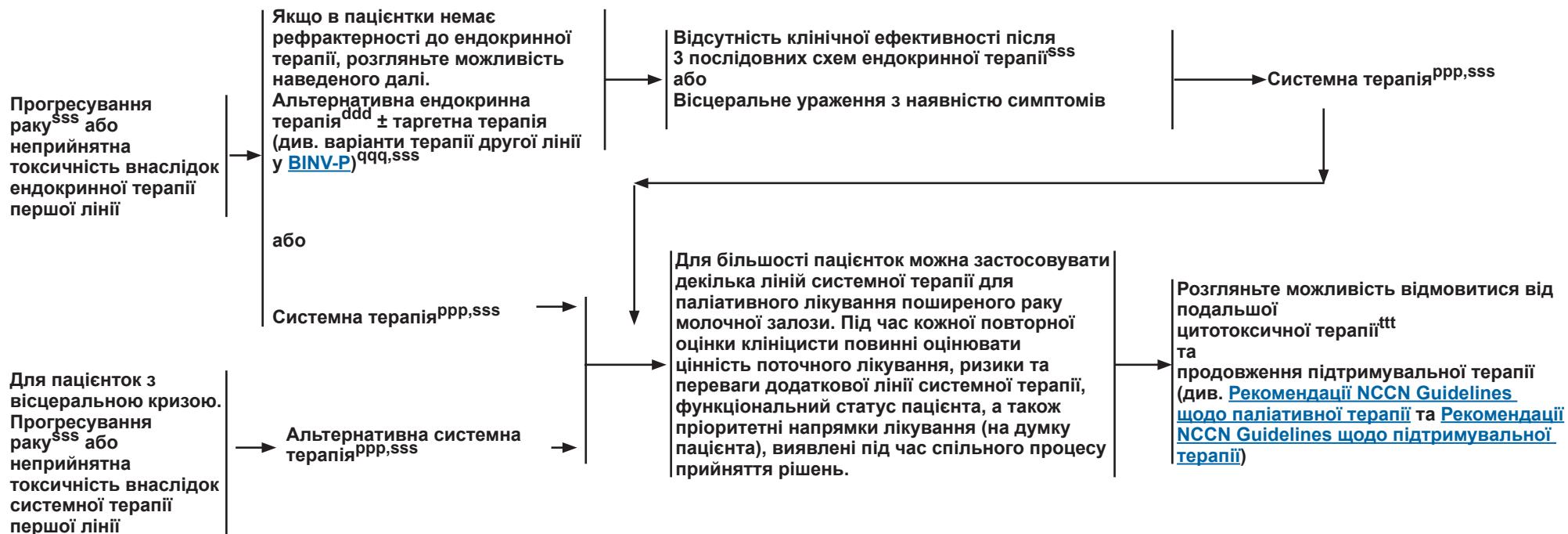
<sup>rrr</sup> У разі прогресування пухлини під час початкової ендокринної терапії перейдіть на інший варіант ендокринної терапії.

<sup>sss</sup> [Див. «Принципи моніторингу метастатичної пухлини» \(BINV-S\).](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ В РАЗІ РЕЦИДИВУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ IV СТАДІЇ (M1):  
ER- I (АБО) PR-ПОЗИТИВНИЙ; HER2-НЕГАТИВНИЙ<sup>d,q</sup>



<sup>d</sup> Див. «Принципи дослідження біомаркерів» ([BINV-A](#)).

<sup>q</sup> Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків (біологічна стать, визначена в момент народження)» ([BINV-J](#)).

<sup>ddd</sup> Зустрічаються хибногативні результати визначення ER і (або) PR, і може бути розбіжність між результатами визначення ER і (або) PR між первинною та метастатичною пухлиною (пухлинами). Тому проведення ендокринної терапії з урахуванням її низької токсичності може бути розглянуто в пацієнтою з невісцеральними або безсимптомними вісцеральними пухлинами, особливо в пацієнтою із клінічними характеристиками, що є предикторами HR-позитивної пухлини (наприклад, тривалий період без ознак захворювання, обмежена кількість місць рецидиву, повільне прогресування захворювання, похилий вік).

<sup>ppp</sup> Див. «Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної (місцевої або регіонарної) пухлини або пухлини стадії IV (M1) ([BINV-Q](#))».

<sup>qqq</sup> Див. «Системна терапія ER- I (або) PR-позитивної рецидивної неоперабельної (місцевої або регіонарної) пухлини або пухлини стадії IV (M1) ([BINV-P](#))».

<sup>sss</sup> Див. «Принципи моніторингу метастатичної пухлини» ([BINV-S](#))

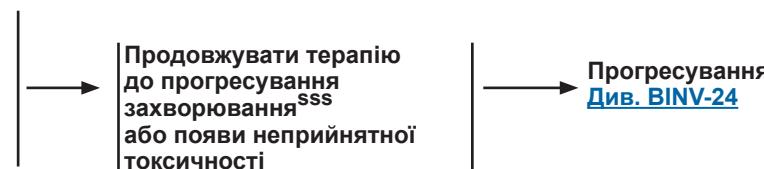
<sup>ttt</sup> Потенційні побічні ефекти додаткової хімітерапії можуть переважити будь-яку клінічну ефективність у пацієнтки з погрішеним функціональним статусом. Слід зважати на побажання пацієнтів.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ В РАЗІ РЕЦИДИВУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ IV СТАДІЇ (M1):  
ER- і (або) PR-ПОЗИТИВНИЙ; HER2-ПОЗИТИВНИЙ<sup>d</sup>

Системна терапія + анти-HER2-таргетна терапія<sup>ppp,qqq</sup>  
або  
Ендокринна терапія<sup>sss</sup> ± анти-HER2-таргетна терапія<sup>z</sup>  
(якщо пацієнта перебуває в періоді пременопаузи<sup>z</sup>  
розгляньте можливість проведення абляції або супресії  
яєчників)<sup>qqq,vvv</sup>



<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>z</sup> [Див. «Визначення поняття «менопауза» \(BINV-O\).](#)

<sup>ppp</sup> [Див. «Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\)  
пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-Q\).](#)

<sup>qqq</sup> [Див. «Системна терапія ER- і \(або\) PR-позитивної рецидивної неоперабельної \(місцевої або  
регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-P\).](#)

<sup>sss</sup> [Див. «Принципи моніторингу метастатичної пухлини» \(BINV-S\).](#)

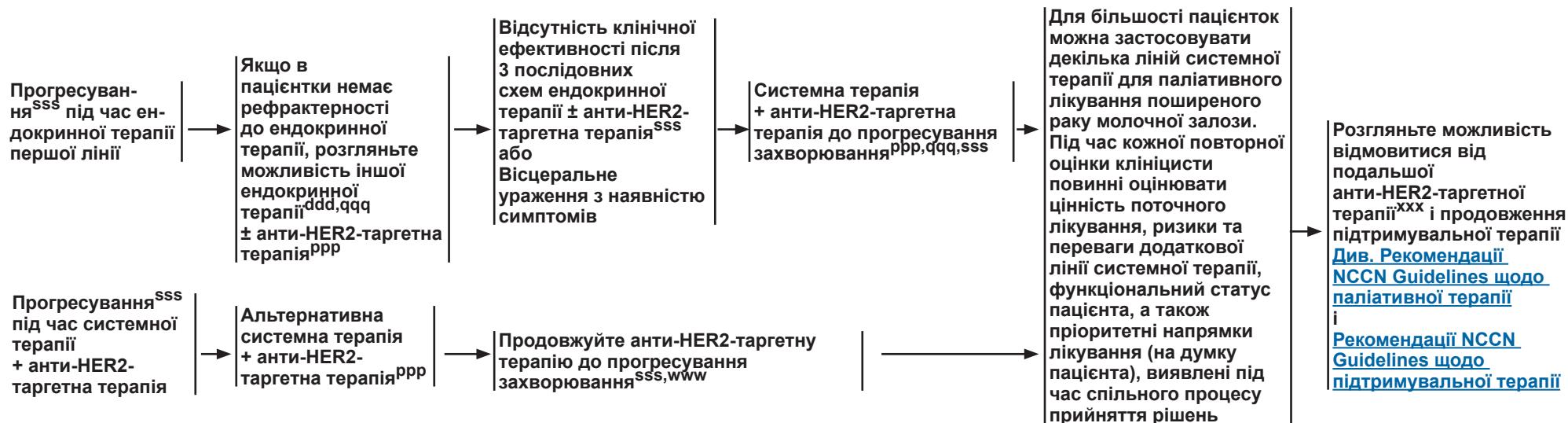
<sup>sss</sup> Якщо попередня ендокринна терапія проводилася протягом 1 року, розгляньте  
можливість застосування іншої ендокринної терапії.

<sup>vvv</sup> Для пацієнток у пременопаузі також можна використовувати монотерапію  
тамоксифеном (без абляції / супресії яєчників) + анти-HER2-таргетна терапія.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ В РАЗІ РЕЦИДИВУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ IV СТАДІЇ (M1):  
ER- і (або) PR-ПОЗИТИВНИЙ; HER2-ПОЗИТИВНИЙ<sup>d</sup>



<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>ddd</sup> Зустрічаються хибногативні результати визначення ER і (або) PR, і може бути розбіжність між результатами визначення ER і (або) PR між первинною та метастатичною пухлиною (пухлинами). Тому проведення ендокринної терапії з урахуванням її низької токсичності може бути розглянуто в пацієнток із невісцеральними або безсимптомними вісцеральними пухлинами, особливо в пацієнток із клінічними характеристиками, що є предикторами HR-позитивної пухлини (наприклад, тривалий період без ознак захворювання, обмежена кількість місць рецидиву, повільне прогресування захворювання, похилий вік).

<sup>rrr</sup> [Див. «Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-Q\).](#)

<sup>sss</sup> [Див. «Системна терапія ER- і \(або\) PR-позитивної рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-P\).](#)

<sup>www</sup> [Див. «Принципи моніторингу метастатичної пухлини» \(BINV-S\).](#)

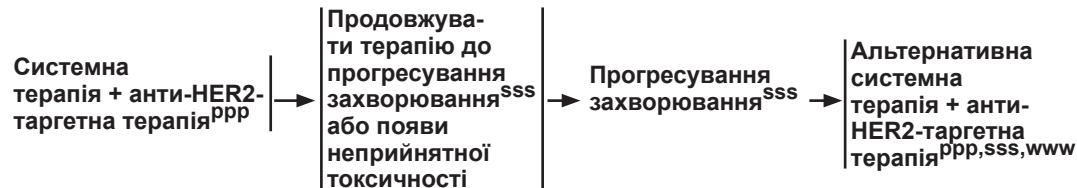
<sup>xxx</sup> У разі метастатичного раку молочної залози продовжуйте анти-HER2-таргетну терапію після прогресування захворювання під час анти-HER2-таргетної хіміотерапії першої лінії. Оптимальна тривалість лікування трастузумабом для пацієнток із тривалим контролем захворювання невідома.

Потенційні побічні ефекти додаткової анти-HER2-таргетної терапії можуть переважити будь-яку клінічну ефективність у пацієнтки з погрішеним функціональним статусом. Слід зважати на побажання пацієнтів.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ В РАЗІ РЕЦИДИВУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ IV СТАДІЇ (M1):  
ER- і (або) PR-НЕГАТИВНИЙ; HER2-ПОЗИТИВНИЙ<sup>d</sup>



Для більшості пацієнток можна застосовувати декілька ліній системної терапії для паліативного лікування поширеного раку молочної залози. Під час кожної повторної оцінки клініцисти повинні оцінювати цінність поточного лікування, ризики та переваги додаткової лінії системної терапії, функціональний статус пацієнта, а також пріоритетні напрямки лікування (на думку пацієнта), виявлені під час спільнотного процесу прийняття рішень

Розгляньте можливість відмовитися від подальшої анти-HER2-таргетної терапії<sup>xxx</sup> та продовження підтримувальної терапії [Див. Рекомендації NCCN щодо паліативного догляду](#) і [Рекомендації NCCN Guidelines щодо підтримувальної терапії](#)

<sup>d</sup> Див. «Принципи дослідження біомаркерів» (BINV-A).

ppp Див. «Схеми системної терапії в разі рецидивної неопераційної (місцевої або регіонарної) пухлини або пухлини стадії IV (M1) (BINV-Q)».

sss Див. «Принципи моніторингу метастатичної пухлини» (BINV-S).

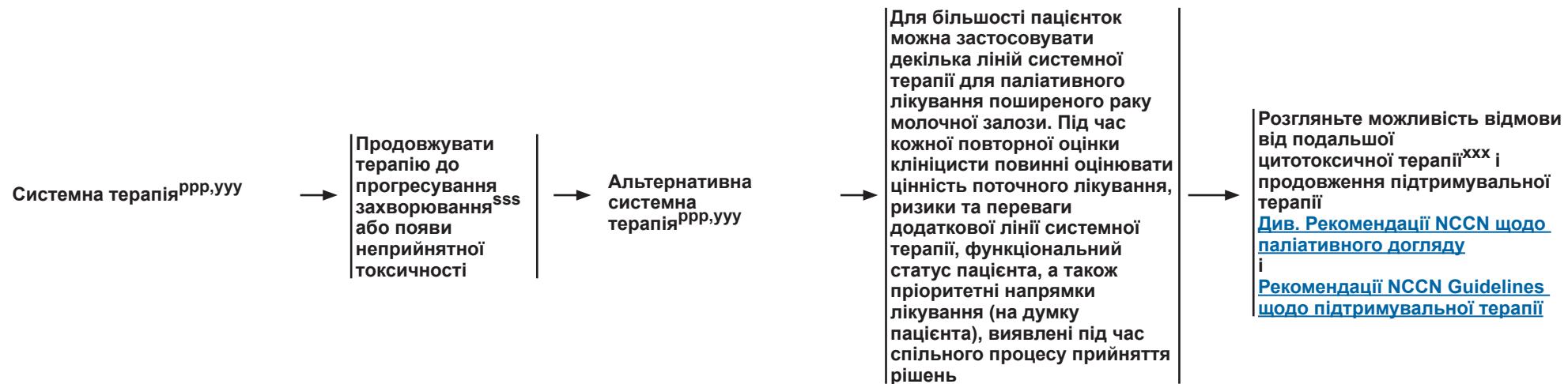
www У разі метастатичного раку молочної залози продовжуйте анти-HER2-таргетну терапію після прогресування захворювання під час анти-HER2-таргетної хімітерапії першої лінії. Оптимальна тривалість лікування трастузумабом для пацієнток із тривалим контролем захворювання невідома.

xxx Потенційні побічні ефекти додаткової анти-HER2-таргетної терапії можуть переважити будь-яку клінічну ефективність у пацієнтки з погіршеним функціональним статусом. Слід зважати на побажання пацієнтів.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ В РАЗІ РЕЦІДИВУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ IV СТАДІЇ (M1):  
ER-І (АБО) PR-НЕГАТИВНИЙ; HER2-НЕГАТИВНИЙ<sup>d</sup>



<sup>d</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

ppp [Див. «Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-Q\).](#)

sss [Див. «Принципи моніторингу метастатичної пухлини» \(BINV-S\).](#)

xxx Потенційні побічні ефекти додаткової хімітерапії можуть переважити будь-яку клінічну ефективність у пацієнтки з погіршеним функціональним статусом. Слід зважати на побажання пацієнтів.

yyy [Див. «Додаткові методи таргетної терапії, пов'язані з дослідженням біомаркерів в разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-R\).](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ПРИНЦИПИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОМАРКЕРІВ  
АНАЛІЗ НА HER2<sup>a,b</sup>

- Аналіз на HER2 слід проводити в разі всіх нових випадків первинного або вперше виявленого метастатичного раку молочної залози за методикою, викладеною в рекомендаціях Американської спільноти клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO) / Американської колегії патоморфології (College of American Pathologists, CAP) з аналізу на HER2<sup>a</sup>.
- Повторний патоморфологічний аналіз із розглядом можливості повторного або консультативного HER2-тестування має бути проведений у тому випадку, якщо карцинома 1 ступеня злокісності (будь-якого гістологічного типу), «чиста» муцинозна, «чиста» тубулярна або «чиста» криброзна карцинома виявилася HER2-позитивно<sup>a</sup>.
- Після отримання негативного результату аналізу на HER2 для початкового біоптату розгляньте можливість повторного аналізу подальших зразків, отриманих у хірургічний або інший спосіб, якщо початковий зразок був неналежної якості (наприклад, мінімально інвазивний рак, неналежний час холодної ішемії або фіксації), підозрюється помилка тестування, додаткові зразки містять рак вищого ступеня злокісності, морфологічно відмінний від виявленого за результатами біопсії, для виключення гетерогенності в тканині раку високого ступеня злокісності або якщо це іншим чином допоможе в прийнятті клінічного рішення<sup>a</sup>.

Аналіз на HER2 за допомогою валідованого аналізу методом ІГХ<sup>b,c</sup>



HER2-тестування за допомогою валідованого двозондового<sup>d</sup> ISH-аналізу<sup>b,c</sup>



<sup>a</sup> NCCN приєднується до рекомендацій ASCO / CAP із тестування на HER2. Розділ «Принципи тестування на HER2» змінено з дозволу Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36:2105-2122.

<sup>b</sup> Лабораторія має брати участь у програмі акредитації із забезпечення якості тестування на HER2. В іншому разі зразки тканин слід направляти для тестування в акредитовану лабораторію. Системи охорони здоров'я та постачальники послуг повинні співпрацювати для забезпечення високої якості тестування.

<sup>c</sup> Дані ад'юvantних досліджень трастузумабу показують, що тестування HER2 методом ISH або ІГХ має подібну корисність як предиктор клінічної ефективності анти-HER2-таргетної терапії.

<sup>d</sup> Однозондовий ISH-аналіз не є переважно рекомендованим, але якщо він використовується, то у випадках із середнім числом копій HER2 ≥ 4,0 та < 6,0 сигналів на клітину остаточні результати повинні ґрунтуватися на одночасній ІГХ. За отримання результату ІГХ 2+ слід направити пацієнту на двозондовий ISH-аналіз.

<sup>e</sup> Для груп 2–4 за ISH остаточні результати ISH базуються на одночасній ІГХ, з повторним аналізом ISH другим аналітиком, якщо результат ІГХ 2+ (згідно з оновленими рекомендаціями CAP / ASCO 2018 р.). У разі негативних остаточних результатів у цих групах ISH рекомендується використовувати додаткові коментарі до звіту.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОМАРКЕРІВ

### АНАЛІЗ НА HR

- Аналіз на HR (ER і PR) методом ІГХ слід проводити в разі всіх нових випадків первинного або вперше виявленого метастатичного раку молочної залози за методикою, викладеною в останніх рекомендаціях ASCO / CAP з аналізу на HR<sup>f</sup>. У разі ПКІС слід проводити аналіз на ER (на PR не потрібно).
- Аналіз на ER повинен використовуватися для визначення того, чи є пацієнта кандидатом для отримання ендокринної терапії.
  - ▶ Рак, тканина якого містить 1–100 % клітин, позитивних за експресією ER, вважається ER-позитивним. Пацієнти з такими результатами вважаються придатними для ендокринної терапії (стосується ПКІС та інвазивного раку).
  - ▶ Інвазивні види раку з 1–10 % ER-позитивності вважаються ER-низькопозитивними. Дані про користь ендокринної терапії в цій групі більш обмежені, але вони припускають можливу користь від ендокринного лікування, тому пацієнтки вважаються придатними для такого лікування (як зазначено вище). Проте зазначається, що ця група неоднорідна, і біологічна поведінка ER-низькопозитивних типів раку може бути більш подібною до ER-негативних типів раку. Це слід враховувати під час ухвалення рішень про іншу ад'ювантну терапію та загальний алгоритм лікування.
  - ▶ Типи раку із забарвленням на ER < 1 % уважаються ER-негативними. Доведено, що в пацієнток із раком із такими результатами ендокринна терапія є неефективною.

**Резюме результатів аналізу / інтерпретації ІГХ-аналізу на ER**

Результати (після тестування на ER за допомогою валідованого аналізу ІГХ)	Інтерпретація / звіт як...
0...< 1 % ядер фарбується	ER-негативний
1–100 % ядер фарбується	ER-низькопозитивний (із рекомендованим коментарем)
	ER-позитивний

- Лабораторії мають застосовувати стандартні операційні процедури для забезпечення максимальної точності та відтворюваності результатів для випадків з < 10 % забарвленням на ER або слабким інтенсивним забарвленням (щоб уникнути хибногативних результатів). У випадках із такими результатами слід повідомляти про стан контролю.
- Аналіз на PR методом ІГХ у разі інвазивного раку може допомогти в прогностичній класифікації раку та бути контролем для можливих хибногативних результатів аналізу на ER. Пацієнтки з ER-негативним і PR-позитивним раком можуть розглядатися як кандидати для ендокринної терапії, але дані щодо цієї групи обмежені. Застосовуються такі самі загальні принципи інтерпретації, але PR слід інтерпретувати як позитивний (якщо забарвлення ядер мають 1–100 % клітин) чи негативний (якщо забарвлення ядер мають < 1 % чи 0 % клітин).
- Інтерпретація будь-якого результату аналізу на ER за допомогою патоморфологічного аналізу має містити оцінку відповідності гістологічним результатам у кожному конкретному випадку. Клініцисти мають знати, які результати є відхиленням від норми, і співпрацювати з патоморфологами, щоб спробувати розв'язати проблему (наприклад, призначити повторне тестування, консультативний огляд) або пояснити нетипові результати. Див. таблицю нижче.

### Кореляція ER та гістології: значне відхилення результатів від норми

ER-негативні результати, значно відхилені від норми	ER-позитивні результати, значно відхилені від норми
Інвазивні карциноми низького ступеня зложісності неспецифічного типу (також відомі як інвазивна протокова карцинома)	Метапластичні карциноми всіх підтипів
Лобулярні карциноми (класичний тип)	Аденоїдно-кістозні карциноми й інші карциноми молочної залози, подібні до карцином слинних залоз
«Чисті» тубуллярні, криброзні або муцинозні карциноми	Секреторна карцинома
Інкапсульовані папілярні та солідні папілярні карциноми	Карциноми з апокринним диференціюванням

<sup>f</sup> Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020;38:1346-1366; Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО МРТ-ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Показання для проведення скринінгової МРТ у пацієнток із підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози див. у [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо скринінгу та діагностики раку молочної залози](#).

### Персонал, приміщення та обладнання

- МРТ молочних залоз проводиться з внутрішньовенним контрастуванням і має виконуватися та інтерпретуватися експертною групою з візуалізації молочних залоз, що працює спільно з багатопрофільною групою фахівців із лікування.
- Для проведення МРТ молочних залоз потрібна спеціальна мамографічна катушка та радіологи, які займаються візуалізацією молочних залоз, знайомі з оптимальними часовими послідовностями та іншими технічними деталями інтерпретації зображень. Центр візуалізації повинен мати можливість проводити МРТ-контрольований голковий забір зразків і (або) локалізацію утворень, виявлених за допомогою МРТ, під візуалізаційним контролем.

### Клінічні показання та застосування

- Може використовуватися для стадіювання для визначення ступеня раку або наявності множинного або мультицентричного раку в іпсилатеральній молочній залозі, а також як скринінг контралатеральної молочної залози на наявність раку під час початкової діагностики (категорія 2B). Немає узагальнених даних, які б підтвердили, що використання МРТ для полегшення ухвалення рішень про місцеву терапію покращує показники щодо місцевих рецидивів чи виживаності<sup>1</sup>.
- Може бути корисним для оцінки раку молочної залози до та після передопераційної системної терапії для визначення ступеня поширеності захворювання, відповіді на лікування та можливості проведення органозберігального лікування раку молочної залози.
- Може бути корисним для виявлення клінічно неідентифікованої пухлини в пацієнток із метастазами в пахвових лімфатичних вузлах (cT0, cN+), з хворобою Педжета або інвазивною лобулярною карциномою, що погано (або недостатньо) діагностується на мамографії, УЗД або під час фізикального обстеження.
- Часто зустрічаються хибнопозитивні результати МРТ молочної залози. Хірургічні рішення не повинні ґрунтуватися лише на результатах МРТ. Рекомендується додатковий забір зразків тканин із проблемних зон, виявлених під час МРТ молочних залоз.
- Корисність МРТ для подальшого обстеження пацієнток із раніше перенесеним раком молочної залози не визначено. Як правило, її застосування слід розглядати тільки в тих пацієнток, ризик розвитку другого первинного раку молочної залози в яких протягом життя становить > 20 % на основі моделей, що значною мірою залежать від сімейного анамнезу, наприклад у тих пацієнток, у яких ризик пов'язаний зі спадковою схильністю до раку молочної залози.

<sup>1</sup> Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-3258.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ФЕРТИЛЬНІСТЬ І МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

### [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у підлітків і молодих дорослих \(AYA\)](#)

- Усі пацієнтки в пременопаузі повинні бути поінформовані про потенційний вплив хімітерапії на фертильність та опитані про їхнє бажання завагітніти в майбутньому. Пацієнток, які бажають завагітніти в майбутньому, слід направляти до фахівців із фертильності до початку хімітерапії та (або) ендокринної терапії для обговорення варіантів, що ґрунтуються на особливостях пацієнтки, стадії захворювання та біологічних особливостях пухлини (які визначають терміновість, тип і послідовність лікування). Також необхідно обговорити терміни та тривалість збереження фертильності, варіанти, що включають кріоконсервацію овоцитів та ембріонів, а також технології, що розвиваються, і ймовірність успішної вагітності після завершення лікування раку молочної залози.
- Хоча під час або після хімітерапії часто виникає аменорея, у більшості пацієнток віком до 35 років менструації відновлюються протягом 2 років після закінчення ад'юvantної хімітерапії.
- Фертильність не завжди пов'язана з менструальним циклом. Відсутність регулярних менструацій, особливо якщо пацієнка отримує тамоксифен, не обов'язково означає безплодність. І навпаки — наявність менструації не гарантує фертильності. Дані щодо збереження фертильності після хімітерапії обмежені.
- Пацієнкам не слід вагітніти під час лікування за допомогою ПТ, хімітерапії, ендокринної терапії, а також протягом або не пізніше 6 місяців після завершення застосування трастузумабу або пертузумабу.
- Хоча дані обмежені, не рекомендується використовувати гормональні методи контрацепції, незалежно від HR-статусу раку пацієнтки.
- Альтернативні методи контрацепції включають внутрішньоматкові спіралі (ВМС), бар'єрні методи або перев'язування труб чи вазектомію партнера (для пацієнток, які не планують вагітність у майбутньому).
- Рандомізовані дослідження показали, що супресія яєчників за допомогою терапії агоністами гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) під час ад'юvantної хімітерапії в пацієнток у пременопаузі з пухлинами молочної залози (незалежно від HR-статусу) може зберегти функцію яєчників і знизити ймовірність аменореї, викликаної хімітерапією.
- У невеликих ретроспективних дослідженнях пацієнток із ER-позитивними пухлинами було отримано суперечливі результати щодо захисного ефекту терапії агоністами ГнРГ на фертильність.
- Грудне вигодовування після лікування раку зі збереженням молочної залози не протипоказане. Однак кількість і якість грудного молока, що виробляється збереженими молочними залозами, може бути недостатнім або в ньому може не вистачати деяких необхідних поживних речовин. Грудне вигодовування не рекомендується під час активного лікування хімітерапією та ендокринною терапією або протягом 6 місяців після завершення терапії трастузумабом або пертузумабом.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

МІРКУВАННЯ З ПРИВОДУ ХІРУРГІЧНОГО СТАДІОВАННЯ УРАЖЕННЯ ПАХВОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

Відсутність пальпованого лімфатичного вузла під час діагностики або ≤ 2 підозрілих лімфатичних вузлів під час візуалізації або ≤ 2 лімфатичних вузлів з ознаками ураження, підтвердженою тонкоголкою біопсією ± розміщення затискачів<sup>a</sup>

Клінічно підозрілі (пальповані) лімфатичні вузли або  
≥ 3 підозрілих лімфатичних вузлів під час візуалізації або  
Розглядається можливість проведення передопераційної системної терапії та підозрілі лімфатичні вузли під час встановлення діагнозу в разі проведення огляду чи візуалізаційних досліджень



<sup>a</sup> Якщо на лімфатичному вузлі з ознаками ураження під час біопсії було встановлено затискач, необхідно докласти всіх зусиль для видалення вузла із затискачем під час операції.

<sup>b</sup> Ін'єкції під час картування СЛВ можуть бути перитуморальними, субареолярними або субдермальними.

<sup>c</sup> Ураження сторожового вузла визначається після отримання зразків вузла на багатьох рівнях із фарбуванням гематоксиліном та еозином. Імуностохімічне (ІГХ) дослідження на цитокератин може використовуватися в разі неоднозначних результатів фарбування гематоксиліном та еозином. У процесі ухвалення клінічних рішень рутинна ІГХ на цитокератин для визначення ураження лімфатичних вузлів не рекомендується.

<sup>d</sup> Якщо до хімітерапії у пахвовій западині не виявлялося клінічних ознак ураження пахвових лімфатичних вузлів, а після хімітерапії в сторожовому вузлі було виявлено ознаки ураження, слід розглянути питання про дисекцію пахвових лімфатичних вузлів або обговорити на мультидисциплінарній онкологічній раді доцільність опромінення пахової западини без подальшої операції.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

<sup>e</sup> Щодо пацієнтів після мастектомії дані обмежені.

<sup>f</sup> Див. «Стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів» (BINV-E).

<sup>g</sup> ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA. 2017 Sep 12;318(10):918-926.

<sup>h</sup> EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-10; Rutgers E, et al. Cancer Research. 2019;79(4 Supplement):GS4-01-GS04-01.

<sup>i</sup> Щодо пацієнтів із ≥ 3 сторожовими лімфатичними вузлами з ознаками ураження дані обмежені.

<sup>j</sup> Серед пацієнтів, у яких до передопераційної системної терапії було виявлено стадію N+, під час проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла після передопераційної системної терапії частота хибнонегативних результатів становить > 10 %. Цей показник може бути покращений маркуванням біопсованих лімфатичних вузлів для документування їх видалення, використання подвійної мітки та видалення ≥ 3 сторожових вузлів (цільова дисекція пахвових лімфатичних вузлів). (Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34:1072-1078.)

<sup>k</sup> Для пацієнтів після мастектомії з початковим стадіюванням cN0, які мають лімфатичні вузли з ознаками ураження за результатами БСЛВ і яким не було виконано дисекцію пахвових лімфатичних вузлів, ПТ грудної стінки має включати пахові лімфатичні вузли, що не зазнали дисекції, але перебувають в зоні ризику ± комплексне опромінення регіонарних вузлів (RNI).

## СТАДІЮВАННЯ УРАЖЕННЯ ПАХВОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

Біопсія сторожового лімфатичного вузла має виконуватися та є оптимальним методом стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів, якщо пацієнта є належним кандидатом для БСЛВ ([див. BINV-D](#)).

За відсутності остаточних даних, що свідчать про більшу виживаність, проведення стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів може вважатися необов'язковим у пацієнток з особливо сприятливими пухлинами, пацієнток, для яких вибір ад'юvantної системної та (або) ПТ навряд чи матиме значення, літніх людей або пацієнток із серйозними супутніми захворюваннями.

Дисекція III рівня до входу до грудної клітки має виконуватися тільки у випадках захворювання, видимого неозброєним оком, на рівні II та (або) III. За відсутності захворювання, видимого неозброєним оком, у вузлах II рівня дисекція лімфатичних вузлів має включати тканини, розташовані нижче пахової вени від найширшого м'яза спини латерально до медіального краю малого грудного м'яза (рівень I/II).

Лімфедема є потенційним побічним ефектом після хірургічного втручання на пахових лімфатичних вузлах, що виникає внаслідок пошкодження лімфатичної системи. Раннє виявлення / діагностика лімфедеми є запорукою оптимального лікування. Розгляньте можливість вимірювання окружності обох рук до лікування як точки вихідного рівня для пацієнток із чинниками ризику розвитку лімфедеми. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування: лімфедема \(SLYMPH-1\)](#).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СТАНУ ХІРУРГІЧНОГО КРАЮ ПІСЛЯ BCS В РАЗІ ІНВАЗИВНИХ ТИПІВ РАКУ ТА ПКІС

- Хірургічні краї слід оцінювати на всіх хірургічних зразках після BCS. Вимоги для оптимальної оцінки хірургічних країв включають наведене далі.
  - Просторову орієнтацію хірургічних зразків.
  - Опис стану макро- та мікроскопічних країв.
  - Реєстрація відстані, просторової орієнтації та типу пухлини (інвазивної або ПКІС) по відношенню до найближчого краю.
- Для мамографічно виявлених ПКІС із мікроальтернативами повна резекція має бути задокументована за допомогою аналізу хірургічних країв і рентгенографії зразка. За наявності невизначеності можна розглянути можливість проведення мамографії після резекції.
- Колегія NCCN уважає прийнятним визначення негативних хірургічних країв після органозберігальної операції на молочній залозі відповідно до Рекомендацій Спільноти онкохірургії (Society of Surgical Oncology, SSO) та Американської спільноти променевих терапевтів (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) щодо хірургічних країв (SSO / ASTRO Margins Guideline) 2014 р.<sup>1</sup> для інвазивних видів раку I/II стадії та відповідно до рекомендацій SSO / ASTRO / ASCO 2016 р. щодо ПКІС<sup>2</sup>. Для пацієнтів з інвазивним раком стадії I або II після BCS позитивний хірургічний край визначається як «чорнило на пухлині» (будь-які клітини інвазивного раку або ПКІС в межах чорнильної мітки). Таким пацієнтам зазвичай потрібна подальша операція — або повторна резекція задля досягнення негативного хірургічного краю, або мастектомія. Якщо повторну резекцію можна виконати з технічної точки зору для проведення BCS із метою досягнення «відсутності чорнила на пухлині», її можна виконати з резекцією ураженого краю з урахуванням просторової орієнтації зразка, отриманого в результаті початкової резекції, або з повторною резекцією усієї початкової порожнини резекції. окремі пацієнти з інвазивним раком III стадії можуть відповісти критеріям для BCS. Для цих пацієнтів статус хірургічного краю визначатиметься за допомогою аналогічних критеріїв.

### ПКІС

- У пацієнток із «чистою» ПКІС, які отримують лікування за допомогою BCS і WBRT, кількісний опис будь-якої пухлини поблизу резекції із шириною хірургічного краю принаймні 2 мм пов'язаний зі зниженням ризику рецидиву пухлини іпсилатеральної молочної залози (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) порівняно з вужчими негативними хірургічними краями, тоді як рутинна практика отримання країв більше 2 мм для подальшого покращення результатів не підтверджується доказовою базою. За наявності мінімального або вогнищевого ураження ПКІС поблизу краю слід ухвалювати рішення клінічно, щоб зважити на ризик повторної резекції та ризик рецидиву для конкретної пацієнтки.
- У пацієнток із ПКІС, які отримують лікування лише за допомогою резекції (без WBRT), незалежно від ширини хірургічного краю, частота виникнення IBTR значно вища, ніж у разі резекції та WBRT, навіть у заздалегідь визначених пацієнток із низьким ризиком. Хоча оптимальна ширина хірургічного краю для лікування лише за допомогою резекції невідома, вона має становити не менше 2 мм, деякі дані свідчать про зниження ризику IBTR у разі ширини краю більше 2 мм.
- У разі ПКІС із мікроінвазією (ПКІС-М), що визначається як інвазивне вогнище розміром ≤ 1 мм, щодо оптимальної ширини краю (> 2 мм) слід зважати на визначення краю ПКІС, зважаючи на те, що більшість ПКІС-М складається з ПКІС, а використання системної терапії за такого ураження більшою мірою відображає схему лікування ПКІС, ніж інвазивної карциноми.

[Продовження](#)

<sup>1</sup> Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for BCS with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

<sup>2</sup> Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for BCS With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СТАНУ ХІРУРГІЧНОГО КРАЮ ПІСЛЯ BCS У РАЗІ ІНВАЗИВНИХ ТИПІВ РАКУ ТА ПКІС

**Інвазивний рак молочної залози**

- У разі інвазивного раку молочної залози з компонентом ПКІС, незалежно від ступеня ПКІС, визначення негативного краю з «відсутністю чорнила на пухлині» має ґрунтуватися на рекомендаціях щодо хірургічного краю для інвазивного раку. У цих умовах «відсутність чорнила на пухлині» рекомендується як для ПКІС, так і для клітин інвазивного раку, насамперед тому, що природний розвиток захворювання, лікування та результати цих уражень більше схожі на інвазивний рак, ніж на ПКІС. В особливо складних випадках рутинній повторній резекції повинні передувати клінічне ухвалення рішень та обговорення з пацієнтою.
- Ці рекомендації щодо визначення хірургічного краю не можуть бути безпосередньо застосовані до пацієнток, які проходять АРВІ<sup>1</sup>, коли дані про місцевий рецидив більш обмежені. Крім того, у кожному конкретному випадку слід ухвалювати індивідуальне клінічне рішення, спираючись на післяопераційну мамографію для виявлення залишкових кальцифікатів і клініко-патоморфологічні фактори, як-от кількісна оцінка поширення захворювання поблизу хірургічного краю, наявність поширеного внутрішньопротокового компонента (extensive intraductal component, EIC)<sup>3</sup>, молодий вік або множинні близькі хірургічні краї, щоб допомогти визначити пацієнток, у яких може бути підвищений ризик IBTR, що є підставою очікувати ефективності від повторної резекції.
- Для пацієнток з інвазивним раком молочної залози після BCS, з мікроскопічно позитивними хірургічними краями вогнищевого характеру ураження (за відсутності EIC)<sup>3</sup>, можна розглянути можливість використання більш високої дози бустерного опромінення ложа пухлини, оскільки зазвичай бустерне опромінення ложа пухлини рекомендується для пацієнток із підвищеним ризиком рецидиву. [Див. BINV-I.](#)

	Відсутність чорнила на пухлині	2-міліметровий край	Залишати край не обов'язково
Інвазивний рак молочної залози	X		
Інвазивний рак молочної залози + ПКІС	X		
Інвазивний рак молочної залози + поширені ПКІС	X		
«Чиста» ПКІС		X	
ПКІС із мікроінвазією		X	
«Чиста» ЛКІС* на рівні хірургічного краю			X
Атипія на хірургічному краї			X

\* Для плеоморфної ЛКІС оптимальна ширина хірургічних країв не встановлена.

<sup>1</sup> Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for BCS with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

<sup>3</sup> EIC визначається як інфільтративний протоковий рак, за наявності якого > 25 % об'єму пухлини становить ПКІС і ПКІС поширюється за межі інвазивного раку в навколоишню нормальну паренхіму молочної залози.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**ОСОБЛИВІ МІРКУВАННЯ ЩОДО ОРГАНОЗБЕРІГАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКИЙ ПОТРЕБУЄ ПРОВЕДЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**

Протипоказання для органозберігального лікування раку молочної залози, який потребує проведення променевої терапії.

**Абсолютні**

- ПТ під час вагітності
- Дифузні піодозрілі або схожі на злюкісні мікрокальцинати
- Пухлина зі значним поширенням, яку неможливо охопити місцевою резекцією однієї ділянки або сегмента тканини молочної залози, забезпечивши негативні хірургічні краї із задовільним косметичним результатом
- Дифузно позитивні хірургічні краї з патоморфологічними змінами<sup>a</sup>
- Гомозиготний варіант (біалельна інактивація) мутації гена ATM (категорія 2B)

**Відносні**

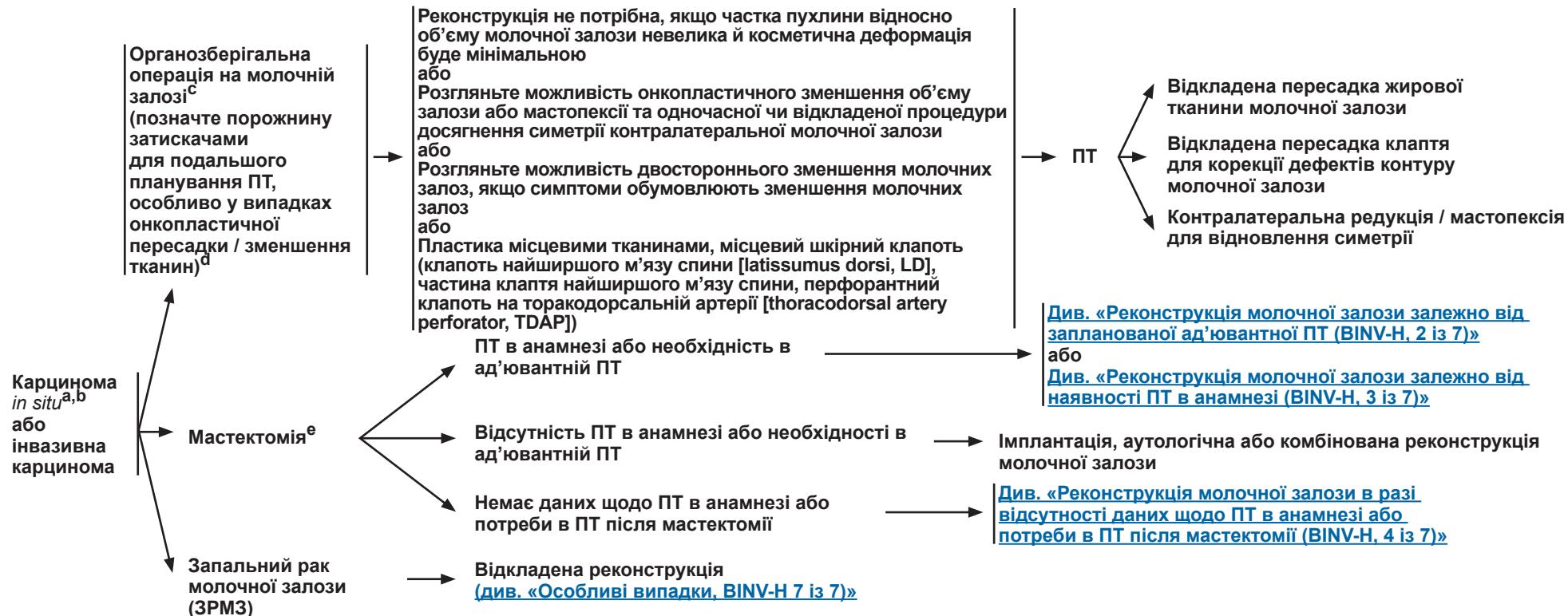
- Попередня ПТ грудної стінки або молочної залози: вкрай важливо знати дози та обсяги, що призначалися
- Захворювання сполучної тканини, що поширилося на шкіру, у стадії загострення (особливо склеродермія та вовчак)
- Перsistентно позитивні хірургічні краї з патоморфологічними змінами<sup>a</sup>
- Пацієнтки з відомою або підозрюваною генетичною склонністю до раку молочної залози.
  - Можуть мати підвищений ризик розвитку рецидиву раку іпсилатеральної молочної залози або раку контралатеральної молочної залози у разі органозберігального лікування раку молочної залози.
  - Можуть розглядатися як кандидати на профілактичну двосторонню мастектомію для зменшення ризику ([Див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: раку молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#)).
  - Можуть мати синдром Лі — Фраумені (категорія 2B) або підозру на його наявність

<sup>a</sup> [Див. «Рекомендації щодо стану хірургічного краю після BCS в разі інвазивних типів раку та ПКІС \(BINV-F\)».](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ПРИНЦИПИ РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ



<sup>a</sup>-Див. «Загальні принципи реконструкції молочної залози (BINV-H 5 із 7).»

<sup>b</sup>-Див. «Фактори з боку пацієнтки, що впливають на вибір варіанта реконструкції молочної залози (BINV-H 6 із 7).»

<sup>c</sup> Перед операцією слід провести оцінку можливого косметичного результату BCS. Онкопластичні методи збереження молочної залози можуть розширити варіанти органозберігального хірургічного втручання в ситуаціях, коли резекція швидше за все приведе до неприйнятного косметичного результату. Застосування таких онкопластичних методів може зменшити потребу в мастектомії та вторинній операції для мінімізації деформації молочної залози. Пацієнткам слід повідомити про можливість отримання позитивних хірургічних країв і потенційну потребу у вторинній операції, яка може передбачати повторну сегментарну резекцію або мастектомію із втратою або без втрати соска. Необхідно вести систематичний облік просторової орієнтації зразків, отриманих у результаті онкопластичного зменшення об'єму залози, а також цільову робочу документацію щодо пересадки тканин під час хірургічних операцій. Для покращення локалізації порожнини для планування PTT слід підтримувати комунікацію між командою променевих терапевтів і командою фахівців із реконструктивної хірургії на найвищому рівні (Shah C, et al. Ann Surg Oncol 2018;25:2509-2511).

<sup>d</sup> Розгляньте можливість проведення поетапної часткової реконструкції молочної залози після мастектомії (онкопластичні методи), якщо передопераційний статус хірургічного краю незрозумілий (лобулярний, мультифокальний / центральний).

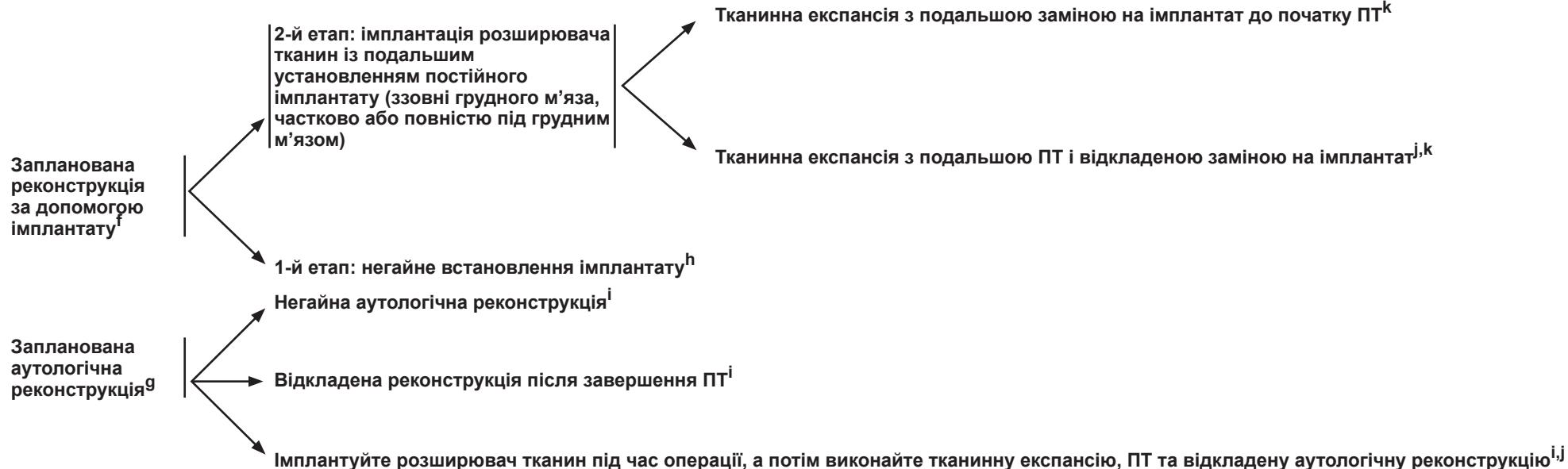
<sup>e</sup> Як і в разі будь-якої мастектомії, є ризик локорегіонарного рецидиву раку, і є докази, що мастектомія зі збереженням шкіри або шкіри та сосків у цьому відношенні, ймовірно, еквівалентна стандартній мастектомії. PTT після мастектомії слід однаково застосовувати у випадках мастектомії зі збереженням шкіри, дотримуючись тих самих критеріїв відбору, що і для стандартної мастектомії.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

### РЕКОНСТРУКЦІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАПЛАНОВАНОЇ АД'ЮВАНТНОЇ ПТ<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Див. «Загальні принципи реконструкції молочної залози (BINV-H 5 із 7)».

<sup>b</sup> Див. «Фактори з боку пацієнтки, що впливають на вибір варіанта реконструкції молочної залози (BINV-H 6 із 7)».

<sup>f</sup> У випадку проведення ПТ наявність імплантатів призводить до статистично значущого підвищення ризику капсулярної контрактури, естетичної деформації, порушення розташування, оголення імплантату, інфекції та невдалої реконструкції.

<sup>g</sup> Найпоширеніші донорські ділянки для взяття аутологічної тканини — живіт (клапоть із глибокими перфорантними судинами із системи нижньої епігастральної артерії [deep inferior epigastric perforator, DIEP], поперечний м'язово-шкірний клапоть прямого м'яза живота зі збереженням м'язів [muscle-sparing transverse rectus abdominis musculocutaneous, MS-TRAM], клапоть із поверхневою гілкою нижньої епігастральної артерії [superficial inferior epigastric artery, SIEA], вільний поперечний м'язово-шкірний клапоть прямого м'яза живота [transverse rectus abdominis musculocutaneous, TRAM], поперечний м'язово-шкірний клапоть прямого м'яза живота на ніжці [pedicled TRAM]), сіднична ділянка (перфорантний клапоть на верхній сідничній артерії [superior gluteal artery perforator, SGAP], перфорантний клапоть на нижній сідничній артерії [inferior gluteal artery perforator, IGAP]), стегно (поперечний клапоть із верхньої частини тонкого м'яза [transverse upper gracilis, TUG], вертикальний клапоть із верхньої частини тонкого м'яза [vertical upper gracilis, VUG], діагональний клапоть із верхньої частини тонкого м'яза [Diagonal Upper Gracilis, DUG], перфорантний клапоть із глибокою артерією стегна [Profunda Artery Perforator, PAP]) або спина (клапоть найширшого м'язу спини [latissimus dorsi, LD], перфорантний клапоть на торакодорсальній артерії [thoracodorsal artery perforator, TDAP]).

<sup>h</sup> На основі передопераційного розміру молочної залози та ступеня її птозу, бажання пацієнтки щодо розміру молочних залоз після операції, а також оцінки під час операції стану шкіри та м'яких тканин і перфузії з урахуванням специфічних для пацієнтки відносних протипоказань (наприклад, куріння, ожиріння) визначається, який підхід краще використати, — одноетапний чи двохетапний. Можуть виникнути проблеми із загоєнням, і це затримає початок ПТ.

<sup>i</sup> Розгляните можливість відкладення аутологічної реконструкції до завершення ПТ, оскільки ПТ клапта може призвести до втрати естетичності з косметичної точки зору та (або) жирового некрозу.

<sup>j</sup> Можливо, знадобиться консультація променевого терапевта, аби визначити, чи впливатиме об'єм контраплатерального розширювача тканин на план ПТ, оскільки такі випадки можуть потребувати дефляції контраплатерального імплантату. На консультацію до променевого терапевта також слід направляти, коли очікується близький або позитивний глибокий хірургічний край, оскільки це може вплинути на оптимальне розташування розширювача тканин (ззовні грудного м'яза або під ним).

<sup>k</sup> Заміна розширювача тканин на імплантат має проводитися в терміні, що дають змогу уникнути відтермінування ад'ювантної ПТ.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ПРИНЦИПИ РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

РЕКОНСТРУКЦІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ПТ В АНАМНЕЗІ<sup>a,b</sup>

Рецидив  
карциноми після  
органозберігального  
лікування і ПТ

Оцініть об'єм м'яких тканин до та під час операції<sup>i</sup>

Достатній об'єм<sup>m</sup>

Аутологічна (пріоритетно) або комбінована реконструкція

1-й етап: негайнє встановлення імплантату

2-й етап: розширювач тканин, а потім імплантат

Недостатній об'єм<sup>m</sup>

Аутологічна (пріоритетно) або комбінована реконструкція<sup>n,o</sup>

Відкладена  
реконструкція після  
мастектомії та ПТ

Оцініть об'єм м'яких тканин до та під час операції<sup>i</sup>

Достатній об'єм<sup>m</sup>

Аутологічна (пріоритетно) або комбінована реконструкція<sup>n,o</sup>

2-й етап: розширювач тканин, а потім імплантат або реконструкція аутологічними тканинами

Недостатній об'єм<sup>m</sup>

Аутологічна (пріоритетно) або комбінована реконструкція<sup>n,o</sup>

<sup>a</sup> Див. «Загальні принципи реконструкції молочної залози (BINV-H 5 із 7).»

<sup>b</sup> Див. «Фактори з боку пацієнтки, що впливають на вибір варіанта реконструкції молочної залози (BINV-H 6 із 7).»

<sup>i</sup> Оцінка передбачає клінічне обстеження, а також може передбачати методики для оцінки перфузії під час операції.

<sup>m</sup> У пацієнток із ПТ молочної залози в анамнезі реконструкція за допомогою імплантату значно підвищує ризик капсулярної контрактури, естетичної деформації, порушення розташування, оголення імплантату, інфекції та невдалої реконструкції.

<sup>n</sup> Використання клаптя найширшого м'яза спини для протезування в пацієнток, які раніше отримали променеву терапію, полегшує низку зазначених вище побічних ефектів.

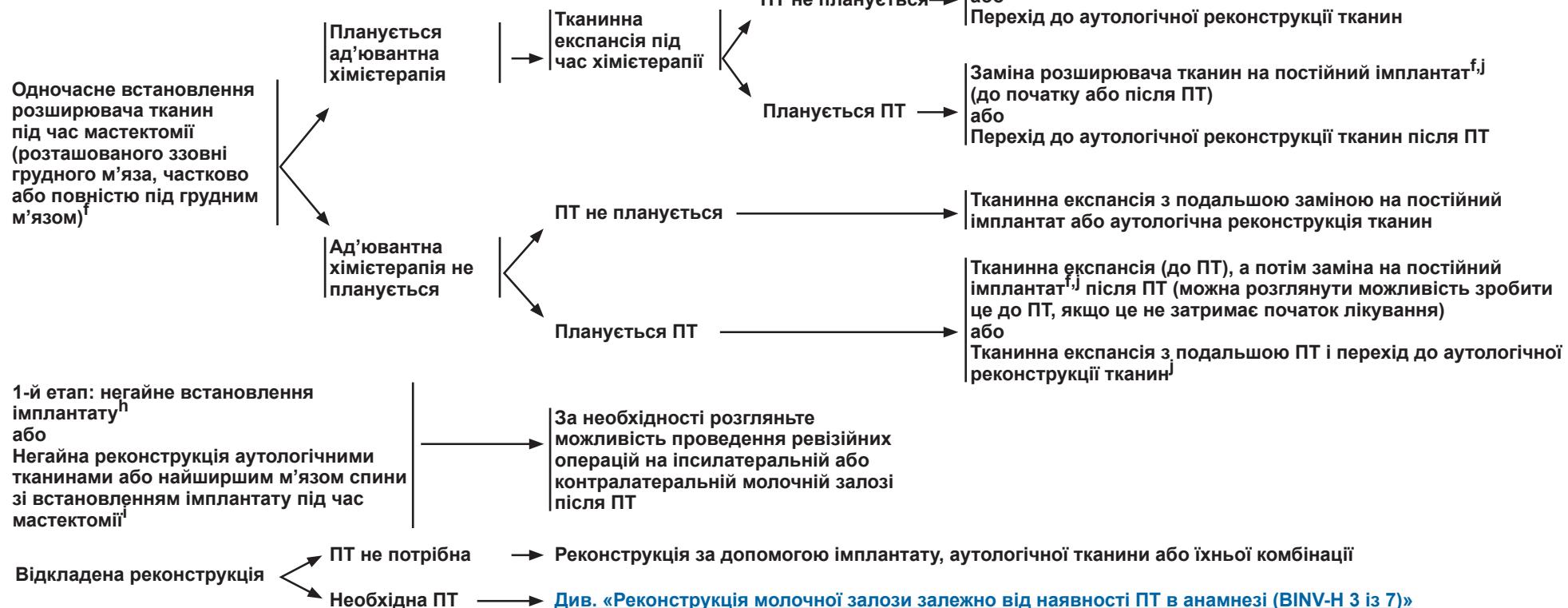
<sup>o</sup> У пацієнток із відкладеною реконструкцією об'єм м'яких тканин часто обмежений навіть за умови додавання клаптя найширшого м'яза спини. Таким чином, може знадобитися застосування клаптя найширшого м'яза спини разом із розширювачем тканин, якщо під клаптем найширшого м'яза спини неможливо розмістити постійний імплантат.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ПРИНЦИПИ РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

РЕКОНСТРУКЦІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В ПАЦІЄНТОК, ЯКІ НЕ ОТРИМУВАЛИ  
ПТ В АНАМНЕЗІ, У РАЗІ ВІДСУТНОСТІ ДАНИХ ЩОДО ПТ В АНАМНЕЗІ АБО  
ПОТРЕБИ В ПТ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Див. «Загальні принципи реконструкції молочної залози (BINV-H 5 із 7)».

<sup>b</sup> Див. «Фактори з боку пацієнтки, що впливають на вибір варіанта реконструкції молочної залози (BINV-H 6 із 7)».

<sup>f</sup> У випадку проведення ПТ наявність імплантатів призводить до статистично значущого підвищення ризику капсулярної контрактури, естетичної деформації, порушення розташування, оголення імплантату, інфекції та невдалої реконструкції.

<sup>h</sup> На основі передопераційного розміру молочної залози та ступеня її птозу, бажання пацієнтки щодо розміру молочних залоз після операції, а також оцінки під час операції стану шкіри та м'яких тканин і перфузії з урахуванням специфічних для пацієнтки відносних протипоказань (наприклад, куріння, ожиріння) визначається, який підхід краще використати, — одноетапний чи двохетапний. Можуть виникнути проблеми із загоєнням, і це затримає початок ПТ.

<sup>i</sup> Розгляніть можливість відкладення аутологічної реконструкції до завершення ПТ, оскільки ПТ клаптя може привести до втрати естетичної з косметичної точки зору та (або) жирового некрозу.

<sup>j</sup> Можливо, знадобиться консультація променевого терапевта, аби визначити, чи впливатиме об'єм контраплатерального розширювача тканин на план ПТ, оскільки такі випадки можуть потребувати дефляції контраплатерального імплантату. На консультацію до променевого терапевта також слід направляти, коли очікується близький або позитивний глибокий хірургічний край, оскільки це може вплинути на оптимальне розташування розширювача тканин (зовні грудного м'яза або під ним).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

### Загальні принципи реконструкції молочної залози

- Реконструкція молочної залози може виконуватися в будь-якої пацієнтки, яка отримує хірургічне лікування раку молочної залози. Усім пацієнткам, які проходять курс лікування раку молочної залози, необхідно розповісти про варіанти реконструкції молочної залози, що можуть бути використані в їхній індивідуальній клінічній ситуації. Проте реконструкція молочної залози не повинна заважати належному хірургічному лікуванню раку або обмежувати обсяг відповідного хірургічного втручання для цього захворювання. Узгодження консультації та хірургічного лікування з пластичним хірургом має здійснюватись у прийнятні терміни. Процес реконструкції молочної залози не повинен впливати на терміни чи обсяг належного хірургічного лікування цього захворювання. Доступність або доцільність реконструкції молочної залози не повинна призводити до відкладення або відмови від відповідного хірургічного втручання.
- Деякі пацієнтки можуть відмовитися від реконструкції молочної залози після мастектомії. Варіант виконання тільки мастектомії з хірургічно оптимізованим ушиванням рани слід запропонувати всім пацієнткам у межах комплексного обговорення варіантів реконструктивного лікування. Okрім первинної мастектомії в цьому сценарії можуть знадобитися додаткові процедури для досягнення оптимального результату. [Див. BINV-H \(6 із 7\)](#), щоб дізнатися про фактори з боку пацієнтки, що впливають на вибір варіантів реконструктивного лікування.
- Вибір варіанта реконструкції залежить від результатів оцінки ефективності лікування раку, особливостей статури пацієнтки, наявності ожиріння, анамнезу курця, супутніх захворювань та питань, які викликають занепокоєння в пацієнтки. Куріння та ожиріння (класи 2 і 3 згідно з класифікацією ВООЗ) збільшують ризик передопераційних ускладнень для всіх типів реконструкції молочної залози: з використанням імплантату, протезування клаптем або аутологічною тканиною. Пацієнток із цими факторами ризику слід проконсультувати щодо підвищеного ризику ускладнень після реконструкції молочної залози, зокрема ускладнень у донорській ділянці / утворення гриж і випинання черевної стінки, уповільненого загоєння, некрозу шкірного клаптя після мастектомії, повного відторгнення клаптя (у випадку ожиріння) і неспроможності імплантату (у випадку куріння).
- Якщо в процесі лікування раку було видалено сосково-ареолярний комплекс (САК), пацієнткам необхідно пропонувати реконструкцію ареоли й соска. Є різні методики реконструкції соска, якими можна скористатися. Як один із варіантів реконструкції САК пацієнткам можна запропонувати тривимірне (3D) татуювання.
- Крім того, пацієнткам, які не задоволені косметичним результатом після завершення лікування раку молочної залози, слід запропонувати консультацію пластичного хірурга.
- Пацієнтки, які мають генетичні мутації, що підвищують ризик раку молочної залози, можуть обрати двосторонню профілактичну мастектомію з реконструкцією молочної залози. Реконструкцію може бути виконано з використанням протезу, аутологічної тканини або комбінації імплантату з аутологічною тканиною.
- Mastектомію зі збереженням шкіри повинна виконувати команда досвідчених хірургів-мамологів, яка працює скординовано, використовуючи мультидисциплінарний підхід, і керує відбором пацієнток для проведення мастектомії зі збереженням шкіри, визначає оптимальну послідовність реконструктивних процедур з урахуванням проведення ад'юvantної терапії та виконує резекцію з отриманням належних хірургічних країв.
- Після реконструкції молочної залози може знадобитися ревізійна операція. Вона може передбачати такі процедури, як пересадка жирової тканини, мастопексія, пряме висічення / ліпектомія з аспірацією, контраплатеральні процедури (у разі односторонньої реконструкції) та інше. Перед реконструкцією пацієнти необхідно повідомити про те, що може знадобитися ревізійна операція.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**BINV-H**

**5 3 7**

## ПРИНЦИПИ РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

### Фактори пацієнтки, що впливають на реконструкцію молочної залози

- Реконструкція молочної залози виконується за бажанням, і пацієнтки можуть відмовитися від неї. Okремі пацієнтки перед операцією мають цілу низку чинників, які можуть вплинути на вибір методу реконструкції, ризик ускладнень, частоту ускладнень у донорській ділянці та естетичність результату. Потрібно враховувати кожен із цих чинників, а також бажання пацієнтки, аби вибрати оптимальний метод реконструкції.
- Бажання пацієнтки
  - Пацієнка може віддавати значну перевагу певній формі реконструкції молочної залози після того, як її повідомлять про доступні варіанти. Варіант реконструкції молочної залози має бути спільним рішенням.
- Супутні захворювання
  - Супутні захворювання в деяких пацієнток можуть перешкоджати більш тривалим реконструктивним процедурам, як-от реконструкція аутологічними тканинами.
  - Обираючи метод реконструкції, слід враховувати супутні захворювання пацієнтки.
  - Погано контролюваний цукровий діабет є фактором ризику післяопераційних ускладнень у разі реконструкції за допомогою як імплантату, так і аутологічних тканин.
  - Необхідно провести обстеження на тромбофілію в пацієнтки або з'ясувати її сімейний анамнез. Тромбофілія може привести до невдачі мікрохірургічної реконструкції або тромбоемболічних явищ.
- Уживання тютюнових виробів.
  - Куріння пов'язане з підвищеним ризиком уповільненого загоєння ран, некрозу клаптя після мастектомії, некрозу САК після мастектомії зі збереженням сосків, інфекції та невдачі реконструкції з використанням імплантатів. Куріння підвищує ризик ускладнень із боку донорської ділянки в разі реконструкції за допомогою вільного клаптя. Перед проведенням реконструкції молочної залози пацієнток слід заохочувати кинути курити.
  - Достовірно не доведено, що куріння підвищує ризик мікросудинного тромбозу в разі реконструкції молочної залози за допомогою вільного клаптя.
- Розмір та форма молочних залоз
  - Якщо в пацієнтки спостерігається значна макромастія або обвисання молочних залоз, можна розглянути редукційну мастектомію за допомогою імплантату або аутологічної тканини або онкопластичні методики зменшення об'єму молочної залози.
  - Обмеження щодо об'єму імплантатів можуть заважати проведенню прийнятної реконструкції в пацієнток із макромастією, якщо пріоритетним для них є збереження об'єму.
- IMT
  - Пацієнтки зі значно підвищеним IMT можуть мати збільшений ризик інфекційних ускладнень і розвитку сером, а також ускладнень у донорській ділянці внаслідок реконструкції аутологічними тканинами, зокрема сповільнене загоєння та утворення гриж. Можна виконувати негайну реконструкцію, але можна також розглянути відкладену реконструкцію, якщо пацієнтика має бажання схуднути. Якщо молочні залози великі та (або) обвислі, можна розглядати онкопластичні методики зменшення об'єму молочної залози.
- Анапластична великоклітинна лімфома, пов'язана з імплантатами молочної залози (BIA-ALCL)
  - Прослідковується зв'язок між певними типами текстуркованих імплантатів молочної залози і BIA-ALCL. Виявляється, ризик залежить від методу текстурування. Пацієнкам, які мали в минулому або зараз мають встановлені текстуровані імплантати, слід проконсультуватися зі своїм хірургом-спеціалістом із реконструктивної хірургії.

[Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо Т-клітинних лімфом.](#)

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

BINV-H

6 3 7

## ПРИНЦИПИ РЕКОНСТРУКЦІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

### Особливі випадки

#### • Мастектомія зі збереженням соска

► Історично склалося так, що САК видаляють у разі лікування раку, якщо проводиться мастектомія зі збереженням шкіри. Процедури зі збереженням САК можуть бути варіантом вибору для пацієнтів зі злюкісними новоутвореннями, яких ретельно відбирають досвідчені мультидисциплінарні команди. Ретроспективні дані свідчать на підтримку використання процедур, що зберігають САК, на ранній стадії раку молочної залози, у разі ПКІС, під час операцій, спрямованих на зниження ризику, і в разі деяких місцево-поширеніх інвазивних видів раку (за наявності повної клінічної відповіді на передопераційний курс хіміотерапії та відсутності ураження соска раком). Протипоказаннями до збереження соска є клінічні або рентгенографічні ознаки ураження соска до операції, зокрема хвороба Педжета, пов'язані зі злюкісним новоутворенням кров'яністі виділення із соска, ЗРМЗ та (або) результати візуалізаційної діагностики, що свідчать про ураження раком соска або субареолярних тканин. Оцінка хірургічного краю соска є обов'язковою, і край соска має бути чітко визначений. Також під час ухвалення рішення про виконання мастектомії зі збереженням САК слід враховувати розмір і форму молочних залоз, а також розташування сосків до операції. Ідеальними кандидатами є пацієнтки з невеликим або помірним об'ємом молочних залоз і правильно розташованими сосками. Пацієнкам із величими або значно обвислими молочними залозами в деяких випадках можна запропонувати мастектомію зі збереженням САК за допомогою різних моделей зменшення об'єму або відтермінування втручання для посилення перфузії САК, як в негайний, так і у відкладений спосіб, якщо це не затримуватиме лікування раку. Результати оцінювання перфузії САК під час операції також повинні мати визначальний вплив на рішення щодо збереження або видалення САК.

► Пацієнкам потрібно повідомити про ризик уповільненого загоєння, некрозу соска, втрати пігментації, втрати чутливості, втрати здатності соска до ерекції та пов'язану з цим необхідність видалення САК у майбутньому.

#### • Запальний рак молочної залози

► Відкладена реконструкція молочної залози після мастектомії з приводу ЗРМЗ залишається стандартом клінічної практики з декількох причин. Необхідність у резекції ураженої шкіри зводить нанівець переваги мастектомії зі збереженням шкіри для негайної реконструкції, а висока частота виникнення місцевих рецидивів і віддалених метастазів вимагає своєчасної всебічної ПТ регіонарних вузлів, що може технічно бути більш складним або може потребувати відтермінування після негайної реконструкції.

► Досягнення мультимодальної терапії покращили 5-річну виживаність пацієнтів із ЗРМЗ, що обґруntовує доцільність участі в клінічних дослідженнях, аби з'ясувати, чи може бути прийнятною негайна реконструкція для деяких пацієнтів із ЗРМЗ, але наразі невідома предикторна цінність ані результатів, ані клінічних параметрів стосовно доцільності такого підходу.

► У рідкісних клінічних ситуаціях, коли обсяг висіченої під час мастектомії шкіри унеможливлює первинне або місцеве ушивання рани, потрібна реконструкція дефекту грудної стінки аутологічними тканинами, після чого можна проводити негайну супутню реконструкцію.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

### Оптимізація проведення індивідуальної терапії

- Важливо індивідуалізувати планування та проведення ПТ.
  - Для визначення цільових обсягів опромінюваних тканин та сусідніх органів, що піддаються ризику, слід регулярно використовувати планування лікування на основі тривимірної КТ.
  - Опромінення молочних залоз / грудної стінки та областей лімфатичних вузлів зазвичай проводиться з використанням однофотонного чи багатофотонного ± електронного випромінювання.
  - Більшої гомогенності цільової дози та зменшення опромінення здорових тканин можна досягти за допомогою компенсаторів, як-от кліноподібні фільтри, перспективне планування з використанням сегментарного опромінення та ПТ із модульованою інтенсивністю (PTMI).
  - Для подальшого зниження дози, яку отримають серце, легені та нормальні прилеглі тканини можна використовувати додаткові методи, як-от контроль дихання (затримка дихання на глибокому вдиху), положення пацієнтки лежачи на животі та блоки для екранування серця.
  - Перевірка правильності напаштувань терапії проводиться за допомогою щотижневої діагностичної візуалізації. У разі використання певних методик (наприклад, опромінення в положенні лежачи на животі) візуалізацію може знадобитися виконувати частіше. Стандартне щоденне застосування візуалізаційних досліджень не рекомендується.
  - У разі опромінення внутрішніх мамарних вузлів слід використовувати гістограми «доза — об'єм» (dose-volume histograms, DVH) для оцінки обмежень дози опромінення, дози для здорових тканин (тобто серця, легенів) і планування обсягу опромінюваних тканин (planning target volume, PTV).
- Зазвичай після хімітерапії (якщо проводиться) застосовують променеву терапію.

### Променева терапія всієї молочної залози

- Цільовою є тканина молочної залози, яка перебуває в зоні ризику.
- Доза ПТ
  - Уся молочна залоза повинна отримати гіпофракціоновану дозу 40–42,5 Гр у 15–16 фракціях; в окремих випадках можна призначати 45–50,4 Гр у 25–28 фракціях.
  - Бустерне опромінення ложа пухлини рекомендується проводити пацієнткам із підвищеним ризиком рецидиву. Типові бusterні дози становлять 10–16 Гр у 4–8 фракціях.
- Бустерне опромінення порожнини після лампектомії можна проводити у фронтальній проекції за допомогою електронного, фотонного випромінювання або брахітерапії.
- Ультрагіофракціонана WBRT 28,5 Гр, розподілена на 5 фракцій (один раз на тиждень), може бути розглянута для окремих пацієнток віком > 50 років після BCS із приводу pTis/T1/T2/N0, хоча оптимальне фракціонування для бустерної дози опромінення не визначене для цієї схеми<sup>a,b</sup>.
- У разі використання цієї схеми важливе значення має тривимірне планування для мінімізації неоднорідності та опромінення серця та легень.

<sup>a</sup> Як альтернативу можна розглянути дозу 26 Гр 5 фракціями щоденно протягом одного тижня, хоча дані про місцеві рецидиви або токсичність пізніше 5 років для цієї схеми наразі недоступні. [Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.]

<sup>b</sup> Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2020;38:3261-3272.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

### Опромінення грудної стінки (разом із реконструкцією молочної залози)

- Цільовою ділянкою є іпсилатеральна стінка грудної клітки, рубець після мастектомії та місця дренажу за наявністю показань.
  - Залежно від того, чи проводилася пацієнти реконструкція молочної залози, можна застосовувати кілька методик із використанням фотонного та (або) електронного опромінення.
  - Особливу увагу слід приділити використанню болюсного матеріалу задля забезпечення належної дози опромінення шкіри, особливо в разі ЗРМЗ.
  - Доза ПТ
    - ◊ Доза становить 45–50,4 Гр у 25–28 фракціях для грудної стінки ± бusterne опромінення рубця, по 1,8–2 Гр на фракцію, із загальною дозою приблизно 60–66 Гр.
- Бusterne опромінення рубця грудної стінки може здійснюватися електронами або фотонами з болюсним матеріалом або без нього.

### Опромінення регіонарних лімфатичних вузлів

- Для параключичних і пахових лімфатичних вузлів глибина опромінення залежить від анатомічних особливостей пацієнтки.
- У разі ухвалення рішення про ПТ регіонарних лімфатичних вузлів регіонарні вузли необхідно контурувати. Див. атласи молочних залоз стосовно настанов для контурування<sup>c,d</sup>.
- Доза ПТ
  - Доза 45–50,4 Гр у 25–28 фракціях на ділянки регіонарних лімфатичних вузлів.
  - Додаткова бusterна ПТ може бути проведена на значно уражені або збільшенні лімфатичні вузли (наприклад, внутрішні мамарні або ключичні), що не були видалені в хірургічний спосіб.

### ПТ з передопераційною або ад'ювантною системною терапією

- У пацієнток, які отримали переодопераційну системну терапію, ад'ювантна ПТ визначається за максимальною стадією захворювання (тобто клінічною стадією, патоморфологічною стадією, характеристиками пухлини) під час діагностики (до передопераційної системної терапії) і результатами патоморфологічного дослідження після передопераційної системної терапії.
- Установлення послідовності проведення ПТ в поєднанні із системною терапією.
  - ◊ Зазвичай після хімітерапії (якщо проводиться) застосовують променеву терапію. Проте
    - CMF (циклофосфамід / метотрексат / фторурасил) і ПТ можуть застосовуватися одночасно, або спочатку може застосовуватися CMF.
    - Капецитабін слід застосовувати після завершення ПТ.
    - Олапаріб слід застосовувати після завершення ПТ.
  - ◊ Наявні дані свідчать про те, що послідовна або одночасна ендокринна терапія з ПТ є прийнятною. У зв'язку з посиленням побічних ефектів ендокринну терапію краще розпочинати після завершення ПТ.
  - ◊ Ад'ювантна анти-HER2-таргетна терапія ± ендокринна терапія можуть проводитися одночасно з ПТ.

<sup>c</sup> Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol 2015;114:3-10.

<sup>d</sup> Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:257-265.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

### Прискорене часткове опромінення молочної залози (accelerated partial breast irradiation, APBI)

• Дослідження прискореного часткового опромінення молочної залози (APBI) свідчать про те, що показники місцевого контролю у вибраних пацієнтів із раком молочної залози на ранній стадії з групи низького ризику є порівняними з даними тих пацієнтів, які отримували стандартну променеву терапію всієї молочної залози (WBRT). Однак, порівняно зі стандартною WBRT, у кількох дослідженнях зафіковано гірший косметичний результат під час виконання APBI методами дистанційної променевої терапії. Дані подальшого спостереження обмежені, тож дослідження тривають.

► Пацієнток заохочують брати участь у клінічних випробуваннях.

► Колегія NCCN рекомендує APBI будь-яким пацієнкам, у яких відсутні мутації в генах BRCA та які відповідають критеріям ASTRO 2016 року.

У критеріях ASTRO 2016 року визначено, що застосування APBI уважається «доцільним» для пацієнтів віком  $\geq 50$  років у вказаних нижче випадках.

◊ Інвазивна протокова карцинома розміром  $\leq 2$  см (пухлина pT1) із шириною негативного хірургічного краю  $\geq 2$  мм, без LVI, та ER-позитивна або

◊ Ступінь поліморфізму ядер від низького до проміжного, виявлена на скринінгу ПКІС, розмір пухлини  $\leq 2,5$  см із шириною негативного хірургічного краю  $\geq 3$  мм.

• Доза ПТ

Схема	Метод	Використана література
30 Гр / 5 фракцій через день (пріоритетний варіант)	Дистанційна променева терапія (ДПТ) <sup>e</sup>	Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J Cancer 2015;51:451-463. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence Trial. J Clin Oncol 2020;38:4175-4183.
40 Гр / 15 фракцій	ДПТ	Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017;390:1048-1060.
34 Гр / 10 фракцій двічі на добу	Балонний / інтерстиціальний	Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after BCS for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet 2019;394:2155-2164.
38,5 Гр / 10 фракцій двічі на добу	ДПТ	Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. Lancet 2019;394:2165-2172.

<sup>e</sup> Протокол передбачав застосування ПТМІ.

## ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ЧОЛОВІКІВ (БІОЛОГІЧНА СТАТЬ, ВИЗНАЧЕНА В МОМЕНТ НАРОДЖЕННЯ)

Рекомендації NCCN були розроблені таким чином, щоб їх можна було максимально використовувати для осіб будь-якої сексуальної та гендерної ідентичності. На цій сторінці терміни «чоловічий» і «жіночий» відносяться до статі, визначеної при народженні.

- У дослідженнях раку грудної залози бере участь мала кількість чоловіків<sup>1</sup>. Тому рекомендації для лікування раку грудної залози в чоловіків зазвичай екстраполюються з результатів клінічних досліджень, присвячених вивченню раку молочної залози в жінок.
- Незважаючи на деякі біологічні та клінічні відмінності між раком грудної залози в чоловіків та раком молочної залози в жінок, лікування раку грудної залози в чоловіків загалом схоже на лікування раку молочної залози в жінок, з певними особливостями з огляду на чоловічу стать пацієнтів<sup>2</sup>.
- ▶ Генетика. Колегія NCCN рекомендує проводити генетичне тестування всім чоловікам із раком грудної залози ([див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози](#)).
- ▶ Операція на грудній залозі. Історично склалося так, що чоловікам з раком грудної залози частіше виконували мастектомію, ніж органозберігальну операцію на грудній залозі. Проте в чоловіків усе частіше проводиться органозберігальне лікування раку грудної залози, і нові дані вказують на те, що органозберігальне лікування раку грудної залози в чоловіків має результати, які еквівалентні мастектомії, і що це безпечно й можливо. Рішення щодо органозберігального лікування чи мастектомії в чоловіків слід ухвалювати згідно з тими самими критеріями, що й у жінок<sup>2–9</sup>.
- ▶ Операція з видалення пахового лімфатичного вузла. Як і в жінок, БСЛВ слід виконувати в разі раку грудної залози в чоловіків без клінічних ознак ураження пахових лімфатичних вузлів<sup>2,4</sup>.
- ▶ ПТ. Показання до опромінення після операції на грудній залозі в чоловіків із раком грудної залози такі самі, як і в жінок із раком молочної залози<sup>2,5,10,11</sup>.
- ▶ Використання молекулярних аналізів. Дані щодо використання молекулярних аналізів для оцінки прогнозу та як предикторів користі від хімітерапії в чоловіків із раком грудної залози обмежені<sup>2</sup>. Наявні дані свідчать про те, що оцінка рецидиву на основі 21-генної аналізу надає прогностичну інформацію щодо чоловіків із раком грудної залози<sup>12,13</sup>.
- ▶ Передопераційна / ад'ювантна системна терапія. Хімітерапію з анти-HER2-таргетною терапією або без неї потрібно рекомендувати чоловікам із раком грудної залози відповідно до рекомендацій для жінок із раком молочної залози<sup>2</sup>. Варіанти ад'ювантної ендокринної терапії для лікування чоловіків із раком грудної залози передбачають застосування тамоксифену впродовж 5–10 років або, якщо тамоксифен протипоказаний, аналогу ГнРГ з інгібітором ароматази. Ад'ювантна монотерапія інгібіторами ароматази в чоловіків дає гірші результати порівняно з монотерапією тамоксифеном, імовірно, через недостатнє пригнічення естрадіолу, отже не рекомендується<sup>2,14–17</sup>.
- ▶ Подальше спостереження після лікування на ранній стадії захворювання. На користь необхідності скринінгу в чоловіків, хворих на рак грудної залози, свідчать лише обмежені дані<sup>2</sup>. Колегія NCCN рекомендує оцінювати щільність кісткової тканини на початковому етапі та один раз на 2 роки в чоловіків із раком грудної залози, які отримують ад'ювантну терапію аналогом ГнРГ. Пацієнтів із низькою щільністю кісткової тканини слід лікувати згідно зі стандартними рекомендаціями<sup>18</sup>.
- ▶ Системна терапія поширеного захворювання. Лікування поширеного раку грудної залози в чоловіків подібне до його лікування в жінок; однак у разі застосування інгібітора ароматази бажано одночасно призначати аналог ГнРГ<sup>2</sup>. Наявні дані свідчать про те, що монотерапія фулвестрантом має однакову ефективність у чоловіків і жінок<sup>19</sup>. Більш нові препарати, як-от інгібітори CDK4/6 у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом, інгібітори mTOR та інгібітори PIK3CA не піддавалися систематичному оцінюванню в клінічних дослідженнях у чоловіків із раком грудної залози. Однак наявні реальні дані свідчать про порівняні показники ефективності та безпечності, тож цілком доцільно рекомендувати ці препарати чоловікам на підставі екстраполяції даних досліджень, у яких брали участь переважно жінки з поширеним раком молочної залози. Показання та рекомендації щодо хімітерапії, анти-HER2-таргетної терапії, імунотерапії та інгібіторів PARP у разі поширеного раку грудної залози в чоловіків аналогічні показанням та рекомендаціям у разі поширеного раку молочної залози в жінок<sup>1</sup>.

## [Використана література](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ЧОЛОВІКІВ (БІОЛОГІЧНА СТАТЬ, ВИЗНАЧЕНА В МОМЕНТ НАРОДЖЕННЯ)  
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА**

- <sup>1</sup> Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pky018.
- <sup>2</sup> Gao Y, Goldberg JE, Young TK, et al. Breast cancer screening in high-risk men: A 12-year longitudinal observational study of male breast imaging utilization and outcomes. *Radiology* 2019;293:282-291.
- <sup>3</sup> Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29:405-417.
- <sup>4</sup> Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1545-1550.
- <sup>5</sup> Bateni SB, Davidson AJ, Arora M, et al. Is breast-conserving therapy appropriate for male breast cancer patients? A National Cancer Database analysis. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2144-2153.
- <sup>6</sup> Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16:101-104.
- <sup>7</sup> Leone J, Zwenger AO, Leone BA, et al. Overall survival of men and women with breast cancer according to tumor subtype: A population-based study. *Am J Clin Oncol* 2019;42:215-220.
- <sup>8</sup> Elmi M, Sequeira S, Azin A, et al. Evolving surgical treatment decisions for male breast cancer: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:427-434.
- <sup>9</sup> Fields EC, DeWitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:747-752.
- <sup>10</sup> Flynn LW, Park J, Patil SM, et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:616-621.
- <sup>11</sup> Jardel P, Vignot S, Cutuli B, et al. Should adjuvant radiation therapy be systematically proposed for male breast cancer? A systematic review. *Anticancer research*. 2018;38:23-31.
- <sup>12</sup> Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. *J Clin Oncol* 2018;36:1396-1404.
- <sup>13</sup> Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, et al. The 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. *Oncology* 2014;87:1-6.
- <sup>14</sup> Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3027-3035.
- <sup>15</sup> Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2370-2377.
- <sup>16</sup> Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:465-4670.
- <sup>17</sup> Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 2010;116:3558-3568.
- <sup>18</sup> Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.
- <sup>19</sup> Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: a case series. *Ann Oncol* 2013;24:265-266.

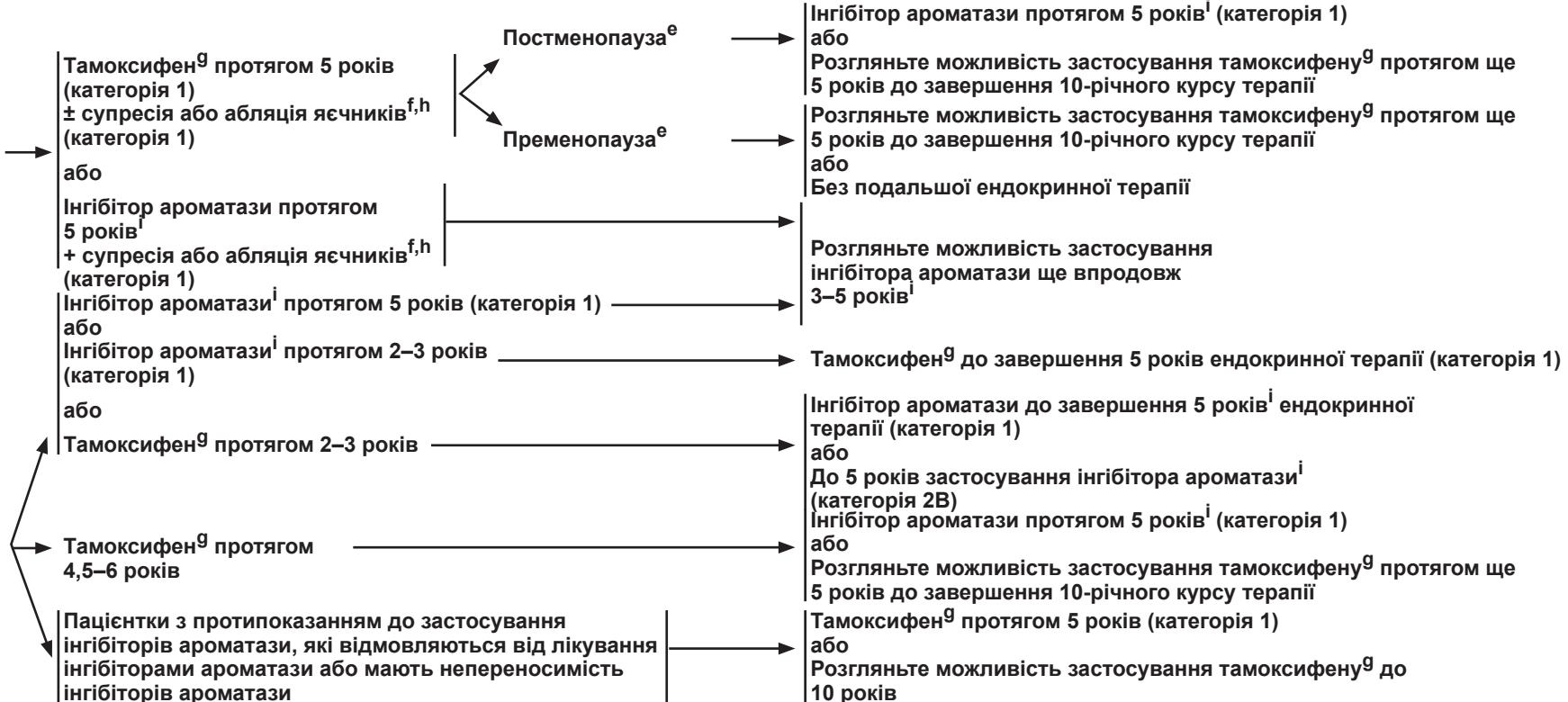
Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

АД'ЮВАНТНА ЕНДОКРИННА ТЕРАПІЯ<sup>a,b,c,d</sup>

Пременопауза  
на момент  
встановлення  
діагнозу<sup>e,f</sup>

Постменопауза  
на момент  
встановлення  
діагнозу<sup>e</sup>



<sup>a</sup> Якщо в пацієнки не наступила постменопауза, рекомендується провести послідовне оцінювання гормонального статусу для розгляду можливості застосування альтернативного препарату ендокринної терапії.

<sup>b</sup> Вихідну оцінку щільноти кісткової тканини рекомендується проводити пацієнткам, які отримують інгібітор ароматази та мають ризик розвитку остеопорозу (наприклад, вік > 65 років, сімейний анамнез, тривала застосування стероїдів).

<sup>c</sup> Застосування біфосфонатів (перорально або в/в) або деносумабу дозволяється для підтримання або підвищення мінеральної щільності кісткової тканини та зниження ризику переломів у пацієнток у постменопаузі (природний або спричинений штучно), які отримують ад'ювантну терапію інгібіторами ароматази.

<sup>d</sup> У пацієнток із HR-позитивним / HER2-негативним раком молочної залози високого ризику (тобто в тих, хто має ≥ 4 лімфатичних вузлів з ознаками ураження або 1-3 лімфатичних вузлів з ознаками ураження та приймає одним із вказаного далі). У разі пухлини 3 ступеня зложісності, розміру пухлини ≥ 5 см або показника Ki-67 ≥ 20 %) можна розглядати застосування ад'ювантної терапії абемацілібом у поєднанні з ендокринною терапією протягом 2 років.

<sup>e</sup> [Див. Визначення поняття «менопауза» \(BINV-O\)](#).

<sup>f</sup> Докази свідчать про те, що величина користі від хірургічної або променевої абляції яєчників у пацієнток у період пременопаузи із HR-позитивним раком молочної залози подібна до тієї, що досягається лише в разі застосування CMF (циклофосфамід у комбінації з метотрексатом і фторурецилом).

<sup>g</sup> Деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (С133С), як-от флуоксетин і пароксетин, знижують рівень концентрації ендоксифену, 4-OH тамоксифену та активних метаболітів тамоксифену й можуть впливати на його ефективність. Рекомендується обережно застосовувати ці препарати одночасно з тамоксифеном. Однак інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (І33СН), як-от циталопрам і венлафаксин, імовірно сприяють мінімальному впливу на метаболізм тамоксифену. Наразі, ґрунтуючись на поточних даних, колегія не рекомендує проводити тестування гена CYP2D6 у пацієнток, для яких розглядається можливість лікування тамоксифеном.

Надзвичайно важливим є збалансоване обговорення ризиків і переваг, пов'язаних із супресією функції яєчників. Зважаючи на результати клінічних досліджень SOFT і TEXT, застосування інгібітора ароматази або тамоксифену впродовж 5 років і супресію функції яєчників слід розглядати для пацієнток у період пременопаузи з підвищеним ризиком рецидиву (тобто молодий вік, пухлина високого ступеня зложісності, ураження лімфатичних вузлів). Дотримуйтесь застережних заходів за одночасного призначення потужних інгібіторів CYP2D6.

Три селективні інгібітори ароматази (тобто анастрозол, летrozол, екземестан) продемонстрували аналогічну протипухлинну ефективність і профілі токсичності в рандомізованих дослідженнях за призначення в ад'ювантному режимі та перед операцією. Оптимальна тривалість застосування інгібіторів ароматази в режимі ад'ювантної терапії не встановлена. Пацієнтки з ураженням лімфатичних вузлів можуть отримати користь від розширеного лікування інгібіторами ароматази (загалом впродовж 7,5–10 років).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>a</sup>

HER2-негативний<sup>b</sup>

Пріоритетні схеми

- AC (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування, а потім паклітаксел один раз на 2 тижні<sup>c</sup>
- AC (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування, а потім паклітаксел щотижня<sup>c</sup>
- TC (доцетаксел і циклофосфамід)
- Олапаріб за наявності мутацій генів зародкової лінії BRCA1/2<sup>d,e</sup>
- Тричі негативний рак молочної залози (THPM3) із високим ризиком<sup>f</sup>: пембролізумаб, карбоплатин і паклітаксел перед операцією, потім пембролізумаб, циклофосфамід і доксорубіцин перед операцією, а потім пембролізумаб як ад'юvantна терапія
- THPM3 та залишкова пухлина після передопераційної хімієтерапії на основі таксану, алкілюючої сполуки та антрацикліну<sup>e</sup>: капецитабін

Корисні за певних обставин

- AC (доксорубіцин / циклофосфамід) зі скороченими інтервалами дозування
- AC (доксорубіцин / циклофосфамід) один раз на 3 тижні (категорія 2B)
- CMF (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил)
- AC, а потім паклітаксел щотижня<sup>c</sup>
- Капецитабін (підтримувальна терапія для THPM3 після ад'юvantної хімієтерапії)

Інші рекомендовані схеми

- AC, а потім доцетаксел один раз на 3 тижні<sup>c</sup>
- EC (епірубіцин / циклофосфамід)
- TAC (доцетаксел / доксорубіцин / циклофосфамід)
- Обрані пацієнти з THPM3<sup>g</sup>
  - ▶ Паклітаксел + карбоплатин<sup>g</sup> (різний графік застосування)
  - ▶ Доцетаксел + карбоплатин<sup>g</sup> (лише в передопераційному періоді)

[Див. «Додаткові міркування щодо пацієнток, які отримують передопераційну / ад'юvantну терапію \(BINV-L, 3 з 9\)»](#)

<sup>a</sup> Альтернативні таксані (тобто доцетаксел, паклітаксел, паклітаксел, зв'язаний з альбуміном) можна використовувати в окремих пацієнток для заміни інших препаратів за медичними показаннями (наприклад, через реакцію гіперчувствливості). У разі заміни паклітакселу або доцетакселу, які вводилися щотижня, паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, його тижнева доза не повинна перевищувати 125 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Усі схеми, наведені в таблиці для HER2-негативних захворювань, належать до категорії 1 (за винятком випадків, коли є показання), якщо застосовуються для ад'юvantної терапії.

<sup>c</sup> Допускається змінити послідовність введення на таксан (з анти-HER2-таргетною терапією або без неї) з подальшим призначенням AC.

<sup>d</sup> Розгляньте можливість застосування додаткової ад'юvantної терапії олапарібом упродовж 1 року для пацієнток із мутаціями генів зародкової лінії BRCA1/2 та:

- THPM3, якщо: 1) стадія захворювання оцінена як ≥ pT2 або ≥ pN1 після ад'юvantної хімієтерапії або 2) діагностована залишкова пухлина після передопераційної хімієтерапії;
- HR-позитивні, HER2-негативні пухлини, якщо: 1) ε ≥ 4 лімфатичних вузлів з ознаками ураження після ад'юvantної хімієтерапії (категорія 2A) або 2) є залишкова пухлина після передопераційної терапії та бал оцінки клінічної стадії, патоморфологічної стадії, статусу рецепторів естрогену та ступеня зложісності пухлини (CPS + EG) ≥ 3 (категорія 2A).

Ад'юvantну терапію олапарібом можна застосовувати одночасно з ендокринною терапією.

<sup>e</sup> У дослідженні OlympiA пацієнти не отримували капецитабін; отже немає даних щодо послідовності або переваги вибору одного препарату замість іншого.

<sup>f</sup> Критерії високого ризику включають II–III стадію THPM3. Застосування ад'юvantної терапії пембролізумабом (категорія 2A) може розглядатися індивідуально.

<sup>g</sup> питання про доцільність включення препаратів на основі платини до курсу неoad'юvantної хімієтерапії THPM3 залишається спірним. Кілька досліджень показали покращення показників повної патоморфологічної відповіді (pathologic complete response, pCR) у разі застосування препаратів на основі платини. Однак довгострокові результати залишаються невідомими. Стандартне застосування препаратів на основі платини в межах неoad'юvantної терапії THPM3 не рекомендується для більшості пацієнток (зокрема для носіїв мутації BRCA), але його можна розглядати для обраних пацієнток (наприклад, тих, кому потрібно досягти кращого місцевого контролю). Застосування препаратів на основі платини як ад'юvantної терапії не рекомендується. Якщо препарати на основі платини включені в схему на основі антрацикліну, оптимальна послідовність хімієтерапії та вибір препарату таксанового ряду не встановлені.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>a</sup>

HER2-позитивний

Пріоритетні схеми

- Паклітаксел + трастузумаб<sup>h</sup>
- ТСН (доцетаксел / карбоплатин / трастузумаб)
- ТСНР (доцетаксел / карбоплатин / трастузумаб / пертузумаб)
- Якщо після передопераційної терапії залишкової пухлини немає або якщо передопераційну терапію не проводили: анти-HER2 таргетна терапія трастузумабом<sup>j</sup> (категорія 1) ± пертузумаб тривалістю до одного року.
- Якщо після передопераційної терапії є залишкова пухлина: адо-трастузумаб емтанзин (категорія 1) окремо. Якщо лікування адо-трастузумаб емтанзином було припинено через токсичність, тоді — трастузумаб (категорія 1) ± пертузумаб до завершення одного року терапії<sup>j</sup>.

Корисні за певних обставин

- Доцетаксел + циклофосфамід + трастузумаб
- АС, а потім Т<sup>c</sup> + трастузумаб<sup>j</sup> (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім паклітаксел + трастузумаб, різний графік застосування)
- АС, а потім Т<sup>c</sup> + трастузумаб<sup>j</sup> + пертузумаб<sup>j</sup> (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім паклітаксел і трастузумаб із пертузумабом, різний графік застосування)
- Нератиніб<sup>i</sup> (тільки ад'юvantна терапія)
- Паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб<sup>j</sup>
- Адо-трастузумаб емтанзин (TDM-1) (тільки ад'юvantна терапія)

Інші рекомендовані схеми

- АС, а потім доцетаксел<sup>c</sup>, трастузумаб<sup>j</sup> (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім доцетаксел + трастузумаб)
- АС, а потім доцетаксел<sup>c</sup> + трастузумаб + пертузумаб<sup>j</sup> (доксорубіцин / циклофосфамід, а потім паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб)

[Див. «Додаткові міркування щодо пацієнток, які отримують передопераційну / ад'ювантну терапію \(BINV-L, 3 з 9\)»](#)

<sup>a</sup> Альтернативні таксані (тобто доцетаксел, паклітаксел, паклітаксел, зв'язаний з альбуміном) можна використовувати в окремих пацієнток для заміни інших препаратів за медичними показаннями (наприклад, через реакцію гіперчувствливості). У разі заміни паклітакселу або доцетакселу, які вводилися щотижня, паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, його тижнева доза не повинна перевищувати 125 мг/м<sup>2</sup>.

<sup>c</sup> Допускається змінити послідовність введення на таксан (з анти-HER2-таргетною терапією або без неї) з подальшим призначенням АС.

<sup>h</sup> Застосування паклітакселу + трастузумаб можна розглядати для пацієнток із T1, N0, M0, HER2-позитивною пухлиною з низьким ризиком, особливо тих, яким не можна застосовувати інші стандартні ад'юvantні схеми через супутні захворювання.

<sup>i</sup> Розгляніть застосування розширеної ад'ювантної терапії нератинібом після ад'ювантної терапії, до складу якої входить трастузумаб, у пацієнток із HR-позитивним, HER2-позитивною пухлиною з передбачуваним високим ризиком рецидиву. Користь від лікування або його токсичності, пов'язані з розширеною терапією нератинібом у пацієнток, які отримували пертузумаб або адо-трастузумаб емтанзин, невідомі.

<sup>j</sup> Застосування трастузумабу в комбінації з антраціклінами супроводжується значною кардіотоксичністю. Слід уникати одночасного застосування трастузумабу та пертузумабу з антрацікліном.

## СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

### Додаткові міркування щодо пацієнток, які отримують передопераційну / ад'ювантну терапію

- Розгляньте можливість охолодження шкіри голови для зменшення частоти спричиненої хімістерапією алопеції в пацієнток, які отримують неоад'ювантну / ад'ювантну хімістерапію. У разі застосування схем з антрацикліном результати можуть бути менш ефективними.
- Послідовність курсів у межах ад'ювантної терапії
  - Хімістерапія та ендокринна терапія мають проводитися послідовно; ендокринну терапію слід проводити після хімістерапії.
  - Ад'ювантну терапію олапарібом можна застосовувати одночасно з ендокринною терапією.
  - Для встановлення послідовності проведення ПТ в поєднанні із системною терапією [див. BINV-I \(2 із 3\)](#).
- Міркування з приводу HER2-позитивних пухлин
  - Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.
  - Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk не є взаємозамінними з адо-трастузумабу емтанзином.
  - Ін'єкції пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf для підшкірного введення можуть стати заміною в будь-якому випадку, коли комбінація пертузумабу та трастузумабу вводиться внутрішньовенно в межах системної терапії. Інструкції щодо дозування та застосування пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf у вигляді ін'єкцій для підшкірного введення відрізняються від інструкцій для цих самих препаратів у формі для внутрішньовенного введення.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

### Пріоритетні схеми для HER2-негативного раку

#### • AC зі скороченими інтервалами дозування, а потім паклітаксел<sup>1</sup>

- ▶ Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- ▶ Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 14 днів<sup>k</sup>.
  - ◊ Далі...
- ▶ Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> у вигляді 3-годинної в/в інфузії, день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 14 днів<sup>k</sup>.

#### • AC зі скороченими інтервалами дозування, а потім введення паклітакселу щотижня

- ▶ Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- ▶ Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 14 днів<sup>k</sup>.
  - ◊ Далі...
- ▶ Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> у вигляді в/в інфузії тривалістю до 1 години щотижня впродовж 12 тижнів.

#### • TC<sup>2</sup>

- ▶ Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- ▶ Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день<sup>k</sup>.

#### • Пембролізумаб + хімітерапія до операції, а потім пембролізумаб як ад'ювантна терапія<sup>3</sup>

- ▶ Передопераційна
  - ◊ Пембролізумаб 200 мг в/в в день 1
  - ◊ Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15
  - ◊ Карбоплатин AUC 5 в/в в день 1
    - 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день (цикли 1—4)
  - Далі...

- ◊ Пембролізумаб 200 мг в/в в день 1
  - ◊ Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 або епірубіцин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
    - 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день (цикли 5—8)
  - Далі...

- ▶ Ад'ювантна терапія пембролізумабом 200 мг в/в в день 1
    - ◊ 9 циклів, які повторюються один раз на 21 день

#### • Капецитабін<sup>4</sup>

- ▶ 1000—1250 мг/м<sup>2</sup> перорально двічі на добу в дні 1—14
  - ◊ 6—8 циклів, які повторюються один раз на 21 день

#### • Олапаріб<sup>5,l</sup>

- ▶ 300 мг перорально двічі на добу
- ▶ Цикли повторюються один раз на 28 днів протягом 1 року

<sup>k</sup> Усі цикли включають підтримання мієлоїдного фактора росту. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо гемопоетичних факторів росту.](#)

<sup>l</sup> Також є лікарська форма у вигляді капсул. Однак не можна замінювати таблетки капсулами з розрахунку мг на мг через різницю в дозуванні та біодоступності.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язаної з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнток, отримане ними попередньє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Інші рекомендовані схеми  
для лікування HER2-негативного раку

- **AC, а потім доцетаксел один раз на 3 тижні<sup>6</sup>**
  - ▶ Доксорубіцин 60 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ▶ Циклофосфамід 600 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день.
    - ◊ Далі...
  - ▶ Доцетаксел 100 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день.
- **Хімітерапія EC<sup>7</sup>**
  - ▶ Епірұбіцин 100 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ▶ Циклофосфамід 830 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 8 цикли, які повторюються один раз на 21 день.
- **Хімітерапія TAC<sup>8</sup>**
  - ▶ Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ▶ Доксорубіцин 50 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ▶ Циклофосфамід 500 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 6 цикли, які повторюються один раз на 21 день<sup>k</sup>.

- **Паклітаксел + карбоплатин**
  - ▶ **Паклітаксел + карбоплатин щотижня<sup>9</sup> (лише в передопераційному періоді)**
    - ◊ Паклітаксел 80 mg/m<sup>2</sup> в дні 1, 8 і 15
    - ◊ Карбоплатин AUC 5 або AUC 6 у день 1
      - 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
  - ▶ **Паклітаксел щотижня + карбоплатин щотижня<sup>10,11</sup>**
    - ◊ Паклітаксел 80 mg/m<sup>2</sup> в дні 1, 8 і 15
    - ◊ Карбоплатин AUC 1,5–2 в дні 1, 8 і 15
      - 6 циклів, які повторюються один раз на 28 днів
  - ▶ **Доцетаксел + карбоплатин (4–6 циклів) (лише в передопераційному періоді)<sup>12,13,k</sup>**
    - ▶ Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> у день 1
    - ▶ Карбоплатин AUC 6 у день 1
      - ◊ 4–6 циклів, які повторюються один раз на 21 день.

Корисні за певних обставин  
у випадку HER2-негативного раку

- **AC зі скороченими інтервалами дозування<sup>1</sup>**
  - ▶ Доксорубіцин 60 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ▶ Циклофосфамід 600 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 14 днів<sup>l</sup>.
- **AC<sup>14</sup>**
  - ▶ Доксорубіцин 60 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ▶ Циклофосфамід 600 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день.
- **Хімітерапія CMF<sup>15</sup>**
  - ▶ Циклофосфамід 100 mg/m<sup>2</sup> перорально в дні 1–14 (допускається в/в введення)
  - ▶ Метотрексат 40 mg/m<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8
  - ▶ 5-фторурацил 600 mg/m<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8
    - ◊ 6 циклів, які повторюються один раз на 28 днів.
- **AC, а потім паклітаксел щотижня<sup>16</sup>**
  - ▶ Доксорубіцин 60 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ▶ Циклофосфамід 600 mg/m<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день.
    - ◊ А потім
  - ▶ Паклітаксел 80 mg/m<sup>2</sup> у вигляді в/в інфузії тривалістю до 1 години щотижня впродовж 12 тижнів.
- **Капецитабін (підтримувальна терапія)<sup>17</sup>**
  - ▶ 650 mg/m<sup>2</sup> перорально двічі на добу в дні 1–28
  - ▶ Цикли повторюються один раз на 28 днів упродовж 1 року

<sup>k</sup> Усі цикли включають підтримання мієлоїдного фактора росту. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо гемопоетичних факторів росту.](#)

<sup>l</sup> Також є лікарська форма у вигляді капсул. Однак не можна замінювати таблетки капсулами з розрахунку mg на mg через різницю в дозуванні та біодоступності.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язаної з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнток, отримане ними попередньє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

HER2-позитивний рак<sup>m,n,o</sup>

Пріоритетні схеми

Паклітаксел + трастузумаб<sup>18</sup>

- Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в щотижня впродовж 12 тижнів
  - ◊ Схема...
- Трастузумаб 4 мг/кг в/в із першою дозою паклітакселу
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 2 мг/кг в/в щотижня до завершення 1 року лікування. Як варіант, можна застосовувати трастузумаб у дозі 6 мг/кг в/в один раз на 21 день після завершення лікування паклітакселом і призначати до завершення 1 року лікування трастузумабом

ТСН<sup>19</sup>

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Карбоплатин AUC 6, в/в в день 1
  - ◊ 6 циклів, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Схема...
- Трастузумаб 4 мг/кг в/в, тиждень 1
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 2 мг/кг в/в впродовж 17 тижнів
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 6 мг/кг в/в
  - ◊ Цикли, які повторюються один раз на 21 день, до завершення 1 року терапії<sup>p</sup>

ТСН + пертузумаб<sup>20</sup>

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Карбоплатин AUC 6, в/в в день 1
  - ◊ 6 циклів, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Схема...
- Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1
- Пертузумаб 840 мг в/в в день 1
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 6 мг/кг в/в в день 1
- Пертузумаб 420 мг в/в в день 1
  - ◊ Цикли, які повторюються один раз на 21 день, до завершення 1 року терапії<sup>o</sup>

АБО

- Трастузумаб 8 мг/кг в/в, тиждень 1
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 6 мг/кг в/в
  - ◊ Цикли, які повторюються один раз на 21 день, до завершення 1 року терапії<sup>p</sup>

<sup>m</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>n</sup> Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk не є взаємозамінними з адо-трастузумабу емтанзином.

<sup>o</sup> Ін'єкції пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf для підшкірного введення можуть стати заміною в будь-якому випадку, коли комбінація пертузумабу та трастузумабу вводиться внутрішньовенно в межах системної терапії. Інструкції щодо дозування та застосування пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf у вигляді ін'єкцій для підшкірного введення відрізняються від інструкцій для цих самих препаратів у формі для внутрішньовенного введення.

<sup>p</sup> Визначте фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) до та під час лікування. Оптимальна частота визначення ФВ ЛШ під час ад'ювантної терапії трастузумабом невідома. У схваленій FDA інструкції із застосування рекомендується визначати ФВ ЛШ до початку лікування трастузумабом та один раз на 3 місяці під час терапії.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язаної з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнтів, отримані ними попередньє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злойкісними новоутвореннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

HER2-позитивний рак<sup>m,n,o</sup>

Корисні за певних обставин

AC, а потім T + трастузумаб<sup>21</sup>

- Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Далі...
- Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в тривалістю до 1 години щотижня впродовж 12 тижнів
  - ◊ Схема...
- Трастузумаб 4 мг/кг в/в із першою дозою паклітакселу
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 2 мг/кг в/в щотижня до завершення 1 року лікування. Як варіант, можна застосовувати трастузумаб у дозі 6 мг/кг в/в один раз на 21 день після завершення лікування паклітакселом і призначати до завершення 1 року лікування трастузумабом<sup>p</sup>

AC зі скороченими

- інтервалами дозування, а потім паклітаксел + трастузумаб<sup>22</sup>
- Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 14 день
    - ◊ Далі...
  - Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> у вигляді 3-годинної в/в інфузії, день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 14 днів<sup>k</sup>
    - ◊ Схема...
  - Трастузумаб 4 мг/кг в/в із першою дозою паклітакселу
    - ◊ Далі...
  - Трастузумаб 2 мг/кг в/в щотижня до завершення 1 року лікування. Як варіант, можна застосовувати трастузумаб у дозі 6 мг/кг в/в один раз на 21 день після завершення лікування паклітакселом і призначати до завершення 1 року лікування трастузумабом<sup>p</sup>

AC або AC зі скороченими інтервалами

- дозування, а потім T + трастузумаб + пертузумаб<sup>23</sup>
- Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день або Для скорочених інтервалів дозування: 4 цикли, які повторюються один раз на 14 днів
    - ◊ Далі...
  - Пертузумаб 840 мг в/в в день 1, а потім 420 мг в/в
  - Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в
  - Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15
    - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
    - ◊ Далі...
  - Трастузумаб 6 мг/кг в/в в день 1
  - Пертузумаб 420 мг в/в в день 1
    - ◊ Цикли, які повторюються один раз на 21 день до завершення 1 року терапії<sup>p</sup>

Доцетаксел /

циклофосфамід + трастузумаб<sup>24</sup>

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Схема...
- Трастузумаб 4 мг/кг в/в, тиждень 1
  - ◊ А потім
- Трастузумаб 2 мг/кг в/в щотижня впродовж 11 тижнів
  - ◊ А потім
- Трастузумаб 6 мг/кг в/в
  - ◊ Цикли, які повторюються один раз на 21 день, до завершення 1 року терапії трастузумабом<sup>p</sup>

АБО

- Трастузумаб 8 мг/кг в/в, тиждень 1
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 6 мг/кг в/в один раз на 21 день до завершення 1 року терапії трастузумабом<sup>p</sup>

<sup>k</sup> Усі цикли включають підтримання мієлоїдного фактора росту. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо гемопоетичних факторів росту.](#)

<sup>m</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>n</sup> Трастузумаб із гіалуронідазоу-оysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Трастузумаб із гіалуронідазоу-оysk не є взаємозамінними з адо-трастузумабом емтансином.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язаної з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнтів, отримані ними попередньє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

HER2-позитивний рак<sup>m,n,o</sup>

Інші рекомендовані схеми

AC, а потім доцетаксел + трастузумаб<sup>18,25</sup>

- Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Далі...
- Доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Схема...
- Трастузумаб
  - ◊ 4 мг/кг в/в, тиждень 1, а потім:
  - ◊ 2 мг/кг в/в щотижня протягом 11 тижнів, а потім:
  - ◊ 6 мг/кг в/в
  - ◊ Цикли, які повторюються один раз на 21 день до завершення 1 року терапії трастузумабом<sup>p</sup>

AC, а потім доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб<sup>26</sup>

- Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Далі...
- Пертузумаб 840 мг в/в в день 1, а потім 420 мг в/в
- Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в
- Доцетаксел 75–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день
  - ◊ Далі...
- Трастузумаб 6 мг/кг в/в
- Пертузумаб 420 мг в/в в день 1
  - ◊ Цикли, які повторюються один раз на 21 день, до завершення 1 року терапії<sup>p</sup>

HER2-позитивний рак<sup>l,m,n</sup>

Корисні за певних обставин

Нератиніб<sup>27</sup>

- 120 мг, перорально щодня, в дні 1–7; далі...
- 160 мг, перорально щодня, в дні 8–14; далі...
- 240 мг, перорально щодня, в дні 15–28
  - ◊ 1 цикл, один раз на 28 днів
  - ◊ Далі...
- 240 мг, перорально щодня, в дні 1–28
  - ◊ 12 циклів, які повторюються один раз на 28 днів, починаючи із 2-го циклу

Паклітаксел + трастузумаб + пертузумаб<sup>28</sup>

- Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ 12 циклів, які повторюються один раз на 7 днів
- Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в
- Пертузумаб 840 мг в/в в день 1, а потім 420 мг в/в
  - ◊ 4 цикли, які повторюються один раз на 21 день

Адо-трастузумаб ємтанзин (T-DM1)<sup>29</sup>

- 3,6 мг/кг в/в в день 1
- ◊ 17 циклів, які повторюються один раз на 21 день

<sup>m</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>n</sup> Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk не є взаємозамінними з адо-трастузумабу ємтанзином.

<sup>o</sup> Ін'єкції пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf для підшкірного введення можуть стати заміною в будь-якому випадку, коли комбінація пертузумабу та трастузумабу вводиться внутрішньовенно в межах системної терапії. Інструкції щодо дозування та застосування пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf у вигляді ін'єкцій для підшкірного введення відрізняються від інструкцій для цих самих препаратів у формі для внутрішньовенного введення.

<sup>p</sup> Оцініть ФВ ЛШ до та під час лікування. Оптимальна частота визначення ФВ ЛШ під час ад'ювантної терапії трастузумабом невідома. У схваленій FDA інструкції із застосування рекомендується визначати ФВ ЛШ до початку лікування трастузумабом та один раз на 3 місяці під час терапії.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язаної з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнтів, отримані ними попередньє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ / АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ — ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
- <sup>2</sup> Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
- <sup>3</sup> Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2020;382:810-821.
- <sup>4</sup> Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.
- <sup>5</sup> Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-2405.
- <sup>6</sup> von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-2685.
- <sup>7</sup> Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
- <sup>8</sup> Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:22.
- <sup>9</sup> Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27:975-982.
- <sup>10</sup> Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1390-1396.
- <sup>11</sup> von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-756.
- <sup>12</sup> Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz J, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res* 2017;23:649-657.
- <sup>13</sup> Zhang L, Wu ZY, Li J, et al. Neoadjuvant Docetaxel Plus Carboplatin Versus Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel in Triple-Negative, Early-Stage Breast Cancer (NeoCART): Results from a Multicenter, Randomized Controlled, Open-Label Phase II Trial. *Int J Cancer* 2021, Sep 30.
- <sup>14</sup> Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- <sup>15</sup> Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9:489-493.
- <sup>16</sup> Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;258:1663-1671.
- <sup>17</sup> Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(1):50-58.
- <sup>18</sup> Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-141.
- <sup>19</sup> Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
- <sup>20</sup> Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
- <sup>21</sup> Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- <sup>22</sup> Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al: The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222.
- <sup>23</sup> Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018;29:646-653.
- <sup>24</sup> Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:1121-1128.
- <sup>25</sup> Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
- <sup>26</sup> Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- <sup>27</sup> Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367-377.
- <sup>28</sup> Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768-2772.
- <sup>29</sup> Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:2375-2385.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

BINV-L

9 39

## ПРИНЦИПИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

### Відомі переваги передопераційної системної терапії

- Полегшує органозберігальне лікування раку молочної залози
- Може перетворити неоперабельні пухлини на операбельні
- Відповідь на лікування надає важливу прогностичну інформацію на рівні окремого пацієнта, особливо в пацієнток із ТНРМ3 або HER2-позитивним раком молочної залози
- Визначає пацієнток із залишковими пухлинами, які мають вищий ризик рецидиву, що дасть змогу доповнити терапію додатковими ад'ювантними схемами, особливо в пацієнток із ТНРМ3 або HER2-позитивним раком молочної залози
- Дає час на генетичне тестування
- Дає час на планування реконструкції молочної залози пацієнкам, які обрали мастектомію
- Дає час на відтерміноване ухвалення рішення щодо радикальної операції

### Можливості

- Потенційна можливість виконати тільки БСЛВ, якщо початкова стадія cN+ стає cN0 після передопераційної терапії
- Потенційна можливість внести зміни в системну терапію за відсутності відповіді на передопераційну терапію або в разі прогресування захворювання
- Потенційна можливість застосовувати більш обмежені поля опромінення в пацієнток зі стадією cN+, яка стає cN0 / pN0 після передопераційної терапії
- Відмінна дослідницька платформа для тестування нових методів лікування та предиктивних біомаркерів

### Застереження

- Можливе надмірне лікування за допомогою системної терапії, якщо клінічна стадія переоцінена
- Можливе недостатнє локорегіонарне лікування за допомогою променевої терапії, якщо клінічна стадія недооцінена
- Є ймовірність прогресування захворювання під час передопераційної системної терапії

### Кандидати на передопераційну системну терапію

- Пацієнтки з неоперабельним раком молочної залози:
  - ЗРМ3
  - Пахові лімфатичні вузли cN2 з об'ємним ураженням або спаяні
  - Ураження лімфатичних вузлів cN3
  - Пухлини cT4
- В окремих пацієнток із операбельним раком молочної залози
  - Передопераційна системна терапія є пріоритетною для наведених далі категорій пацієнток
    - ◊ HER2-позитивна пухлина та ТНРМ3, якщо стадію оцінено як  $\geq$  cT2 або  $\geq$  cN1
    - ◊ Велика первинна пухлина відносно розміру молочних залоз у пацієнток, які бажають отримати органозберігальне лікування раку молочної залози
    - ◊ Заходи по підвищенню стадії cN+ із ймовірною переоцінкою до cN0 після передопераційної системної терапії
  - Передопераційну системну терапію можна розглядати для cT1c, cN0 HER2-позитивної пухлини та ТНРМ3
- Пацієнтки, для яких можна відкласти радикальну операцію

### Пацієнтки, які не є кандидатами на передопераційну системну терапію

- Пацієнтки з пошиrenoю пухлиною *in situ*, коли ступінь інвазивної карциноми не визначений чітко
- Пацієнтки з погано окресленим об'ємом пухлини
- Пацієнтки, пухлини в яких не пальпуються або не піддаються клінічній оцінці

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

- Рандомізовані дослідження хімієтерапії демонструють схожі довгострокові результати, коли пацієнти отримують однакове лікування до й після операції<sup>a</sup>.
- Повна патоморфологічна відповідь (pCR) на передопераційну системну терапію корелює з надзвичайно сприятливими показниками виживаності без прогресування захворювання (ВБП) та ЗВ, особливо в ситуаціях, коли пацієнта отримує весь обсяг лікування до операції. Кореляція між патоморфологічною відповіддю та довгостроковим результатом є найсильнішою для ТНРМ3, дещо меншою для HER2-позитивної пухлини та мінімальною для ER-позитивної пухлини<sup>b,c</sup>.
- Перед операцією активно застосовують декілька різних схем хімієтерапії. Загалом, схеми хімієтерапії, рекомендовані для ад'ювантної терапії, можна розглядати для застосування в передопераційному періоді. [Див. «Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії \(BINV-L\)».](#)
- Для пацієнток із ER-позитивною пухлиною можна розглядати ендокринну монотерапію до операції з урахуванням супутніх захворювань або особливостей будови просвітів проток, що несуть незначний ризик, на основі клінічних характеристик та (або) геномних сигнатур.
- Пацієнтки з HER2-позитивними пухлинами мають отримувати передопераційну системну терапію, що включає трастузумаб<sup>d</sup>. Пацієнткам із HER2-позитивним раком молочної залози  $\geq pT2$  або  $\geq pN1$  на ранній стадії перед операцією можна призначати схему, що містить пертузумаб. [Див. «Схеми передопераційної / ад'ювантної терапії \(BINV-L\)».](#)
- Деякі дослідження наводять на висновок про підвищений ризик локорегіонарного рецидиву після використання передопераційної хімієтерапії<sup>e</sup>. У цих дослідженнях застосовувалися схеми хімієтерапії, які вже не вважаються стандартними, у них не використовувалася таргетна терапія або сучасні методи діагностичної візуалізації та (або) використовувалася нестандартна локорегіонарна терапія. Щоб забезпечити належну локорегіонарну терапію, необхідно ретельно дотримуватися процедур, викладених у [BINV-12](#) і [BINV-14](#). Не всі пацієнтки є відповідними кандидатами на передопераційну системну терапію. Вирішальним є точне визначення клінічної стадії до початку передопераційної системної терапії. [Інформацію про потенційно операбельне захворювання див. в розділі «Операбельне захворювання: обстеження молочних залоз і пахвових западин до початку передопераційної системної терапії \(BINV-12\)».](#)
- Відповідь пухлини необхідно регулярно оцінювати методом клінічного обстеження та візуалізаційних досліджень (див. виноску чи до [BINV-13](#)) під час проведення передопераційної терапії. Бажано завершити лікування за стандартною схемою до операції. Якщо до операції не було завершено все заплановане лікування, решту можна призначити в межах ад'ювантної терапії. Пацієнткам з операбельним раком молочної залози, у яких спостерігається прогресування захворювання під час передопераційної системної терапії, можна призначити альтернативну схему системної терапії або перейти до хірургічного втручання, якщо пухлину визнано операбельною. Принципи локорегіонарної терапії слід застосовувати так само, як і в пацієнток, які отримували ад'ювантну системну терапію.

<sup>a</sup> Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.

<sup>b</sup> von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-1804.

<sup>c</sup> Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-172.

<sup>d</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>e</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metaanalysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19:27-39.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

### АНАЛІЗИ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ ДЛЯ УХВАЛЕННЯ РІШЕННЯ ЩОДО АД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>a,b</sup>

Аналіз	Предиктивні	Прогностичні	Категорія пріоритетів NCCN	Категорія доказовості та консенсус NCCN	Ризик рецидиву і Потенційні наслідки лікування
21-генна панель (OncoType Dx) для pN0)	Так	Так	Пріоритетний варіант	1	<a href="#">BINV-N (2 з 5)</a>
21-генна панель (OncoType Dx) для pN1 (1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження) <sup>c</sup>	Так	Так	Постменопауза: пріоритетний варіант	1	<a href="#">BINV-N (2 з 5)</a>
			Пременопауза: інше	2A	
70-генна панель (MammaPrint) для pN0 і pN1 (1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження)	Не визначено	Так	Інше	1	<a href="#">BINV-N (3 з 5)</a>
50-генна панель (Prosigna) для pN0 і pN1 (1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження)	Не визначено	Так	Інше	2A	<a href="#">BINV-N (3 з 5)</a>
12-генна панель (EndoPredict) для pN0 і pN1 (1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження)	Не визначено	Так	Інше	2A	<a href="#">BINV-N (3 з 5)</a>
Індекс раку молочної залози (Breast Cancer Index, BCI)	Предиктор ефективності розширеної ад'ювантної ендокринної терапії	Так	Інше	2A	<a href="#">BINV-N (4 з 5)</a>

<sup>a</sup> Аналіз експресії генів дає прогностичну інформацію, зокрема щодо предикторів ефективності певного виду терапії, яка доповнює інформацію, отриману за допомогою системи TNM і біомаркерів. Використання цих аналізів не є обов'язковим для визначення стадії раку. Колегію NCCN з раку молочної залози (NCCN Breast Cancer Panel) перевага віддається застосуванню 21-генної панелі (OncoType Dx) для прогнозування перебігу захворювання та як предиктора ефективності хімітерапії. Інші прогностичні аналізи експресії генів можуть надавати прогностичну інформацію, але їхня інформативність як предикторів ефективності хімітерапії невідома.

<sup>b</sup> [Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків \(біологічна стать, визначена при народженні\) \(BINV-J\)».](#)

<sup>c</sup> У загальній популяції дослідження RxPONDER 10,3 % пацієнток мали захворювання з високим ступенем зложісності, а 9,2 % мали 3 уражених лімфатичних вузли.

[Використана  
література](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

BINV-N  
1 3 5

**АНАЛІЗИ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ ДЛЯ УХВАЛЕННЯ РІШЕННЯ ЩОДО АД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>a,b</sup>**

Аналіз	Ризик рецидиву	Потенційні наслідки лікування
<b>21-гenna панель (Oncotype Dx) (для пацієнтік у постменопаузі з pN0 і pN1 [1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження])<sup>c</sup></b>	< 26	У проспективному дослідженні TAILORx пацієнтки з T1b/c–2, pN0, HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами, з оцінками ризику (OP) від 0 до 10 балів мали ризик віддаленого рецидиву, оцінюваний < 4 %, а пацієнти з OP 11–25 балів не отримали жодної користі від додавання хімітерапії до ендокринної терапії <sup>1</sup> . У проспективному дослідженні RxPONDER пацієнтки в постменопаузі з pT1–3, pN1, HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами, з OP < 26 балів не отримали жодної користі від додавання хімітерапії до ендокринної терапії <sup>2</sup> .
	≥ 26	Пацієнкам у постменопаузі з pT1–3, HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами, pN0 і pN1 (1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження) й OP ≥ 26 балів рекомендується додавати хімітерапію до ендокринної терапії <sup>1,2</sup> .
<b>21-гenna панель (OncoType Dx) (для пацієнтік у пременопаузі: pN0)</b>	≤ 15	У проспективному дослідженні TAILORx пацієнтки в пременопаузі з T1b/c –2, pN0, HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами, з OP < 16 балів не отримали жодної користі від додавання хімітерапії до ендокринної терапії <sup>1</sup> .
	16–25	Для пацієнтік у пременопаузі з OP 16–25 балів не можна виключати незначну користь від додавання хімітерапії, але незрозуміло, чи була ця користь пов'язана з ефектом від супресії функції яєчників, який хімітерапія посилює в пацієнток у пременопаузі <sup>1,2</sup> . Для цієї групи необхідно розглядати можливість застосування хімітерапії, а потім ендокринної терапії або, як варіант, супресії функції яєчників у поєднанні з тамоксифеном або інгібітором ароматази.
	≥ 26	Пацієнкам у пременопаузі з HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами pN0 та OP ≥ 26 балів рекомендується додавати хімітерапію до ендокринної терапії <sup>1</sup> .
<b>21-гenna панель (OncoType Dx) (для пацієнтік у пременопаузі з 1–3 лімфатичними вузлами з ознаками ураження)<sup>c</sup></b>	< 26	У пацієнтік у пременопаузі з pT1–3 та pN1 (1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження) й OP < 26 балів додавання хімітерапії до ендокринної терапії супроводжувалось меншою частотою віддалених рецидивів порівняно з ендокринною монотерапією <sup>2</sup> , але невідомо, чи користь від лікування була спричинена ефектом супресії яєчників, підсилюваним хімітерапією. Для цієї групи пацієнтік необхідно розглядати можливість застосування хімітерапії, а потім ендокринної терапії або, як варіант, супресії функції яєчників у поєднанні з тамоксифеном або інгібітором ароматази <sup>2</sup> .
	≥ 26	Пацієнкам у пременопаузі з HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами pT1–3 і pN1 (1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження) і OP ≥ 26 балів рекомендується додавати хімітерапію до ендокринної терапії <sup>2</sup> .

<sup>a</sup> Аналіз експресії генів дає прогностичну інформацію, зокрема щодо предикторів ефективності певного виду терапії, яка доповнює інформацію, отриману за допомогою системи TNM і біомаркерів. Використання цих аналізів не є обов'язковим для визначення стадії раку. Колегію NCCN з раку молочної залози (NCCN Breast Cancer Panel) перевага віддається застосуванню 21-генної панелі (OncoType Dx) для прогнозування перебігу захворювання та як предиктора ефективності хімітерапії. Інші прогностичні аналізи експресії генів можуть надавати прогностичну інформацію, але їхня інформативність як предикторів ефективності хімітерапії невідома.

<sup>b</sup> [Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків \(біологічна стать, визначена при народженні\) \(BINV-J\)».](#)

<sup>c</sup> У загальній популяції дослідження RxPONDER 10,3 % пацієнтік мали захворювання з високим ступенем зложісності, а 9,2 % мали 3 уражених лімфатичних вузли.

**Використана  
література**

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

АНАЛІЗИ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ ДЛЯ УХВАЛЕННЯ РІШЕННЯ ЩОДО АД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>a,b</sup>

Аналіз	Ризик рециду	Потенційні наслідки лікування
70-генна панель (MammaPrint) (для pN0 та 1–3 лімфатичних вузлів з ознаками ураження)	Низький	Пациєнтки з високим клінічним ризиком і низьким геномним ризиком були рандомізовані для отримання (n = 749) або не отримання хімітерапії (n = 748); вони склали популяцію всіх рандомізованих пацієнтів, яким було призначено лікування (intention-to-treat). Оцінка 8-річної виживаності без віддалених метастазів у популяції з призначеним лікуванням (intention-to-treat), становила 92,0 % (95%-й ДІ: 89,6–93,8) у групі, що отримувала хімітерапію порівняно з 89,4 % (86,8–91,5) у групі, що не отримувала хімітерапію (відношення ризиків (ВР): 0,66; 95%-й ДІ: 0,48–0,92). Пошуковий аналіз, обмежений підгрупою пацієнток із HR-позитивним, HER2-негативним захворюванням (1358 [90,7 %] із 1497 рандомізованих пацієнток, із яких 676 пацієнток отримували хімітерапію, а 682 пацієнтки не отримували) показує різний вплив застосування хімітерапії на 8-річну виживаність без віддалених метастазів залежно від віку: 93,6 % (95%-й ДІ: 89,3–96,3) у групі, що отримувала хімітерапію порівняно з 88,6 % (83,5–92,3) у групі, що не отримувала хімітерапію серед 464 пацієнток віком 50 років і молодше (абсолютна різниця 5,0 відсоткових пунктів [стандартна похибка: 2,8; 95%-й ДІ: -0,5–10,4]) і 90,2 % (86,8–92,7) порівняно з 90,0 % (86,6–92,6) у 894 жінок старше 50 років (абсолютна різниця 0,2 відсоткових пунктів [2,1; -4,0–4,4]). 8-річна виживаність без віддалених метастазів у пошуковому аналізі стану лімфатичних вузлів у цих пацієнток становила 91,7 % (95%-й ДІ: 88,1–94,3) з хімітерапією та 89,2 % (85,2–92,2) без хімітерапії в 699 пацієнток із неураженими вузлами (абсолютна різниця 2,5 відсоткових пунктів [стандартна похибка: 2,3; 95%-й ДІ: -2,1, -7,2]) і 91,2 % (87,2–94,0) порівняно з 89,9 % (85,8–92,8) серед 658 пацієнток з одним–трьома ураженими вузлами (абсолютна різниця 1,3 відсоткових пунктів [2,4; -3,5–6,1]) <sup>3</sup> .
	Високий	
50-генна панель (Prosigna) (для pN0 та 1–3 лімфатичних вузлів з ознаками ураження)	Лімфатичні вузли не урожені: низький (0–40), проміжний (41–60), високий (61–100)	Для пацієнток із T1 і T2 HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами pN0 низький рівень ризику рециду, незалежно від розміру пухлини, відносить пухлину до тієї ж прогностичної категорії, що і T1a-T1b,N0,M0 <sup>4</sup> .
	Лімфатичні вузли урожені: низький (0–40)	
	Лімфатичні вузли урожені: високий (41–100)	У пацієнток із HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами pN+ (1–3 лімфатичних вузли з ознаками ураження) із низьким рівнем ризику рециду, які отримували лише ендокринну терапію, ризик віддаленого рециду становив менше 3,5 % через 10 років, а в аналогічній групі в дослідженні TransATAC віддаленого рециду через 10 років не спостерігалося <sup>5</sup> .
12-генна панель (EndoPredict) (pN0 та 1–3 лімфатичні вузли з ознаками ураження)	Низький ( $\leq 3,3$ )	Для пацієнток із T1 і T2 HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами pN0 низький рівень ризику згідно з результатами аналізу за допомогою 12-генної панелі, незалежно від розміру пухлини, відносить пухлину до тієї ж прогностичної категорії, що й T1a-T1b,N0,M0 <sup>6</sup> .
	Високий ( $> 3,3$ )	У дослідженні ABCSG 6/8 для пацієнток із групи низького ризику ризик віддаленого рециду становив 4 % через 10 років, а в дослідженні TransATAC у пацієнток із 1–3 лімфатичними вузлами з ознаками ураження з групи низького ризику ризик віддаленого рециду становив 5,6 % через 10 років <sup>6,7</sup> . Аналіз має прогностичну цінність для пацієнток із ендокринною та хіміонендокринною терапією <sup>7</sup> .

<sup>a</sup> Аналіз експресії генів дає прогностичну інформацію, зокрема щодо предикторів ефективності певного виду терапії, яка доповнює інформацію, отриману за допомогою системи TNM і біомаркерів. Використання цих аналізів не є обов'язковим для визначення стадії раку. Колегію NCCN з раку молочної залози (NCCN Breast Cancer Panel) перевага віддається застосуванню 21-генної панелі (Oncotype Dx) для прогнозування перебігу захворювання та як предиктора ефективності хімітерапії. Інші прогностичні аналізи експресії генів можуть надавати прогностичну інформацію, але їхня інформативність як предикторів ефективності хімітерапії невідома.

<sup>b</sup> Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків (біологічна стать, визначена при народженні) (BINV-J)».

Використана  
література

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

BINV-N

3 3 5

АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ ДЛЯ УХВАЛЕННЯ РІШЕННЯ ЩОДО АД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>a,b</sup>

Аналіз	Ризик рецидиву / прогнозований результат	Потенційні наслідки лікування
Індекс раку молочної залози (Breast Cancer Index, BCI)	Низький BCI (HOXB13/IL17BR, H/I)	<ul style="list-style-type: none"><li>Для пацієнток із T1 і T2 HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами pN0, BCI (H/I) у низькому діапазоні ризику (0–5), незалежно від розміру пухлини, відносить пухлину до тієї ж прогностичної категорії, що і T1a–T1b,N0,M0.</li><li>У пацієнток із низьким BCI (H/I) спостерігався нижчий ризик віддаленого рецидиву (порівняно з високим BCI [H/I]) і відсутність суттєвого покращення виживаності без ознак захворювання (ВБЗ) або ЗВ порівняно з контрольною групою завдяки подовженню тривалості ендокринної терапії<sup>8</sup>.</li></ul>
	Високий BCI (H/I)	<ul style="list-style-type: none"><li>Для пацієнток із T1 HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами pN0 високий BCI (H/I) (5,1–10) продемонстрував значну частоту пізніх віддалених рецидивів.</li><li>Під час вторинного аналізу результатів досліджень MA.17, Trans-aTTom та IDEAL у пацієнток із HR-позитивними, T1–T3 пухлинами pN0 або pN+, які мали високий BCI (H/I), спостерігалося значне покращення ВБЗ у разі розширення ад'юvantної ендокринної терапії порівняно з контрольною групою<sup>8–11</sup>.</li><li>На відміну від цього, пацієнтки з низьким BCI (H/I) не отримали користі від розширеної ад'юvantної терапії<sup>8</sup>.</li></ul>

<sup>a</sup> Аналіз експресії генів дає прогностичну інформацію, зокрема щодо предикторів ефективності певного виду терапії, яка доповнює інформацію, отриману за допомогою системи TNM і біомаркерів. Використання цих аналізів не є обов'язковим для визначення стадії раку. Колегію NCCN з раку молочної залози (NCCN Breast Cancer Panel) перевага віддається застосуванню 21-генної панелі (Oncotype Dx) для прогнозування перебігу захворювання та як предиктора ефективності хімітерапії. Інші прогностичні аналізи експресії генів можуть надавати прогностичну інформацію, але їхня інформативність як предикторів ефективності хімітерапії невідома.

<sup>b</sup> [Див. «Особливі застереження щодо раку грудної залози в чоловіків \(біологічна стать, визначена при народженні\) \(BINV-J\)».](#)

[Використана література](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## АНАЛІЗ ЄКСПРЕСІЇ ГЕНІВ ДЛЯ УХВАЛЕННЯ РІШЕННЯ ЩОДО АД'ЮВАНТНОЇ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121.
- <sup>2</sup> Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *SABCS 2021*;81(4): Abstract GS3-00.
- <sup>3</sup> Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22:476-488.
- <sup>4</sup> Laenholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740.
- <sup>5</sup> Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-553.
- <sup>6</sup> Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020.
- <sup>7</sup> Sestak I, Martín M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:377-386.
- <sup>8</sup> Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR(+) early-stage breast cancer for 10 years of endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27:311-319.
- <sup>9</sup> Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1036-1042.
- <sup>10</sup> Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenborg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2017;110:40-48.
- <sup>11</sup> Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30:1776-1783.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

BINV-N

5 3 5

### ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ «МЕНОПАУЗА»

- Менопауза — це повне припинення менструацій, під час якого спостерігається значне та незворотне зниження синтезу естрогену в яєчниках.
- Для вибору ендокринної терапії раку молочної залози може бути потрібно визначити статус жінки щодо менопаузи.
- Менопауза зазвичай є клінічним діагнозом, який встановлюється після  $\geq 12$  місяців аменореї. Природна менопауза настає у віці 42–58 років.
- Лікування раку молочної залози може вплинути на функцію яєчників і менструації.
  - У жінок, які на початку хімістерапії перебувають у періоді пременопаузи та в яких розвивається спричинена хімістерапією аменорея, функція яєчників, незважаючи на аменорею, може не змінитися або відновитися з часом. Імовірність відновлення функції яєчників після хімістерапії вища в жінок віком  $< 40$  років.
  - Тамоксифен може викликати аменорею, але не спричиняє менопаузу в жінок, які перебувають у пременопаузальному періоді.
  - Супресія функції яєчників викликає аменорею та знижує синтез естрогену в яєчниках, не спричиняючи незворотної менопаузи.
- Дванадцять місяців однієї лише аменореї недостатньо, аби діагностувати менопаузу через аменорею, спричинену хімістерапією або схемами, які включають тамоксифен  $\pm$  супресія функції яєчників. Щоб підтвердити діагноз менопаузи, визначають рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та естрадіолу; однак чітких критеріїв Інтерпретації рівнів ФСГ та естрадіолу в цій популяції жінок немає.
  - Тамоксифен може змінювати рівень ФСГ, що обмежує можливість застосування ФСГ для визначення статусу жінки щодо менопаузи.
  - Для визначення статусу щодо менопаузи в жінок із раком молочної залози та аменореєю, спричиненою хімістерапією, слід проводити серії повторних досліджень ФСГ та естрадіолу.
- Немає науково обґрунтovаних критеріїв для діагностики менопаузи в пацієнток із раком молочної залози. У клінічних дослідженнях, присвячених раку молочної залози, використовувалися різні визначення менопаузи. Обґрунтовані критерії для визначення менопаузи в пацієнток із раком молочної залози включають будь-які з наведених далі.
  - Попередня двостороння оофоректомія.
  - Вік  $\geq 60$  років.
  - Вік  $< 60$  років з аменореєю протягом  $\geq 12$  місяців за відсутності попередньої хімістерапії, застосування тамоксифену, тореміфену або супресії функції яєчників; рівні ФСГ та естрадіолу перебувають у діапазоні, характерному для постменопаузи.
  - Вік  $< 60$  років: аменорея, спричинена хімістерапією, протягом  $\geq 12$  місяців; рівні ФСГ та естрадіолу, визначені серією аналізів, перебувають у діапазоні, характерному для постменопаузи.
  - Вік  $< 60$  років: застосування тамоксифену; рівні ФСГ та естрадіолу перебувають у діапазоні, характерному для постменопаузи.
- Статус щодо менопаузи неможливо визначити в жінок, які отримують препарати для супресії функції яєчників.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ER- I (АБО) PR-ПОЗИТИВНОГО РАКУ  
РЕЦИДИВ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНА СТАДІЇ IV (M1)<sup>a</sup>

HER2-негативний рак і постменопауза або пременопауза з отриманням аблляції чи супресії яєчників	Інші рекомендовані схеми Терапія першої та подальших ліній	HER2-позитивний рак і постменопауза <sup>i,j,k</sup> або пременопауза з отриманням аблляції чи супресії яєчників
<p><b>Пріоритетні схеми</b></p> <p><b>Терапія першої лінії</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Інгібітор ароматази + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб або рибоцикліб) (категорія 1)<sup>b</sup></li><li>Селективний супресор ER (фулвестрант, категорія 1)<sup>c</sup><ul style="list-style-type: none"><li>+ нестероїдний інгібітор ароматази (анастрозол, летrozол) (категорія 1)<sup>c</sup></li></ul></li><li>Фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб або рибоцикліб) (категорія 1)<sup>b</sup></li></ul> <p><b>Пріоритетні схеми</b></p> <p><b>Терапія другої та подальших ліній</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб або рибоцикліб), якщо інгібітор CKD4/6 не застосовувався раніше (категорія 1)<sup>d,e</sup></li><li>Для пухлин, спричинених мутацією в гені PIK3CA, див. додаткові варіанти таргетної терапії (див. BINV-R)<sup>e,f</sup></li><li>Еверолімус + ендокринна терапія (екземестан, фулвестрант, тамоксифен)<sup>e,g</sup></li></ul>	<p><b>Інші рекомендовані схеми</b></p> <p><b>Терапія першої та подальших ліній</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Селективний супресор ER<ul style="list-style-type: none"><li>► Фулвестрант<sup>c</sup></li></ul></li><li>Нестероїдний інгібітор ароматази<ul style="list-style-type: none"><li>► Анастрозол</li><li>► Летрозол</li></ul></li><li>Селективний модулятор рецепторів естрогену<ul style="list-style-type: none"><li>► Тамоксифен</li></ul></li><li>Стероїдний інактиватор ароматази<ul style="list-style-type: none"><li>► Екземестан</li></ul></li></ul> <p><b>Корисні за певних обставин<sup>f</sup></b></p> <p><b>Терапія подальших ліній</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Мегестролу ацетат</li><li>Естрадіол</li><li>Абемацикліб<sup>e,h</sup></li></ul>	<p><b>Інші рекомендовані схеми</b></p> <p><b>Терапія першої та подальших ліній</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Інгібітор ароматази ± трастузумаб</li><li>Інгібітор ароматази ± лапатиніб</li><li>Інгібітор ароматази ± лапатиніб і трастузумаб</li><li>Фулвестрант ± трастузумаб</li><li>Тамоксифен ± трастузумаб</li></ul>

<sup>a</sup> Вихідну оцінку щільноті кісткової тканини рекомендується проводити пацієнтам, які отримують інгібітор ароматази та мають ризик розвитку остеопорозу (наприклад, вік > 65 років, відповідний сімейний анамнез, тривале застосування стероїдів).

<sup>b</sup> У рандомізованих контролюваних дослідженнях фази 3 рибоцикліб + ендокринна терапія показали переважну ефективність щодо ЗВ в разі застосування як першої лінії лікування.

<sup>c</sup> Одне дослідження (S0226) за участю пацієнток із HR-позитивним раком молочної залози без попередньої хімієтерапії, біологічної терапії або ендокринної терапії метастатичного захворювання показало, що додавання фулвестранту до анастрозолу призвело до збільшення часу до прогресування захворювання та ЗВ. Аналіз підгруп показав, що найбільшу користь отримали пацієнтки, які раніше не отримували ад'юvantну терапію тамоксифеном, а з моменту встановлення їм діагнозу минуло понад 10 років. Два дослідження зі скожим дизайном (FACT та SOFEA) не продемонстрували переваг у часі до прогресування захворювання в разі додавання фулвестранту до анастрозолу.

<sup>d</sup> У фазі 3 рандомізованих контролюваних досліджень фулвестрант у комбінації з інгібітором CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб і рибоцикліб) продемонстрував ефективність щодо ЗВ в разі застосування як терапії другої лінії.

<sup>e</sup> Щодо випадків прогресування захворювання під час терапії інгібітором CDK4/6 недостатньо даних, які підтверджували б користь застосування іншого інгібітора CDK4/6. Щодо випадків прогресування захворювання під час терапії інгібітором PI3K недостатньо даних, які підтверджували б користь застосування іншої схеми терапії з інгібітором PI3K. У разі прогресування захворювання під час терапії схемою, що містить еверолімус, немає даних, які підтверджували б користь застосування додаткової схеми терапії, до якої входить еверолімус.

<sup>f</sup> Див. «Додаткові методи таргетної терапії, пов’язані з дослідженням біомаркерів у разі рецидивної неоперабельної (місцевої або регіонарної) пухлини або пухлини стадії IV (M1) (BINV-R)».

<sup>g</sup> Для пацієнток, які відповідають критеріям дослідження BOLERO-2 (прогресування захворювання протягом 12 місяців або застосування нестероїдного інгібітора ароматази) можна розглядати можливість застосування комбінації екземестану з еверолімусом.

<sup>h</sup> Показано після прогресування захворювання попри попередню ендокринну та хімієтерапію в разі метастатичного перебігу захворювання.

<sup>i</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>j</sup> Трастузумаб із гіалуронідазою-оукс для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовоно.

Трастузумаб із гіалуронідазою-оукс не є взаємозамінним з адотрастузумабом емтантином або фам-трастузумабом дерукстеканом-pxki.

<sup>k</sup> Якщо лікування було розпочато з хімієтерапії та схеми трастузумабу + пертузумабу і хімієтерапію було припинено, до трастузумабу й пертузумабу можна додати ендокринну терапію.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (M1)<sup>a,b,c</sup>

HER2-негативний		
<p><b>Пріоритетні схеми</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Антрацикліни<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Доксорубіцин</li><li>▶ Ліпосомальний доксорубіцин</li></ul></li><li>• Таксани<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Паклітаксел</li></ul></li><li>• Антиметаболіти<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Капецитабін</li><li>▶ Гемцитабін</li></ul></li><li>• Інгібітори мікротрубочок<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Вінорельбін</li><li>▶ Ерибулін</li></ul></li><li>• Сацитузумаб говітекан-hziy (для THPM3)<sup>d</sup></li></ul>	<p><b>Інші рекомендовані схеми<sup>g</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Для мутацій генів зародкової лінії <i>BRCA1/2</i><sup>e</sup> див. додаткові варіанти таргетної терапії (<a href="#">BINV-R</a>)<sup>f</sup></li><li>• Хімієтерапія препаратами платини (для THPM3 та мутацій генів зародкової лінії <i>BRCA1/2</i>)<sup>e</sup><ul style="list-style-type: none"><li>▶ Карбоплатин</li><li>▶ Цисплатин</li></ul></li><li>• Для PD-L1-позитивного THPM3 див. додаткові варіанти таргетної терапії (<a href="#">BINV-R</a>)<sup>f</sup></li></ul>	<p><b>Корисні за певних обставин<sup>g</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• AC (доксорубіцин / циклофосфамід)</li><li>• EC (епірубіцин / циклофосфамід)</li><li>• CMF (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил)</li><li>• Доцетаксел / капецитабін</li><li>• GT (гемцитабін / паклітаксел)</li><li>• Гемцитабін / карбоплатин</li><li>• Карбоплатин + паклітаксел або паклітаксел, зв'язаний з альбуміном</li></ul>

[HER2-позитивна пухлина, див. BINV-Q \(2 з 8\)](#)

<sup>a</sup> Альтернативні таксані (тобто доцетаксел, паклітаксел, паклітаксел, зв'язаний з альбуміном) можна використовувати в окремих пацієнтох для заміни інших препаратів за медичними показаннями (наприклад, через реакцію гіперчутливості). У разі заміни паклітакселу або доцетакселу, які вводилися щотижня, паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, його тижнева доза не повинна перевищувати 125 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Розгляньте можливість охолодження шкіри голови для зменшення частоти спричиненої хімієтерапією алопеції в пацієнтох, які отримують хімієтерапію. У разі застосування схем з антрацикліном результати можуть бути менш ефективними.

<sup>c</sup> Інформація про лікування метастазів у головний мозок див. [Рекомендації NCCN щодо лікування раку центральної нервої системи](#).

<sup>d</sup> Для дорослих пацієнтох із метастатичним THPM3, які отримали не менше двох попередніх курсів терапії, з яких принаймні одна лінія була спрямована на лікування метастатичних проявів.

<sup>e</sup> Проводити оцінку на мутації генів зародкової лінії *BRCA1/2* спід у всіх пацієнтох із рецидивним або метастатичним раком молочної залози, щоб визначити кандидатів на отримання терапії інгібіторами PARP.

<sup>f</sup> Див. «[Додаткові методи таргетної терапії, пов'язані з дослідженням біомаркерів у разі рецидивної неопераційної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\) \(BINV-R\)](#)».

<sup>g</sup> Перевага надається поспільовому застосуванню препаратів у режимі монотерапії, але в деяких пацієнтох із високим пухлинним навантаженням, швидким прогресуванням захворювання та вісцеральною кризою можна використовувати комбіновану хімієтерапію.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

### СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (M1)<sup>h</sup>

HER2-позитивний			
Ситуація	Схема	Категорія пріоритетів NCCN	Категорія доказовості NCCN
Перша лінія <sup>i</sup>	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел <sup>k</sup>	Приоритетна схема	1
	Пертузумаб + трастузумаб + паклітаксел <sup>k</sup>	Приоритетна схема	2A
Друга лінія <sup>j</sup>	Фам-трастузумаб дерукстекан-пхк <sup>j,l,m</sup>	Приоритетна схема	1
	Адо-трастузумаб емтанзин (T-DM1) <sup>j</sup>	Інші рекомендовані схеми	2A
Третя лінія та подальші (оптимальна послідовність невідома)	Тукатиніб + трастузумаб + капецитабін <sup>k,n</sup>	Інша рекомендована схема <sup>n</sup>	1
	Трастузумаб + доцетаксел або вінорельбін <sup>k,o</sup>	Інші рекомендовані схеми	2A
	Трастузумаб + паклітаксел ± карбоплатин <sup>k,o</sup>	Інші рекомендовані схеми	2A
	Капецитабін + трастузумаб або лапатиніб <sup>k,o</sup>	Інші рекомендовані схеми	2A
	Трастузумаб + лапатиніб <sup>k,o</sup> (без цитотоксичної терапії)	Інші рекомендовані схеми	2A
	Трастузумаб + інші препарати <sup>k,o,p,q</sup>	Інші рекомендовані схеми	2A
	Нератиніб + капецитабін <sup>o</sup>	Інші рекомендовані схеми	2A
	Маргетуксимаб-смкб + хімітерапія <sup>o</sup> (капецитабін, ерибулін, гемцитабін або вінорельбін)	Інші рекомендовані схеми	2A
<b>Додаткові варіанти таргетної терапії (Див. BINV-R)</b>			

<sup>h</sup> Див. додаткові міркування для пацієнток, які отримують системну анти-HER2-таргетну терапію (BINV-Q 3 з 8).

<sup>i</sup> Підтримувальна терапія трастузумабом / пертузумабом після відповіді (із супутньою єндокринною терапією для ER+ та HER2+ метастатичного раку молочної залози).

<sup>j</sup> Схеми також можна використовувати як варіант для третьої та подальших ліній терапії; оптимальна послідовність для терапії третьої та подальших ліній невідома.

<sup>k</sup> Біоаналог скваленії FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>l</sup> Фам-трастузумаб дерукстекан-пхк можна розглядати як варіант терапії першої лінії для обраних пацієнток (тобто пацієнток із швидким прогресуванням захворювання в разі застосування неoad'ювантної або ад'ювантної терапії протягом 6 місяців [12 місяців для схем, що містять пертузумаб]).

<sup>m</sup> Фам-трастузумаб дерукстекан-пхк протипоказаний пацієнткам із пневмонітом або інтерстиціальним захворюванням легень (ІЗЛ).

<sup>n</sup> Схему тукатиніб + трастузумаб + капецитабін переважно застосовують у пацієнток із системним прогресуванням пухлини та прогресуванням пухлини ЦНС як третю та подальші лінії терапії; їх також можна призначати як терапію другої лінії.

<sup>o</sup> Декілька ліній хімітерапії одночасно з анти-HER2 терапією (трастузумаб або ITK) дають клінічну користь у випадку рецидиву неоперабельного HER2+ метастатичного раку молочної залози, що було виявлено в дослідженнях фази 2 або 3. Клінічний досвід свідчить про часте отримання клінічної користі від такого лікування. Однак немає переконливих даних про застосування будь-якої з цих схем у пацієнток, які раніше отримували хімітерапію на основі пертузумабу, адо-трастузумабу емтанзину, фам-трастузумабу дерукстекан-пхк або схем трастузумаб / капецитабін / тукатиніб.

<sup>p</sup> Застосування трастузумабу в комбінації з антраціклінами супроводжується значною кардіотоксичністю. Слід уникати одночасного застосування трастузумабу та пертузумабу з антрацікліном.

<sup>q</sup> Трастузумаб можна безпечно комбінувати з усіма пріоритетними та іншими окремими препаратами неантраціклінової групи, зазначеними в BINV-Q (1 із 8) для лікування рецидивного або метастатичного раку молочної залози.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (M1)

**Додаткові міркування для пацієнток, які отримують системну терапію HER2-позитивної пухлини**

- Альтернативні таксані (тобто доцетаксел, паклітаксел або паклітаксел, зв'язаний з альбуміном) можна використовувати в окремих пацієнток для заміни інших препаратів за медичними показаннями (наприклад, через реакцію гіперчутливості). У разі заміни паклітакселу або доцетакселу, які вводилися щотижня, паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, його тижнева доза не повинна перевищувати 125 mg/m<sup>2</sup>.
- Розгляньте можливість охолодження шкіри голови для зменшення частоти спричиненої хімістерапією алопеції в пацієнток, які отримують хімістерапію. У разі застосування схем з антрацикліном результати можуть бути менш ефективними.
- Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.
- Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk не є взаємозамінними з адо-трастузумабу емтанзином або фам-трастузумабу дерукстеканом-pxki.
- Ін'єкції пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf для підшкірного введення можуть стати заміною в будь-якому випадку, коли комбінація пертузумабу та трастузумабу вводиться внутрішньовенно в межах системної терапії. Інструкції щодо дозування та застосування пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf у вигляді ін'єкції для підшкірного введення відрізняються від інструкцій для цих самих препаратів у формі для внутрішньовенного введення.
- Для пацієнток, які раніше отримували хімістерапію плюс трастузумаб без пертузумабу для лікування метастатичної пухлини, можна розглянути можливість використання однієї лінії терапії, що включає трастузумаб плюс пертузумаб у комбінації з цитотоксичною терапією (як-от вінорельбін чи таксан) або без неї. Для визначення ідеального методу послідовності анти-HER2 терапії потрібні додаткові дослідження.
- Інформацію про лікування метастазів у головний мозок див. [Рекомендації NCCN щодо лікування раку центральної нервої системи](#).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (М1)

Схеми для лікування HER2-негативного рапу

• Антрацикліни

- Доксорубіцин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1; цикли повторюються один раз на 21 день<sup>1</sup>
- Доксорубіцин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 щотижня<sup>2</sup>
- Ліпосомальний доксорубіцин<sup>3</sup> 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1; цикли повторюються один раз на 28 днів

• Таксани

- Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1; цикли повторюються один раз на 21 день<sup>4</sup>
- Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 щотижня<sup>5</sup>

• Антиметаболіти

- Капецитабін<sup>6</sup> 1000–1250 мг/м<sup>2</sup> перорально двічі на добу в дні 1–14; цикли повторюються один раз на 21 день
- Гемцитабін<sup>7</sup> 800–1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15; цикли повторюються один раз на 28 днів

• Інгібтори мікротрубочок

- Вінорельбін<sup>8,9</sup>
  - ◊ 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 щотижня; або
  - ◊ 20–35 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8; цикли повторюються один раз на 21 день; або
  - ◊ 25–30 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15; цикли повторюються один раз на 28 днів; або
- Ерибулін<sup>10</sup> 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8; цикли повторюються один раз на 21 день

• Хімістерапія препаратами платини (для ТНРМ3 та мутацій генів зародкової лінії *BRCA1/2*)

- Карбоплатин<sup>11</sup> AUC 6, в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21–28 днів
- Цисплатин<sup>12</sup> 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Циклофосфамід<sup>13</sup>

- 50 мг перорально один раз на добу в дні 1–21
- Цикли повторюються один раз на 28 днів

• Доцетаксел<sup>14,15</sup>

- 60–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Цикли повторюються один раз на 21 день

• Доцетаксел<sup>16</sup>

- 35 мг/м<sup>2</sup> в/в щотижня протягом 6 тижнів, потім 2 тижні перерви та повторення

• Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном<sup>17,18</sup>

- 100 мг/м<sup>2</sup>
  - або 125 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15
- Цикли повторюються один раз на 28 днів

• Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном<sup>17</sup>

- 260 мг/м<sup>2</sup> в/в
- Цикли повторюються один раз на 21 день

• Епірубіцин<sup>19</sup>

- 60–90 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Цикли повторюються один раз на 21 день

• Іксабепілон<sup>20</sup>

- 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Цикли повторюються один раз на 21 день

• Сацитузумаб ғовітекан-hziy (для ТНРМ3)<sup>21</sup>

- 10 мг/кг в/в в дні 1 і 8
- Цикли повторюються один раз на 21 день

• AC<sup>22</sup>

- Доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• EC<sup>23</sup>

- Епірубіцин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• CMF<sup>24</sup>

- Циклофосфамід 100 мг/м<sup>2</sup> перорально в дні 1–14
- Метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8
- 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 28 днів

• Доцетаксел / капецитабін<sup>25</sup>

- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Капецитабін 950 мг/м<sup>2</sup> перорально двічі на добу в дні 1–14
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• GT<sup>26</sup>

- Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Гемцитабін 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8 (після паклітакселу в день 1)
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Гемцитабін / карбоплатин<sup>27</sup>

- Гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> в дні 1 і 8
- Карбоплатин AUC 2, в/в в день 1 і 8
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Карбоплатин / паклітаксел, зв'язаний з альбуміном<sup>28</sup>

- Карбоплатин AUC 2, в/в в день 1 і 8
- Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном 125 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8
- Цикли повторюються один раз на 21 день

• Карбоплатин / паклітаксел<sup>29,30</sup>

- Паклітаксел 175–200 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
- Карбоплатин AUC 6, в/в в день 1
- Цикли повторюються один раз на 21 день
- Паклітаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15
- Карбоплатин AUC 2, в/в в дні 1, 8 і 15
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 28 днів

[Продовження](#)

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язаної з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнтів, отримане ними попереднє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злойкісними новоутвореннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (М1)

**Схеми для лікування HER2-позитивного рапу<sup>k,r,s</sup>**

• Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел<sup>31</sup>

- ▶ Пертузумаб 840 мг в/в в день 1, а потім 420 мг в/в
- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день
- ▶ Доцетаксел 75–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Пертузумаб + трастузумаб + паклітаксел<sup>32,33</sup>

- ▶ Пертузумаб 840 мг в/в в день 1, а потім 420 мг в/в
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день
- ▶ Трастузумаб 4 мг/кг в/в в день 1, а потім 2 мг/кг в/в щотижня або
- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день<sup>33</sup>
- ▶ Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 щотижня<sup>32</sup> або
- ▶ Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> у день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Тукатиніб + трастузумаб + капецитабін<sup>34</sup>

- ▶ Тукатиніб 300 мг перорально двічі на добу в дні 1–21
- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день
- ▶ Капецитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально двічі на добу в дні 1–14
- ▶ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Адо-трастузумаб емтанзин (T-DM1)<sup>35</sup>

- ▶ 3,6 мг/кг в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі<sup>36</sup>

- ▶ 5,4 мг/кг в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

• Паклітаксел / карбоплатин + трастузумаб<sup>37</sup>

- ▶ Карбоплатин AUC 6, в/в в день 1
- ▶ Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день
- ▶ Трастузумаб 4 мг/кг в/в в день 1, а потім 2 мг/кг в/в щотижня або

- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день<sup>33</sup>

• Паклітаксел щотижня / карбоплатин + трастузумаб<sup>38</sup>

- ▶ Паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15
- ▶ Карбоплатин AUC 2, в/в в дні 1, 8 і 15
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 28 днів
- ▶ Трастузумаб 4 мг/кг в/в в день 1, а потім 2 мг/кг в/в щотижня або

- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день<sup>33</sup>

• Трастузумаб + паклітаксел<sup>39,40</sup>

- ▶ Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1; цикли повторюються один раз на 21 день<sup>39</sup> або
- ▶ Паклітаксел 80–90 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 щотижня<sup>41</sup>
- ▶ Трастузумаб 4 мг/кг в/в в день 1, а потім 2 мг/кг в/в щотижня або
- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день<sup>33</sup>

• Трастузумаб + доцетаксел<sup>41,42</sup>

- ▶ Доцетаксел 80–100 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1; цикли повторюються один раз на 21 день<sup>41</sup> або
- ▶ Доцетаксел 35 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15 щотижня цикли повторюються один раз на 28 днів<sup>42</sup>
- ▶ Трастузумаб 4 мг/кг в/в в день 1, а потім 2 мг/кг в/в щотижня або
- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день<sup>33</sup>

<sup>k</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>r</sup> Трастузумаб із гіалуронідазою-оysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Трастузумаб із гіалуронідазою-оysk не є взаємозамінними з адо-трастузумабу емтанзином або фам-трастузумабу дерукстекан-пхкі.

<sup>s</sup> Ін'єкції пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf для підшкірного введення можуть стати заміною в будь-якому випадку, коли комбінація пертузумабу та трастузумабу вводиться внутрішньовенно в межах системної терапії. Інструкції щодо дозування та застосування пертузумабу, трастузумабу та гіалуронідази-zzxf у вигляді ін'єкцій для підшкірного введення відрізняються від інструкцій для цих самих препаратів у формі для внутрішньовенного введення.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язаної з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнток, отримане ними попереднє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (М1)****Схеми для лікування HER2-позитивного раку (продовження)**<sup>k,r</sup>**• Трастузумаб + вінорельбін<sup>9,43,44</sup>**

- ▶ Вінорельбін
  - ◊ 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в день 1 щотижня; або
  - ◊ 20–35 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8; цикли повторюються один раз на 21 день; або
  - ◊ 25–30 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1, 8 і 15; цикли повторюються один раз на 28 днів; або
- ▶ Трастузумаб 4 мг/кг в/в в день 1, а потім 2 мг/кг в/в щотижня або
- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день<sup>33</sup>

**• Трастузумаб + капецитабін<sup>45,46,47</sup>**

- ▶ Капецитабін 1000–1250 мг/м<sup>2</sup> перорально двічі на добу в дні 1–14, цикли повторюються один раз на 21 день
- ▶ Трастузумаб 4 мг/кг в/в в день 1, а потім 2 мг/кг в/в щотижня<sup>39,46</sup> або
- ▶ Трастузумаб 8 мг/кг в/в в день 1, а потім 6 мг/кг в/в в день 1 кожен 21 день<sup>31,33</sup>

**• Лапатиніб + капецитабін<sup>48</sup>**

- ▶ Лапатиніб 1250 мг перорально двічі на добу в дні 1–21
- ▶ Капецитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально двічі на добу в дні 1–14
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 21 день

<sup>k</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу.

<sup>r</sup> Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Він має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Трастузумаб із гіалуронідазою-oysk не є взаємозамінними з адо-трастузумабу емтанзином або фам-трастузумабу дерукстеканом-pxki.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язано з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнток, отримане ними попереднє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

**Примітка.** Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

**Клінічні випробування.** NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (М1)  
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА**

- <sup>1</sup> Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- <sup>2</sup> Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- <sup>3</sup> O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- <sup>4</sup> Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- <sup>5</sup> Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- <sup>6</sup> Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- <sup>7</sup> Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- <sup>8</sup> Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- <sup>9</sup> Esfahani K, Ferrario C, Le P, Panasci L. The trastuzumab and vinorelbine combination: an alternative to taxane-based chemotherapy for early-stage and locally advanced her2-positive breast cancer. *Curr Oncol* 2014;21:e723-e727.
- <sup>10</sup> Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
- <sup>11</sup> Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1902-1909.
- <sup>12</sup> Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-1153.
- <sup>13</sup> Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *J Chemother* 2010;22:201-204.
- <sup>14</sup> Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- <sup>15</sup> Harvey V, Mouridsen H, Semiglavov V, et al: Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4963-4970.
- <sup>16</sup> Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008;112:1455-1461.
- <sup>17</sup> Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- <sup>18</sup> Gradishar W, Dimitri K, Sergey C, et al: Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611-3619.
- <sup>19</sup> Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- <sup>20</sup> Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-3414.
- <sup>21</sup> Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:741-751.
- <sup>22</sup> Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
- <sup>23</sup> Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- <sup>24</sup> Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- <sup>25</sup> Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardashian A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:48-54.
- <sup>26</sup> Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957.
- <sup>27</sup> O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl\_15):Abstract 1007.
- <sup>28</sup> Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 2018;29:1763-1770.

**Продовження****Примітка.** Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.**Клінічні випробування.** NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ В РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (М1)  
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА**

- <sup>29</sup> Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:124-131.
- <sup>30</sup> Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3857-3864.
- <sup>31</sup> Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
- <sup>32</sup> Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2012;72:Abstract P5-18-20.
- <sup>33</sup> Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965-3971.
- <sup>34</sup> Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):597-609.
- <sup>35</sup> Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
- <sup>36</sup> Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-621.
- <sup>37</sup> Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792.
- <sup>38</sup> Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425-432.
- <sup>39</sup> Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
- <sup>40</sup> Seidman A, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
- <sup>41</sup> Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- <sup>42</sup> Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- <sup>43</sup> Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
- <sup>44</sup> Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
- <sup>45</sup> von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
- <sup>46</sup> Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
- <sup>47</sup> Bartsch R, Wenzel C, Altorki G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.
- <sup>48</sup> Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
- <sup>49</sup> Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130.
- <sup>50</sup> Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase 3 NALA trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2019;37:(suppl; abstr 1002).
- <sup>51</sup> Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol* 2021;7573-584.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З ДОСЛІДЖЕННЯМ БІОМАРКЕРІВ У РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (M1) (BINV-R)

Біомаркери, пов'язані з терапією, схвалено FDA

Підтип раку молочної залози	Біомаркер	Виявлення	Препарати, схвалені FDA	Категорія доказовості NCCN	Категорія пріоритетів NCCN
Будь-яка <sup>a</sup>	Мутація <i>RCA1</i> Мутація <i>RCA2</i>	Секвенування генів зародкової лінії	Олапаріб Талазопаріб	Категорія 1 Категорія 1	Пріоритетний варіант
HR-позитивний / HER2-негативний <sup>b</sup>	<i>PIK3CA</i> -активуюча мутація	ПЛР (кров або тканинний блок, якщо кров має негативний резус-фактор), тестування на молекулярних панелях	Аллелісіб + фулвестрант <sup>c</sup>	Категорія 1	Пріорітетна терапія другої або подальших ліній
THRM3	Пухлини з експресією PD-L1 (з використанням антитіла 22C3) Поріг для позитивності: загальна оцінка $\geq 10$	IГХ	Пемброліумаб + хіміотерапія (зв'язаний з альбуміном паклітаксел, паклітаксел або гемцитабін і карбоплатин)	Категорія 1	Пріоритетні варіанти терапії першої лінії <sup>d</sup>
Будь-який	Злиття генів <i>NTRK</i>	FISH, секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing, NGS), ПЛР (тканинний блок)	Ларотректиніб <sup>e</sup> Ентректиніб <sup>e</sup>	Категорія 2A	
Будь-який	Висока мікросателітна нестабільність (microsatellite instability-high, MSI-H) / дефіцит системи репарації неспарених основ (mismatch repair deficient, dMMR)	IГХ, ПЛР (тканинний блок)	Пемброліумаб <sup>d,f</sup> Достарлімаб-gxly <sup>g</sup>	Категорія 2A	Корисні за певних обставин
Будь-який	Високе мутаційне навантаження (tumor mutational burden-high, TMB-H) ( $\geq 10$ мут/M6)	NGS	Пемброліумаб <sup>d,f</sup>	Категорія 2A	

<sup>a</sup> Проводити оцінку на мутації генів зародкової лінії *BRCA1/2* слід у всіх пацієнтік із рецидивним або метастатичним раком молочної залози, щоб визначити кандидатів на отримання терапії інгібіторами PARP. Хоча FDA рекомендує застосовувати олапаріб і талазопаріб у разі HER2-негативного захворювання, колегія підтримує застосування цих препаратів для будь-якого підтипу раку молочної залози, пов'язаного з мутацією генів зародкової лінії *BRCA1* або *BRCA2*.

<sup>b</sup> Для HR-позитивного / HER2-негативного раку молочної залози оцініть наявність мутації *PIK3CA* за допомогою біопсії пухлини або рідинної біопсії, щоб визначити кандидатів на застосування аллелісібу в комбінації з фулвестрантом. Тест на мутацію *PIK3CA* можна проводити на тканині пухлини або ДНК пухлини, що циркулює в периферичній крові (circulating tumor DNA, ctDNA) (рідинна біопсія). Якщо результат тесту рідинної біопсії негативний, рекомендується провести дослідження пухлиної тканини.

<sup>c</sup> Безпека застосування аллелісібу в пацієнток із цукровим діабетом 1 типу або неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу не встановлена.

<sup>d</sup> [Див. Рекомендації NCCN Guidelines із лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією.](#)

<sup>e</sup> Ларотректиніб та ентректиніб призначенні для лікування солідних пухлин зі злиттям генів *NTRK* без відомої набутої резистентності, для яких не існує задовільних альтернативних методів лікування або захворювання яких прогресувало після лікування.

<sup>f</sup> Пемброліумаб показаний для лікування пацієнток із нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high, MSI-H) або дефіцитом системи репарації неспарених основ (mismatch repair deficient, dMMR) або пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high, TMB-H), у яких спостерігалось прогресування захворювання після отриманої терапії та для лікування яких відсутні задовільні альтернативні варіанти.

<sup>g</sup> Достарлімаб-gxly показаний для лікування дорослих пацієнток із нерезектабельними або метастатичними пухлинами з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high, MSI-H) або дефіцитом системи репарації неспарених основ (mismatch repair deficient, dMMR), які прогресували під час або після попереднього лікування та для лікування яких відсутні задовільні альтернативні варіанти.

<sup>h</sup> Хоча наявні дані стосуються лікування першої лінії, цю схему можна використовувати для другої та подальших ліній терапії, якщо терапія інгібіторами PD-1 / PD-L1 раніше не застосовувалася. Щодо вигадків прогресування захворювання під час терапії інгібітором PD-1 / PD-L1 немає даних, які підтверджували б користь застосування додаткової схеми терапії з інгібітором PD-1 / PD-L1.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

BINV-R

1 3 3

**ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З ДОСЛІДЖЕННЯМ БІОМАРКЕРІВ У РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ (МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (M1) (BINV-R)**

**Схеми дозування для додаткової таргетної терапії**

**Пріоритетні схеми**

• **Олапаріб<sup>1</sup> таблетки<sup>i</sup>**

- ▶ 300 мг перорально двічі на добу
- ▶ Цикли повторюються один раз на 28 днів

• **Талазопаріб<sup>2</sup> таблетки**

- ▶ 1 мг, перорально, щодня
- ▶ Цикли повторюються один раз на 28 днів

• **Аллелісіб + фулвестрант<sup>3</sup>**

- ▶ Аллелісіб 300 мг, перорально, щодня, в дні 1–28; фулвестрант 500 мг, в/м, в дні 1 і 15
  - ◊ 28-денний цикл упродовж 1 циклу
- ▶ Потім аллелісіб 300 мг, перорально, щодня, у дні 1–28; фулвестрант 500 мг, в/м, в день 1
  - ◊ Цикли повторюються один раз на 28 днів до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності

• **Пембролізумаб + хімітерапія (зв'язаний з альбуміном паклітаксел, паклітаксел або гемцитабін і карбоплатин)<sup>4</sup>**

- ▶ Пембролізумаб 200 мг, в/в, в день 1 (уводять один раз на 21 день)
- ▶ Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, 100 мг/м<sup>2</sup> в дні 1, 8, 15 (уводять один раз на 28 днів)
  - АБО
- ▶ Паклітаксел 90 мг/м<sup>2</sup>, в/в, дні 1, 8, 15 (уводять один раз на 28 днів)
  - АБО
- ▶ Пембролізумаб 200 мг в/в в день 1
- ▶ Гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в дні 1 і 8
- ▶ Карбоплатин AUC 2, в/в, в дні 1 і 8
  - ◊ Вводять один раз на 21 день

<sup>i</sup> Також випускається у формі капсул. Однак не можна замінювати таблетки капсулами з розрахунку мг на мг через різницю в дозуванні та біодоступності.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів, а також лікування пов'язано з ними токсичності є складними. Часто доводиться змінювати дози та графік застосування препарату, а також час початку підтримувальної терапії через очікувану токсичність та індивідуальні особливості пацієнток, отримане ними попереднє лікування та супутні патології. Таким чином, для забезпечення оптимального лікування протипухлинними препаратами потрібна команда медичних працівників, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів і контролю викликаної ними токсичності в пацієнтів зі зложісними новоутвореннями.

**Примітка.** Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

**Клінічні випробування.** NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

**ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З ДОСЛІДЖЕННЯМ БІОМАРКЕРІВ У РАЗІ РЕЦИДИВНОЇ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ  
(МІСЦЕВОЇ АБО РЕГІОНАРНОЇ) ПУХЛИНИ АБО ПУХЛИНИ СТАДІЇ IV (M1) (BINV-R)  
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА**

<sup>1</sup> Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-533.

<sup>2</sup> Litton J, Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-763.

<sup>3</sup> Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940.

<sup>4</sup> Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396:1817-1828.

<sup>5</sup> Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.

<sup>6</sup> Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409.

<sup>7</sup> Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.

<sup>8</sup> Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.

<sup>9</sup> Lala M, Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.

<sup>10</sup> Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.

<sup>11</sup> Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. Poster presented at American Society for Clinical Oncology (ASCO), Virtual Meeting, June 4-8, 2021. [Abstract ID: 2564].

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ МОНИТОРИНГУ МЕТАСТАТИЧНОЇ ПУХЛИНИ

Моніторинг симптомів пацієнтки та пухлинного навантаження під час лікування метастатичного раку молочної залози є важливими для визначення, чи є лікування ефективним і чи не спостерігається в пацієнтки явищ токсичності внаслідок неефективної терапії.

### Компоненти моніторингу

Моніторинг передбачає періодичну оцінку симптомів у різних комбінаціях, фізикальне обстеження, стандартні лабораторні аналізи, візуалізаційні дослідження та дослідження біомаркерів крові, де це необхідно. Результати моніторингу класифікують як відповідь / стійку відповідь на лікування, стабільний перебіг захворювання, невизначений статус захворювання або прогресування захворювання. Зазвичай лікар зобов'язаний оцінити та зважити численну інформацію, отриману з різних джерел, щоб разом із пацієнтою ухвалити рішення щодо ступеню контролю захворювання та прийнятності токсичності обраної терапії. Іноді така інформація може бути суперечливою. Лікарям слід враховувати пріоритети пацієнтів у процесі спільногого прийняття рішень.

### Визначення прогресування захворювання

Щоб установити факт прогресування захворювання як наслідок неефективної терапії або набутої резистентності захворювання до застосованої терапії, необхідні беззаперечні докази прогресування захворювання, отримані за допомогою одного або кількох із цих факторів. Прогресування захворювання можна ідентифікувати за ознаками росту пухлини або погіршення стану раніше виявлених вогнищ захворювання та (або) за появи нових вогнищ метастатичної пухлини.

- Висновки щодо прогресування захворювання містять наведену далі інформацію.
  - Посилення симптомів, як-от болю або задишки.
  - Докази погіршення стану або виявлення нового прояву захворювання під час фізикального обстеження.
  - Погіршення функціонального статусу.
  - Зниження маси тіла без очевидної причини.
  - Підвищення рівня лужної фосфатази, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартаамінотрансферази (АСТ) або білірубіну.
  - Гіперкальцемія.
  - Нове вогнище ураження або збільшення розміру виявленого раніше вогнища під час рентгенографії.
  - Нові ділянки патологічних змін, виявлені під час функціональних візуалізаційних досліджень (наприклад, сцинтиграфія кісток, ПЕТ/КТ).
  - Підвищення рівня онкомаркерів (наприклад, карциноембріонального антигену [carcinoembryonic antigen, CEA], CA 15-3, CA 27.29)<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Підвищення рівня онкомаркерів (наприклад, СЕА, CA 15-3, CA 27.29) може свідчити про прогресування пухлини, але також може спостерігатися в умовах відповіді захворювання на лікування. Ізольоване підвищення онкомаркерів можна використовувати як свідчення прогресування захворювання зрідка, як виняток. Зміни кісткових уражень часто важко оцінити за результатами оглядового рентгенологічного дослідження, рентгенологічного дослідження поперечних зрізів або сцинтиграфії кісток. Із цих причин у пацієнток із метастатичним захворюванням з переважним ураженням кісток більш корисними у визначенні прогресування захворювання можуть бути симптоми, на які скаржиться пацієнта, і сироваткові онкомаркери.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ МОНИТОРИНГУ МЕТАСТАТИЧНОЇ ПУХЛИНИ

### Використання об'єктивних критеріїв відповіді захворювання на лікування / стабільності / прогресування захворювання

- Найточніша оцінка активності захворювання зазвичай можлива, коли дослідження, за допомогою яких було виявлено патологічні зміни, повторюються послідовно та регулярно. Як правило, подальші дослідження слід виконувати за допомогою того самого методу оцінки (наприклад, патологічні зміни, виявлені на КТ грудної клітки, зазвичай слід контролювати за допомогою повторної КТ грудної клітки).
- Деякі варіації у вимірюванні відхилень від норми, що не мають клінічного значення, упродовж серії досліджень зустрічаються часто та є прогнозованими. Тому заохочується використання об'єктивних і загальновизнаних критеріїв відповіді захворювання на лікування, стабільності та прогресування захворювання. Такі системи включають рекомендації щодо Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) [Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247] and the WHO criteria (Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214).
- Функціональні візуалізаційні дослідження, як-от радіонуклідна сцинтиграфія кісток і ПЕТ, особливо складно використовувати для оцінки відповіді захворювання на лікування. У випадку зі сцинтиграфією кісток відповідь захворювання на лікування може привести до загострення перебігу або збільшення активності на скануванні, що може бути неправильно витлумачено як прогресування захворювання, особливо під час першої сцинтиграфії кісток в межах подальшого спостереження після початку нової терапії. Робити оцінку на основі ПЕТ-зображені складно через відсутність відтворюваного, валідованого та загальноприйнятого набору стандартів для оцінки активності захворювання.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

BINV-S

2 3 3

**ПРИНЦИПИ МОНИТОРИНГУ МЕТАСТАТИЧНОЇ ПУХЛИНИ****Періодичність моніторингу**

Оптимальна частота повторного тестування невідома; вона в основному базується на стратегіях моніторингу, які використовують у клінічних випробуваннях раку молочної залози. Періодичність моніторингу має врівноважувати необхідність виявлення прогресування пухлини, уникнення небажаної токсичності будь-якої неефективної терапії, використання ресурсів і фінансові аспекти лікування. У таблиці нижче наведено рекомендації, які необхідно коригувати для кожної окремої пацієнтки залежно від локалізації захворювання, біологічних особливостей захворювання та схеми лікування. Слід проводити повторну оцінку активності захворювання в пацієнток із погіршенням об'єктивних чи суб'єктивних ознак захворювання або появою нових симптомів, незалежно від часу, що сплив від попередніх досліджень.

**Рекомендовані інтервали заходів подальшого спостереження за пацієнтками з метастатичним захворюванням<sup>b</sup>**

	Вихідний рівень до початку нової терапії	Хімітерапія	Ендокринна терапія	Повторне стадіювання, якщо є підозра на прогресування пухлини
Оцінка симптомів	Так	Перед кожним циклом	Один раз на 1–3 місяці	Так
Фізикальне обстеження	Так	Перед кожним циклом	Один раз на 1–3 місяці	Так
Функціональний статус	Так	Перед кожним циклом	Один раз на 1–3 місяці	Так
Маса тіла	Так	Перед кожним циклом	Один раз на 1–3 місяці	Так
Печінкові проби (ПП), клінічний аналіз крові (КАК)	Так	Перед кожним циклом, за показаннями	Один раз на 1–3 місяці	Так
КТ грудної клітки / черевної порожнини / малого таза з контрастуванням	Так	Кожні 2–4 цикли	Один раз на 2–6 місяців	Так
Сцинтиграфія кісток	Так	Кожні 4–6 циклів	Один раз на 2–6 місяців	Так
ПЕТ/КТ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями
Онкомаркери	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями

<sup>b</sup> У пацієнток із тривалим захворюванням із стабільним перебігом частоту моніторингу можна зменшити.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

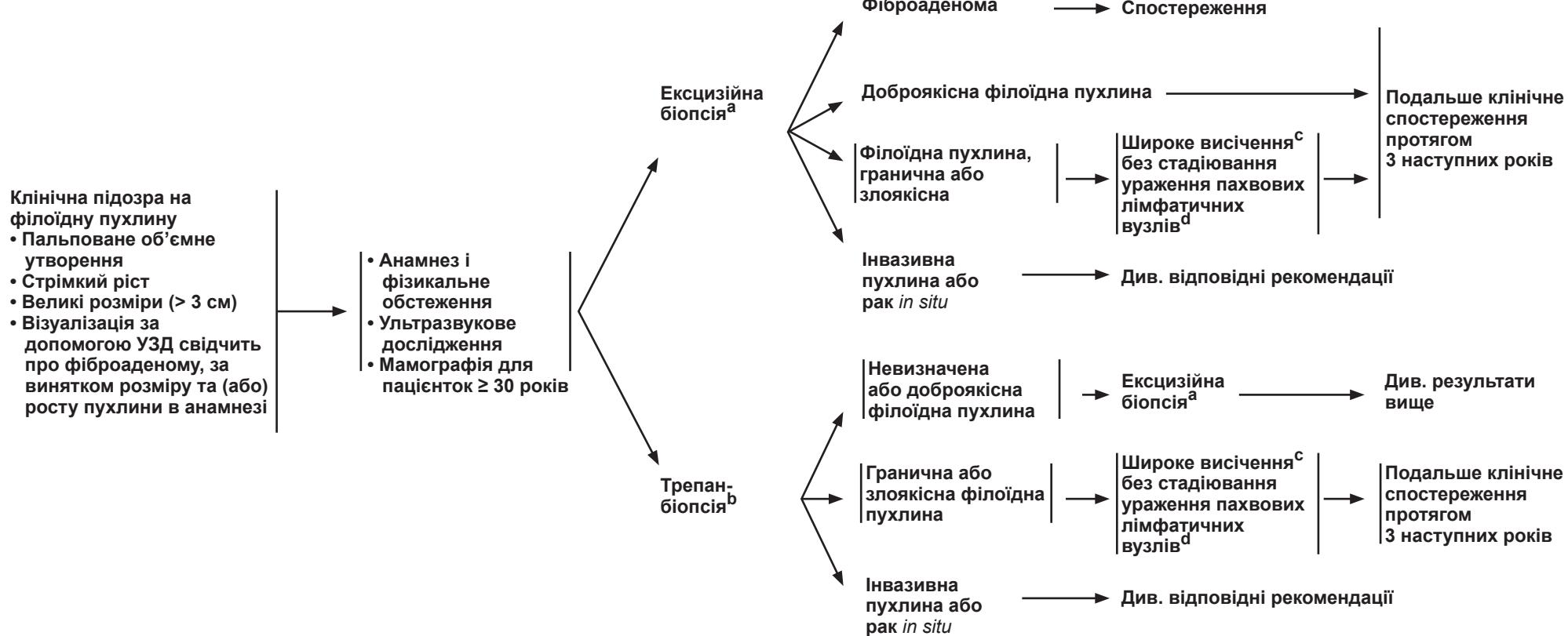
КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ОБСТЕЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЛІКУВАННЯ

АКТИВНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ



<sup>a</sup> Ексцизійна біопсія включає повне видалення пухлини, але без наміру отримати відповідні хірургічні краї.

<sup>b</sup> У деяких випадках за результатами ТГАБ або трепан-біопсії фіброаденому не можна відрізнити від філоїдної пухлини. Чутливість трепан-біопсії для діагностики філоїдної пухлини вище, ніж ТГАБ, але ні трепан-біопсія, ні ТГАБ не завжди дають змогу відріznити філоїдну пухлину від фіброаденоми. У випадках клінічної підозри на філоїдну пухлину може знадобитися висічення ураженої ділянки для ухвалення остаточного патоморфологічного висновку.

<sup>c</sup> Для злокісних або граничних пухлин широке висічення означає висічення з наміром отримати хірургічні краї шириною ≥ 1 см. Вузкі хірургічні краї підвищують ризик місцевого рецидиву, але не є абсолютною показанням для мастектомії, якщо під час часткової мастектомії не було досягнуто країв шириною ≥ 1 см.

<sup>d</sup> Немає даних проспективних рандомізованих досліджень, які б підтверджували використання ПТ для філоїдних пухлин. Проте в умовах, коли ще один рецидив може спричинити значне погіршення тяжкості захворювання (наприклад, рецидив на грудній стінці після мастектомії), ПТ можна розглядати як варіант лікування відповідно до тих самих принципів, які застосовуються для лікування саркоми м'яких тканин.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

РЕЦИДИВ ФІЛОЇДНОЇ ПУХЛИНИ

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ОБСТЕЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТИ  
ДОСЛІДЖЕННЯ

ЛІКУВАННЯ

Місцевий рецидив пухлини молочної залози після видалення філоїдної пухлини

- Анамнез і фізикальне обстеження
- Ультразвукове дослідження
- Мамографія
- Забір зразків тканини<sup>b</sup> (приоритетний варіант — гістологічне дослідження)
- Розгляньте доцільність візуалізаційних досліджень грудної клітки (рентгенологічне дослідження або КТ, за потреби — КТ з контрастуванням)

Метастази  
відсутні

Метастатична  
пухлина

Повторне висічення із широкими хірургічними краями без стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів

Лікування метастатичного захворювання за принципами терапії саркоми м'яких тканин ([див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо саркоми м'яких тканин](#))

Розгляньте доцільність післяопераційного опромінення (категорія 2B)<sup>d</sup>

<sup>b</sup> У деяких випадках за результатами ТГАБ або трепан-біопсії фіброаденому не можна відрізнити від філоїдної пухлини. Чутливість трепан-біопсії для діагностики філоїдної пухлини вище, ніж ТГАБ, але ні трепан-біопсія, ні ТГАБ не завжди дають змогу відріznити філоїдну пухлину від фіброаденоми. У випадках клінічної підозри на філоїдну пухлину може знадобитися висічення ураженої ділянки для ухвалення остаточного патоморфологічного висновку.

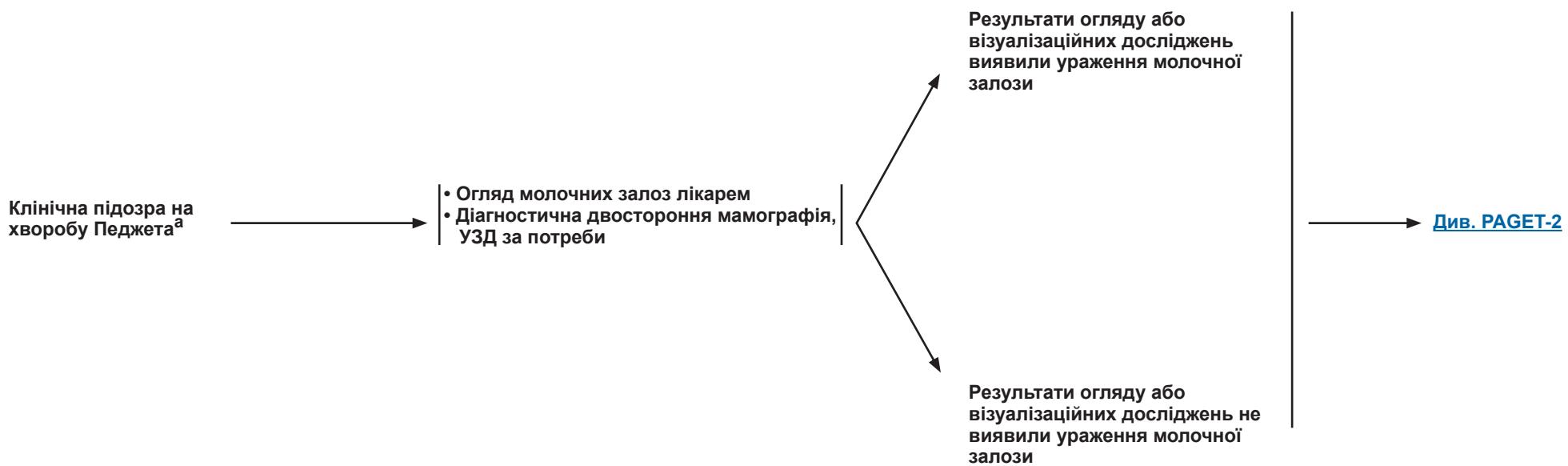
<sup>d</sup> Немає даних проспективних рандомізованих досліджень, які б підтверджували використання ПТ для філоїдних пухлин. Проте в умовах, коли ще один рецидив може спричинити значне погіршення тяжкості захворювання (наприклад, рецидив на грудній стінці після мастектомії), ПТ можна розглядати як варіант лікування відповідно до тих самих принципів, які застосовуються для лікування саркоми м'яких тканин.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ОБСТЕЖЕННЯ



<sup>a</sup> Екзема соска або ареоли, утворення виразок, кровотеча або свербіж.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

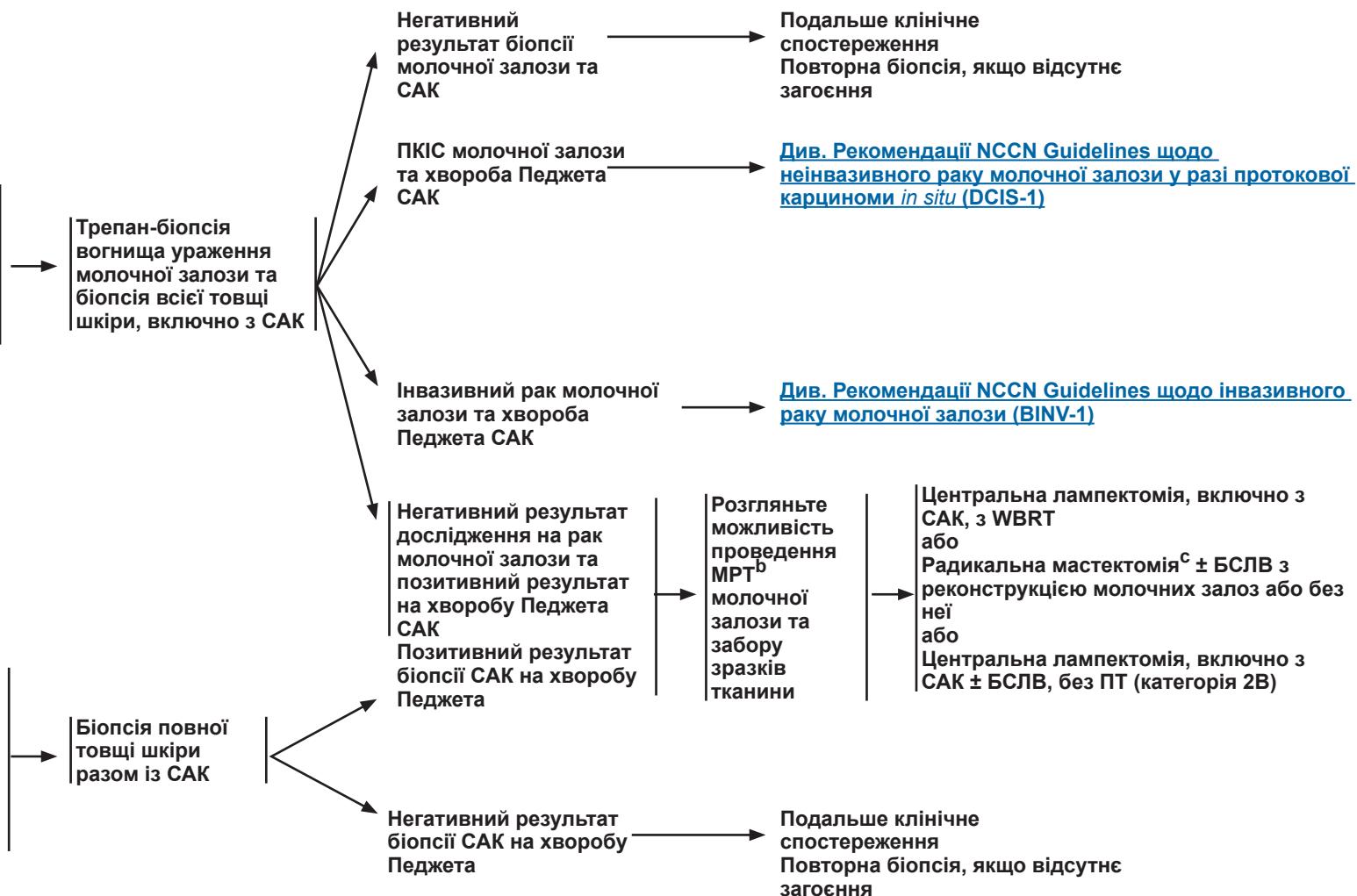
ОБСТЕЖЕННЯ

Результати огляду або візуалізаційних досліджень виявили ураження молочної залози

Результати огляду або візуалізаційних досліджень не виявили ураження молочної залози

National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

ЛІКУВАННЯ



Відповідна системна ад'юvantна терапія за клінічними показаннями

[Див. Рекомендації NCCN Guidelines для ПКІС або інвазивного раку молочної залози](#)

<sup>b</sup> Див. «Принципи проведення спеціалізованого МРТ-дослідження молочної залози» (BINV-B).

<sup>c</sup> Мастектомія завжди є варіантом вибору в разі будь-яких проявів хвороби Педжета ([див. «Обговорення»](#)).

ОБСТЕЖЕННЯ<sup>a</sup>

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ<sup>b,c</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ<sup>b,d</sup>

- Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (з екрануванням живота)
- УЗД черевної порожнини за показаннями для виявлення метастазів у печінку
- Розгляньте можливість виконання МРТ хребта без контрастування, якщо є показання для оцінки кісткових метастазів

Перший  
триместр

Обговоріть строки припинення:  
терапія не проводиться

Продовження  
вагітності

Мастектомія +  
стадіювання ураження  
пахових лімфатичних  
вузлів<sup>b,c,e</sup>

Розпочніть ад'ювантну  
хімістерапію в другому  
триместрі<sup>b,d</sup>  
± Ад'ювантна ПТ після  
пологів<sup>b</sup>  
± Ад'ювантна ендокринна  
терапія після пологів<sup>b</sup>

Вагітна  
пациєнка з  
підтвердженним  
раком молочної  
залози  
Не виявлено  
віддалених  
метастазів під  
час стадіювання

Другий триместр /  
початок третього  
триместру

Мастектомія<sup>b</sup> або BCS + стадіювання  
ураження пахових лімфатичних  
вузлів<sup>b,c,d</sup>  
або

Передопераційна  
хімістерапія<sup>b,d</sup>, мастектомія або  
BCS + стадіювання ураження  
пахових лімфатичних вузлів<sup>b,c,d</sup>

Ад'ювантна хімістерапія<sup>b,d</sup>  
± Ад'ювантна ПТ після  
пологів<sup>b</sup>  
± Ад'ювантна ендокринна  
терапія після пологів<sup>b</sup>

Кінець  
третього  
триместру

Мастектомія<sup>a</sup> або BCS + стадіювання  
ураження пахових лімфатичних  
вузлів<sup>b,c</sup>

Ад'ювантна хімістерапія<sup>b,d</sup>  
± Ад'ювантна ПТ після  
пологів<sup>b</sup>  
± Ад'ювантна ендокринна  
терапія після пологів<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Комп'ютерна томографія та радіонуклідна візуалізація протипоказані під час вагітності.

<sup>b</sup> Розгляд варіантів і вибір оптимальної місцевої та системної терапії подібні до рекомендованих у разі раку молочної залози в невагітних жінок; див. інші розділи цих рекомендацій. Проте вибір і час проведення хімістерапії, ендокринної терапії та ПТ відрізняються у вагітних і невагітних пацієнток (див. «[Обговорення](#)»). Хімістерапію не можна призначати протягом першого триместру вагітності, а ПТ — протягом будь-якого триместру вагітності. Планування оптимальних термінів системної терапії під час вагітності рекомендовано ухвалювати консиліарно за участю онкологів та акушерів-гінекологів. Більшість практичних результатів хімістерапії раку молочної залози під час вагітності отримано від застосування схем із різними комбінаціями доксорубіцину, циклофосфаміду та фторурацилу. Варіанти післяполового хімістерапії аналогічні варіантам хімістерапії раку молочної залози в невагітних жінок.

<sup>c</sup> Використання синіх барвників протипоказане в разі вагітності; для проведення БСЛВ під час вагітності безпечним є радіоактивно міченій сірчаний колоїд.

[Див. «Міркування з приводу хірургічного стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів \(BINV-D\).](#)

<sup>d</sup> Дані щодо застосування таксанів під час вагітності обмежені. У разі використання паклітакселу колегія NCCN рекомендує щотижневе введення паклітакселу після першого триместру, якщо є клінічні показання відповідно до статусу захворювання. Застосування анти-HER2 терапії під час вагітності протипоказане.

<sup>e</sup> Якщо перший триместр вже закінчується, можна розглянути проведення передопераційної хімістерапії в другому триместрі.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ<sup>a</sup>

ОБСТЕЖЕННЯ

Клініко-  
морфологічна  
діагностика ЗРМЗ

- Анамнез і фізикальне обстеження багатопрофільною командою фахівців і медична фотозйомка
- Клінічний аналіз крові
- Повна метаболічна панель, зокрема печінкові проби й аналіз на лужну фосфатазу
- Патоморфологічний аналіз<sup>b</sup>
- Визначення ER / PR і HER2-статусу пухлини<sup>c</sup>
- Консультування з питань фертильності в період пременопаузи<sup>d</sup>
- Генетичне консультування, якщо в пацієнтки є ризик<sup>e</sup> спадкової схильності до раку молочної залози.
- Візуалізація
  - ▶ Двостороння діагностична мамографія, УЗД за потреби
  - ▶ Діагностична КТ грудної клітки ± контрастування
  - ▶ Діагностична КТ черевної порожнини ± органів малого таза з контрастуванням або МРТ із контрастуванням
  - ▶ Сцинтиграфія кісток або ПЕТ/КТ із ФДГ<sup>f,g</sup>
  - ▶ МРТ молочних залоз (за потреби)

Передопераційна  
системна терапія<sup>h</sup>,  
антрациклін + таксан  
(приоритетний варіант)<sup>h</sup>.  
Якщо пухлина HER2-  
позитивна, слід  
призначити анти-HER2-  
таргетну терапію<sup>i</sup>

[Див. IBC-2](#)

<sup>a</sup> ЗРМЗ — це клінічний синдром у пацієнток з інвазивним раком молочної залози, який характеризується еритемою та набряком («апельсинова шкірка») третини або більшої області шкіри молочної залози. Диференціальна діагностика включає паннікуліт молочної залози або мастит. Патоморфологічно пухлина зазвичай присутня в лімфатичній системі на рівні дерми ураженої шкіри, але ураження лімфатичної системи в товщі дерми само по собі не є обов'язковим і достатнім для діагностики ЗРМЗ.

<sup>b</sup> Наша колегія схвалює протокол Американської колегії патоморфології (College of American Pathologists) щодо патоморфологічних висновків для всіх інвазивних і неінвазивних карцином молочної залози.

<http://www.cap.org>.

<sup>c</sup> [Див. «Принципи дослідження біомаркерів» \(BINV-A\).](#)

<sup>d</sup> [Див. «Фертильність і методи контрацепції» \(BINV-C\).](#)

<sup>e</sup> Для отримання інформації з критеріїв ризику [див. рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози.](#)

<sup>f</sup> Якщо ПЕТ/КТ із ФДГ проведена та чітко вказує на метастази в кістках як на ПЕТ, так і на КТ, сцинтиграфія кісток або ПЕТ/КТ із фторидом натрію можуть не знадобитися.

<sup>g</sup> ПЕТ/КТ із ФДГ можна робити одночасно з діагностичною КТ. Виконання ПЕТ/КТ із ФДГ є найбільш корисним у ситуаціях, коли результати стандартних обстежень із метою стадіювання є сумнівними або підозрілими. ПЕТ/КТ із ФДГ також може бути корисною для виявлення непередбачуваного регіонарного ураження лімфатичних вузлів і (або) віддалених метастазів, якщо використовувати її на додаток до стандартних обстежень для стадіювання.

<sup>h</sup> [Див. «Схеми передопераційної / ад'юvantної терапії» \(BINV-L\).](#)

<sup>i</sup> Пацієнткам із HER2-позитивним ЗРМЗ перед операцією можна призначати схему, що містить пертузумаб.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

ВІДПОВІДЬ НА  
ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНУ  
ТЕРАПІЮ

ЛІКУВАННЯ<sup>K</sup>

Є відповідь  
на лікування<sup>J</sup>

Радикальна мастектомія + дисекція  
пахвових лімфатичних вузлів I / II рівня + ПТ  
грудної стінки та комплексне RNI включно з  
будь-якою частиною пахвових лімфатичних  
вузлів, що не зазнали дисекції, але  
перебувають в зоні ризику ± відкладена  
реконструкція молочних залоз<sup>J</sup>.

- Завершення запланованої схеми хімістерапії, якщо її не було повністю пройдено до операції + ендокринна терапія, якщо пухлина ER-позитивна та (або) PR-позитивна (послідовна хімістерапія з подальшою ендокринною терапією)<sup>n</sup>
- Курс анти-HER2-таргетної терапії тривалістю до одного року за умови HER2-позитивного раку (категорія 1). Може застосовуватися одночасно з ПТ<sup>O</sup> та ендокринною терапією (за показаннями).

Відповідь  
на лікування  
відсутня

Розгляньте можливість  
додаткової системної  
хімістерапії<sup>m</sup> і (або)  
передопераційної  
променевої терапії.

Для пацієнтів можна  
застосовувати декілька  
ліній системної терапії для  
паліативного лікування  
поширеного раку молочної  
залози. Під час кожної  
повторної оцінки клініцисти  
повинні оцінювати цінність  
поточного лікування, ризики  
та переваги додаткової  
лінії системної терапії,  
функціональний статус  
пацієнта, а також пріоритетні  
напрямки лікування (на думку  
пацієнта), виявлені під час  
спільногопроцесу прийняття  
рішень.

Є відповідь  
на лікування<sup>J</sup> → Див. алгоритм, наведений вище

Відповідь  
на лікування  
відсутня → Індивідуалізоване лікування

<sup>J</sup> Точна оцінка відповіді пухлини молочної залози або регіонарних лімфатичних вузлів на передопераційну системну терапію є складною, і вона має включати фізикальне обстеження та виконання візуалізаційних досліджень (мамографія та (або) МРТ молочних залоз), які показували відхилення від норми на момент початкового визначення стадії пухлини. Обирати методи візуалізації перед операцією має багатопрофільна команда фахівців.

<sup>K</sup> Пацієнток із рецидивним ЗРМЗ слід лікувати згідно з рекомендаціями щодо рецидивної пухлини / пухлини IV стадії (M1) ([BINV-19](#)).

<sup>L</sup> [Див. «Принципи реконструкції молочної залози після хірургічної операції» \(\[BINV-H\]\(#\)\).](#)

<sup>m</sup> [Див. «Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної \(місцевої або регіонарної\) пухлини або пухлини стадії IV \(M1\)» \(\[BINV-Q\]\(#\)\).](#)

<sup>n</sup> [Див. «Ад'юvantна ендокринна терапія» \(\[BINV-K\]\(#\)\).](#)

<sup>o</sup> [Див. «Принципи променевої терапії» \(\[BINV-I\]\(#\)\).](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні випробування. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

Американський об'єднаний комітет з вивчення раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC).  
Система стадіювання TNM для раку молочної залози

**Первинна пухлина (T)** Категорія T, що визначає первинні пухлини, має ті самі критерії незалежно від того, чи система базується на клінічних чи патоморфологічних критеріях, чи те й інше. В основу категорії T здебільшого покладено розмір інвазивного компонента раку. Максимальний розмір вогнища пухлини використовується як оцінка масштабів поширення захворювання. Застосовується найбільший розмір суцільного вогнища пухлини; дрібні сателітні вогнища в разі пухлини, що складається з декількох окремих елементів, під час визначення розмірів не враховуються. Зону реакції клітин сполучної тканини на клітини інвазивної пухлини зазвичай враховують під час вимірювання пухлини перед лікуванням; однак зона щільного фіброзу, який спостерігається після неоад'юvantної терапії, як правило, не включається в розмір пухлини під час вимірювання патоморфологом макропрепаратору, оскільки його об'єм може спричинити завищенню оцінки залишкового об'єму пухлини. Клінічний розмір первинної пухлини (T) можна визначити на основі клінічних даних (фізикального обстеження та методів візуалізації, як-от мамографія, ультразвукове дослідження та МРТ-зображення) і патоморфологічних висновків (вимірювання макро- та мікропрепаратів). Визначення клінічного розміру пухлини (clinical tumor size, cT) має ґрунтуватися на клінічних результатах, які вважаються найбільш точними для конкретного випадку, хоча воно все ще може бути неточним, оскільки розміри пухлини для деяких видів раку молочної залози не завжди можна виявити за допомогою сучасних методів візуалізації, а також тому, що пухлини складаються із неінвазивних та інвазивних компонентів у різних співвідношеннях, які наразі дуже складно розрізняти за допомогою цих методів. Розмір слід вимірювати з точністю до міліметра. Якщо розмір пухлини трохи менший або більший за граничне значення певної категорії T, значення розміру в міліметрах слід округлити до цілого числа, яке є найближчим до граничного значення. Наприклад, зареєстрований розмір 4,9 мм повідомляється як 5 мм, або розмір 2,04 см указується як 2,0 см (20 мм). Винятком із цього правила округлення є пухлини молочної залози розміром від 1,0 до 1,4 мм. Ці розміри округляються до 2 мм, оскільки округлення до меншого числа спричинить категоризацію вогнища раку як мікроінвазивної карциноми (T1mi), що визначається в разі розміру пухлини 1,0 мм або менше.

**Таблиця 1. Визначення T, N, M**

TX	Первинну пухлину неможливо оцінити	T2	Пухлина > 20 мм, але ≤ 50 мм у найбільшому вимірі
T0	Немає ознак первинної пухлини	T3	Пухлина > 50 мм у найбільшому вимірі
Tis (DCIS)*	Протокова карцинома молочної залози <i>in situ</i>	T4	Пухлина будь-якого розміру з прямим поширенням на грудну стінку та (або) на шкіру (виразка або макроскопічні вузлики); ізольована інвазія до рівня дерми не кваліфікується як T4
Tis (Paget)	Хвороба Педжета соска, яка НЕ пов'язана з інвазивною карциномою та (або) протоковою карциномою <i>in situ</i> (ЛКІС) у розташованій під соском паренхімі молочної залози. Карциноми в паренхімі молочної залози, пов'язані з хворобою Педжета, класифікуються на основі розміру та характеристик вогнища ураження паренхіми, хоча наявність хвороби Педжета все одно слід зазначити.	T4a	Поширення на грудну стінку; інвазія або приростання до грудних м'язів за відсутності інвазії в структурах грудної стінки не кваліфікується як T4
T1	Пухлина ≤ 20 мм у найбільшому вимірі	T4b	Виразка та (або) іпсолатеральні макроскопічні сателітні вузлики та (або) набряк (включно з «апельсиновою шкіркою») шкіри, що не відповідає критеріям запальної карциноми
T1mi	Пухлина ≤ 1 мм у найбільшому вимірі	T4c	Присутні як T4a, так і T4b
T1a	Пухлина > 1 мм, але ≤ 5 мм у найбільшому вимірі (округлення будь-якого розміру > 1,0–1,9 мм до 2 мм)	T4d	Запальна карцинома
T1b	Пухлина > 5 мм, але ≤ 10 мм у найбільшому вимірі		
T1c	Пухлина > 10 мм, але ≤ 20 мм у найбільшому вимірі		

\* Примітка. Лобулярна карцинома *in situ* (ЛКІС) є доброкісним утворенням; її вилучено із визначення стадій TNM у документі AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання).

[Продовження](#)

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

**Таблиця 1. Визначення Т, N, M (продовження)**

**Регіонарні лімфатичні вузли (N)**

**Клінічна оцінка (cN)**

cNX*	Неможливо оцінити регіонарні лімфатичні вузли (наприклад, раніше видалені)
cN0	Відсутність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (за даними візуалізаційних досліджень або клінічного обстеження)
cN1	Метастази в рухомі іпсилатеральні пахові лімфатичні вузли рівня I, II
cN1mi**	Мікрометастази (складаються приблизно з 200 клітин; мають розмір більше 0,2 мм, але жоден із метастазів не має перевищувати 2,0 мм)
cN2	Метастази в іпсилатеральних пахових лімфатичних вузлах рівня I, II, за клінічною оцінкою фіксовані один до одного, або спаяні між собою; або в іпсилатеральних внутрішніх мамарних вузлах за відсутності метастазів у пахових лімфатичних вузлах
cN2a	Метастази в іпсилатеральних пахових лімфатичних вузлах рівня I, II, фіксовані один до одного (спаяні між собою) або до інших структур
cN2b	Метастази тільки в іпсилатеральних внутрішніх мамарних лімфатичних вузлах за відсутності метастазів у пахових лімфатичних вузлах
cN3	Метастази в іпсилатеральних підключичних (пахових лімфатичних вузлах рівня III) з ураженням пахових лімфатичних вузлів рівня I, II або без нього; <i>або</i> метастази в іпсилатеральних внутрішніх мамарних лімфатичних вузлах у поєднанні з метастазами в пахових лімфатичних вузлах I, II рівня; <i>або</i> метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах з ураженням пахових або внутрішніх мамарних лімфатичних вузлів або без такого ураження
cN3a	Метастази в іпсилатеральних підключичних лімфатичних вузлах
cN3b	Метастази в іпсилатеральних внутрішніх мамарних лімфатичних вузлах і пахових лімфатичних вузлах
cN3c	Метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах

Примітка. Суфікси (sn) і (f) слід додавати до категорії N, щоб позначити підтвердження метастазів, отримане за допомогою біопсії сторожового вузла або тонкоголкової аспіраційної біопсії /трепан-біопсії відповідно.

\* Категорія cNX використовується рідко, у випадках, коли регіонарні лімфатичні вузли були попередньо видалені в хірургічний спосіб або якщо фізикальне обстеження пахової западини не було задокументовано.

\*\* Категорія cN1mi використовується рідко, але може бути доцільною у випадках, коли біопсія сторожового лімфатичного вузла виконується перед резекцією пухлини, що найчастіше трапляється в разі лікування за допомогою неоад'ювантної терапії.

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

Таблиця 1. Визначення T, N, M (продовження)

Патоморфологічна оцінка (pN)

pN3	Метастази в 10 або більше пахвових лімфатичних вузлах; або в підключичних лімфатичних вузлах (ІІІ рівень пахвових вузлів); або іпсилатеральні внутрішні мамарні лімфатичні вузли з ознаками ураження, за даними візуалізаційних досліджень, за наявності одного або кількох пахвових лімфатичних вузлів І, ІІ рівня з ознаками ураження; або метастази в більш ніж трьох пахвових лімфатичних вузлах і мікро- або макрометастази, виявлені за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла, в іпсилатеральних внутрішніх мамарних лімфатичних вузлах без клінічних ознак ураження; або в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах
pN3a	Метастази в 10 або більше пахвових лімфатичних вузлах (принаймні одне скupчення пухлинної тканини розміром понад 2,0 мм); або метастази в підключичних лімфатичних вузлах (пахвових вузлах ІІІ рівня)
pN3b	pN1a або pN2a за наявності cN2b (внутрішні мамарні лімфатичні вузли з ознаками ураження, за даними візуалізаційних досліджень); або pN2a за наявності pN1b
pN3c	Метастази в іпсилатеральних надключичних лімфатичних вузлах
Примітка.	Суфікси (sn) і (f) слід додавати до категорії N, щоб позначити підтвердження метастазів, отримане за допомогою біопсії сторожового вузла або ТГАБ / трепан-біопсії відповідно, БЕЗ подальшої резекції вузлів
Віддалені метастази (M)	
M0	Відсутність клінічних чи рентгенографічних ознак віддалених метастазів*
cM0(i+)	Відсутність клінічних чи рентгенографічних ознак віддалених метастазів за наявності клітин пухлини або скupчення пухлинної тканини розміром не більше 0,2 мм, виявленіх мікроскопічно або за допомогою методів молекулярної діагностики в циркулюючій крові, кістковому мозку чи інших нерегіонарних тканинах (вузлах) у пацієнтів без об'єктивних чи суб'єктивних ознак метастазів
cM1	Віддалені метастази, виявлені за допомогою клінічного обстеження та рентгенографії
pM1	Будь-які гістологічно підтвердженні метастази у віддалених органах або якщо в нерегіонарних вузлах метастази розміром більше 0,2 мм

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

Версія 3.2022, 07.05.2022 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Усі права застережено. Забороняється відтворювати NCCN Guidelines® і цю ілюстрацію в будь-якій формі без прямого письмового дозволу NCCN.

Таблиця 2. Групи анатомічних стадій за AJCC

Таблицю груп анатомічних стадій слід використовувати лише в регіонах світу, де стандартні тести на біомаркери недоступні.

У реєстрах злокісних новоутворень у США для звітування про випадки захворювання мають використовуватись таблиці груп клінічних і патоморфологічних прогностичних стадій.

Стадія 0	Tis	N0	M0	Стадія IIIA	T0	N2	M0
<b>Стадія IA</b>	T1	N0	M0		T1	N2	M0
<b>Стадія IB</b>	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
<b>Стадія IIA</b>	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	<b>Стадія IIIB</b>	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
<b>Стадія IIB</b>	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	<b>Стадія IIIC</b>	Будь-яка T	N3	M0
				<b>Стадія IV</b>	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

Примітки.

1. T1 включає T1mi.
2. Пухлини T0 і T1 з вузловими мікрометастазами (N1mi) класифікуються як стадія IB.
3. Пухлини T2, T3 і T4 з вузловими мікрометастазами (N1mi) класифікуються як категорія N1.
4. M0 включає M0(i+).
5. Позначення pM0 недійсне; будь-який випадок M0 є клінічним.
6. Якщо в пацієнта до проведення неoad'ювантної системної терапії метастази були оцінені як M1, стадія захворювання оцінюється як IV і не змінюється далі незалежно від відповіді на неoad'ювантну терапію.
7. Позначення стадії може бути змінено, якщо після операційної візуалізаційної дослідження виявляють наявність віддалених метастазів, за умови, що дослідження виконуються протягом 4 місяців після встановлення діагнозу за відсутності прогресування захворювання та за умови, що пацієнта не отримувала неoad'ювантну терапію.
8. Стадіювання після неoad'ювантної терапії позначається відповідним префіксом «ус» або «ур» перед категоріями T і N. За наявності повної патоморфологічної відповіді (pCR) на неoad'ювантну терапію анатомічна група не призначається. Стадіювання в такому разі буде виглядати, наприклад, як урT0урN0сM0.

[Продовження](#)

Таблиця 2. Групи анатомічних стадій за AJCC (продовження)

**Гістологічний ступінь (G)**

Для всіх інвазивних карцином молочної залози слід визначати гістологічний ступінь. Ноттінгемський комбінований гістологічний ступінь (Ноттінгемська модифікація системи класифікації SBR) рекомендований і передбачений для використання колегією американських патоморфологів (College of American Pathologists) (див. [www.cap.org](http://www.cap.org)). Ступінь злюжкісності пухлини визначається під час оцінки морфологічних особливостей, як-от формування каналців, ядерний плеоморфізм і число мітоzів (за допомогою калібриваного обладнання), присвоєння значення від 1 (сприятливий) до 3 (несприятливий) для кожної ознаки та підсумовування балів для всіх трьох категорій. Загальна оцінка 3–5 балів відповідає ступеню 1; загальна оцінка 6–7 балів — ступеню 2; загальна оцінка 8–9 балів — це ступінь 3. Не рекомендується використовувати лише суб'єктивну оцінку.

**Інвазивний рак (Система класифікації Скарфа — Блума — Річардсона [Scarff-Bloom-Richardson, SBR], Ноттінгемська модифікація)**

- GX** Не можна визначити ступінь
- G1** Низький комбінований гістологічний ступінь (сприятливий);  
оценка за системою SBR 3–5 балів
- G2** Проміжний комбінований гістологічний ступінь (помірно сприятливий);  
оценка за системою SBR 6–7 балів
- G3** Високий комбінований гістологічний ступінь (несприятливий);  
оценка за системою SBR 8–9 балів

**Протокова карцинома молочної залози *in situ*: ступінь поліморфізму ядер**  
Для оцінки протокової карциноми молочної залози *in situ* слід використовувати ступінь поліморфізму ядер ([www.cap.org](http://www.cap.org))

- GX** Не можна визначити ступінь
- G1** Низький ступінь поліморфізму ядер
- G2** Проміжний ступінь поліморфізму ядер
- G3** Високий ступінь поліморфізму ядер

[Продовження](#)

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

Версія 3.2022, 07.05.2022 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Усі права застережено. Забороняється відтворювати NCCN Guidelines® і цю ілюстрацію в будь-якій формі без прямого письмового дозволу NCCN.

Патогістологічний тип — класифікація ВООЗ, 5-е видання (2019 р.)

#### Карциноми *in situ*

Протокова карцинома *in situ* (ПКІС) (низький ступінь поліморфізму ядер, проміжний ступінь поліморфізму ядер і високий ступінь поліморфізму ядер)

Папілярні новоутворення *in situ* (папілярна ПКІС, інкапсульована папілярна карцинома, солідна папілярна карцинома *in situ*)

#### Інвазивні карциноми

Інвазивна карцинома молочної залози, неспецифічного типу (протокова та інші особливі форми)

Мікроінвазивна карцинома

Інвазивна лобулярна карцинома

Тубулярна карцинома

Криброзна карцинома

Муцинозна карцинома

Муцинозна цистаденокарцинома

Інвазивна мікропапілярна карцинома

Інвазивна папілярна карцинома

Інвазивна солідна папілярна карцинома

Карцинома з апокринним диференціюванням

Метапластична карцинома (карцинома веретеноподібних клітин, плоскоклітинна, з гетерологічною диференціацією, аденосквамозна карцинома низького ступеня злюкісності, фіброматозоподібна низького ступеня злюкісності та змішана метапластична)

Нейроендокринна пухлина (neuroendocrine tumor, NET)

Нейроендокринна карцинома (neuroendocrine carcinoma, NEC)

Подібні до карцином слизиних залоз (ациноклітинна, аденоїдно-кістозна, секреторна, мукоепідермоїдна, поліморфна adenocarcinoma)

Великоклітинна карцинома зі зворотною полярістю

#### Сприятливі гістологічні типи

Тубулярна карцинома

Криброзна карцинома

Муцинозна карцинома

Аденоїдна кістозна карцинома

Аденосквамозна метапластична карцинома низького ступеня злюкісності

Метапластична карцинома низького ступеня злюкісності, подібна до фіброматозу

## Рак молочної залози

### Таблиця 3. Клінічна прогностична стадія

Клінічна прогностична стадія застосовується до BCIX пацієнток із раком молочної залози з метою клінічної класифікації типу раку та визначення його стадії. У класифікації використовується клінічна інформація про пухлину (T), вузли (N) і метастази (M) на основі анамнезу, фізикального обстеження, будь-якого проведеного візуалізаційного дослідження (не обов'язково для клінічного стадіювання) і результатів відповідної біопсії. Інформація про геномний профіль не включена до клінічної прогностичної стадії, оскільки для визначення прогнозу таким методом потрібний патоморфологічний висновок щодо видаленого в хірургічний спосіб матеріалу.

TNM	Ступінь злюкісності	HER2	ER	PR	Стадія
Tis N0 M0	Будь-який	Будь-який	Будь-який	Будь-який	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Позитивний	Позитивний		IA
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
			Позитивний		
			Негативний		
			Негативний	IB	
G2	Позитивний	Позитивний		IA	
		Негативний			
		Позитивний			
		Негативний			
		Позитивний			
	Негативний	Позитивний			
		Негативний			
		Позитивний			
		Негативний			
		Позитивний	IB		
G3	Позитивний	Позитивний		IA	
		Негативний			
		Позитивний			
		Негативний			
		Позитивний			
	Негативний	Позитивний			
		Негативний			
		Позитивний			
		Негативний			
		Позитивний	IB		

TNM	Ступінь злюкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Позитивний	Позитивний	Позитивний	IB
Негативний			Негативний	IIA	
Позитивний			Позитивний		
Негативний			Негативний		
Негативний		Позитивний	Позитивний	IB	
		Негативний	Негативний	IIA	
		Позитивний	Позитивний		
		Негативний	Негативний		
		Позитивний	Позитивний		
G2	Позитивний	Позитивний	Позитивний	Позитивний	IB
		Негативний	Негативний	Негативний	IIA
		Позитивний	Позитивний	Позитивний	
		Негативний	Негативний	Негативний	
		Позитивний	Позитивний	Позитивний	IIA
	Негативний	Позитивний	Негативний	Негативний	IIB
		Негативний	Позитивний	Позитивний	
		Позитивний	Негативний	Негативний	
		Негативний	Позитивний	Позитивний	IIB
		Позитивний	Негативний	Негативний	IIA
G3	Позитивний	Позитивний	Позитивний	Позитивний	IB
		Негативний	Негативний	Негативний	IIA
		Позитивний	Позитивний	Позитивний	
		Негативний	Негативний	Негативний	
		Позитивний	Позитивний	Позитивний	IIB
	Негативний	Позитивний	Негативний	Позитивний	IIB
		Негативний	Позитивний	Позитивний	
		Позитивний	Негативний	Негативний	
		Негативний	Позитивний	Позитивний	IIB
		Позитивний	Негативний	Негативний	IIA

\* T1 включає T1mi.

\*\* N1 не включає N1mi. Типи раку T1 N1mi M0 і T0 N1mi M0 включені в прогностичні стадії разом із пухлинами T1 N0 M0, що мають аналогічну прогностичну цінність.

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

[Продовження](#)

## Рак молочної залози

Таблиця 3. Клінічна прогностична стадія (продовження)

TNM	Ступінь злюкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Позитивний	Позитивний	IB	
			Негативний		IIA
		Негативний	Позитивний		
			Негативний	IIB	
		Позитивний	Позитивний	IIA	
			Негативний		
	G2	Негативний	Позитивний	IIB	
			Негативний		
		Позитивний	Позитивний	IIA	
			Негативний	IIB	
		Негативний	Позитивний	IIB	
			Негативний	IIIB	
G3	Позитивний	Позитивний	Позитивний	IB	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
		Позитивний	Позитивний		
			Негативний	IIIA	
	Негативний	Позитивний	Позитивний		
			Негативний	IIB	
		Негативний	Позитивний		
			Негативний	IIIB	
		Позитивний	Позитивний		
			Негативний	IIIC	

TNM	Ступінь злюкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Позитивний	Позитивний	IB	IIA
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний	IIB	
		Позитивний	Позитивний	IIA	
			Негативний		
	G2	Негативний	Позитивний	IIB	IIIA
			Негативний		
		Позитивний	Позитивний	IIA	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IIB	
			Негативний		
G3	Позитивний	Позитивний	Позитивний	IIB	IIIA
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
		Позитивний	Позитивний	IIA	
			Негативний		
	Негативний	Негативний	Позитивний	IIB	
			Негативний		
		Позитивний	Позитивний	IIA	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IIIB	
			Негативний		

\* T1 включає T1mi.

\*\*\* N1 включає N1mi. Типи раку T2, T3 і T4 з N1mi включені в прогностичні стадії разом із пухлинами T2 N1, T3 N1 і T4 N1 відповідно.

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

**Таблиця 3. Клінічна прогностична стадія (продовження)**

TNM	Ступінь злюкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Будь-яка T, N3 M0	G1	Позитивний	Позитивний	III A	
			Негативний		
			Позитивний	IIIB	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
			Позитивний		
			Негативний	IIIC	
		Позитивний	Позитивний	IIIA	
			Негативний		
			Позитивний	IIIB	
			Негативний		
	G2	Позитивний	Позитивний		
			Негативний		
			Позитивний		
			Негативний	IIIB	
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
			Позитивний		
			Негативний	IIIC	
	G3	Позитивний	Позитивний		
			Негативний	IIIB	
			Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний	IIIC	
			Позитивний		
			Негативний		
Будь-яка T, будь-яка N, M1	Будь-який	Будь-який	Будь-який	Будь-який	IV

**Примітки.**

- Оскільки категорія N1mi вимагає оцінки всього вузла та не може бути присвоєна на основі ТГАБ або трепан-біопсії, N1mi можна використовувати лише з клінічною прогностичною стадією, коли клінічне стадіювання базується на оцінці видаленого лімфатичного вузла без резекції первинного вогнища раку, наприклад ситуація, коли біопсія сторожового вузла виконується перед неоад'ювантною хіміотерапією або ендокринною терапією.
- У випадках ураження лімфатичних вузлів без ознак первинної пухлини (наприклад, T0 N1 тощо) або з протоковою карциномою молочної залози *in situ* (наприклад, Tis N1 тощо), для визначення групи стадіювання слід використовувати інформацію про ступінь злюкісності, HER2, ER та PR, отриману за результатами аналізу пухлини лімфатичного вузла.
- У випадках, коли HER2 визначено як «сумнівний» під час тестування за допомогою флуоресцентної або хромогенної ISH (FISH або CISH) відповідно до рекомендацій ASCO / CAP щодо тестування HER2 від 2013 р., «негативну» категорію HER2 слід використовувати для визначення стадії для групи клінічного прогностичного стадіювання.
- Прогностична цінність такого стадіювання за прогностичними групами ґрунтуються на популяціях осіб з раком молочної залози, яким пропонували відповідну ендокринну та (або) системну хіміотерапію (включно з анти-HER2 терапією) і здебільшого лікували за запропонованими схемами.

[Продовження](#)

\*\*\* N1 включає N1mi. Типи раку T2, T3 і T4 з N1mi включені в прогностичні стадії разом із пухлинами T2 N1, T3 N1 і T4 N1 відповідно.

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

Версія 3.2022, 07.05.2022 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Усі права застережено. Забороняється відтворювати NCCN Guidelines® і цю ілюстрацію в будь-якій формі без прямого письмового дозволу NCCN.

### Таблиця 4. Патоморфологічна прогностична стадія

Патоморфологічна прогностична стадія застосовується до пацієнтів із раком молочної залози, для яких хірургічна операція є початковим лікуванням. Таблиця містить усю інформацію, яка використовується для клінічного визначення стадії, а також результати хірургічного втручання та патоморфологічні результати аналізу матеріалу, отриманого в хірургічний спосіб під час резекції. Патоморфологічна прогностична стадія не застосовується до пацієнтів, які отримували системну або променеву терапію перед хірургічною резекцією (неoad'ювантна терапія).

TNM	Ступінь злюякісності	HER2	ER	PR	Стадія
Tis N0 M0	Будь-який	Будь-який	Будь-який	Будь-який	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Позитивний	Позитивний		IA
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
	G2	Позитивний	Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
	G3	Позитивний	Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		

TNM	Ступінь злюякісності	HER2	ER	PR	Стадія
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Позитивний	Позитивний	Позитивний	IA
			Негативний	Негативний	IB
		Негативний	Позитивний	Позитивний	
			Негативний	Негативний	
		Негативний	Позитивний	Позитивний	IA
			Негативний	Негативний	IB
	G2	Негативний	Позитивний	Позитивний	
			Негативний	Негативний	
		Позитивний	Позитивний	Позитивний	IA
			Негативний	Негативний	IB
		Негативний	Позитивний	Позитивний	
			Негативний	Негативний	
	G3	Позитивний	Позитивний	Позитивний	IA
			Негативний	Негативний	IB
		Негативний	Позитивний	Позитивний	
			Негативний	Негативний	IB
		Негативний	Позитивний	Позитивний	
			Негативний	Негативний	

\* T1 включає T1mi.

[Продовження](#)

\*\* N1 не включає N1mi. Типи раку T1 N1mi M0 і T0 N1mi M0 включені в прогностичні стадії разом із пухлинами T1 N0 M0, що мають аналогічну прогностичну цінність.

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

Таблиця 4. Патоморфологічна прогностична стадія (продовження)

TNM	Ступінь зложкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Позитивний	Позитивний	IA	
			Негативний		IIB
			Позитивний	IIB	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IA	
			Негативний		IIB
			Позитивний	IIB	
			Негативний		
	G2	Позитивний	Позитивний	IB	
			Негативний		IIB
			Позитивний	IIB	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IB	
			Негативний		IIB
			Позитивний	IIB	
			Негативний		
	G3	Позитивний	Позитивний	IB	
			Негативний		IIB
			Позитивний	IIB	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IIA	
			Негативний		IIB
			Позитивний	IIB	
			Негативний		

TNM	Ступінь зложкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Позитивний	Позитивний	IB	
			Негативний		III A
			Позитивний	III A	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IB	
			Негативний		III A
			Позитивний	III A	
			Негативний		
	G2	Позитивний	Позитивний	IB	
			Негативний		III A
			Позитивний	III A	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IB	
			Негативний		III A
			Позитивний	III A	
			Негативний		
	G3	Позитивний	Позитивний	IIA	
			Негативний		III A
			Позитивний	III A	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IIB	
			Негативний		III A
			Позитивний	III A	
			Негативний		

\* T1 включає T1mi.

\*\*\* N1 включає N1mi. Типи раку T2, T3 і T4 з N1mi включені в прогностичні стадії разом із пухлинами T2 N1, T3 N1 і T4 N1 відповідно.

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

Версія 3.2022, 07.05.2022 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Усі права застережено. Забороняється відтворювати NCCN Guidelines® і цю ілюстрацію в будь-якій формі без прямого письмового дозволу NCCN.

[Продовження](#)

## Рак молочної залози

**Таблиця 4. Патоморфологічна прогностична стадія (продовження)**

TNM	Ступінь злюкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T4 N0 M0 T4 N1** M0 T4 N2 M0 Будь-яка T, N3 M0	G1	Позитивний	Позитивний	III A	
			Негативний	IIIB	
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
	G2	Позитивний	Позитивний	III A	
			Негативний	IIIB	
			Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	III A	
			Негативний	IIIB	
			Позитивний		
			Негативний	IIIC	
	G3	Позитивний	Позитивний	IIIB	
			Негативний		
		Негативний	Позитивний		
			Негативний		
		Негативний	Позитивний	IIIC	
			Негативний		
			Позитивний		
			Негативний		
Будь-яка T, будь-яка N, M1	Будь-який	Будь-який	Будь-який	Будь-який	IV

### Примітки.

- У випадках ураження лімфатичних вузлів без ознак первинної пухлини (наприклад, T0 N1 тощо) або з протоковою карциномою молочної залози *in situ* (наприклад, Tis N1 тощо), для визначення групи стадіювання слід використовувати інформацію про ступінь злюкісності, HER2, ER та PR, отриману за результатами аналізу пухлини лімфатичного вузла.
- У випадках, коли HER2 визначено як «сумнівний» під час тестування за допомогою флуоресцентної або хромогенної ISH (FISH або CISH) відповідно до рекомендацій ASCO / CAP щодо тестування HER2 від 2013 р., «негативну» категорію HER2 слід використовувати для визначення стадії для групи патоморфологічного прогностичного стадіювання.
- Прогностична цінність такого стадіювання за прогностичними групами ґрунтуються на популяціях осіб з раком молочної залози, яким пропонували відповідну ендокринну та (або) системну хімітерапію (включно з анти-HER2 терапією) і здебільшого лікували за запропонованими схемами.

**Таблиця 5. Геномний профіль для патоморфологічної прогностичної стадії**

**Коли оцінка онкотипу за системою DX менше 11...**

TNM	Ступінь злюкісності	HER2	ER	PR	Стадія
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Будь-який	Негативний	Позитивний	Будь-який	IA

### Примітки.

- Отримання інформації про геномний профіль НЕ потрібне для встановлення патоморфологічної прогностичної стадії. Однак для визначення відповідного типу терапії можна використовувати отриману інформацію про геномний профіль. Якщо тест OncotypeDx® виконується у випадках раку T1N0M0 або T2N0M0, який є HER2-негативним і ER-позитивним, а сумарний бал ризику рецидиву складає менше 11, такий випадок має бути віднесений до групи IA патоморфологічної прогностичної стадії.
- Якщо аналіз за допомогою панелі OncotypeDx® не виконується або якщо він виконується, а оцінка за OncotypeDx® недоступна або становить 11 балів чи більше для пацієнток із T1–2 N0 M0, HER2-негативним, ER-позитивним раком, тоді пацієнти призначається група прогностичної стадії на основі анатомічних категорій і біомаркерів, наведених вище.
- Тест OncotypeDx® є єдиною мультигеною панеллю, яку включено в класифікацію патоморфологічної прогностичної стадії, оскільки проспективні дані рівня I підтверджують користь його використання для пацієнток із балом менше 11. Майбутні оновлення системи стадіювання можуть включати результати інших мультигеної панелей для розподілу когорт пацієнток у групи прогностичних стадій на основі наявних на той час доказів. Включення або виключення аналізу геномного профілю в цій таблиці визначення стадій не означає схвалення якогось конкретного аналізу та не повинно обмежувати відповідне клінічне використання будь-якого аналізу геномного профілю на основі даних, доступних на момент лікування.

\*\*\* N1 включає N1mi. Типи раку T2, T3 і T4 з N1mi включені в прогностичні стадії разом із пухлинами T2 N1, T3 N1 і T4 N1 відповідно.

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing. Щоб отримати повну інформацію та дані, у яких наведені таблиці визначення стадій, відвідайте вебсайт [www.springer.com](http://www.springer.com).

**Категорії доказовості та консенсус NCCN**

<b>Категорія 1</b>	Грунтуються на доказах високого рівня, є єдиний консенсус NCCN щодо доцільності втручання.
<b>Категорія 2A</b>	Грунтуються на доказах нижчого рівня, є єдиний консенсус NCCN щодо доцільності втручання.
<b>Категорія 2B</b>	Грунтуються на доказах нижчого рівня, є консенсус NCCN щодо доцільності втручання.
<b>Категорія 3</b>	Грунтуються на доказах будь-якого рівня, члени NCCN мають серйозні розбіжності щодо доцільності втручання.

Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

**Категорії пріоритетів NCCN**

<b>Пріоритетне втручання</b>	Втручання, яке доведено має вищу ефективність, безпечність і доказовість і, якщо актуально, є економічно більш віправданим.
<b>Інше рекомендоване втручання</b>	Інші втручання, які можуть бути дещо менш ефективними, спричиняти більшу токсичність або ґрунтуються на менш надійних даних; або є економічно віправданими значно меншою мірою для подібних результатів.
<b>Корисні за певних обставин</b>	Інші втручання, які можна застосовувати в окремих популяціях пацієнтів (визначаються за рекомендаціями).

Усі рекомендації вважаються доцільними.



## Обговорення

Частину розділу «Обговорення» про лікування рецидивного раку молочної залози / раку молочної залози стадії IV було оновлено 6 березня 2020 р.  
Оновлення решти розділу «Обговорення» триває.

## Зміст

Огляд.....	MS-2
Критерії пошуку літератури й методологія оновлення рекомендацій .....	MS-2
Стадіювання .....	MS-2
Патоморфологічна оцінка .....	MS-3
Підхід до лікування.....	MS-5
Протокова карцинома молочної залози <i>in situ</i> (Tis, N0, M0) .....	MS-5
Початкове лікування ПКІС.....	MS-6
Ведення ПКІС після початкового лікування.....	MS-10
Інвазивний рак молочної залози (T0–3,N1,M0 і T1–3,N0–1,M0) ..	MS-12
Обстеження .....	MS-12
Локорегіонарне лікування .....	MS-15
Реконструкція молочної залози .....	MS-23
Системна терапія (передопераційна й ад'юvantна) .....	MS-26
Стадіювання й обстеження до передопераційної хімітерапії	MS-48
Активне й подальше спостереження після завершення терапії .....	MS-50
Рецидивний рак молочної залози / рак молочної залози стадії IV .....	MS-53
Стадіювання й обстеження в разі рецидивного раку молочної залози / раку молочної залози стадії IV .....	MS-53
Лікування місцевого рецидиву захворювання .....	MS-54
Лікування рецидивного захворювання або захворювання стадії IV .....	MS-55
Моніторинг метастатичного раку .....	MS-76
Окремі випадки .....	MS-77
Хвороба Педжета .....	MS-77
Філойдні пухлини молочної залози .....	MS-79
Рак молочної залози під час вагітності .....	MS-79
Запальній рак молочної залози .....	MS-81
Рак молочної залози із ураженням пахових лімфатичних вузлів .....	MS-84
Використана література .....	MS-87



## Огляд

Рак молочної залози — найпоширеніше злоякісне новоутворення в жінок у США, яке посідає друге місце серед причин смертності від раку, поступаючись лише раку легенів. За оцінкою American Cancer Society, в 2020 році у 279 100 американок мали діагностувати рак молочної залози, а 42 690 пацієнток в США мали померти від цього захворювання<sup>1</sup>. Є багато складних варіантів терапії пацієнток із неінвазивним або інвазивним раком молочної залози. Ці рекомендації з раку молочної залози для фахівців NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer є найактуальнішими рекомендаціями з питань клінічного ведення пацієнток із карциномою *in situ*, інвазивним раком молочної залози, хворобою Педжета, філоїдною пухлиною, запальним раком молочної залози й раком молочної залози під час вагітності. Вони розроблені мультидисциплінарною колегією фахівців, що включала представників закладів — членів NCCN, які спеціалізуються на лікуванні раку молочної залози в таких галузях, як онкофармакологія, онкохірургія, променева терапія, патологічна анатомія й реконструктивна хірургія, а також в сфері захисту інтересів пацієнта.

## Критерії пошуку літератури й методологія оновлення рекомендацій

Перед оновленням цієї версії рекомендацій NCCN Guidelines® for Breast Cancer було виконано електронний пошук у базі даних PubMed щодо літературних джерел за такими ключовими словами, пов’язаними з раком молочної залози: Breast Cancer (рак молочної залози), Breast Neoplasms (новоутворення молочної залози), DCIS (Протокова карцинома *in situ*, ПКІС), Inflammatory Breast Cancer (запальний рак молочної залози) АБО Phyllodes (філоїдна пухлина молочної залози). База даних PubMed була обрана тому, що вона є найбільш широко використовуваним ресурсом медичної літератури та індексує біомедичну літературу, що рецензується<sup>2</sup>.

Результати пошуку було звужено через вибір досліджень, які проводились за участю людей, опублікованих англійською мовою.

Результати обмежувалися такими типами статей: клінічне випробування фази III; клінічне випробування фази IV; рекомендації; рандомізоване контрольоване випробування; метааналіз; систематичні огляди; валідаційні дослідження.

Також вивчали відповідність шуканих джерел пошуковому запиту в базі PubMed. У цю версію розділу «Обговорення» включені дані з основних статей PubMed, відібраних колегією для розгляду під час засідання щодо оновлення рекомендацій NCCN Guidelines, а також статті з додаткових джерел, які вважаються відповідними для даних рекомендацій та придатними для обговорення колегією.

Рекомендації, для яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на доказах нижчого рівня та висновках експертів, розглянутих колегією. Повна інформація щодо розроблення та оновлення рекомендацій NCCN Guidelines доступна на [вебсайті](#) NCCN.

## Стадіювання

У всіх пацієнток із раком молочної залози слід визначати клінічну стадію захворювання та — за умови наявності відповідних даних обстеження — патоморфологічну стадію захворювання. Стадіювання в усіх випадках дає змогу ефективно знаходити варіанти місцевої терапії, допомагає визначати варіанти системної терапії, уможливлює порівняння результатів, отриманих у різних закладах і клінічних випробуваннях, і надає вихідну прогностичну інформацію.

У січні 2010 р. Американський об’єднаний онкологічний комітет (American Joint Committee on Cancer, AJCC) упровадив переглянуту версію 7-го видання AJCC Cancer Staging Manual (Посібник AJCC зі стадіювання раку), яка містить важливі зміни й доповнення до системи стадіювання TNM для раку молочної залози<sup>11</sup>. Цей перегляд відрізняється від видання посібника AJCC зі стадіювання 2003 р., оскільки містить більш детальні вказівки стосовно конкретних методів клінічної та патоморфологічної оцінки пухлини; він рекомендує в кожному випадку інвазивного раку визначати комбінований гістологічний ступінь злоякісності пухлини за допомогою модифікації Елстона — Елліса системи градації Скарфа — Блума — Річардсона; він містить роз’яснення класифікації кластерів ізольованих пухлинних



клітин (isolated tumour cells, ITC) під час стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів (ПЛВ); розділяє стадію I на стадії IA та IB залежно від наявності або відсутності мікromетастазів у вузлах (N0 та N0mi+ відповідно); дає визначення новій категорії захворювання M0(i+), що присвоюють пацієнткам без об'єктивних чи суб'єктивних ознак метастазів, у яких клітини пухлини виявляють під час мікроскопічного дослідження в кістковому мозку або в циркулюючій крові або випадково знаходять в інших тканинах, водночас розмір цих вогнищ не перевищує 0,2 мм. У цій версії Посібника AJCC зі стадіювання раку також рекомендується виконувати дослідження на біомаркери, зокрема статус гормональних рецепторів (hormone receptor, HR) — рецепторів естрогену (estrogen receptor, ER) і прогестерону (progesterone receptor, PR), а також рецептора 2 епідермального фактора росту людини (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), хоча ці характеристики не мають особливого впливу на визначену стадію захворювання.

## Патоморфологічна оцінка

Повна інформація про ступінь поширення пухлини та її біологічні характеристики — один з основних елементів лікування раку молочної залози. Ці фактори впливають на визначення стадії захворювання, допомагають оцінити ризик рецидиву раку та дають змогу прогнозувати відповідь на терапію (наприклад, за інформацією, отриману щодо рецепторів ER, PR, HER2). Ці фактори визначають під час дослідження зразку резектованої тканини та включають до письмового патоморфологічного висновку. Для складання точного патоморфологічного висновку необхідна комунікація між лікарем і патологоанатомом щодо релевантного анамнезу пацієнтки, попередніх біопсій молочної залози, попереднього опромінення грудної клітки, наявності вагітності, характеристик патологічних утворень, біопсію яких проводили (наприклад, виявлені під час мамографії мікроальцинати, що піддаються пальпації), клінічного стану лімфатичних вузлів, наявності запальних змін або інших патологічних змін шкіри, а також будь-якого отриманого раніше лікування (наприклад, хіміотерапії, променевої терапії). Зразки необхідно надіслати патологоанатому із зазначенням їхньої просторової орієнтації та запитів на визначення конкретних

біомаркерів (наприклад, ER-, PR- і HER2-статусу). Для складання висновків настійно рекомендується використовувати уніфіковані однозначні стандарти. За даними опитувань на рівні держав та окремих регіонів, до 50 % патоморфологічних висновків стосовно раку молочної залози не містять деяких елементів, критично важливих для лікування пацієнток<sup>12,13</sup>. Трапляються такі суттєві помилки, як відсутність маркування просторової орієнтації зразка та зазначення хірургічних країв, а також неуніфіковане визначення ступеня зложісності пухлини.

Американська колегія патоморфологів (College of American Pathologists, CAP) розробила протоколи складання патоморфологічних висновків з метою сприяння повному та стандартизованому дослідженню зразків зложісних новоутворень. Є протокол CAP для кожної зони локалізації пухлини; такі протоколи містять форму резюме клінічного випадку для раку (контрольні списки), а також супутну документацію. На основі цих контрольних списків можна складати короткі стандартизовані висновки про результати патоморфологічного дослідження. Контрольні списки можна отримати безкоштовно на вебсайті CAP за адресою [www.cap.org](http://www.cap.org). Складання уніфікованих, однозначних і повних патоморфологічних висновків має ключове значення для якісного лікування раку молочної залози, і колегія NCCN з раку молочної залози рекомендує використовувати протоколи CAP для складання висновків патоморфологічного дослідження всіх зразків раку молочної залози.

Для всіх зразків протокової карциноми *in situ* (ПКІС) слід визначати ER-статус, а для всіх зразків інвазивного раку молочної залози необхідно визначати ER- і PR-статус. ER- і PR-статус пухлини зазвичай визначають методом імуногістохімічного (ІГХ) аналізу. Хоча цей метод уважається надійним за умови виконання досвідченим персоналом патологоанатомічної лабораторії, деякі повідомлення свідчать, що надійність визначення ER і PR може сильно відрізнятися залежно від лабораторії<sup>14–16</sup>. Таку різницю між даними лабораторій можна пояснити різною методологією та різними схемами інтерпретації, використовуваними для оцінки гормонального статусу пухлини. Робоча група NCCN і колегія з членів Американської



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

спільноти клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO) й CAP вивчили це питання й видали рекомендації з тестування на ER і PR у випадку раку молочної залози<sup>17,18</sup>. Рак молочної залози, в тканині якого щонайменше 1 % клітин виявилися ER-позитивними, слід вважати ER-позитивним<sup>17-19</sup>.

### Принципи тестування на HER2

Окрім ER і PR, рекомендується також визначати HER2-статус пухлини для кожного випадку вперше діагностованого інвазивного раку молочної залози, а також для випадків першого рецидиву раку молочної залози за можливості. Колегія NCCN з раку молочної залози підтверджує акредитацію CAP патологоанатомічних лабораторій, які виконують тестування на HER2. Статус HER2 можна оцінити методом підрахунку кількості копій гена HER2 за допомогою методу гібридизації *in situ* (*in situ* hybridization, ISH) або комплементарного методу, за якого кількість рецепторів HER2 на поверхні клітин оцінюють за допомогою ІГХ<sup>20</sup>. Не рекомендується виконувати оцінку HER2-статусу за допомогою кількісного визначення мРНК або мультигенних панелей. Великі сумніви викликає точність методів кількісного визначення HER2, використовуваних в клінічній практиці, і результати декількох досліджень свідчать про часті випадки хибнопозитивних<sup>21-24</sup> і хибногативних<sup>21,25</sup> результатів тестування на HER2. Об'єднана колегія ASCO і CAP видала оновлені рекомендації з тестування на HER2, які дають змогу запобігти отриманню таких хибнопозитивних або хибногативних результатів. Ці оновлені рекомендації опубліковані в журналі *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* і журналі *ASCO Journal of Clinical Oncology*<sup>26,27</sup>. Колегія NCCN схвалює ці оновлені рекомендації ASCO / CAP з якісного тестування на HER2 й коротко викладає ці рекомендації в розділі «Принципи тестування на HER2» в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози.

Тестування на HER2 слід виконувати в лабораторіях, акредитованих CAP або іншим еквівалентним органом для проведення такого тестування. Крім того, такі лабораторії повинні мати стандартизовані процедури тестування на HER2, а також програми періодичної оцінки навичок персоналу, який виконує тестування на HER2. Висновки про

тестування на HER2 також мають містити інформацію про локалізацію пухлини, тип зразка, гістологічний тип, метод і час фіксації та блок, який було досліджено, а також дані про застосовані методи тестування на HER2. Лікарі, які видають клінічні рекомендації конкретній пацієнці, повинні усвідомлювати значення цих критеріїв.

**HER2-позитивний результат.** Відповідно до рекомендацій ASCO / CAP колегія NCCN уважає прийнятними методами первинного визначення HER2-статусу пухлини ІГХ або гібридизацію *in situ* з використанням одного або двох зондів. Пухлини раку молочної залози класифікують як HER2-позитивні, якщо вони отримали 3+ бали за методом ІГХ; такий результат визначають як однорідне забарвлення мембрани на HER2 для 10 % або більше клітин пухлини або демонстрацію ампліфікації гена HER2 методом гібридизації *in situ* (один зонд, середня кількість копій HER2  $\geq 6,0$  сигналу на клітину; два зонди, співвідношення HER2 / зонд хромосомної центромери 17 (*CEP17*)  $\geq 2,0$ , середня кількість копій HER2  $\geq 4,0$  сигналів на клітину; два зонди, співвідношення HER2 / *CEP17*  $\geq 2,0$ , середня кількість копій HER2  $< 4,0$  сигналів на клітину; співвідношення HER2/*CEP17*  $< 2,0$ , середня кількість копій HER2  $\geq 6,0$  сигналів на клітину).

За високої середньої кількості копій HER2 ( $\geq 6,0$  сигналів на клітину) результат вважається позитивним незалежно від співвідношення HER2 / *CEP17*. Обґрунтування об'єднаного комітету для включення рідкісних випадків, як-от HER2-позитивний статус за умови, якщо співвідношення HER2 / *CEP17* у разі використання двох зондів дорівнює 2,0 або перевищує це значення, а середня кількість копій HER2 менше 4,0 сигналів на клітину: дослідження ад'юvantного використання трастузумабу першого покоління включали невелику кількість пацієнток, у яких співвідношення HER2 / *CEP17* перевищувало 2,0 або дорівнювало цьому значенню, а середня кількість копій HER2 була менше 4,0 сигналів на клітину. Отримані дані не демонструють певних закономірностей, тобто ці пацієнтки не мали відповіді на трастузумаб, але профіль безпеки трастузумабу був сприятливим.

**Недостовірний результат.** Колегія NCCN погоджується із комітетом ASCO / CAP з HER2 в тому, що результати ІГХ з балом 2+ «на



підставі неповного та (або) слабкого / помірного кільцеподібного забарвлення мембрани, що включає більше 10 % клітин інвазивної пухлини, або повного інтенсивного кільцеподібного забарвлення мембрани, із часткою клітин інвазивної пухлини менше або такою, що дорівнює 10 %», є недостовірними. У таких випадках колегія рекомендує виконати контрольний аналіз того самого зразка методом гібридизації *in situ* або повторити аналіз за наявності нового зразка.

Так само, для зразків, для яких у результаті гібридизації *in situ* отримано недостовірні результати (наприклад, за використання одного зонда під час гібридизації *in situ* середня кількість копій HER2 становила  $\geq 4,0$  і  $< 6,0$  сигналів на клітину, а за використання двох зондів співвідношення HER / CEP17 становило  $< 2,0$ , а середня кількість копій HER2 —  $\geq 4,0$  сигналів на клітину і  $< 6,0$  сигналів на клітину), результат слід підтвердити методом контрольного аналізу того самого зразка методом ІГХ або повторного аналізу за наявності нового зразка.

## Підхід до лікування

Лікування раку молочної залози включає місцеве лікування захворювання за допомогою хірургічного втручання, променевої терапії або обох цих методів, а також системне лікування за допомогою хімітерапії, ендокринної терапії, терапії біологічними препаратами або комбінації цих методів. Потреба у використанні різних варіантів місцевої або системної терапії й вибір таких варіантів залежать від декількох прогностичних факторів. Серед цих факторів гістологічні показники пухлини, клінічні та патоморфологічні характеристики первинної пухлини, статус ПЛВ, наявність в пухлині ER / PR, HER2-статус пухлини, тестування за допомогою мультигенних панелей, наявність або відсутність метастатичного ураження, яке піддається виявленню, супутні захворювання пацієнтки, її вік і статус щодо менопаузи. В 1 % від усіх випадків рак грудної залози виникає в чоловіків<sup>5</sup> і чоловіків із раком грудної залози слід лікувати так само, як жіночий постменопаузальний вік, за винятком того, що застосування інгібіторів ароматази є неефективним без одночасного пригнічення тестикулярного стероїдогенезу<sup>28,29</sup>. Важливе значення в процесі ухвалення рішень мають побажання пацієнтів,

особливо в ситуаціях з еквівалентними прогнозованими показниками виживаності для різних варіантів терапії.

## Протокова карцинома молочної залози *in situ* (Tis, N0, M0)

Рекомендовані обстеження та процедури стадіювання ПКІС включають збирання анамнезу та фізикальне обстеження; двосторонню діагностичну мамографію; патоморфологічний аналіз; визначення статусу пухлини щодо рецепторів естрогену (ER) і магнітно-резонансну томографію (МРТ) за показаннями.

Колегія NCCN рекомендує використовувати протокол САР для складання патоморфологічних висновків щодо інвазивних і неінвазивних карцином молочної залози<sup>3</sup>.

Колегія NCCN рекомендує виконувати тестування на ER-статус для визначення потенційної ефективності ад'юvantної ендокринної терапії або її здатності знижити ризики. Хоча HER2-статус пухлини має прогностичне значення у випадку інвазивного раку, його значущість у випадку ПКІС не з'ясовано. Дотепер дані досліджень щодо HER2-статусу як прогностичного показника у випадку ПКІС були невизначеними або слабкими з точки зору доказовості<sup>4-7</sup>. Колегія NCCN дійшла висновку, що визначення HER2-статусу ПКІС не змінює стратегію лікування й не є необхідним у випадку ПКІС.

Генетичне консультування рекомендується для пацієнток, ризик спадкового раку молочної залози в яких уважається високим згідно з [рекомендаціями NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози та яєчників](#).

Роль МРТ у веденні пацієнток із ПКІС залишається невизначеною. Проспективно було продемонстровано чутливість МРТ до 98 % для



ПКІС високого ступеня злюкісності<sup>8</sup>. У проспективному обсерваційному дослідженні за участю 193 жінок з «чистою» ПКІС, які перед операцією пройшли мамографію й МРТ: у 93 (56 %) жінок діагноз було встановлено за допомогою мамографії, а у 153 (92 %) — за допомогою МРТ ( $P < 0,0001$ ). З 89 жінок з ПКІС високого ступеня злюкісності в 43 (48 %), у яких діагноз не було встановлено за допомогою мамографії, діагноз встановили лише за допомогою МРТ<sup>8</sup>. Однак інші дослідження свідчать, що за даними МРТ ступінь поширення пухлини іноді переоцінюють<sup>9</sup>. Тому не слід ухвалювати рішення щодо хірургічного втручання виключно на підставі результатів МРТ, особливо якщо розглядається можливість мастектомії. Якщо за результатами МРТ захворювання видеться більш поширеним, ніж за даними мамографії, наприклад для повного видалення пухлини потрібна значно більш об'ємна резекція, ці результати слід перевірити гістологічно за допомогою біопсії під контролем МРТ з більш екстенсивним контрастуванням.

Також проводились дослідження для визначення того, чи використання МРТ знижує частоту повторної резекції та частоту місцевих рецидивів у жінок із ПКІС. Не спостерігалося зниження частоти повторної резекції в жінок, яким виконали лампектомію за результатами МРТ, порівняно з жінками, які не проходили МРТ до операції<sup>10,11</sup>.

Колегія NCCN рекомендує проводити МРТ молочної залози у випадку ПКІС лише за деяких обставин, коли під час первинного обстеження виникла необхідність отримати додаткову інформацію; слід мати на увазі відсутність даних про те, що застосування МРТ підвищує ймовірність отримання негативних хірургічних країв або зниження частоти переходу до мастектомії у випадку ПКІС.

### Початкове лікування ПКІС

Мета первинної терапії ПКІС — запобігти прогресуванню до інвазивної карциноми молочної залози. Стратегії лікування ПКІС включають операцію (мастектомію або лампектомію), променеву терапію й ад'юvantну ендокринну терапію для зниження ризику рецидиву.

**Хірургічне втручання (операція).** Резекція ПКІС із застосуванням органозберігального підходу (лампектомії) із променевою терапією всієї молочної залози (whole breast radiation therapy, WBRT) або без неї або, як альтернатива, мастектомія є варіантами початкового лікування пацієнток із ПКІС.

Вибір місцевого лікування не впливає на загальну хворобоспецифічну виживаність; тому слід взяти до уваги прийняття конкретною пацієнтою ймовірності підвищеного ризику місцевого рецидиву. Цінність мамографії після резекції полягає в підтвердженні достатньої резекції ПКІС, особливо для пацієнток із ПКІС, у яких від початку виявили мікроальцинати<sup>12</sup>.

**Мастектомія.** Пацієнткам із ПКІС і ознаками поширеного захворювання (наприклад, пухлинне ураження двох або більше квадрантів молочної залози) за результатами діагностичної мамографії або іншого візуалізаційного дослідження, фізикального обстеження чи біопсії може знадобитися мастектомія.

Мастектомія назавжди змінює схему лімфотоку в паховій ділянці, тому проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ) після мастектомії технічно неможливе<sup>13,14</sup>. Тому в пацієнток із ПКІС, які мають намір пройти мастектомію або місцеву резекцію в ділянці, операція в якій впліне на схему лімфотоку в паховій ділянці (наприклад, у паховому хвості молочної залози), слід **серйозно** розглянути необхідність проведення БСЛВ під час радикальної операції, щоб уникнути необхідності повної дисекції пахових лімфатичних вузлів для оцінки пахової ділянки<sup>13-16</sup>.

Проведення повної дисекції пахових лімфатичних вузлів (ДПЛВ) **не** рекомендується за відсутності патоморфологічно підтвердженої інвазивного раку або метастатичного ураження пахових лімфатичних вузлів (за даними біопсії, зокрема БСЛВ). Однак у незначної частини жінок (блія 25 %) з ПКІС, яка здається «чистою» за даними первинної біопсії, виявляють інвазивний рак молочної залози під час радикальної операції<sup>17</sup>, тому їм усе ж таки знадобиться стадіювання ПЛВ.



*Лампектомія з променевою терапією всієї молочної залози (whole breast radiation therapy, WBRT).* Органозберігальне лікування раку молочної залози (breast conserving therapy, BCT) включає лампектомію для видалення пухлини із забезпеченням негативних хірургічних країв із подальшою WBRT для усунення всіх залишкових проявів пухлини, які виявляються під час мікроскопічного дослідження.

За даними декількох проспективних рандомізованих досліджень «чистої» ПКІС, додавання WBRT після лампектомії зменшує частоту рецидиву захворювання в тканині молочної залози<sup>18-25</sup> або виживаності без віддалених метастазів<sup>26</sup>. За даними довгострокового подальшого спостереження в дослідженні RTOG 9804 через 7 років частота місцевого рецидиву становила 0,9 % (95%-й довірчий інтервал (ДІ): 0,0–2,2 %) у групі променової терапії порівняно з 6,7 % (95%-й ДІ: 3,2–9,6 %) у групі спостереження (відношення ризиків, ВР: 0,11; 95%-й ДІ: 0,03–0,47;  $P < 0,001$ ). У підгрупі пацієнтів зі сприятливим прогнозом частота місцевого рецидиву була низькою в групі спостереження, але достовірно зменшилася з додаванням променової терапії<sup>25</sup>. Метааналіз чотирьох великих багатоцентрівних рандомізованих досліджень підтверджує результати окремих досліджень, які свідчать про те, що додаткове використання WBRT після лампектомії у випадку ПКІС забезпечує статистично та клінічно значуще зниження частоти явищ із боку іпсилатеральної молочної залози (ВР: 0,49; 95%-й ДІ: 0,41–0,58,  $P < 0,00001$ )<sup>27</sup>. Однак дані цих досліджень не свідчать про ефективність щодо загальної виживаності (ЗВ) у разі додавання променової терапії (ПТ). За результатами довгострокового подальшого спостереження в дослідженні NSABP B-17 продемонстровано, що через 15 років променева терапія призвела до зниження частоти рецидивів інвазивного раку іпсилатеральної молочної залози на 52 % порівняно із застосуванням лише резекції (ВР: 0,48; 95%-й ДІ: 0,33–0,69;  $P < 0,001$ )<sup>24</sup>. Однак показники загальної виживаності (ЗВ) і кумулятивної смертності з усіх причин протягом 15 років були подібними в двох групах (ВР для смерті, 1,08; 95%-й ДІ: 0,79–1,48)<sup>24</sup>. Такі самі результати були отримані у великому обсерваційному дослідженні з бази даних SEER, яке включало 108 196 пацієнтів з ПКІС<sup>28</sup>. За даними аналізу в підгрупах через 10 років інформації про 60 000 жінок, які отримували

органозберігальне лікування раку молочної залози із застосуванням променевої терапії або без неї, променеву терапію пов'язували зі зменшенням ризику іпсилатерального рецидиву на 50 % (скоригований ВР: 0,47 [95%-й ДІ: 0,42–0,53];  $P < 0,001$ ); однак, смертність саме від раку молочної залози виявилася подібною (ВР: 0,86 [95%-й ДІ: 0,67–1,10];  $P = 0,22$ )<sup>28</sup>.

У проведенному зовсім недавно популяційному дослідженні було продемонстровано, що застосування WBRT в пацієнток із більш високим ступенем ризику (наприклад, більш високий ступінь поліморфізму ядер, більш молодий вік і більший розмір пухлини) пов'язане з незначним, але статистично значущим покращенням показника виживаності<sup>29</sup>.

**Бустерна ПТ.** Було доведено, що застосування бустерної ПТ забезпечує невелике, але статистично значуще зниження ризику рецидиву пухлини іпсилатеральної молочної залози (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) (4 % через 20 років) в усіх вікових групах для інвазивного раку молочної залози<sup>30-33</sup>.

У нещодавньому об'єднаному аналізі даних пацієнтів із 10 університетських клінік оцінювали результати пацієнтів із «чистою» ПКІС, кожна з яких отримала лікування у формі лампектомії і WBRT ( $n = 4131$ ), які також отримали бустерну ПТ з медіанною дозою 14 Гр ( $n = 2661$ ) або не отримували бустерної ПТ ( $n = 1470$ ). Медіанний період подальшого спостереження становив 9 років. У пацієнтів, які отримували бустерну терапію, порівняно з пацієнтками, які не отримували таку терапію, спостерігалося зменшення частоти IBTR через 5 років (97,1 % порівняно з 96,3 %), 10 років (94,1 % порівняно з 92,5 %) і 15 років (91,6 % порівняно з 88,0 %) ( $P = 0,0389$  в усіх випадках). Застосування бустерної ПТ супроводжувалося достовірним зменшенням частоти IBTR в усій когорті пацієнтів (ВР: 0,73; 95%-й ДІ: 0,57–0,94;  $P = 0,01$ )<sup>34</sup>. За даними багатофакторного аналізу, у якому враховувалися фактори, пов'язані з нижчою частотою IBTR, включно зі ступенем злоякісності, ER-позитивним статусом, застосуванням тамоксифену як ад'юvantної терапії, статусом хірургічного краю й віком, перевага бустерної ПТ залишалася статистично значущою (відношення ризиків 0,69; 95%-й довірчий



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

інтервал (ДІ): 0,53–0,91;  $P < 0,010$ )<sup>34</sup>. Навіть у пацієнток, ризик для яких уважається дуже низьким через негативний статус хірургічних країв, який класифікують як «відсутність чорнила на пухлині» згідно з визначенням Національного проекту з ад'ювантної хірургії молочної залози та кишечнику (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) або хірургічний край  $> 2$  мм згідно з визначенням Спільноти онкохірургії (Society of Surgical Oncology, SSO) / Американської спільноти променевих терапевтів (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) / Американської спільноти клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), вплив бустерної ПТ залишався статистично значущим для зменшення частоти місцевих рецидивів. Як і в разі інвазивного раку, попри те, що бустерна ПТ була ефективною в пацієнток усіх досліджуваних вікових груп, абсолютна ефективність від бустерної терапії була найбільшою в молодших пацієнток. У двох поточних рандомізованих дослідженнях фази 3 вивчають, чи знижує бустерна ПТ частоту рецидивів у пацієнток із ПКІС (ідентифікатори ClinicalTrials.gov: NCT00470236 і NCT00907868).

Колегія NCCN рекомендує під час розглядання необхідності бустерної ПТ у випадку ПКІС застосовувати індивідуальний підхід залежно від побажань пацієнтки та інших факторів, наприклад тривалості життя.

**Тільки лампектомія без WBRT.** У деяких дослідженнях вивчали відсутність ПТ після лампектомії в ретельно відібраних пацієнток з низьким ризиком. Дані деяких ретроспективних досліджень свідчать про те, що у вибраних пацієнток ризик рецидиву в тканині молочної залози низький у разі лікування тільки методом резекції (без WBRT)<sup>35–38</sup>. Наприклад, за даними одного ретроспективного аналізу, показники виживаності без ознак захворювання (ВБЗ) протягом 10 років серед 186 пацієнток з ПКІС, яким було виконано тільки лампектомію, становили 94 % для пацієнток із ПКІС із низьким ступенем ризику й 83 % для пацієнток із ПКІС із проміжним і високим ступенями ризику<sup>35</sup>.

В іншому ретроспективному дослідженні 215 пацієнток з ПКІС, яким було виконано лампектомію без променевої терапії, ендокринної терапії або хімітерапії, частота рецидивів протягом 8 років становила

0 %, 21,5 % і 32,1 % відповідно в пацієнток із ПКІС із низьким, проміжним і високим ступенями ризику<sup>36</sup>.

У результаті багатоцентрового нерандомізованого проспективного дослідження вибраних пацієнток із ПКІС із низьким ступенем ризику, лікування яких не включало опромінення, також були отримані дані, що підтримують застосування резекції без опромінення для лікування ПКІС<sup>39</sup>. Пацієнток включали до однієї з двох когорт з низьким ризиком: а) ПКІС низького або проміжного ступеня зложісності, розмір пухлини 2,5 см або менше ( $n = 561$ ); або б) ПКІС високого ступеня зложісності, розмір пухлини 1 см або менше ( $n = 104$ ). Специфікації протоколу включали резекцію пухлини ПКІС із мінімальною шириною негативного хірургічного краю 3 мм. Тільки 30 % пацієнток отримували тамоксифен. Слід відзначити, що в багатьох пацієнток хірургічні краї були значно ширші за 3 мм, яких вимагав протокол (наприклад, хірургічні краї в групі пацієнток з низьким / проміжним ризиком становили  $\geq 5$  мм у 62 % пацієнток і  $> 10$  мм (або відсутня пухлина за повторної резекції) у 48 % пацієнток)<sup>39</sup>. Хоча частота IBTR була прийнятно низькою в групі з низьким / проміжним ступенем зложісності через 5 років, через 12,3 року (медіанний період подальшого спостереження) частота розвитку IBTR становила 14,4 % для ПКІС низького / проміжного ступеня зложісності й 24,6 % для ПКІС високого ступеня зложісності ( $P = 0,003$ ). Це свідчить про те, що виникнення IBTR у групі з ризиком, що видається низьким, можна затримати, але не запобігти йому. Тому колегія NCCN дійшла висновку, що ризик IBTR у пацієнток із ПКІС, яким було виконано тільки лампектомію (без опромінення), незалежно від ширини хірургічного краю, суттєво вищий, ніж у випадку резекції з подальшою променевою терапією всієї молочної залози (навіть для попередньо визначених підгруп пацієнток із ПКІС із низьким ступенем ризику).

**Статус хірургічного краю після органозберігальної терапії раку молочної залози.** Проспективні рандомізовані дослідження в пацієнток із ПКІС для аналізу можливості заміни потреби в променевій терапії на більш широкі хірургічні краї не проводились. Згідно з результатами ретроспективного дослідження 445 пацієнток із «чистою» ПКІС, яким було проведено тільки резекцію, ширина хірургічного краю була найважливішим незалежним прогностичним фактором місцевого

рецидиву, хоча тенденція до зменшення ризику місцевого рецидиву з розширенням хірургічного краю була найпомітнішою у випадку країв шириною менше 1 мм і рівною або більше 10 мм<sup>40</sup>. За даними метааналізу 4660 пацієнтік із ПКІС, які отримували органозберігальну терапію та променеву терапію, хірургічний край шириною менше 2 мм пов'язували з підвищеною частотою IBTR порівняно з краями шириною 2 мм, хоча не спостерігалося суттєвої різниці в разі порівняння хірургічних країв від 2 до 5 мм або ширше 5 мм з хірургічними краями шириною 2 мм<sup>41</sup>.

У відносно нещодавньому дослідженні виконали ретроспективний аналіз бази даних 2996 пацієнтік з ПКІС, яким виконали органозберігальну операцію на молочній залозі, для вивчення зв'язку між шириною хірургічного краю та частотою рецидивів з контролем усіх інших характеристик<sup>42</sup>. Було встановлено статистично значущий зв'язок між більш широкими хірургічними краями й нижчою частотою рецидивів тільки в жінок, які не отримували променеву терапію ( $P < 0,0001$ ), але такого зв'язку не спостерігалося в жінок, яким було проведено ПТ ( $P = 0,95$ )<sup>42</sup>.

Згідно з рекомендаціями SSO / ASTRO / ASCO від 2016 р., застосування краю шириною щонайменше 2 мм у лікуванні ПКІС із подальшою WBRT пов'язують із низькою частотою рецидиву пухлини іпсолатеральної молочної залози (IBTR)<sup>43</sup>. Під час оцінки достатності резекції ПКІС варто зважати на такі додаткові фактори, як наявність залишкових кальцинатів, який саме хірургічний край є найближчим (передній, суміжний зі шкірою, або задній, суміжний із м'язом, порівняно з медіальним, верхнім, нижнім або латеральним краями), а також очікувана тривалість життя пацієнтки. Слід відмітити, що для ситуації комбінації ПКІС із інвазивною карциномою рекомендації SSO / ASTRO / ASCO схвалюють застосування стандарту «відсутність чорнила на пухлині» як достатньої ширини хірургічного краю як для інвазивного, так і для неінвазивного компонентів цієї змішаної пухлини.

#### Рекомендації NCCN з початкового лікування ПКІС

Продовжуються випробування для визначення можливого існування вибраної підгрупи зі сприятливими біологічними характеристиками ПКІС, для якої хірургічна резекція не є необхідною. До появи переконливих даних про безпеку цього нехірургічного підходу колегія NCCN усе ж рекомендує видалення ПКІС у хірургічний спосіб. На думку колегії NCCN, є такі варіанти початкового лікування для жінок із ПКІС (з відповідними категоріями консенсусу): лампектомія з променовою терапією всієї молочної залози з бустерною ПТ або без неї (категорія 1); радикальна мастектомія з БСЛВ або без неї з необов'язковою реконструкцією (категорія 2A) або лише лампектомія (категорія 2B). Варіант лише лампектомії слід розглядати тільки у випадках, у яких пацієнка й лікар уважають ризик рецидиву захворювання в пацієнтки низьким.

Протипоказання до органозберігальної терапії з променовою терапією перелічені в алгоритмі (див. розділ «Особливі застереження щодо органозберігального лікування раку молочної залози, який потребує проведення променової терапії» в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози](#)). Жінки, яким виконали мастектомію, є відповідними кандидатами для реконструкції молочної залози (див. розділ «Принципи реконструкції молочної залози після хірургічної операції» в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози).

На думку колегії NCCN, результати повної резекції слід документувати методом аналізу хірургічних країв і рентгенографії зразків. Також необхідно виконати мамографію після резекції у всіх випадках сумнівів щодо достатності резекції. Для позначення ділянки біопсії використовують затискачі, оскільки ПКІС може не визначатися клінічно, і тоді може знадобитися подальша операція після патоморфологічного аналізу статусу хірургічних країв.

Колегія NCCN погоджується з визначеннями негативних хірургічних країв після органозберігальної операції на молочній залозі (breast-conserving surgery, BCS), наданими в рекомендаціях SSO / ASTRO / ASCO стосовно ПКІС від 2016 р.<sup>43</sup> У випадку лікування «чистої» ПКІС за допомогою органозберігальної операції й променової терапії всієї молочної залози (WBRT) хірургічні краї шириною щонайменше 2 мм



пов'язують зі зменшеним ризиком рецидиву пухлини іпсилатеральної молочної залози (IBTR) порівняно з вужчим негативним хірургічним краєм у пацієнток, що отримують WBRT. Доказової бази для стандартної практики отримання негативної ширини хірургічного краю більше за 2 мм недостатньо. Слід виконувати аналіз хірургічних країв зразка й рентгенограм зразка, щоб упевнитися в повному видаленні ПКІС, яку можна виявити під час мамографії. Також слід розглянути необхідність виконання мамографії після резекції у відповідних випадках (наприклад, якщо новоутворення та (або) мікроакальцинати не з'явилося явно в межах зразка).

### Ведення ПКІС після початкового лікування

Місце ПКІС у спектрі проліферативних патологій молочної залози — між атиповою протоковою гіперплазією й інвазивною протоковою карциномою. У дослідженні Breast Cancer Prevention Trial, проведенному National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), продемонстрували зниження частоти розвитку інвазивного раку молочної залози на 75 % у пацієнток з атиповою протоковою гіперплазією, які отримували лікування тамоксифеном<sup>44,45</sup>. За цими даними також очевидно, що застосування тамоксифену призводило до суттєвого зниження ризику розвитку доброкісних новоутворень молочної залози<sup>46</sup>. За результатами огляду даних робочою групою The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), через 5 років терапії тамоксифеном у жінок з ER-позитивними інвазивними пухлинами або пухлинами з невідомим статусом рецепторів спостерігалося зниження щорічної ймовірності рецидиву інвазивного раку молочної залози на 39 %<sup>47</sup>.

Крім того, у дослідженні NSABP B-24 виявлено ефективність тамоксифену в жінок із ПКІС після органозберігальної операції й променевої терапії. У цьому дослідженні жінок з ПКІС, які отримали органозберігальну терапію, рандомізували в групи отримання плацебо або тамоксифену. Через 13,6 року (медіанний період подальшого спостереження) у пацієнток, які отримували тамоксифен, абсолютне зниження ризику рецидиву пухлини в іпсилатеральній молочній залозі становило 3,4 % (ВР: 0,30; 95%-й ДІ: 0,21–0,42;  $P < 0,001$ ), а абсолютне зниження частоти розвитку раку

контралатеральної молочної залози становило 3,2 % (ВР: 0,68; 95%-й ДІ: 0,48–0,95;  $P = 0,023$ )<sup>24</sup>. У жінок, що отримували тамоксифен, кумулятивна частота розвитку раку за 10 років становила 4,6 % для інвазивного раку й 5,6 % для неінвазивного раку в іпсилатеральній молочній залозі порівняно з 7,3 % для інвазивного й 7,2 % для неінвазивного раку молочної залози в жінок, які отримували плацебо. Кумулятивна частота розвитку інвазивного й неінвазивного раку контраплатеральної молочної залози за 10 років становила 6,9 % і 4,7 % відповідно в групах плацебо й тамоксифену. Різниці в ЗВ не спостерігалося. Дані ретроспективного аналізу експресії ER у дослідженні NSABP B-24 свідчать, що підвищення рівня експресії ER є прогностичним фактором користі від тамоксифену з точки зору зменшення ризику розвитку іпсилатерального й контраплатерального раку молочної залози після органозберігальної терапії молочної залози<sup>48</sup>.

У дослідженні фази III за участю жінок після резекції ПКІС пацієнток рандомізували за схемою 2 × 2 до груп із застосуванням тамоксифену або без нього та з проведенням променевої терапії всієї молочної залози або без неї<sup>23</sup>. Через 12,7 року (медіанний період подальшого спостереження) застосування тамоксифену призвело до зниження частоти розвитку всіх нових явищ з боку молочної залози (ВР: 0,71; 95%-й ДІ: 0,58–0,88;  $P = 0,002$ ). Застосування тамоксифену призводило до зниження частоти явищ з боку іпсилатеральної та контраплатеральної молочної залози у пацієнток, які не отримували променеву терапію всієї молочної залози (іпсилатерально: ВР 0,77; 95%-й ДІ: 0,59–0,98; контраплатерально: ВР 0,27; 95%-й ДІ: 0,12–0,59), але не в пацієнток, які отримували таку терапію (іпсилатерально: ВР 0,93; 95%-й ДІ: 0,50–1,75;  $P = 0,80$ ; контраплатерально: ВР 0,99; 95%-й ДІ: 0,39–2,49;  $P = 1,0$ ).

У масштабному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (IBIS-II) серед жінок з ER-позитивною та (або) PR-позитивною ПКІС, які отримали лікування у формі широкої місцевої резекції з променевою терапією молочної залози або без неї порівнювали анастрозол ( $n = 1471$ ) і тамоксифен ( $n = 1509$ ). Результати продемонстрували не меншу ефективність анастрозолу порівняно з тамоксифеном<sup>49</sup>. Через 7,2 року (медіанний період



подальшого спостереження) повідомили про 67 випадків рецидиву за умови застосування анастрозолу порівняно з 77 випадками за умови застосування тамоксифену; ВР: 0,89 (95%-й ДІ: 0,64–1,23).

Повідомили всього про 33 смерті за умови застосування анастрозолу і 36 смертей за умови застосування тамоксифену; ВР: 0,9393 (95%-й ДІ: 0,58–1,50;  $P = 0,78$ )<sup>49</sup>. Хоча кількість жінок, які повідомили про якенебудь побічне явище, була подібною для анастрозолу (1323 жінки, 91 %) і тамоксифену (1379 жінок, 93 %), профіл побічних ефектів цих двох препаратів були різними. За умови застосування анастрозолу частіше повідомляли про переломи, явища з боку опорно-рухового апарату, гіперхолестеринемію й інсульти; за умови застосування тамоксифену — про м'язові спазми, злюякісні новоутворення та симптоми з боку жіночих статевих органів, вазомоторні симптоми та тромбоз глибоких вен.

У дослідженні NSABP B-35 3104 пацієнток постменопаузального віку випадковим чином розподілили до груп застосування тамоксифену або анастрозолу на 5 років. Усі пацієнтки отримували променеву терапію молочної залози. Перед рандомізацією пацієнток стратифікували за віком: молодше або старше 60 років. Первинаю кінцевою точкою був інтервал без раку молочної залози<sup>50</sup>. Лікування анастрозолом призводило до загального статистично значущого зменшення частоти розвитку шуканих явищ в інтервалі без раку молочної залози порівняно з тамоксифеном (ВР: 0,73; (95%-й ДІ: 0,56–0,96);  $P = 0,0234$ ). Значуча різниця в інтервалі без раку молочної залози між двома препаратами реєструвалася в дослідженні тільки через 5 років подальшого спостереження. За оцінкою, відсоток пацієнток з 10-річним інтервалом без раку молочної залози склав 89,1 % у групі тамоксифену й 93,1 % у групі анастрозолу<sup>50</sup>. Крім того, застосування анастрозолу призвело до ще більшого подовження інтервалу без раку молочної залози в молодших пацієнток постменопаузального віку (віком менше 60 років). Із точки зору побічних ефектів, загальна частота розвитку тромбозу або емболії була вищою в групі тамоксифену, а в групі анастрозолу спостерігалося дещо більше випадків артралгії й міалгії<sup>50</sup>.

Результати досліджень IBIS-II і NSAP-B-35 свідчать, що анастрозол є щонайменше порівняно ефективнішою ад'юvantною терапією для

жінок постменопаузального віку з ПКІС, позитивно за гормональними рецепторами, з іншим профілем токсичності.

#### *Рекомендації NCCN із ведення ПКІС після початкового лікування*

За даними колегії NCCN, ендокринну терапію тамоксифеном (для жінок в період пременопаузи або постменопаузи) або інгібітором ароматази (для жінок в період постменопаузи, особливо віком до 60 років або з ризиком емболії) можна розглядати як стратегії зменшення ризику рецидиву раку іпсилатеральної молочної залози в жінок з ER-позитивною ПКІС, які отримали органозберігальну терапію (категорія 1 для пацієнток, яким виконують органозберігальну операцію з подальшою променевою терапією; категорія 2 для жінок, яким виконують тільки резекцію). Користь ендокринної терапії для пацієнток з ER-негативною ПКІС невідома.

Активне спостереження після лікування ПКІС сприяє ранньому виявленню рецидивів захворювання (ПКІС або інвазивної пухлини), а також оцінці й контролю ускладнень, пов'язаних із терапією. Більшість випадків рецидиву ПКІС є рецидивами в тканині молочної залози після органозберігальної терапії, водночас рецидиви найчастіше виникають близько до локалізації попереднього вогнища пухлини. Загалом, приблизно половина місцевих рецидивів після первинного лікування «чистої» ПКІС інвазивні; решта ж рецидивів виникають у формі «чистої» ПКІС. На думку колегії NCCN, подальше спостереження для жінок із ПКІС має включати інтервальне збирання анамнезу та фізикальне обстеження один раз на 6–12 місяців протягом 5 років, далі щорічно, а також щорічну діагностичну мамографію. У пацієнток, які отримали органозберігальну терапію, першу мамографію в межах подальшого спостереження слід виконати через 6–12 місяців після проведення органозберігальної променевої терапії (категорія 2B). Пацієнтки, які отримують препарати для зменшення ризику, підлягають моніторингу згідно з описом у [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози Risk Reduction](#).



## Інвазивний рак молочної залози (T0–3, N1, M0 і T1–3, N0–1, M0)

### Обстеження

Рекомендовані обстеження для локалізованого інвазивного раку молочної залози включають: збирання анамнезу та фізикальне обстеження; двосторонню діагностичну мамографію; ультразвукове дослідження молочної залози за необхідності; визначення статусу пухлини щодо гормональних рецепторів (визначення ER і PR); визначення HER2-рецепторного статусу й патоморфологічний аналіз. Клінічний аналіз крові (КАК) і печінкові проби (ПП) не надають додаткових переваг для виявлення первинного метастатичного ураження в пацієнток із безсимптомним раком молочної залози ранніх стадій<sup>51</sup>. Крім того, не рекомендується моніторинг рецидиву захворювання за допомогою будь-яких пухлинних маркерів.

Застосування МРТ необов'язкове та зазвичай не рекомендоване галузевими експертами. Прихильники виконання МРТ молочної залози відзначають її високу чутливість із точки зору оцінки поширеності захворювання, зокрема для інвазивного раку та в разі підвищеної щільноти тканини молочних залоз, коли пухлина, яка не виявляється мамографічно, має високу ймовірність гіподіагностики до операції. Противники МРТ указують на значний відсоток хибнопозитивних результатів у разі застосування цього метода, що в багатьох випадках призводить до проведення подальших діагностичних обстежень, зокрема біопсії під контролем МРТ<sup>52–54</sup>. За результатами МРТ частіше переоцінюють ступінь поширеності захворювання<sup>55</sup>, що веде до збільшення частоти виконання мастектомії<sup>56–59</sup>.

Тільки даних МРТ недостатньо для визначення того, чи є органозберігальна терапія оптимальною, оскільки для підтвердження справді злююкісного захворювання, яке потребує резекції, необхідно також взяти додатковий зразок тканини. Застосування МРТ може підвищити частоту проведення мастектомії через виявлення сателітних пухлин, які не виявляються під час мамографії, для

лікування яких було б достатньо опромінення після лампектомії, якщо ці пухлини не було б виявлено без МРТ<sup>59</sup>.

У двох проспективних рандомізованих дослідженнях вивчали корисність передопераційної МРТ для визначення ступеня поширеності захворювання, і в жодному з них не було виявлено покращення з точки зору частоти повторної резекції після лампектомії<sup>60,61</sup>. Результати ретроспективного огляду корисності МРТ були суперечливими, в одному випадку була продемонстрована перевага<sup>62</sup>, а в іншому її не було<sup>63</sup>. В одному систематичному огляді<sup>54</sup> було зафіксовано, що стадіювання раку молочної залози за допомогою МРТ змінило тактику хірургічного лікування в 7,8–33,3 % жінок<sup>54</sup>, однак не було продемонстровано різниці з точки зору частоти місцевого рецидиву або виживаності. Крім того, відсутні дані про те, що застосування МРТ молочної залози підвищує частоту резекції з негативними хірургічними краями<sup>64,65</sup>.

У випадку проведення МРТ молочної залози стандарт включає використання спеціалізованої котушки для молочної залози, візуалізаційної команди з досвідом у виконанні біопсії під контролем МРТ, а також мультидисциплінарної команди лікарів. Специфічні показання для МРТ-обстеження молочної залози включають наявність пахвових лімфатичних вузлів із клінічними ознаками ураження з прихованим первинним раком молочної залози або хворобу Педжета соска із первинним ураженням молочної залози, яке не виявляється методом мамографії, ультразвукового дослідження або фізикального обстеження. МРТ також може бути корисною для оцінки відповіді раку молочної залози на передопераційну системну терапію й для оцінки потенціалу для органозберігальної терапії.

**Патоморфологічна оцінка.** Ключове значення для лікування раку молочної залози має повна інформація про ступінь поширеності захворювання та його біологічні характеристики. Стадіювання захворювання, оцінка ризику рецидиву та прогноз відповіді залежать від декількох факторів (наприклад, ER, PR, HER2). Ці ключові фактори детально описані в патоморфологічному висновку на підставі аналізу видаленої тканини. Для складання точного патоморфологічного висновку необхідна комунікація між лікарем і патологоанатомом щодо



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

релевантного анамнезу пацієнтки, попередніх біопсій молочної залози, попереднього опромінення грудної клітки, наявності вагітності, характеристик патологічних утворень, біопсію яких проводили (наприклад, виявлені під час мамографії мікроальцинати, що піддаються пальпації), клінічного стану лімфатичних вузлів, наявності запальних змін або інших патологічних змін шкіри, а також будь-якого отриманого раніше лікування (наприклад, хіміотерапії, променевої терапії). Зразки необхідно надіслати патологоанатому із зазначенням їхньої просторової орієнтації та запитів на визначення конкретних біомаркерів (наприклад, ER-, PR- і HER2-статусу). За даними опитувань на рівні держав та окремих регіонів, до 50 % патоморфологічних висновків стосовно раку молочної залози не містять деяких елементів, критично важливих для лікування пацієнток<sup>66,67</sup>. Трапляються такі суттєві помилки, як відсутність маркування просторової орієнтації зразка та зазначення хірургічних країв, а також неуніфіковане визначення ступеня зложісності пухлини. CAP розробив протоколи складання патоморфологічних висновків з метою сприяння повному та стандартизованому дослідженню зложісних новоутворень ([www.cap.org](http://www.cap.org)). Колегія NCCN із раку молочної залози рекомендує використовувати протоколи CAP для складання висновків патоморфологічного дослідження всіх зразків раку молочної залози.

**Генетичне консультування.** Пацієнткам, ризик спадкового раку молочної залози в яких вважається високим згідно з [рекомендаціями NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози та яєчників](#), рекомендують генетичне консультування.

**Оцінка дистресу.** Рівень дистресу може бути різним у різних пацієнтів, тому цю проблему слід розв'язувати індивідуально. Психологічний дистрес може залежати від ставлення пацієнтки до свого тіла й інших факторів. Рівень психологічного дистресу молодших жінок вище, ніж у жінок, яким встановили діагноз у пізнішому віці<sup>68-72</sup>. Колегія NCCN з раку молочної залози рекомендує оцінювати рівень дистресу в пацієнток, у яких вперше діагностували рак молочної залози.

**Консультування з питань фертильності.** За даними численних епідеміологічних досліджень, народження дітей після лікування від інвазивного раку молочної залози не підвищує частоту рецидивів або смертності від раку молочної залози<sup>73</sup>. Не виявлено підвищення частоти вроджених аномалій або інших серйозних дитячих захворювань у дітей, що народилися в жінок, які завагітніли після лікування раку молочної залози. Однак лікування раку молочної залози, зокрема за допомогою засобів цитотоксичної терапії, може негативно вплинути на фертильність.

У багатьох жінок, особливо у віці молодше 35 років, менструальна функція відновлюється протягом 2 років після завершення хіміотерапії<sup>74</sup>. Відновлення менструації не завжди корелює з фертильністю, і фертильність може зберігатися без менструації. Усі пацієнтки в пременопаузі повинні бути поінформовані про потенційний вплив хіміотерапії на фертильність та опитані про їхнє бажання завагітніти в майбутньому.

У разі ухвалення рішення про збереження фертильності слід брати до уваги багато факторів, зокрема побажання пацієнтки, стадію й біологічні характеристики пухлини, вік пацієнтки, ризик передчасного виснаження яєчників залежно від передбачуваного типу й тривалості хіміотерапії та (або) ендокринної терапії, а також час і тривалість потенційного збереження фертильності.

У декількох дослідженнях зафіксована більш низька частота обговорення фертильності з пацієнтками з раком<sup>75-77</sup>, незважаючи на оновлені рекомендації ASCO, згідно з якими не треба виключати потенційне обговорення збереження фертильності з пацієнтками з будь-якої причини, зокрема через факт наявності дітей, прогноз захворювання, вік і соціально-економічний статус пацієнтки<sup>78</sup>. Колегія NCCN рекомендує всім жінкам, здатним народити дитину, відповідне обговорення цього питання з лікарем. Пацієнток, які бажають народити дітей після системної терапії, слід направляти до репродуктолога до початку системної терапії (хіміотерапії або ендокринної терапії)<sup>78-84</sup>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

За даними рандомізованих досліджень, застосування агоністів ГнРГ (наприклад, гозереліну) до початку хімітерапії з подальшим застосуванням разом із ад'ювантною хімітерапією дають змогу захистити пацієнту від оваріальної недостатності та знижити ризик раннього настання менопаузи<sup>85-87</sup>. В одному з досліджень гозерелін підвищував імовірність настання вагітності з 11 % до 21 % у пацієнток із HR-негативним раком молочної залози початкових стадій<sup>88</sup>.

Результати менш масштабного досвіду застосування цього препарату в минулому в пацієнток із HR-позитивним захворюванням суперечливи з точки зору захисного впливу агоністів ГнРГ на збереження фертильності.

Пацієнткам слід повідомляти про всі наявні варіанти мінімізації пошкодження гонад і збереження функції яєчників і майбутньої фертильності. Репродуктолог повинен детально обговорити варіанти збереження фертильності, включно з типами гормональних втручань і ризиками стимуляції яєчників, кріопрезервації ембріонів або яйцеклітин й іншими експериментальними варіантами, а також імовірність успішної вагітності та народження дітей<sup>89,90</sup>.

Поєднання різних методів для конкретної пацієнтки може підвищити імовірність збереження фертильності в майбутньому. Із міркувань безпеки плода жінкам важливо активно уникати вагітності під час лікування раку молочної залози. Див. також [рекомендації NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у підлітків і молодих дорослих](#).

### Додаткове обстеження

Колегія наголосила, що рутинна системна візуалізація не показана пацієнткам із раком молочної залози на початкових стадіях за відсутності суб'єктивних / об'єктивних ознак метастатичного ураження<sup>91</sup>. Ці рекомендації ґрунтуються на дослідженнях, які не продемонстрували додаткової цінності цих обстежень у пацієнток із захворюванням на початкових стадіях<sup>92-94</sup>. В одному дослідженні метастази виявляли методом сцинтиграфії кісток у 5,1 %, 5,6 % і 14 % пацієнток із захворюванням I, II і III стадії відповідно, водночас методом ультразвукового дослідження печінки або рентгенографії

грудної клітки в пацієнток із захворюванням I або II стадії не було виявлено ознак метастазів<sup>92</sup>. У пацієнток із раком молочної залози III стадії частота виявлення метастазів за допомогою ультразвукового дослідження печінки та рентгенологічного дослідження грудної клітки становила 6 % і 7 % відповідно<sup>92</sup>.

Для пацієнток, у яких захворювання обмежене молочною залозою (стадії I і II), колегія NCCN не рекомендує проведення рутинної системної візуалізації за відсутності об'єктивних чи суб'єктивних ознак, що свідчать про імовірність метастатичного ураження. На думку колегії, необхідність додаткових обстежень можна розглянути в пацієнток із місцевоширенім раком (T3 N1–3 M0), а також у пацієнток, об'єктивні чи суб'єктивні симптоми яких свідчать про імовірність метастатичного раку.

Можна розглянути необхідність КАК і ПП, якщо пацієнтика є кандидатом на передопераційну системну терапію або є інші клінічні показання. Необхідність додаткових обстежень можна розглянути лише з урахуванням об'єктивних і суб'єктивних симптомів пацієнтки.

Діагностична КТ грудної клітки показана лише за наявності симптомів із боку легенів (наприклад, кашлю або кровохаркання). Візуалізація черевної порожнини методом діагностичної КТ або МРТ також показана за умови наявності в пацієнтки підвищеного рівня лужної фосфатази, відхилень у результататах ПП, симптомів із боку органів черевної порожнини або відхилень у результататах фізикального обстеження органів черевної порожнини або малого таза.

Сцинтиграфія кісток показана пацієнткам із локалізованим болем у кістках або підвищеним рівнем лужної фосфатази. Застосування ПЕТ/КТ не показане для стадіювання раку молочної залози клінічної стадії I, II або операбельного раку стадії III (T3 N1). Рекомендація не застосовувати ПЕТ підкріплюється високою частотою хибнонегативних результатів у разі виявлення вогнищ ураження малого розміру (< 1 см) і (або) низького ступеня зложісності, низькою чутливістю в разі виявлення метастазів у пахових вузлах, низькою попередньою імовірністю наявності в цих пацієнток метастатичного



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

ураження, що піддається виявленню, і високою частотою хибнопозитивних результатів обстеження<sup>95-98</sup>.

Виконання ПЕТ/КТ із ФДГ є найбільш корисним у ситуаціях, коли результати стандартних обстежень для стадіювання є сумнівними або підозрілими, особливо у випадку місцевоширеного раку або метастатичного ураження.

### Локорегіонарне лікування

#### Хірургічне втручання (операція)

Загалом пацієнткам із раком молочної залози початкових стадій виконують первинне хірургічне втручання (лампектомію або мастектомію) із застосуванням променевої терапії або без неї. Після місцевого лікування пацієнткам можуть запропонувати ад'ювантну системну терапію залежно від таких характеристик первинної пухлини, як її розмір, ступінь зложісності, ураження лімфатичних вузлів, ER/PR-статус і експресія HER2-рецепторів.

За даними декількох рандомізованих досліджень, у контексті загальної виживаності результати мастектомії еквівалентні результатам органозберігальної терапії (лампектомія з опроміненням усієї молочної залози) як первинного місцевого лікування раку молочної залози в більшості жінок із раком молочної залози стадії I і II (категорія 1)<sup>99-103</sup>.

Після резекції пухлини важливо виконати ретельну гістологічну оцінку хірургічних країв. Колегія NCCN зазначає, що користь лампектомії обумовлена досягненням патоморфологічно негативних хірургічних країв після резекції. Колегія NCCN погоджується із сучасним визначенням, наданим у рекомендаціях SSO / ASTRO, згідно з яким «відсутність чорнила на пухлині» є стандартом негативних хірургічних країв для інвазивного раку (з компонентом ПКІС або без нього)<sup>104</sup>.

Якщо краї залишилися позитивними після подальших повторних резекцій пухлини в хірургічний спосіб, для оптимального місцевого контролю захворювання може знадобитися мастектомія.

Для належної оцінки хірургічних країв після операції колегія рекомендує належну просторову орієнтацію хірургічних зразків, надання патологоанатомом опису макро- та мікроскопічного статусу хірургічного краю, а також орієнтації та типу пухлини (інвазивний рак або «чиста» ПКІС) та відстані від неї до найближчого хірургічного краю. Позначення ложа пухлини затискачами сприяє точному плануванню поля бустерної променевої терапії за необхідності. Для деяких пацієнток із інвазивним раком (без значного внутрішньопротокового компонента) може бути доцільним застосування органозберігальної терапії, незважаючи на фокально позитивний хірургічний край, виявлений методом мікроскопії.

#### Органозберігальна терапія раку молочної залози (лампектомія)

Лампектомія дає змогу зберегти молочну залозу пацієнтки, не поступаючись результатом онкологічного лікування. Лампектомія протипоказана вагітним пацієнткам, яким знадобилася би променева терапія під час вагітності; пацієнткам із підозрілими мікроальбумінатами або такими, що виявляються зложісними під час мамографії; пацієнткам із значним ступенем поширення пухлини, яку не можна видалити методом місцевої резекції крізь єдиний розріз із результатом, задовільним із косметичної точки зору; або пацієнткам із дифузно позитивними хірургічними краями з патоморфологічними змінами. Відносні протипоказання включають попередню променеву терапію молочної залози або грудної стінки, активне захворювання сполучної тканини із ураженням шкіри (зокрема, склеродермія та вовчак), пухлини розміром більше 5 см (категорія 2B) і хірургічні краї з патоморфологічними змінами.

У декількох дослідженнях за участю жінок із раком молочної залози початкових стадій, яким було виконано лампектомію, було виявлено, що молодший вік є значущим прогностичним фактором підвищеної ймовірності рецидиву пухлини іпсилатеральної молочної залози після лампектомії<sup>105-107</sup>. Фактори ризику, як-от рак молочної залози в сімейному анамнезі або генетична схильність до раку молочної залози (наприклад, BRCA1/2 або інша мутація, що свідчить про



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

схильність до раку), із великою ймовірністю наявні в популяції молодих жінок із раком молочної залози, через що вони утруднюють оцінку незалежного впливу на клінічний результат таких факторів, як вік і лікування<sup>108</sup>. Дослідження продемонстрували, що показники виживаності в молодих жінок з раком молочної залози, яким було виконано лампектомію або мастектомію, не відрізняються<sup>101,102,109-111</sup>. За даними деяких нещодавніх досліджень, лампектомія супроводжувалася кращими показниками виживаності<sup>112-114</sup> та меншою кількістю післяопераційних ускладнень.

### Мастектомія

Мастектомія показана пацієнткам, які не є кандидатами для лампектомії, а також пацієнткам, які надають перевагу цій процедурі перед лампектомією.

Даних про вплив на виживаність мастектомії контраплатеральної молочної залози з метою зменшення ризику в жінок з одностороннім раком молочної залози недостатньо<sup>116</sup>. За результатами аналізу даних жінок із бази даних SEER, яким було виконано мастектомію з приводу одностороннього раку молочної залози в період із 1998 р. по 2003 р., мастектомія контраплатеральної молочної залози під час лікування одностороннього раку супроводжувалася зменшенням хворобоспецифічної смертності від раку тільки в популяції молодих жінок (віком від 18 до 49 років) з ER-негативним раком молочної залози стадії I/II (ВР: 0,68; 95%-й ДІ: 0,53–0,88; Р = 0,004)<sup>117</sup>.

Показники 5-річної виживаності в разі раку молочної залози для цієї групи були *незначно* підвищені за проведення мастектомії контраплатеральної молочної залози порівняно з її відсутністю (88,5 % порівняно з 83,7 %, різниця — 4,8 %)<sup>117</sup>. Причиною такої різниці, виявленої під час ретроспективного аналізу, може бути систематична помилка відбору серед пацієнтів, які обирають мастектомію контраплатеральної молочної залози для зменшення ризику<sup>118</sup>. За результатами статистичної симуляції показників виживаності після мастектомії контраплатеральної молочної залози для зменшення ризику серед жінок із раком молочної залози стадії I або II без мутації BRCA було виявлено, що абсолютна перевага мастектомії контраплатеральної молочної залози з точки зору 20-річної виживаності

становила менше 1 % серед усіх проаналізованих груп за віком, ER-статусом і стадією раку<sup>119</sup>. За даними нещодавнього метааналізу не було виявлено абсолютно зменшення ризику розвитку віддалених метастазів після мастектомії для зниження ризику<sup>120</sup>. Крім того, серед пацієнтів із одностороннім раком молочної залози та підвищеним сімейним або генетичним ризиком не було виявлено покращення показників ЗВ цих пацієнтів, попри зниження захворюваності на метастатичний рак контраплатеральної молочної залози, яка спостерігалася в пацієнтах, яким було виконано контраплатеральну мастектомію для зменшення ризику<sup>120</sup>.

Колегія рекомендує хворим на рак молочної залози жінкам у віці 35 років або менше або жінкам пременопаузального віку, які єносіями відомих мутацій BRCA1/2, розглянути можливість застосування додаткових стратегій зменшення ризику після належної оцінки ризику та консультування (див. [рекомендації NCCN Guidelines зі зменшення ризику молочної залози та рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози та яєчників](#)). Цей процес має включати консультації фахівців різного профілю перед операцією, а також обговорення ризиків, пов’язаних з розвитком раку контраплатеральної молочної залози порівняно з ризиками, пов’язаними з рецидивом первинного раку. За винятком випадків, окрім описаних у цих рекомендаціях, колегія не рекомендує мастектомію молочної залози, контраплатеральної відносно відомого одностороннього раку молочної залози, для лікування якого проведено мастектомію, для зменшення ризику. Застосування профілактичної мастектомії контраплатеральної молочної залози відносно ураженої залози, для лікування якої було виконано лампектомію, дуже настійно не рекомендується для будь-яких пацієнток.

Колегія NCCN рекомендує ознайомитися з особливими міркуваннями для цієї популяції, наведеними в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей](#).



### Хірургічне стадіювання ураження пахвових лімфатичних вузлів

Дисекція пахвових лімфатичних вузлів — стандартне лікування пацієнток, у яких було виявлено пахові лімфатичні вузли з клінічними ознаками ураження. Однак ДПЛВ супроводжується лімфедемою й іншими значними ускладненнями<sup>121-123</sup>, тому для пацієнток із відсутністю клінічних ознак ураження пахвових лімфатичних вузлів замість оцінки застосовують біопсію сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ).

На підставі результатів декількох рандомізованих досліджень сьогодні прийнято вважати, що пацієнткам із сторожовим лімфатичним вузлом без ознак ураження не потрібна ДПЛВ<sup>124-127</sup>.

У досліженні ACOSOG Z0011 жінок віком 18 років або старше з пухлинами T1/T2, в яких було менше 3 сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) з ознаками ураження та яким було проведено лампектомію та променеву терапію всієї молочної залози (WBRT), рандомізували до групи тільки БСЛВ ( $n = 436$ ) або групи ДПЛВ ( $n = 420$ ). У цьому досліженні не було виявлено різниці в частоті місцевого рецидиву, показниках виживаності без ознак захворювання (ВБЗ) або загальної виживаності (ЗВ) між жінками із СЛВ з ознаками ураження, яким було проведено повну ДПЛВ та яким не проводилося ДПЛВ. Зі зменшенням показників ЗВ пов'язували тільки ER-негативний статус, вік до 50 років і відсутність ад'ювантної системної терапії<sup>128</sup>. Через 6,3 року (медіанний період подальшого спостереження) локорегіонарні рецидиви відмічалися в 4,1 % пацієнток із групи ДПЛВ та у 2,8 % пацієнток із групи БСЛВ ( $P = 0,11$ ). Медіана ЗВ становила 92 % в кожній групі<sup>129</sup>. Результати довгострокового подальшого спостереження (медіана — 9,25 років) у досліженні ACOSOG Z0011 продемонстрували відсутність статистично значущої різниці в показниках виживаності без місцевих рецидивів (ВБМР) між групами дослідження ( $P = 0,13$ )<sup>130</sup>. Кумулятивна частота рецидивів у інспилатеральних пахвових лімфатичних вузлах через 10 років становила 0,5 % (2 пацієнтки) серед пацієнток, яким було проведено ДПЛВ, і 1,5 % (5 пацієнток), серед тих, яким було проведено тільки БСЛВ ( $P = 0,28$ )<sup>130</sup>. Кумулятивна частота місцевих регіонарних рецидивів через 10 років становила 6,2 % серед

пацієнток, яким було проведено ДПЛВ, і 5,3 % серед пацієнток, яким було проведено тільки БСЛВ ( $P = 0,36$ )<sup>130</sup>. Згідно з результатами дослідження ACOSOG Z0011, ДПЛВ не потрібна жінкам із раком молочної залози початкових стадій лише з одним або двома метастазами в сторожових лімфатичних вузлах, які отримуватимуть променеву терапію всієї молочної залози в межах органозберігальної терапії.

Дизайн іще одного рандомізованого дослідження (IBCSG 23-01) був розроблений спеціально для порівняння результатів у пацієнток з мікрометастазами в сторожових лімфатичних вузлах ( $\leq 2$  мм), яким було проведено або не проведено ДПЛВ<sup>131</sup>. Водночас із тим, що дослідження ACOSOG Z0011 було обмежене пацієнтками, яким проводили органозберігальну терапію, у це дослідження включали пацієнток, яким проводили мастектомію (9 %)<sup>131</sup>. Була відсутня різниця між групою ДПЛВ і групою, у якій не проводили ДПЛВ, із точки зору ВБЗ протягом 5 років (84,4 %; 95%-й ДІ: 80,7–88,1 % порівняно з 87,8 %; 95%-й ДІ: 84,4–91,2 %), кумулятивної частоти явищ раку молочної залози, включно з місцевими, регіонарними та віддаленими рецидивами, а також рецидивами в контраплатеральній молочній залозі (10,8 %; 95%-й ДІ: 7,6–14,0 порівняно з 10,6%; 95%-й ДІ: 7,5–13,8), або ЗВ (97,6%; 95%-й ДІ: 96,0–99,2 % порівняно з 97,5 %; 95%-й ДІ: 95,8–99,1 %)<sup>131</sup>. Частота регіонарних рецидивів становила менше 1 % для пацієнток, яким було проведено ДПЛВ, і 1 % для пацієнток, яким не проводили ДПЛВ<sup>131</sup>. Згідно з результатами цього дослідження, ДПЛВ не потрібна пацієнткам, у яких метастази наявні тільки в сторожових лімфатичних вузлах.

За результатами дослідження європейської групи EORTC (AMAROS) оцінювали, чи променева терапія пахової зони забезпечує регіонарний контроль із меншою кількістю побічних ефектів порівняно з ДПЛВ<sup>132</sup>. До цього дослідження включали пацієнток ( $n = 4823$ ) із раком молочної залози T1 або T2 і ознаками ураження СЛВ (мікрометастатичними або макрометастатичними); невеликій частині з них ( $n = 248$ ) було проведено мастектомію<sup>132</sup>. За результатами не було зафіксовано різниці з точки зору ЗВ або ВБЗ протягом 5 років для пацієнток, яким було проведено ДПЛВ, порівняно з променевою терапією пахової зони<sup>132</sup>. П'ятирічна ВБЗ становила 86,9 % (95%-й



ДІ: 84,1–89,3) у групі ДПЛВ і 82,7 % (79,3–85,5) у групі променевої терапії пахової зони. П'ятирічна ЗВ становила 93,3 % (95%-й ДІ: 91,0–95,0) у групі ДПЛВ і 92,5 % (90,0–94,4) у групі променевої терапії пахової зони<sup>132</sup>. Через 5 років частота розвитку лімфедеми була нижчою в групі, яка отримувала ПТ пахової зони, порівняно з ДПЛВ (11 % порівняно з 23 %)<sup>132</sup>. За даними цього дослідження опромінення пахової зони є прийнятною альтернативою ДПЛВ для контролю пахової зони в пацієнток із ознаками ураження сторожових лімфатичних вузлів через достовірно меншу захворюваність на лімфедему.

**Рекомендації NCCN з хірургічного стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів.** Для визначення необхідності ДПЛВ у пацієнток, пахові лімфатичні вузли яких мають клінічні ознаки ураження, колегія рекомендує патоморфологічно підтвердити злюкіність за допомогою тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ)<sup>133</sup> під ультразвуковим контролем або трепан-біопсії підозрілих вузлів. На думку колегії NCCN, рекомендація про дисекцію пахових лімфатичних вузлів рівня I і II актуальна тільки для пацієнток із метастазами в пахових лімфатичних вузлах, підтвердженими даними біопсії. Традиційно для дослідження пахових лімфатичних вузлів (ПЛВ) рівня I і II потребується щонайменше 10 лімфатичних вузлів для патоморфологічної оцінки для точного визначення стадії захворювання в паховій зоні<sup>134,135</sup>. ДПЛВ слід поширити на вузли рівня III тільки у випадку наявності ураження вузлів рівня II і III згідно з даними макроскопічного дослідження. За відсутності ураження вузлів рівня II згідно з даними макроскопічного дослідження, обсяг дисекції лімфатичних вузлів має включати тканини, розташовані нижче пахової вени, від найширшого м'яза спини *m. latissimus dorsi* латерально до медіальної межі малого грудного м'яза *m. pectoralis minor* (рівень I і II).

Якщо пахові лімфатичні вузли не виявляють клінічних ознак ураження під час постановки діагнозу або якщо результати ТГАБ / трепан-біопсії підозрілих вузлів негативні, колегія рекомендує виконувати картування й резекцію СЛВ. Оцінку наявності метастазів у СЛВ можна оцінити методом фарбування гематоксиліном та еозином (H&E) й ІГХ на цитокератин. Клінічна значущість лімфатичного вузла,

негативного за результатами фарбування H&E, але позитивного за результатами ІГХ на цитокератин, не з'ясована. Оскільки попередні дані та дані клінічних досліджень, на основі яких ухвалюють рішення про лікування, ґрунтуються на результатах фарбування H&E, колегія не рекомендує рутинну ІГХ на цитокератин для визначення ураження лімфатичних вузлів і вважає, що наразі рішення про лікування слід ухвалювати виключно за результатами фарбування H&E. Цю рекомендацію також підкріплюють результати клінічного дослідження (ACOSOG Z0010) за участю пацієнток із вузлами, негативними за результатами фарбування H&E, у якому подальше обстеження методом ІГХ на цитокератин не супроводжувалося покращенням показників ЗВ після медіанного періоду подальшого спостереження в 6,3 року<sup>136</sup>. У рідкісних випадках невизначених результатів фарбування H&E доцільно ухвалювати рішення, спираючись на результати ІГХ на цитокератин.

Згідно з результатами дослідження ACOSOG Z0011, у пацієнток із пухлинами T1 або T2 та одним або двома СЛВ з ознаками ураження, які не отримували передопераційну системну терапію після лампектомії, але отримуватимуть WBRT, колегія NCCN не рекомендує подальше хірургічне втручання на пахових лімфатичних вузлах. Якщо пацієнтки не задовольняє якомусь із наведених вище критеріїв, колегія не рекомендує дисекцію пахових лімфатичних вузлів рівня I і II. У версії рекомендацій NCCN guidelines за 2017 р., згідно з результатами дослідження IBCSG 23-01, колегія NCCN не рекомендує ДПЛВ для пацієнток із ознаками ураження СЛВ, якщо наявні тільки мікрометастази. Згідно з рекомендаціями Американського об'єднаного комітету з вивчення раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) зі стадіювання, мікрометастатичне ураження вузлів визначається як метастатичне скupчення пухлинної тканини розміром  $> 0,2$  мм але  $\leq 2,0$  мм<sup>137</sup>.

Якщо не вдалося успішно визначити статус сторожових лімфатичних вузлів, колегія рекомендує виконувати дисекцію пахових лімфатичних вузлів рівня I і II для стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів.



Колегія зазначає, що для пацієнток, яким показана мастектомія й у яких пахові лімфатичні вузли не мають клінічних ознак ураження, а СЛВ, навпаки, мають, можна застосовувати променеву терапію уражених пахових лімфатичних вузлів замість ДПЛВ для регіонарного контролю.

### Променева терапія

#### Принципи променової терапії

#### Методи планування, цілі та дози

Важливо застосувати індивідуальний підхід до планування й проведення променової терапії. Рекомендується планувати лікування на основі результатів КТ для визначення цільової дози опромінення та суміжних органів, які піддаються ризику. Більшої гомогенності цільової дози та зменшення опромінення здорових тканин можна досягти за допомогою компенсаторів, як-от кліноподібні фільтри, перспективне планування з використанням сегментарного опромінення та ПТ із модульованою інтенсивністю (ПТМІ)<sup>140,141</sup>. Можна застосувати техніки контролю дихання, зокрема затримка дихання на глибокому вдиху та положення лежачи на животі, щоб потенційно зменшити дозу опромінення суміжних здорових тканин, зокрема серця й легенів. Бустерну терапію в ситуації збереження молочної залози можна проводити у фронтальній проекції за допомогою електронного, фотонного випромінювання або брахітерапії. Бустерну променеву терапію рубця на грудній стінці зазвичай виконують за допомогою електронного або фотонного випромінювання. Перевірка правильності щоденних налаштувань проводиться за допомогою щотижневої діагностичної візуалізації. За певних обставин може бути доцільною частіша візуалізація. Рутинне щоденне застосування візуалізаційних досліджень не рекомендується.

#### Променева терапія всієї молочної залози

Опромінення всієї молочної залози зменшує ризик місцевого рецидиву; також був продемонстрований його корисний вплив на показники виживаності<sup>100,103</sup>. За даними рандомізованих досліджень

частота рецидиву в тканині молочної залози зменшується із застосуванням додаткової бустерної дози опромінення ложа пухлини (за допомогою фотонів, брахітерапії або електронного пучка)<sup>138,139</sup>. Колегія рекомендує включати до опромінення всієї молочної залози тканини молочної залози повністю. Рекомендується планувати лікування на основі результатів КТ для обмеження опромінення серця й легенів і забезпечення достатнього охоплення молочної залози й зони лампектомії.

Більшої гомогенності цільової дози та зменшення опромінення здорових тканин можна досягти за допомогою компенсаторів, як-от кліноподібні фільтри для тканин, перспективне планування з використанням сегментарного опромінення та ПТ із модульованою інтенсивністю (ПТМІ)<sup>140,141</sup>. Можна застосувати техніки контролю дихання, зокрема затримка дихання на глибокому вдиху та положення лежачи на животі, щоб потенційно зменшити дозу опромінення суміжних здорових тканин, зокрема серця й легенів<sup>142</sup>. Бустерну променеву терапію в ситуації збереження молочної залози можна проводити у фронтальній проекції за допомогою електронного, фотонного випромінювання або брахітерапії.

#### Доза й фракціонування.

У чотирьох рандомізованих клінічних дослідженнях вивчали режими опромінення всієї молочної залози з гіпофракціонуванням (39–42,9 Гр однократними фракціями по 2,6–3,3 Гр) порівняно зі стандартною дозою 50 Гр однократними фракціями по 2 Гр<sup>143–146</sup>. Результати подальшого спостереження протягом 10 років у випробуваннях START<sup>147</sup> співпадають із результатами канадського 10-річного випробування<sup>146</sup>, за даними якого рівень місцевого контролю пухлини та зовнішній вигляд молочної залози був аналогічним для режиму з дозою 42,5 Гр у 16 фракціях протягом 3,2 тижня порівняно з дозою 50 Гр у 25 фракціях протягом 5 тижнів<sup>146</sup>. За даними випробувань серії START, пов'язаний з опроміненням вплив на здорову тканину молочної залози, як-от зменшення молочної залози, телеангієктазії та набряк молочної залози, зустрічалися рідше за умови застосування режиму з гіпофракціонуванням<sup>147</sup>. Для опромінення всієї молочної залози колегія NCCN рекомендує дозу 46–50 Гр, розбиту на 23–



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

25 фракцій, або 40–42,5 Гр, розбиту на 15–16 фракцій. Зважаючи на зручність і дані випробувань серії START<sup>147</sup>, NCCN надає перевагу короткому курсу променевої терапії (40–42,5 Гр в 15–16 фракціях) для пацієнток, які отримують променеву терапію тільки молочної залози. Бустерна терапія ложа пухлини рекомендована для пацієнток із харacterистиками, що свідчать про високий ризик (наприклад, вік < 50 років, високий ступінь злюкісності захворювання або пацієнтки з позитивними хірургічними краями вогнищевого характеру ураження) з метою зменшення частоти місцевих рецидивів<sup>30,32,139,147–149</sup>. Стандартна доза бустерної терапії — 10–16 Гр в 4–8 фракціях.

### Опромінення грудної стінки (включно з реконструйованою молочною залозою)

Цільовою ділянкою є іпсилатеральна стінка грудної клітки, рубець після мастектомії та місця дренажу за наявністю показань. Залежно від того, чи проводилася пацієнці реконструкція молочної залози, можна застосовувати кілька методик із використанням фотонного та (або) електронного опромінення. Колегія NCCN рекомендує опромінення грудної стінки в дозі 46–50 Гр 23–25 фракціями. У деяких випадках залежно від ризику можна розглянути необхідність бустерного опромінення рубця в дозі 2 Гр на фракцію до сукупної дози приблизно в 60 Гр.

### Опромінення регіонарних лімфатичних вузлів

Рекомендації NCCN Guidelines включають оновлені вказівки щодо опромінення регіонарних лімфатичних вузлів у пацієнток, яким було проведено лампектомію або мастектомію, залежно від ураження лімфатичних вузлів (див. розділ «Принципи променевої терапії» в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози](#)).

У двох дослідженнях, MA.20 і EORTC 22922/10925, оцінювали застосування опромінення регіонарних вузлів, зокрема внутрішніх мамарних вузлів і верхніх пахових лімфатичних вузлів, включно з надключичною зоною, на додаток до опромінення всієї молочної залози або опромінення грудної стінки після лампектомії або мастектомії відповідно. У дослідженні MA.20 частота регіонарних

рецидивів зменшилася з 2,7 % за умови застосування опромінення тільки молочної залози до 0,7 % з додаванням опромінення вузлів<sup>150</sup>. Частота віддалених рецидивів зменшилася із 17,3 % до 13,4 %<sup>150</sup>. Спостерігалося покращення показників виживаності без ознак захворювання з 77 % до 82 % через 10 років у пацієнток, яким було проведено опромінення регіонарних вузлів, порівняно з тими, хто не отримав такого лікування<sup>150</sup>. У дослідженні EORTC 22922/10925 регіонарна променева терапія зменшувала частоту регіонарних рецидивів з 4,2 % до 2,7 %, а також знижувала частоту віддалених метастазів з 19,6 % до 15,9 % після медіанного періоду подальшого спостереження в 10,9 року<sup>151</sup>.

### Прискорене часткове опромінення молочної залози

Повідомляли про декілька досліджень, у яких використовували прискорене часткове опромінення молочної залози (accelerated partial breast irradiation, APBI) замість опромінення всієї молочної залози після повного хірургічного видалення пухлини в тканині молочної залози. Загалом колегія вважає застосування APBI експериментальним і рекомендує використовувати його лише в межах проспективного клінічного випробування з високоякісним дизайном<sup>152</sup>. Згідно з рекомендаціями ASTRO стосовно пацієнток, які не відповідають критеріям для участі у випробуванні, APBI може бути застосованим для вибраних пацієнток із раком молочної залози початкових стадій і може бути порівнянним з лікуванням методом стандартної променевої терапії всієї молочної залози<sup>153</sup>. APBI, можливо, можна застосовувати для жінок у віці 60 років або старше, які не є носіями відомої мутації *BRCA1/2* і яким було проведено первинне хірургічне лікування ER-позитивного раку стадії I із монофокальним ростом. Крім того, пухлини повинні бути інфільтруючими протоковими або мати сприятливі гістологічні характеристики, не бути пов'язаними з великим внутрішньопротоковим компонентом або лобулярною карциномою *in situ*, а також повинні мати негативні хірургічні краї. Рекомендується доза в 34 Гр в 10 фракціях двічі на добу з брахітерапією або доза 38,5 Гр в 10 фракціях двічі на добу з дистанційною фотонною терапією ложа пухлини. Інші схеми фракціонування перебувають на стадії досліджень. За даними досліджень, рекомендації ASTRO зі



стратифікації, ймовірно, не дають змогу достатньо точно спрогнозувати розвиток рецидиву пухлини іпсилатеральної молочної залози після АРВІ<sup>154,155</sup>. Дані подальшого спостереження обмежені, тож дослідження тривають.

*Променева терапія в пацієнток, які отримують передопераційну системну терапію*

Колегія рекомендує ухвалювати рішення стосовно проведення променевої терапії в пацієнток, які отримують передопераційну системну хімієтерапію, залежно від максимальної стадії пухлини та (або) патоморфологічної стадії, висновок про які винесено на основі параметрів пухлини до хімієтерапії, незалежно від відповіді пухлини на передопераційну системну терапію.

**Ад'ювантна променева терапія після лампектомії**

Настійно рекомендується проводити опромінення всієї молочної залози з бустерною терапією ложа пухлини або без неї після лампектомії для захворювання із ураженням лімфатичних вузлів (категорія 1 для пацієнток з вузлами, які мають ознаки ураження; категорія 2А для пацієнток із паховими лімфатичними вузлами без ознак ураження). Ця рекомендація підкріплена результатами метааналізу робочої групи EBCTCG, які свідчать про зменшення ризику рецидиву протягом 10 років у пацієнток, які отримали опромінення всієї молочної залози, порівняно з пацієнтками, які не отримали такого лікування (19 % порівняно з 35 %; ВР: 0,52, 95%-й ДІ: 0,48–0,56)<sup>103</sup>. Крім того, спостерігалося значне зменшення ризику смерті від раку молочної залози протягом 15 років (21 % порівняно з 25 %; ВР: 0,82, 95%-й ДІ: 0,75–0,90)<sup>103</sup>.

*Опромінення регіонарних лімфатичних вузлів після лампектомії*

Дані про зменшення ризику локорегіонарного й віддаленого рецидиву та покращення показників виживаності без ознак захворювання в дослідженнях MA.20 і EORTC 22922/10925 підтверджують важливість

опромінення регіонарних лімфатичних вузлів після лампектомії<sup>150,151</sup>. Колегія NCCN настійно рекомендує опромінення підключичної та надключичної областей, внутрішніх мамарних лімфатичних вузлів і всіх підозрілих ділянок пахового ложа (категорія 1 для пацієнток з 4 або більше вузлами, які мають ознаки ураження). Колегія зазвичай не рекомендує опромінення області регіонарних вузлів для пацієнток із паховими лімфатичними вузлами без ознак ураження.

Якщо після лампектомії показана ад'ювантна хімієтерапія, опромінення слід застосовувати після завершення хімієтерапії<sup>156,157</sup>. Ця рекомендація ґрунтуються на результатах випробування Upfront-Outback, у якому пацієнток після органозберігальної операції на молочній залозі та дисекції пахових лімфатичних вузлів випадковим чином розподілили в групи отримання хімієтерапії після променевої або променевої терапії після хімієтерапії. Початкові результати свідчили про підвищену частоту місцевих рецидивів в групі, в якій променеву терапію було відкладено, після медіанного періоду подальшого спостереження в 58 місяців<sup>157</sup>; однак різниця в частоті віддаленого або місцевого рецидиву не була статистично значущою в разі порівняння двох груп після 135 місяців подальшого спостереження<sup>156</sup>.

*Променева терапія після лампектомії в дорослих пацієнток старшого віку*

Опромінення всієї молочної залози як компонент органозберігальної терапії не завжди є необхідним для вибраних жінок у віці 70 років або старше. У дослідженні за участю жінок з ER-позитивним раком молочної залози клінічної стадії I, яким на момент постановки діагнозу було 70 років або більше, пацієнток рандомізували для проведення лампектомії з опроміненням усієї молочної залози або тільки лампектомії — в обох випадках із застосуванням тамоксифену протягом п'яти років. Частота локорегіонарного рецидиву становила 1 % у групі лампектомії, опромінення й тамоксифену та 4 % у групі лампектомії з тамоксифеном. Різниці в показниках ЗВ, ВБЗ та потребі в мастектомії не виявлено<sup>158</sup>. Ці результати були підтвердженні оновленим аналізом цього дослідження після медіанного періоду подальшого спостереження у 12,6 року<sup>159</sup>. Через 10 років



спостерігалося статистично значуще зменшення частоти IBTR у разі застосування променевої терапії: локорегіонарні рецидиви не виявлялися в 90 % пацієнток у групі лампектомії й тамоксифену порівняно з 98 % пацієнток у групі лампектомії з опроміненням і тамоксифеном<sup>159</sup>. Подібні результати були отримані в інших дослідженнях з ідентичним дизайном<sup>160,161</sup>. Рішення про клінічну значущість різниці в передбачуваному контролі пухлини та необхідність променевої терапії молочної залози для кожної пацієнтки слід ухвалювати індивідуально після обговорення рішення командою лікарів за участі пацієнтки в такому обговоренні.

Рекомендації NCCN дозволяють застосування лампектомії (у такому разі хірургічний край обов'язково має бути патоморфологічно негативним) із тамоксифеном або інгібітором ароматази без опромінення молочної залози в жінок у віці 70 років або старше з лімфатичними вузлами без клінічних ознак ураження й ER-позитивним раком молочної залози T1 (категорія 1).

#### **Ад'ювантна променева терапія після мастектомії**

**Захворювання з ураженням лімфатичних вузлів.** За даними рандомізованих клінічних випробувань, перевага з точки зору ВБЗ і ЗВ спостерігається після опромінення грудної стінки й регіонарних лімфатичних вузлів у жінок, ПЛВ яких мали ознаки ураження після мастектомії й дисекції ПЛВ<sup>162-166</sup>. У цих дослідженнях проводили опромінення іпсилатеральної стінки грудної клітки й іпсилатеральних локорегіонарних лімфатичних вузлів. Результати метааналізів, проведених робочою групою EBCTCG<sup>167</sup>, свідчать про те, що променева терапія після мастектомії й дисекції пахвових лімфатичних вузлів зменшувала частоту рецидиву та смертності від раку молочної залози в жінок з кількістю лімфатичних вузлів з ознаками ураження від 1 до 3 навіть за умови проведення системної терапії<sup>151</sup>. На підставі цих досліджень поточні рекомендації полягають у проведенні опромінення грудної стінки після мастектомії в жінок із ПЛВ з ознаками ураження (категорія 1). За даними двох ретроспективних аналізів була продемонстрована користь променевої терапії лише для вибраних пацієнток (пацієнток із захворюванням клінічної стадії III, а також пацієнток із щонайменше чотирма вузлами з ознаками

ураження), які отримують передопераційну системну терапію перед мастектомією<sup>168,169</sup>.

#### **Опромінення регіонарних лімфатичних вузлів після мастектомії**

Застосування опромінення регіонарних вузлів у пацієнток, яким виконують мастектомію, підкріплено даними аналізу за підгрупами в дослідженнях робочої групи Danish Breast Cancer Cooperative Group<sup>170</sup>. У цьому аналізі значна перевага з точки зору виживаності була пов'язана з променевою терапією після мастектомії для жінок з 1–3 ПЛВ з ознаками ураження. Крім того, дані дослідження EORTC 22922/10925 за участю пацієнток, яким було проведено мастектомію, підтверджують значущість регіонарної ПТ в цій популяції. На основі наведених вище даних колегія NCCN рекомендує опромінення підключичної й надключичної областей, внутрішніх мамарних вузлів і всіх підозрілих ділянок пахвового ложа (категорія 1 для пацієнток з 4 або більше вузлами, які мають ознаки ураження; категорія 2A для пацієнток з кількістю вузлів з ознаками ураження від 1 до 3).

**Захворювання без ураження лімфатичних вузлів.** Високу частоту місцевих рецидивів пухлин без ураження вузлів можна спрогнозувати за наявності таких характеристик: первинні пухлини розміром більше за 5 см або хірургічні краї з патоморфологічними змінами. Для таких пацієнток рекомендоване опромінення грудної стінки<sup>171</sup>. Слід розглянути необхідність опромінення іпсилатеральної надключичної області й іпсилатеральних внутрішніх мамарних лімфатичних вузлів, особливо в пацієнток із пухлинами розміром більше 5 см або хірургічними краями з ознаками ураження. Для пацієнток із пухлинами розміром 5 см або менше та негативними краями шириною 1 мм або менше слід розглянути необхідність опромінення грудної стінки.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

Пацієнткам із вузлами без ознак ураження, розміром пухлини 5 см або менше й «чистими» хірургічними краями ( $\geq 1$  мм) зазвичай не рекомендують проведення променевої терапії після мастектомії. Проте колегія відзначила, що необхідність променевої терапії можна розглянути лише для пацієнток із високим ризиком рецидуву. Результати ретроспективного аналізу свідчать про користь від променевої терапії після мастектомії для зменшення ризику рецидуву в пацієнток із захворюванням без ураження вузлів, але з такими факторами високого ризику, як близькі хірургічні краї, розмір пухлини 2 см або більше, період пременопаузи та інвазія в лімфоваскулярний простір<sup>172</sup>. Ще в одному дослідженні був продемонстрований підвищений ризик локорегіонарного рецидуву в жінок з тричі негативним раком молочної залози без ураження вузлів із розміром пухлини 5 см або менше<sup>173</sup>.

### Реконструкція молочної залози

Реконструкція молочної залози може виконуватися в будь-якої жінки, яка отримує хірургічне лікування раку молочної залози. Тому всім жінкам, які отримують лікування раку молочної залози, слід розповісти про варіанти реконструкції молочної залози відповідно до їхньої індивідуальної клінічної ситуації та запропонувати звернутися за консультацією до пластичного хірурга, що є фахівцем із реконструктивної хірургії. Реконструкція молочної залози не повинна заважати належному хірургічному лікуванню. Вона може підвищити загальний ризик смерті та ризик смерті, пов'язаної з раком, особливо в пацієнток із захворюванням на пізніх стадіях<sup>174</sup>. Узгодження консультації та хірургічного лікування з пластичним хірургом має здійснюватись у прийнятні терміни.

Огляд декількох підходів до реконструкції молочної залози в таких пацієнток наведено в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози](#), розділ «Принципи реконструкції молочної залози після хірургічної операції».

Рішення стосовно типу реконструкції ухвалюють з урахуванням побажань пацієнтки, особливостей статури, анамнезу курся, супутніх захворювань, плану щодо опромінення, а також кваліфікації та

досвіду команди фахівців з реконструктивної хірургії. Куріння й ожиріння збільшують ризик ускладнень для всіх типів реконструкції молочної залози: з використанням імплантату або протезування тканинним клаптом<sup>175-179</sup>. Тому колегія NCCN уважає куріння й ожиріння відносними протипоказаннями до реконструкції молочної залози. Пацієнткам слід повідомити про підвищену частоту порушень загоєння рани та часткового або повного відторгнення клаптя в курсів і пацієнток з ожирінням.

Реконструкція молочної залози — необов'язкова процедура, яка не впливає на ймовірність рецидуву або смерті, але пов'язана з покращенням якості життя багатьох пацієнток. Іноді необхідно провести операцію на контралатеральній молочній залозі (наприклад, зменшення молочної залози, імплантацію) для досягнення оптимальної симетрії між реконструйованою іпсилатеральною молочною залозою й контралатеральною молочною залозою.

### Реконструкція молочної залози після мастектомії

Мастектомія призводить до втрати можливості годування цією молочною залозою, втрати чутливості шкіри молочної залози й сосково-ареолярного комплексу (САК), а також до втрати молочної залози з косметичної та психосоціальної точки зору, а також із точки зору образу тіла. Втрату молочної залози з косметичної та психосоціальної точки зору, а також із точки зору образу тіла можна частково подолати методом реконструкції молочної залози з реконструкцією САК або без неї.

Жінкам, для яких заплановано мастектомію, слід запропонувати консультацію щодо можливостей і строків реконструкції молочної залози.

У разі ухвалення рішення стосовно реконструкції молочної залози необхідно зважити багато факторів. С різні типи реконструкції молочної залози, які включають використання імплантатів, аутогенних тканин або обидва ці методи<sup>180-182</sup>. Реконструкцію з використанням імплантатів можна виконати методом негайного встановлення постійного субпекторального імплантату або первинного встановлення субпекторального імплантату-розширювача тканин із



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

поступовим розширенням кишень для імплантату, розтягуванням великого грудного м'яза *m. pectoralis major* і шкіри над ним та подальшою заміною розширювача тканин на постійний імплантат. Наявний широкий вибір імплантатів, які містять фізіологічний розчин, силіконовий гель або комбінацію фізіологічного розчину й силіконового гелю в твердій силіконовій оболонці.

Методи реконструкції з використанням аутогенних тканин передбачають застосування різних комбінацій жирової тканини, м'язів, шкіри й судин із донорських ділянок (наприклад, живота, сідниць, спини), які можуть переносити до грудної стінки разом із власною системою постачання крові (клапоть на ніжці) або у формі вільних клаптів з мікроваскулярними анастомозами для постачання крові з грудної стінки або грудної клітки<sup>183</sup>. Доступна низка процедур із використанням аутологічних тканин, зокрема реконструкція за допомогою поперечного шкірно-м'язового клаптя з прямого м'яза живота, клаптя з найширшого м'яза спини й шкірно-м'язового клаптя з великого сідничного м'яза.

За комбінованих методів реконструкція виконується імплантатами в поєднанні з аутогенними тканинами для забезпечення об'єму й симетрії. Для пацієнток із супутнім цукровим діабетом і курсів частота ускладнень після реконструкції молочної залози за допомогою аутогенних тканин підвищена — імовірно через супутнє ураження мікросудинної сітки.

Реконструкцію можна виконати під час мастектомії («негайна реконструкція молочної залози») під тим самим наркозом або в будь-який момент пізніше («відтермінована реконструкція молочної залози»). У багатьох випадках для реконструкції молочної залози застосовують поетапний підхід, який потребує проведення декількох процедур, наприклад операції на контрапатеральній молочній залозі для покращення симетрії, ревізійної операції, що охоплює молочну залозу та (або) донорську ділянку, і (або) реконструкції соска й ареоли з подальшим пігментуванням методом татуування.

Запланована променева терапія після мастектомії може вплинути на рішення про реконструкцію молочної залози, оскільки є значно

підвищений ризик капсулярної контрактури імплантату після його опромінення. Крім того, опромінення після мастектомії може негативно вплинути на зовнішній вигляд молочної залози в разі застосування аутологічних тканин для негайної реконструкції молочної залози; також можуть виникнути перешкоди для опромінення цільової ділянки в разі виконання негайної реконструкції за допомогою аутологічних тканин або імплантатів молочної залози<sup>184,185</sup>. Проте в деяких дослідженнях не було виявлено суттєвого порушення зовнішнього вигляду молочної залози після променевої терапії<sup>186</sup>. Серед членів колегії виникли суперечки стосовно оптимального підходу до реконструкції молочної залози в пацієнток, які отримують променеву терапію. Хоча деякі досвідчені команди з лікування раку молочної залози впровадили протоколи, за якими після негайної реконструкції тканин проводять променеву терапію, зазвичай лікарі віддають перевагу проведенню променевої терапії до реконструкції аутологічними тканинами через повідомлення про втрату зовнішнього вигляду реконструйованої молочної залози (категорія 2B). У випадку планування реконструкції з застосуванням імплантату в пацієнтки після мастектомії, якій потрібна променева терапія, колегія NCCN надає перевагу поетапному підходу з негайним установленням розширювача тканин і подальшим установленням імплантату. У випадку негайного встановлення імплантату пацієнкам, які потребують післяопераційної променевої терапії, частота капсулярної контрактури, невірного розміщення, нездовільного зовнішнього вигляду й оголення імплантату підвищена. Операцію із заміні розширювачів тканин на постійні імплантати можна виконати перед опроміненням або після завершення променевої терапії.

Використання розширювачів тканин або імплантатів у пацієнток, які раніше отримували променеву терапію, має відносні протипоказання<sup>187</sup>. Тканинна експансія після опромінення може привести до достовірно підвищеного ризику капсулярної контрактури, невірного розміщення, нездовільного зовнішнього вигляду, оголення імплантату й невдалої реконструкції<sup>188,189</sup>. Якщо пацієнтки раніше отримувала променеву терапію молочної залози, оптимальний метод реконструкції молочної залози — реконструкція із застосуванням аутологічних тканин.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

### Мастектомія зі збереженням шкіри

Процедуру мастектомії зі збереженням шкіри не можна застосовувати для деяких пацієнток; також вона включає видалення паренхіми молочної залози разом із САК з одночасним збереженням більшої частини вихідної кишени зі шкіри й подальшою негайною реконструкцією із застосуванням аутогенної тканини, імплантату або їх комбінації. Особливу увагу приділяють мастектомії зі збереженням шкіри, яка передбачає збереження шкіри САК. Серед можливих переваг цієї процедури — покращення зовнішнього вигляду молочної залози, образу тіла й чутливості соска після мастектомії, хоча вплив такої процедури на ці аспекти якості життя вивчено недостатньою мірою<sup>190-192</sup>. Є обмежені дані щодо серії хірургічних випадків із коротким періодом подальшого спостереження, згідно з якими виконання мастектомії зі збереженням САК у вибраних пацієнток пов'язане з низькою частотою прихованого залучення САК в разі раку молочної залози й місцевого рецидиву захворювання<sup>191,193,194</sup>.

Процедури зі збереженням САК можуть бути варіантом вибору для пацієнток, яких ретельно відбирають досвідчені мультидисциплінарні команди. На думку колегії NCCN, під час розгляду можливості виконати процедуру зі збереженням САК обов'язково оцінювати хірургічні краї соска. Ретроспективні дані підкріплюють застосування процедур зі збереженням САК в пацієнток із раком молочної залози з низькою частотою ураження сосків і місцевого рецидиву через початкову стадію захворювання, сприятливі біологічні характеристики (наприклад, ступінь за Нотінгемською шкалою 1 або 2, відсутність ураження лімфатичних вузлів, HER2-негативний рак, відсутність інвазії до лімфоваскулярного простору) в разі периферичного розташування інвазивного раку та (або) ПКІС у тканині молочної залози ( $> 2$  см від соска)<sup>195,196</sup>. Протипоказання до збереження сосків включають ознаки ураження соска, наприклад, хворобу Педжета або інші виділення з соска, пов'язані зі злоякісним новоутворенням, та (або) результати візуалізаційного дослідження, які свідчать про злоякісне ураження соска й субареолярних тканин. Продовжуються декілька проспективних досліджень для оцінки мастектомії зі збереженням САК у випадку раку; відповідним пацієнткам настійно рекомендують долучатися до таких досліджень.

Переваги мастектомії зі збереженням шкіри включають кращий результат із косметичної точки зору, який полягає в зменшенні розміру рубця після мастектомії й більш природній формі молочної залози, особливо у випадку застосування для реконструкції аутологічних тканин<sup>197</sup>, а також можливість виконати реконструкцію негайно. Хоча не проводили жодних рандомізованих випробувань, результати декількох досліджень переважно ретроспективного характеру свідчать, що ризик місцевого рецидиву не підвищується в разі порівняння пацієнток після мастектомії зі збереженням шкіри з пацієнтками, яким було виконано втручання без збереження шкіри. Однак автори майже впевнені в наявності серйозних систематичних помилок відбору пацієнток, яким показані процедури зі збереженням шкіри<sup>198-202</sup>. За бажанням пацієнтки реконструкцію САК можна виконати пізніше. У реконструйованих сосках відсутня чутливість. На думку колегії NCCN, мастектомію зі збереженням шкіри повинна виконувати досвідчена скоординована мультидисциплінарна команда фахівців із хірургії молочної залози, які контролюватимуть належний відбір пацієнток для мастектомії зі збереженням шкіри, визначатимуть оптимальну послідовність реконструктивних процедур відносно ад'юvantної терапії та виконуватимуть резекцію з досягненням належних хірургічних країв. Променеву терапію після мастектомії слід однаково застосовувати у випадках мастектомії зі збереженням шкіри, дотримуючись тих самих критеріїв відбору пацієнток, що і для стандартної мастектомії.

### Реконструкція молочної залози після лампектомії

Питання, пов'язані з реконструкцією молочної залози, стосуються й жінок, яким було виконано або заплановано лампектомію, зокрема в ситуаціях з великим хірургічним дефектом і (або) його очікувано неприйнятним виглядом. Перед операцією слід провести оцінку можливого косметичного результату лампектомії. Онкопластичні методи збереження молочної залози можуть розширити варіанти органозберігального хірургічного втручання в ситуаціях, коли резекція швидше за все призведе до неприйнятного косметичного результату<sup>203</sup>. Зона розвитку онкопластичної хірургії включає використання технік «зміщення об'єму», які застосовують одночасно з масштабною частковою мастектомією<sup>204</sup>. Онкопластичні процедури



зміщення об'єму поєднують видалення значних обсягів тканини молочної залози (зазвичай таким чином, щоб вони відповідали сегментарному розташуванню раку в молочній залозі) із техніками мастопексії, які полягають у зміщенні залишків тканин молочної залози в грудній кишені для заповнення хірургічного дефекту, який сформувався, та уникнення значної деформації молочної залози. Техніки зміщення об'єму зазвичай застосовують одночасно з проведеним органозберігальної лампектомії; виконує втручання той самий хірург, який проводить резекцію пухлини<sup>204,205</sup>.

Переваги онкопластичних технік зміщення об'єму полягають у можливості видаляти більші обсяги тканини молочної залози, що дає змогу отримати ширші хірургічні краї навколо пухлини та краще зберегти природну форму й вигляд молочної залози, ніж у випадку стандартної резекції молочної залози<sup>206</sup>.

Онкопластичні техніки зміщення об'єму мають такі обмеження: відсутнія стандартизація між різними центрами, можливість виконання в обмеженому числі центрів в США, ймовірна необхідність подальшої мастектомії, якщо хірургічні краї виявляють патоморфологічні ознаки ураження, а подальші спроби збереження молочної залози будуть недоцільними або неможливими. Проте колегія дійшла консенсусу, що ці питання необхідно розглянути до операції для жінок, які мають високу ймовірність неприйнятого з косметичної точки зору хірургічного дефекту, тож жінкам, яким було проведено лампектомію й які не задоволені результатом лікування з косметичної точки зору, слід пропонувати консультацію з пластичним хірургом для обговорення виправлення дефектів молочної залози, які сформувалися. Пацієнткам слід повідомити про можливість отримання позитивних хірургічних країв і потенційну потребу у вторинній операції, яка може передбачати повторну сегментарну резекцію або мастектомію із втратою або без втрати соска. Онкопластичні процедури можна поєднати з операцією на контраплатеральній здоровій молочній залозі для мінімізації довгострокової асиметрії.

Нарешті, у разі ухвалення рішень стосовно реконструкції молочної залози слід у першу чергу брати до уваги необхідність усунення пухлини, і цією метою не можна жертвувати.

### **Системна терапія (передопераційна й ад'ювантна)**

#### ***Варіанти системної терапії***

**Хімітерапія.** Перед операцією активно застосовують декілька різних схем хімітерапії. На думку колегії NCCN, ці схеми, рекомендовані для ад'ювантної терапії, можна розглянути й для застосування в передопераційному періоді. Основна мета для обох випадків незмінна: усунення невиявлених віддалених метастазів або контроль їхнього розвитку.

**Ендокринна терапія.** Неoad'ювантну ендокринну терапію в режимі монотерапії можна запропонувати пацієнткам, пухлини яких мають значну HR-позитивність<sup>207-214</sup>. На думку колегії NCCN, варіанти ендокринної терапії включають інгібітор ароматази (з пригніченням функції яєчників для жінок в періоді пременопаузи) або тамоксифен. Оптимальний варіант ендокринної терапії для жінок у постменопаузі — інгібітор ароматази.

**Анти-HER2-таргетна терапія.** Для пацієнток із HER2-позитивним раком молочної залози, які є кандидатами для проведення передопераційної системної терапії, рекомендується хімітерапія та терапія на основі трастузумабу<sup>215</sup>. Хімітерапія та подвійна анти-HER2 блокада із застосуванням трастузумабу та пертузумабу призводили до значного покращення частоти повної патоморфологічної відповіді (pathologic complete response, pCR) порівняно з застосуванням хімітерапії й одного анти-HER2-препарату перед операцією<sup>216-218</sup>. У дослідженні Neosphere додавання пертузумабу до трастузумабу й доцетакселу перед операцією призводило до статистично значущого підвищення частоти pCR для молочної залози (підвищення на 16,8 %; 95%-й ДІ: 3,5–30,1;  $P = 0,0141$ )<sup>218</sup>. У дослідженні TRYphaena частота pCR у випадку передопераційної терапії пертузумабом і трастузумабом разом зі стандартними схемами терапії із застосуванням препарату антрациклінової групи або без нього в пацієнток з операбельним, місцевопоширеним або запальним



HER2-позитивним раком молочної залози в усіх групах лікування становила від 57 % до 66 %<sup>219</sup>. Середня зміна фракції викиду лівого шлуночка була однаковою в усіх групах лікування<sup>219</sup>. Колегія NCCN підтримує схвалену Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендацію про можливість застосування схеми з пертузумабом перед операцією в пацієнток із HER2-позитивним раком молочної залози початкових стадій, T2 або більше, чи N1 або більше.

#### **Передопераційна системна терапія**

#### **Принципи передопераційної системної терапії**

Колегія NCCN окреслила обґрунтування, інформацію про належний відбір пацієнток для передопераційної системної терапії та оцінку відповіді на неї в новому розділі «Принципи передопераційної хімієтерапії».

#### **Обґрунтування передопераційної хімієтерапії**

У рандомізованих клінічних дослідженнях не було виявлено значущої різниці між довгостроковими результатами застосування системної хімієтерапії до операції або після неї<sup>220,221</sup>. Історично склалося так, що основною перевагою застосування передопераційної системної терапії вважають покращення результатів хірургічного втручання. Завдяки системній терапії можна перетворити неоперабельні пухлини на резектабельні та понизити стадію захворювання в пацієнток з операбельним раком молочної залози, які бажають зберегти орган<sup>222</sup>. Згідно з результатами масштабних клінічних досліджень і ретроспективних оглядів, частота збереження молочної залози підвищувалась у разі використання передопераційної системної терапії<sup>221,223</sup>. Лікарям слід ретельно зважувати ступінь поширення захворювання в молочній залозі та ймовірність адекватної відповіді пухлини на терапію, перш ніж рекомендувати передопераційну системну терапію для підвищення ймовірності успішного збереження молочної залози.

Крім того, застосування передопераційної системної терапії може надати важливу прогностичну інформацію залежно від відповіді на терапію. Досягнення повної патоморфологічної відповіді (pCR) на неоад'юvantну терапію пов'язують зі сприятливими показниками виживаності без ознак захворювання й загальної виживаності у випадках раку молочної залози початкових стадій. Найбільша кореляція між патоморфологічною відповіддю та довгостроковими результатами в пацієнток із раком молочної залози на початкових стадіях спостерігається в пацієнток із тричі негативним захворюванням, менша — у пацієнток із HER2-позитивними пухлинами і найменша — у пацієнток із захворюванням, позитивним за гормональними рецепторами<sup>224-226</sup>.

Ще одна перевага передопераційної системної терапії — додаткові часові можливості для належного генетичного тестування й планування реконструкції молочної залози в пацієнток, яким виконуватимуть мастектомію. Вона також дає змогу визначити пацієнток, які є кандидатами на участь у клінічних випробуваннях нових препаратів для ад'юvantної терапії, у випадках значної залишкової пухлини після стандартної передопераційної системної терапії. Наразі індивідуалізація терапії через слабку відповідь на стандартну передопераційну хімієтерапію не продемонструвала покращення результатів. Крім того, передопераційна системна терапія виступає чудовою дослідницькою платформою для тестування нових варіантів терапії й прогностичних біомаркерів, через можливість отримати зразки пухлини й крові до системної терапії та під час неї.

#### **Вибір пацієнток для передопераційної терапії**

Не всі пацієнтки є відповідними кандидатами на передопераційну системну терапію. На думку колегії NCCN, серед пацієнток із неоперабельними пухлинами молочної залози передопераційна системна терапія показана жінкам із місцевоширенім або неоперабельним раком молочної залози, включно з тими, що страждають на запальний рак молочної залози; крім того, така терапія



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

показана жінкам із ураженням регіонарних лімфатичних вузлів N2 та N3 та з пухлинами T4. Для пацієнток із операбельним раком молочної залози, які є беззаперечними кандидатами на ад'ювантну хіміотерапію, можливість передопераційної системної терапії слід розглянути, якщо пацієнтки бажає зберегти молочну залозу, проте органозберігальна операція неможлива через великий розмір пухлини відносно розміру молочної залози; така терапія може допомогти в отриманні чистого хірургічного краю під час остаточної резекції.

Передопераційну системну терапію також можна призначати пацієнткам з операбельними пухлинами, якщо підтип раку молочної залози пацієнтки пов'язаний з високою ймовірністю відповіді на лікування. Якщо передопераційну системну терапію застосовують для підвищення ймовірності успішного збереження молочної залози, під час планування операції слід зважати на той факт, що не завжди можливо отримати «чисті» хірургічні краї та може знадобитися подальша мастектомія з реконструкцією молочної залози або без неї. Це вкрай важливо у випадках додавання до органозберігальної операції онкопластичних технік зменшення молочної залози або процедур для збереження симетрії контраплатеральної молочної залози для досягнення оптимальних результатів із косметичної точки зору.

Колегія NCCN попереджує, що передопераційну системну терапію не можна застосовувати для деяких пацієнток. Передопераційну системну терапію не слід пропонувати пацієнткам із поширеною пухлиною *in situ* у випадках, коли ступінь поширеності інвазивного захворювання неможливо визначити; пацієнкам із погано контурованою пухлиною або пацієнкам із пухлинами, які не піддаються пальпації або не є доступними для клінічної оцінки. Рішення про застосування передопераційної терапії слід ухвалювати в межах добре скоординованої мультидисциплінарної команди, у якій налаштована взаємодія.

### Оцінка відповіді під час передопераційної хіміотерапії

Колегія NCCN рекомендує регулярно оцінювати відповідь пухлини методом клінічного огляду під час передопераційної системної терапії. Якщо в пацієнтки з операбельним раком молочної залози під

час отримання передопераційної системної терапії спостерігається прогресування захворювання, необхідно виконати оперативне втручання негайно. Рутинні візуалізаційні дослідження під час передопераційної системної терапії не показані, але можна розглянути їх необхідність, якщо є підозра на прогресування захворювання. Необхідність візуалізаційного дослідження до операції повинна визначати мультидисциплінарна команда.

### Ад'ювантна системна терапія

Після хірургічного лікування слід розглянути необхідність ад'ювантної системної терапії. Пацієнткам із раком молочної залози на початкових стадіях вводять ад'ювантну системну терапію для зменшення ризику рецидиву захворювання. Це рішення часто ухвалюють, беручи до уваги індивідуальний ризик рецидиву та прогнозовану чутливість до конкретного виду лікування (наприклад, ER- / PR- і HER2-статус). Перш ніж прийняти рішення застосувати ад'ювантну системну терапію, потрібно розглянути ризики рецидиву захворювання за умови застосування лише місцевої терапії, користь від застосування ад'ювантної терапії, її токсичність, а також супутні захворювання та врівноважити їх співвідношення. Процес ухвалення рішень вимагає співпраці між командою лікарів і пацієнтою.

### Стратифікація кандидатів на проведення системної ад'ювантної терапії

У відповідних Рекомендаціях NCCN Guidelines пацієнток із раком молочної залози стратифікують на основі HR-статусу й експресії HER2. Потім пацієнток додатково стратифікують відповідно до рівня ризику рецидиву захворювання на основі анатомічних і патоморфологічних характеристик (тобто ступеня зложісності пухлини, розміру пухлини, статусу ПЛВ, ангіолімфатичної інвазії).

### Оцінка ризику рецидиву або смерті та переваг системного лікування

Кілька прогностичних факторів дають змогу зробити прогноз щодо майбутніх рецидивів або смерті від раку молочної залози. Значущими прогностичними факторами є вік пацієнтки, супутні захворювання,



розмір пухлини, ступінь злоякісності пухлини, кількість уражених ПЛВ і, можливо, HER2-статус пухлини. Опубліковано алгоритми, що дають змогу встановити частоту рецидивів<sup>227</sup>, також доступна валідована відповідним чином комп’ютерна модель (Adjuvant! Online; [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) для оцінки 10-річної ВБЗ та ЗВ, яка включає всі вищезазначені прогностичні фактори за винятком HER2-статусу пухлини<sup>228,229</sup>. Ці інструменти допомагають клініцисту об’єктивно оцінити результат місцевого лікування в режимі монотерапії, а також установити абсолютні переваги, очікувані від системної ад’ювантної ендокринної терапії та хімієтерапії. Ці оцінки можуть бути використані клініцистом і пацієнтою для спільного ухвалення рішень щодо токсичності та переваг системної ад’ювантної терапії<sup>230</sup>.

#### *Ад’ювантна системна терапія пухлин, позитивних за гормональними рецепторами та негативних за HER2*

Жінки з HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами мають отримувати ад’ювантну ендокринну терапію для зниження ризику рецидиву, а жінки, які відносяться до групи високого ризику віддаленого рецидиву попри застосування ад’ювантної ендокринної терапії, мають отримувати ад’ювантну хімієтерапію. Додаткова користь від додавання ад’ювантної хімієтерапії до ендокринної терапії в пацієнток із низьким клінічним ризиком рецидиву, наприклад у пацієнток з дуже маленькими пухлинами низького ступеня злоякісності, без ураження лімфатичних вузлів, відносно невелика<sup>231</sup>. Рішення про призначення ад’ювантної хімієтерапії пацієнткам із HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами залежить від різних факторів, зокрема статусу лімфатичних вузлів, розміру та ступеню злоякісності пухлини, лімфосудинної інвазії, віку, супутніх захворювань і (або) результатів профілювання експресії генів із застосуванням мультигенних панелей.

#### *Аналізи за допомогою мультигенних панелей*

Низка комерційно доступних генних аналізів є корисними для прогнозування через передбачення можливості віддаленого рецидиву, місцевого рецидиву або визначення виживаності. З них лише один аналіз, 21-гenna панель (Oncotype Dx), був клінічно

валідований як предиктор ефективності додавання ад’ювантної хімієтерапії для подальшого зниження ризику рецидиву.

**Застосування 21-генної панелі (Oncotype Dx) у разі HR-позитивного, HER2-негативного захворювання без ураження лімфатичних вузлів.** Оцінка рецидиву (recurrence score, RS) на основі 21-генної панелі є одним із максимального валідованих мультигенних аналізів. RS допомагає визначити прогноз у жінок із HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами, що отримують лише ендокринну терапію, як предиктор місцевих і віддалених рецидивів<sup>232-234</sup>. Цей аналіз також було валідовано як предиктор ефективності додавання ад’ювантної хімієтерапії до ад’ювантної ендокринної терапії в жінок із HR-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози без ураження лімфатичних вузлів<sup>235-237</sup>.

Серед пацієнток із T1b/c та T2, HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів і показником RS в діапазоні 0–10 ризик віддаленого рецидиву є низьким, тож ці пацієнтки не отримують додаткової користі від додавання ад’ювантної хімієтерапії до ендокринної терапії<sup>236,238</sup>. Пацієнтки з HR-позитивним, HER2-негативним раком без ураження лімфатичних вузлів та з високим показником RS ( $\geq 31$ ), навпаки, мають вищий ризик віддаленого рецидиву, а вторинний аналіз під час проспективних досліджень демонструє явну користь від ад’ювантної хімієтерапії<sup>236,238</sup>.

Згідно з нещодавнім звітом за результатами дослідження TAILORx, яке проводили серед жінок постменопаузального віку ( $n = 6711$ ) з HR-позитивним, HER2 негативним раком молочної залози без ураження лімфатичних вузлів, у пацієнток із проміжним показником RS (11–25) були продемонстровані аналогічні показники виживаності без ознак захворювання протягом 9 років у пацієнток, які отримували ад’ювантну хімієтерапію з подальшою ендокринною терапією та в пацієнток, які отримували лише ендокринну терапію<sup>238</sup>. Проте під час аналізу підгруп у жінок віком 50 років і молодше з показником RS 16–25 було виявлено достовірно нижчу частоту віддалених рецидивів у разі додавання ад’ювантної хімієтерапії до ендокринної терапії<sup>238</sup>. Границі значення для низького, проміжного та високого показників RS відрізнялися для досліджень TAILORx і NSABP B-20. NSABP-B20



стало першим дослідженням, метою якого була валідація 21-генної панелі як прогностичного та предикторного інструменту, і в якому було визначено граничні значення показника RS як предиктора ефективності хімітерапії у пацієнток з HR-позитивним раком молочної залози без ураження лімфатичних вузлів<sup>7</sup>.

**Застосування 21-генної панелі (Oncotype Dx) у разі HR-позитивного, HER2-негативного захворювання з ураженням лімфатичних вузлів.** У західнонімецькому дослідженні Plan B у жінок (n = 110) з HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами, ураженням лімфатичних вузлів і показником RS ≤ 11 було виявлено, що 5-річна виживаність без ознак захворювання становила 94,4 % у разі лікування лише ендокринною терапією<sup>239</sup>. За результатами вторинного аналізу в межах проспективного реєстрового дослідження в жінок із HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами та ураженням лімфатичних вузлів, ризик віддаленого рецидиву протягом 5 років у пацієнток із показником RS <18, які отримували лише ендокринну терапію, становив 2,7 %<sup>240</sup>. Ці результати свідчать про те, що в пацієнток з обмеженим ураженням лімфатичних вузлів (1–3 лімфатичних вузли з ознаками ураження) і низьким рівнем RS абсолютна користь від хімітерапії, імовірно, буде дуже незначною<sup>240,241</sup>.

Є очевидна користь від ад'ювантної хімітерапії в пацієнток із HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами з ураженням лімфатичних вузлів у разі високого показника RS (≥ 31). За результатами вторинного аналізу в межах дослідження SWOG-8814 за участю жінок із HR-позитивними пухлинами та ураженням лімфатичних вузлів високий показник RS (≥31) виявився предиктором ефективності хімітерапії. У цьому дослідженні оцінювали зразки пухлини молочної залози від жінок постменопаузального віку (n = 367) із HR-позитивним раком молочної залози та ураженням лімфатичних вузлів, рандомізованих для отримання ендокринної монотерапії тамоксифеном або хімітерапії за схемою CAF із подальшим лікуванням тамоксифеном<sup>235</sup>. Порівняно з монотерапією тамоксифеном, лікування за схемою CAF у жінок з високим RS (≥ 31) призвело до покращення показників 10-річної ВБЗ (55 % порівняно з

43 %; ВР: 0,59, 95%-й ДІ: 0,35–1,01) і ЗВ (73 % порівняно з 54 %; ВР: 0,56, 95%-й ДІ: 0,31–1,02)<sup>235</sup>.

Абсолютну користь хімітерапії в пацієнток з обмеженим запущенням лімфатичних вузлів і RS ≤ 25 ще належить визначити. Під час поточного дослідження Southwest Oncology Group (SWOG) S1007 RxPONDER<sup>242</sup> жінки з 1–3 ураженими лімфатичними вузлами, HR-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози та RS ≤ 25 отримують стандартну ендокринну терапію з ад'ювантною хімітерапією або без неї згідно з призначенням. Очікується, що результати цього дослідження допоможуть визначити користь (якщо така є) хімітерапії для вказаної групи пацієнток.

**70-генна панель (MammaPrint).** Результати, отримані під час рандомізованого дослідження MINDACT<sup>243</sup>, продемонстрували, що аналіз за допомогою 70-генної панелі дає змогу ідентифікувати підгрупу пацієнток, у яких ймовірність віддаленого рецидиву є низькою, незважаючи на клінічні ознаки високого ризику (на основі розміру та ступеню злюкоїнності пухлини, статусу вузлів). У цьому дослідженні в 79 % пацієнток лімфатичні вузли не були уражені, а в 21 % було уражено 1–3 лімфатичних вузли; усі пацієнтки пройшли оцінку ризику за клінічними критеріями (із застосуванням Adjuvant! Online) та оцінку геномного ризику за допомогою 70-генної панелі.

Пацієнтки з низьким ризиком захворювання як за клінічними критеріями, так і за результатами геномного аналізу, не отримували ад'ювантну хімітерапію, а пацієнтки, віднесені до категорії високого ризику за обома оцінками, отримували хімітерапію. Пацієнтки з неузгодженими результатами (тобто високий клінічний ризик / низький геномний ризик або низький клінічний ризик / високий геномний ризик) були рандомізовані в групу хімітерапії або групу без хімітерапії на основі або клінічного, або геномного результату. Основним результатом дослідження стала демонстрація, що серед пацієнток із високим клінічним ризиком / низьким геномним ризиком 5-річна виживаність без віддалених метастазів за відсутності ад'ювантної хімітерапії становила 94,7 % (95%-й ДІ: 92,5–96,2)<sup>243</sup>.



У популяції пацієнток із призначеним лікуванням (intention-to-treat) серед осіб із високим клінічним ризиком / низьким геномним ризиком за результатами аналізу за допомогою 70-генної панелі 5-річна виживаність без віддалених метастазів за умови застосування хімієтерапії становила 95,9 % (95%-й ДІ: 94,0–97,2) порівняно з 94,4 % (95%-й ДІ: 92,3–95,9) у осіб, які не отримували хімієтерапію (скоригований ВР для віддалених метастазів або смерті в разі хімієтерапії порівняно з відсутністю хімієтерапії 0,78; 95%-й ДІ: 0,50–1,21)<sup>243</sup>. Серед пацієнток із низьким клінічним ризиком / високим геномним ризиком 5-річна виживаність без віддалених метастазів становила 95,8 % у разі хімієтерапії (95%-й ДІ: 92,9–97,6) порівняно з 95,0 % (95%-й ДІ: 91,8–97,0%) без хімієтерапії (скоригований ВР для віддалених метастазів або смерті в разі хімієтерапії порівняно з відсутністю хімієтерапії, 1,17; 95%-й ДІ: 0,59–2,28). Ці дані свідчать про те, що результати аналізу генних сигнатур для 70-генів не є доказовою базою для надання рекомендацій щодо хімієтерапії в пацієнток із низьким клінічним ризиком<sup>243</sup>.

За результатами аналізу підгруп, розподілених за статусом ураження лімфатичних вузлів, серед пацієнток без ураження лімфатичних вузлів і високим клінічним ризиком / низьким геномним ризиком 5-річна виживаність без віддалених метастазів становила 95,7 % (95%-й ДІ: 93,0–97,4) у тих, хто отримував ад'ювантну хімієтерапію, порівняно з 93,2 % (95%-й ДІ: 90,1–95,4) у тих, хто не отримував хімієтерапію<sup>243</sup>. Серед пацієнток із 1–3 лімфатичними вузлами з ознаками ураження рівень виживаності без віддалених метастазів становив 96,3 % (95%-й ДІ: 93,1–98,1) у тих, хто отримував ад'ювантну хімієтерапію, порівняно з 95,6 % (95%-й ДІ: 92,7–97,4) у тих, хто не отримував ад'ювантну хімієтерапію<sup>243</sup>. Ці дані свідчать про те, що додаткова користь від ад'ювантної хімієтерапії у пацієнток із високим клінічним ризиком / низьким геномним ризиком, ймовірно, буде невеликою.

**50-гenna панель (PAM50).** За допомогою 50-генної панелі (PAM-50) визначають ризик рециду (risk of recurrence, ROR); цей показник дає змогу стратифікувати пацієнток із HR-позитивним захворюванням на групи високого, середнього та низького ризику. Кілька досліджень

продемонстрували прогностичну цінність ROR для оцінки ризику рециду захворювання<sup>244–246</sup>.

У дослідженні з бази даних Danish Breast Cancer Cooperative Group пацієнтки з пухлинами без ураження лімфатичних вузлів і низьким ROR мали ризик віддаленого рециду 5,0 % (95%-й ДІ: 2,9–8,0 %), а пацієнтки з пухлинами з високим показником ROR мали ризик віддаленого рециду 17,8 % (95%-й ДІ: 14,0–22,0 %)<sup>245</sup>. З огляду на результати вказаних аналізів, проведених серед пацієнток із T1 і T2 HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів, низький показник ROR, незалежно від розміру пухлини, класифікує індивіда за тією ж самою прогностичною категорією, що й пацієнток з пухлинами T1a–T1b, N0, M0<sup>245</sup>.

У пацієнток із ураженням 1–3 лімфатичних вузлів, HR-позитивним, HER2-негативним раком і низьким рівнем ризику рециду ризик віддаленого рециду становив менше 3,5 % через 10 років у разі застосування ендокринної терапії в режимі монотерапії<sup>245</sup>. За результатами дослідження TransATAC, в аналогічній групі через 10 років не спостерігалося віддалених рецидувів<sup>246</sup>.

**12-гenna панель (EndoPredict).** У цьому аналізі використовують 12 генів для розрахунку прогностичної оцінки. Цей аналіз є корисним для визначення підгрупи пацієнток із ER-позитивними, HER2-негативними пухлинами з дуже низьким ризиком рециду за відсутності ад'ювантної хімієтерапії та виявлення пацієнток із низьким ризиком пізнього рециду<sup>247</sup>. Згідно з результатами двох випробувань Austrian Breast Cancer Study Group, ABCSG-6 і ABCSG-8, пацієнтки з HR-позитивним, HER2-негативним раком, без ураження лімфатичних вузлів, із низьким показником ризику за результатами аналізу за допомогою 12-генної панелі мали ризик віддаленого рециду через 10 років, що становив 4 %<sup>247</sup>. Було встановлено, що прогностичне значення оцінки ризику за допомогою 12-генної панелі не залежить від традиційних клініко-патоморфологічних факторів. Для пацієнток із T1 і T2 HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів низький ризик згідно з результатами аналізу за допомогою 12-генної панелі, незалежно від розміру



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

пухлини, відносить пухлину до тієї ж прогностичної категорії, що й T1a–T1b, N0, M0.

За результатами дослідження TransATAC, у пацієнток з 1–3 ураженими лімфовузлами з групи низького ризику ризик віддаленого рецидиву через 10 років становив 5,6 %<sup>246</sup>, що свідчить про обмежену користь хіміотерапії для цих жінок.

**Breast Cancer Index.** Індекс раку молочної залози (Breast Cancer Index, BCI) є комбінацією двох профілів: співвідношення експресії HOXB13 до IL17BR (співвідношення Н:I) та індексу молекулярного класу (Molecular Grade Index, MGI). Порівняно з клінічними прогностичними факторами (наприклад, віком, розміром пухлини, ступенем зложісності пухлини та статусом лімфатичних вузлів) було показано, що співвідношення Н:I є прогностичним у разі ад'ювантної монотерапії тамоксифеном<sup>248,249</sup>. Було визначено, що додавання MGI до Н:I забезпечує додаткову прогностичну дискримінацію, що свідчить на користь аналізу BCI<sup>248</sup>. У вторинному аналізі дослідження ATAC BCI був прогностичним для раку молочної залози без ураження лімфатичних вузлів як для раннього (0–5 років), так і для пізнього (5–10 років) віддаленого рецидиву<sup>250</sup>. Для пацієнток із T1 і T2 HR-позитивними, HER2-негативними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів BCI у діапазоні низького ризику, незалежно від значення T, відносить пухлину до тієї ж прогностичної категорії, що й T1a–T1b, N0, M0. Щодо значущості BCI у разі HR-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози із ураженням лімфатичних вузлів дані обмежені.

**Рекомендації NCCN щодо використання мультигенних панелей.** Зважаючи на інформативність мультигенних панелей як предикторів ефективності ад'ювантної системної хіміотерапії та їхню здатність визначати прогноз як предикторів віддаленого рецидиву, колегія NCCN узагальнила наслідки лікування на основі показників ризику та стану лімфатичних вузлів. Колегія зазначає, що мультигенні панелі надають прогностичну та предиктивну інформацію щодо терапії, що доповнюює класифікацію за системою TNM та інформацію про біомаркери.

**Використання мультигенних панелей у разі HR-позитивних, HER2-негативних пухлин без ураження лімфатичних вузлів**

Невеликі пухлини (до 0,5 см у найбільшому діаметрі) без ураження лімфатичних вузлів мають сприятливий прогноз, тому ад'ювантна хіміотерапія не рекомендована. За даними колегії NCCN, ад'ювантна ендокринна терапія може бути розглянута для цієї групи пацієнток, щоб зменшити ризик другого раку контрапатеральної молочної залози, а також зважаючи на незначну користь у зниженні ризику місцевих / регіонарних і віддалених рецидивів (категорія 2B).

Для пацієнток з інвазивними протоковими або часточковими пухлинами більше 0,5 см у діаметрі та без ураження лімфатичних вузлів (негативних за лімфатичними вузлами) колегія NCCN наполегливо рекомендує розглянути застосування 21-генної панелі, принцип методу якої полягає у зворотно-транскриптазній полімеразній ланцюговій реакції (ЗТ-ПЛР), щоб оцінити ймовірність рецидиву та користь від хіміотерапії (категорія 1). Колегія зазначила, що згідно з пошуковим аналізом у межах дослідження TAILORx<sup>238</sup>, ад'ювантна хіміотерапія може розглядатися в жінок віком 50 років і молодше з RS 16–25 на основі аналізу за допомогою 21-генної панелі. Крім того, для пацієнток із пухлинами T1b та гістологічними характеристиками низького ступеня зложісності слід розглянути ендокринну монотерапію, оскільки пацієнтки з такими пухлинами<sup>238</sup> не були включені у дослідження TAILORx.

Колегія зазначає, що інші прогностичні мультигенні панелі можуть бути розглянуті для оцінки ризику рецидиву, але ці аналізи не було валідовано як предиктори ефективності системної хіміотерапії. Крім того, серед інших аналізів колегія визначила 70-генну панель як варіант категорії 1 на основі результатів проспективного дослідження MINDACT<sup>243</sup>, що демонструє здатність 70-генної панелі ідентифікувати популяцію низького геномного ризику попри високий клінічний ризик, у якій можна обйтися без хіміотерапії, не зашкодивши пацієнтці. Високий клінічний ризик у дослідженні MINDACT був визначений для пухлин 1 ступеня зложісності розміром > 3 см категорій N0 або T2N1, для пухлин 2 ступеня зложісності категорій T2N0–1 і для пухлин 3 ступеня зложісності категорій T1c–2 N0–1.



Крім того, зважаючи на відсутність різниці в результатах лікування із застосуванням хімітерапії або без неї в групі неузгодженого ризику (низький клінічний ризик / високий геномний ризик), результати дослідження MINDACT дають змогу припустити, що 70-генна панель не є доцільним методом аналізу для ухвалення рішень щодо системної хімітерапії в цій підгрупі пацієнтік.

Оскільки результати різних аналізів можуть не узгоджуватися між собою, і ці аналізи не порівнювалися проспективно за рівних умов, лікарі повинні призначати лише один із доступних аналізів, зважаючи на особливості конкретної пацієнтки та її пухлини.

#### *Використання мультигенних панелей у разі HR-позитивних, HER2-негативних пухлин з ураженням лімфатичних вузлів*

Для пацієнтік із чотирма або більше ураженими лімфатичними вузлами колегія рекомендує системну ад'юvantну хімітерапію з подальшою ендокринною терапією (категорія 1).

Пацієнтки з менш ніж чотирма ураженими вузлами або з пухлиною pN1mi та метастазами в пахвових лімфатичних вузлах діаметром 2 мм або менше найчастіше є кандидатами на хімітерапію на додаток до ендокринної терапії. За рекомендаціями колегії, ухвалення клінічних рішень щодо ад'юvantної хімітерапії має ґрунтуватися на елементах клінічної стратифікації ризику, як-от клінічні характеристики, стадія пухлини, патоморфологічні характеристики та супутні захворювання. Якщо пацієнта не є кандидатом на хімітерапію, колегія рекомендує застосовувати лише ад'юvantну ендокринну терапію (категорія 2A).

Для тих, хто є кандидатами на системну ад'юvantну хімітерапію на основі клінічних характеристик, стадії пухлини та патоморфологічних характеристик, колегія рекомендує розглянути проведення аналізів за допомогою мультигенних панелей як інструменту, що допоможе ухвалити рішення стосовно лікування, для оцінки прогнозу. Колегія зазначає, що в пацієнтік із пухлинами N1mi та N1 мультигенні панелі можуть бути прогностичним інструментом (хоча їхню предиктивну цінність щодо ефективності ад'юvantної хімітерапії ще не було

доведено) і використовуватися для виявлення пацієнтік із низьким ризиком, які, імовірно, отримають незначну абсолютну користь від додавання ад'юvantної хімітерапії до ад'юvantної ендокринної терапії або не отримають її взагалі. Разом із тим, що вторинний аналіз у межах проспективного дослідження SWOG 8814 продемонстрував відсутність користі від хімітерапії для жінок із 1–3 ураженими іпсилатеральними пахвовими лімфовузлами та низьким RS, існувала користь від додавання ад'юvantної хімітерапії в пацієнтік із високим показником RS ( $\geq 31$ ) за результатами аналізу за допомогою 21-генової панелі<sup>235</sup>. Наразі оптимальне граничне значення RS ( $< 11$  порівняно з  $< 18$ ) для припинення хімітерапії у випадках HR-позитивних, HER2-негативних пухлин із ураженням 1–3 лімфатичних вузлів досі невідоме. Очікується, що результати дослідження RxPONDER<sup>242</sup> допоможуть визначити користь (якщо така є) хімітерапії в цій групі пацієнтік. У дослідженні MINDACT серед пацієнтік із 1–3 ураженими лімфовузлами, які мали високий клінічний ризик рецидиву, але низький ризик за результатами аналізу за допомогою 70-генової панелі, показники виживаності були подібними серед тих, хто отримував ад'юvantну хімітерапію на додаток до ад'юvantної ендокринної терапії, та тих, хто отримував ад'юvantну ендокринну монотерапію; отримані результати свідчать про те, що в цій групі можна обйтися без хімітерапії<sup>243</sup>. Щодо інших мультигенних панелей, їхня предиктивна цінність стосовно користі від хімітерапії не була доведена.

Для кандидатів на системну ад'юvantну хімітерапію, відібраних на основі клінічних характеристик, стадії пухлини та патоморфологічних характеристик, якщо аналіз за допомогою мультигенних панелей провести неможливо, колегія рекомендує системну ад'юvantну хімітерапію з подальшою ендокринною терапією (категорія 1).

#### *Ад'юvantна ендокринна терапія*

Рекомендації NCCN Guidelines пропонують визначення вмісту ER і PR для всіх первинних інвазивних пухлин молочної залози<sup>251</sup>. У пацієнтік із інвазивним раком молочної залози та ER- або PR-позитивним статусом слід розглянути можливість ад'юvantної ендокринної терапії незалежно від віку пацієнтки, статусу лімфатичних вузлів або того, чи



буде призначена ад'ювантна хімітерапія<sup>252</sup>. Окремі дослідження показують, що HER2-позитивний рак молочної залози може бути менш чутливим до деяких ендокринних методів лікування, хоча інші дослідження не змогли підтвердити цей висновок<sup>253–261</sup>.

Ретроспективний аналіз тканинних блоків пухлин, зібраних у дослідженні ATAC, показав, що ампліфікація гена HER2 є маркером відносної резистентності до ендокринної терапії незалежно від її типу<sup>262</sup>. Проте, зважаючи на сприятливий профіль токсичності доступних засобів ендокринної терапії, колегія рекомендує застосовувати ад'ювантну ендокринну терапію в більшості жінок з HR-позитивним раком молочної залози, незалежно від статусу пацієнтки щодо менопаузи або HER2-статусу пухлини.

**Тамоксифен.** Найбільш надійним засобом ад'ювантної ендокринної терапії є тамоксифен. Його застосування припустиме як у пременопаузі, так і в постменопаузі<sup>47</sup>. У жінок з ER-позитивним раком молочної залози ад'ювантна терапія тамоксифеном знижує річну ймовірність рецидиву на 39 % і річну ймовірність смерті на 31 % незалежно від застосування хімітерапії, віку пацієнтки, її статусу щодо менопаузи або ПЛВ<sup>47</sup>. Пацієнткам, які отримують і тамоксифен, і хімітерапію, спочатку слід призначити хімітерапію, після чого перейти до послідовної терапії тамоксифеном<sup>263</sup>. Проспективні рандомізовані дослідження підтвердили, що лікування тамоксифеном протягом 5 років є більш ефективним, ніж протягом 1–2 років<sup>264,265</sup>.

Під час дослідження ATLAS жінок пре- та постменопаузального віку рандомізували в групи лікування тамоксифеном протягом 5 або 10 років (розширене терапія). Аналіз результатів лікування 6846 жінок з ER-позитивними пухлинами показав, що подовження ад'ювантної терапії до 10 років знижує ризик рецидиву та смертності, пов'язаної з раком молочної залози<sup>266</sup>. Ризик рецидиву протягом періоду 5–14 років становив 21,4 % для жінок, які отримували тамоксифен, у порівнянні із 25,1 % у контрольній групі (абсолютне зниження кількості рецидивів на 3,7 %). Пацієнтки, які отримували тамоксифен протягом 10 років, демонстрували більш суттєве зниження ризику прогресування, можливо, через «ефект перенесення». Зниження ризику рецидиву становило 0,90 (95%-й ДІ: 0,79–1,02) протягом 5–9 років лікування тамоксифеном і 0,75 (0,62–0,90) після 10 років

лікування. Також спостерігалося зниження захворюваності на рак контраплатеральної молочної залози. Крім того, зниження смертності також було очевидним після завершення 10-річного лікування тамоксифеном. Що до токсичності, найважливішими побічними ефектами, які спостерігалися у всіх жінок під час дослідження ATLAS після 10 років лікування тамоксифеном, були підвищення ризику раку ендометрію та тромбоемболії легеневої артерії<sup>266</sup>. Результати дослідження aTTom підтверджують значне зниження частоти рецидивів і смертності від раку молочної залози, що спостерігалося в дослідженні ATLAS протягом 10 років порівняно з 5 роками терапії тамоксифеном<sup>267</sup>.

Для жінок, які на момент встановлення діагнозу перебувають у пременопаузі, колегія NCCN рекомендує лікування тамоксифеном із супресією / абляцією яєчників або без неї. Абляцію яєчників можна здійснити методом хірургічної оофоректомії або опромінення яєчників. Для супресії функції яєчників використовуються агоністи рилізинг-фактора лютейнізуючого гормону (гонадотропін-рілізінг-гормону, ГнРГ), які призводять до супресії синтезу лютейнізуючого гормону (ЛГ) і вивільнення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) з гіпофіза та зниження синтезу естрогену в яєчниках. Доступні агоністи ГнРГ в США включають гозерелін і леупролід, що застосовуються щомісяця або один раз на 3 місяці.

Група EBCTCG провела метааналіз рандомізованих досліджень абляції або супресії яєчників порівняно з відсутністю додаткової системної ад'ювантної терапії раку молочної залози на ранніх стадіях. Аналіз супресії функції яєчників порівняно з відсутністю ад'ювантної терапії не продемонстрував суттєвого зниження частоти рецидивів (HR 0,72; 95%-й ДІ: 0,49–1,04) або смерті (HR 0,82; 95%-й ДІ: 0,47–1,43)<sup>268</sup>. Крім того, дані щодо супресії функції яєчників тамоксифеном, хімітерапією або їхньою комбінацією продемонстрували відсутність значного зниження частоти рецидивів або смерті.

Дослідження абляції або супресії яєчників в режимі монотерапії у жінок в пременопаузі порівняно з хімітерапією CMF (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил) без інших втручань, як правило, демонструють подібну протипухлинну ефективність у



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

пацієнток із HR-позитивними пухлинами та кращі результати для терапії CMF у пацієнток із HR-негативними пухлинами<sup>268–276</sup>. Є також припущення, що переваги супресії / аблляції яєчників можуть бути більшими в молодшій групі жінок пременопаузального віку.

Дослідження серед жінок пременопаузального віку, яким проводили аблляцію / супресію яєчників плюс тамоксифен порівняно з хіміотерапією в монорежимі, як правило, не демонструють різниці в частоті рецидивів або виживаності<sup>277–279</sup>.

У великому міжгруповому дослідження за участі жінок у пременопаузі з HR-позитивним раком молочної залози та ураженням лімфатичних вузлів вивчали ад'ювантну хіміотерапію CAF (циклофосфамід / доксорубіцин / 5-фторурацикл) порівняно з CAF плюс супресія функції яєчників госереліном (CAF-Z) порівняно з CAF-Z плюс тамоксифен (CAF-ZT)<sup>269</sup>. Результати не показали покращення щодо часу до виникнення рецидиву або ЗВ в разі порівняння CAF з CAF-Z. Спостерігалося покращення щодо часу до виникнення рецидиву (ВР: 0,73; 95%-й ДІ: 0,59–0,90; P < 0,01) без різниці в ЗВ в разі проведення CAF-Z порівняно з CAF-ZT (ВР: 0,91; 95%-й ДІ: 0,71–1,15; P = 0,21). Це дослідження не включало групу CAF плюс тамоксифен, тому внесок госереліну в покращення щодо часу до виникнення рецидиву в групі CAF-ZT неможливо оцінити. Метааналіз, який проводила група EBCTCG<sup>277</sup>, також включав додаткову супресію / аблляцію яєчників. Не було виявлено статистично значущого зниження щорічних показників рецидивів або смерті в разі застосування супресії яєчників або аблляції на додаток до хіміотерапії у жінок молодше 40 років або у віці від 40 до 49 років.

Під час двох рандомізованих досліджень (TEXT і SOFT) жінкам у пременопаузі з HR-позитивним раком молочної залози ранніх стадій призначали екземестан із супресією функції яєчників або тамоксифен із супресією функції яєчників протягом 5 років<sup>280</sup>. Супресія синтезу естрогенів яєчниками досягалася за допомогою агоніста гонадотропін-рілізинг-гормону триптореліну, оофоректомії або опромінення яєчників. ВБЗ становила 92,8 % у групі застосування екземестану плюс супресія яєчників порівняно з 88,8 % у групі застосування тамоксифену плюс супресія яєчників (ВР для рецидиву 0,66; 95%-й ДІ: 0,55–0,80; P < 0,001)<sup>280</sup>. ЗВ достовірно не відрізнялася

між двома групами (ВР для смерті в групі застосування екземестану плюс супресія яєчників 1,14; 95%-й ДІ: 0,86–1,51; P = 0,37)<sup>280</sup>. У дослідженні SOFT<sup>281</sup> жінки в пременопаузі з позитивним за гормональними рецепторами раком молочної залози були рандомізовані для лікування лише тамоксифеном, тамоксифеном + супресія функції яєчників або екземестаном + супресія функції яєчників протягом 5 років. За результатами первинного аналізу тамоксифен у поєднанні із супресією функції яєчників не був кращим, ніж тамоксифен у монотерапії з точки зору ВБЗ. Через 67 місяців (медіанний період подальшого спостереження) показник 5-річної ВБЗ становив 86,6 % у групі тамоксифену та супресії яєчників і 84,7 % у групі лише тамоксифену (ВР: 0,83; 95%-й ДІ: 0,66–1,04; P = 0,10)<sup>282</sup>. Під час аналізу підгруп було виявлено, що жінки з високим ризиком рецидиву, які отримували попередню хіміотерапію, мали кращі результати в разі застосування супресії функції яєчників. Їхній шанс уникнути рецидиву проявів захворювання через 5 років становив 78 % у разі застосування монотерапії тамоксифеном, 82,5 % у разі застосування тамоксифену та супресії функції яєчників і 85,7 % у разі застосування екземестану та супресії функції яєчників<sup>282</sup>. У підгрупі жінок, які не отримували попередньої хіміотерапії, не спостерігалося суттєвої користі від супресії функції яєчників, оскільки жінки, які отримували лише тамоксифен, продемонстрували 95 % шансів уникнути рецидиву проявів захворювання протягом 5 років<sup>281</sup>. Остаточні дані про ЗВ у цих дослідженнях ще очікуються, оскільки загальна тривалість подальшого спостереження є відносно короткою в контексті пухлин, чутливих до ендокринної терапії.

Грунтуючись на результатах досліджень SOFT і TEXT, колегія NCCN включила до рекомендацій супресію функції яєчників разом із інгібітором ароматази протягом 5 років як засіб ад'ювантної ендокринної терапії для жінок у пременопаузі з позитивним за гормональними рецепторами раком молочної залози з вищим ризиком рецидиву (наприклад, молодий вік, пухлина високого ступеня злокісності, ураження лімфатичних вузлів).

**Інгібітори ароматази.** Під час кількох досліджень оцінювали інгібітори ароматази в лікуванні жінок постменопаузального віку з

ранньою стадією раку молочної залози. У цих дослідженнях інгібтори ароматази використовувалися як початкова ад'ювантна терапія, як послідовна терапія після 2–3 років лікування тамоксифеном, або як розширенна терапія після 4,5–6 років лікування тамоксифеном. Інгібтори ароматази не виявляють активності в лікуванні жінок з функціонуючими яєчниками, і їх не слід застосовувати жінкам, функцію яєчників яких неможливо достовірно оцінити через аменорею, спричинену лікуванням.

Результати двох проспективних рандомізованих клінічних випробувань надали докази користі з точки зору ЗВ для пацієнток із ранньою стадією раку молочної залози, які отримували початкову ендокринну терапію тамоксифеном, а потім послідовну терапію анастрозолом (ВР: 0,53; 95%-й ДІ: 0,28–0,99; Р = 0,045) або екземестаном (ВР: 0,83; 95%-й ДІ: 0,69–1,00; Р = 0,05 [за винятком пацієнток з ER-негативним захворюванням]) порівняно з тамоксифеном як єдиним засобом ендокринної терапії<sup>283,284</sup>. Крім того, дослідження NCIC-CTG MA-17 продемонструвало перевагу виживаності для розширеної терапії летrozолом порівняно з плацебо в жінок з ПЛВ-позитивним (на відміну від раку без ураження лімфатичних вузлів), ER-позитивним раком молочної залози<sup>285</sup>. Однак не було повідомлено про відмінності у виживанні пацієнток, які отримували початкову ад'ювантну терапію інгібітором ароматази порівняно з тамоксифеном першої лінії<sup>286,287</sup>. Тамоксифен та інгібтори ароматази мають різні профілі побічних ефектів. Обидва спричиняють припливи та нічне потовиділення, а також можуть викликати сухість піхви. Інгібтори ароматази частіше пов'язані із симптомами з боку опорно-рухового апарату, остеопорозом і збільшенням частоти переломів кісток; разом із тим тамоксифен пов'язаний із підвищеним ризиком раку матки та тромбозу глибоких вен.

Під час двох досліджень вивчали початкову ад'ювантну ендокринну терапію тамоксифеном або інгібітором ароматази. Дослідження ATAC продемонструвало, що анастрозол перевершує тамоксифен або комбінацію тамоксифену й анастрозолу в складі ад'ювантної ендокринної терапії в жінок постменопаузального віку з HR-позитивним раком молочної залози<sup>288,289</sup>. Зважаючи на медіанний період подальшого спостереження в 100 місяців, результати,

отримані від 5216 жінок постменопаузального віку з HR-позитивним раком молочної залози на ранніх стадіях, включених до дослідження ATAC, продемонстрували меншу кількість рецидивів (ВР для ВБЗ, 0,85; 95%-й ДІ: 0,76–0,94; Р = 0,003) для анастрозолу порівняно з тамоксифеном<sup>286</sup>. Різниці у виживаності не спостерігалося (ВР: 0,90; 95%-й ДІ: 0,75–1,07; Р = 0,2). Пацієнтки в комбінованій групі терапії тамоксифеном та анастрозолом не отримали жодних переваг порівняно з пацієнтками в групі терапії тамоксифеном, що свідчить про можливу шкідливу дію через слабкий естрогенний ефект тамоксифену в пацієнток із майже повною ліквідацією рівня ендогенного естрогену<sup>289</sup>. У частинах дослідження ATAC, проведених за додатковими протоколами, продемонстровано: а) менший вплив анастрозолу на тканини ендометрію порівняно з тамоксифеном<sup>290</sup>; б) подібний вплив анастрозолу та тамоксифену на якість життя, при цьому більшість пацієнток повідомляють, що загальна якість життя не була суттєво порушена<sup>291</sup>; в) більшу втрату мінеральної щільності кісткової тканини в разі застосування анастрозолу<sup>292</sup>; г) незначну фармакокінетичну взаємодію анастрозолу в присутності тамоксифену (статистична значущість невідома)<sup>293</sup> і г') відсутність доказів взаємодії між попередньою хімієтерапією та анастрозолом<sup>294</sup>.

BIG 1-98 — рандомізоване дослідження, під час якого перевіряли застосування монотерапії тамоксифеном протягом 5 років, монотерапії летрозолом протягом 5 років або тамоксифеном протягом 2 років з подальшою послідовною терапією летrozолом протягом 3 років або летrozолом протягом 2 років із подальшою послідовною терапією тамоксифеном протягом 3 років. У межах попереднього аналізу порівнювали монотерапію тамоксифеном із монотерапією летrozолом, включно з пацієнтками з груп послідовного лікування лише протягом перших 2 років лікування<sup>287</sup>. Серед 8010 жінок, включених до аналізу, показник ВБЗ був кращим у жінок, які отримували летrozол (ВР: 0,81; 95%-й ДІ: 0,70–0,93; лог-ранговий Р = 0,003). Жодного зв'язку між експресією PR та ефективністю лікування не спостерігалося. Різниці в ЗВ не спостерігалося. Порівняння побічних ефектів із боку серцево-судинної системи в групах терапії тамоксифеном та летrozолом під час дослідження BIG 1-98 показало, що загальна частота серцевих побічних ефектів була подібною (летrozол, 4,8%; тамоксифен, 4,7%). Однак частота



побічних ефектів із боку серця 3–5 ступенів тяжкості була достовірно вищою в групі летрозолу, а загальна частота та частота тромбоемболічних подій 3–5 ступенів тяжкості була значно вищою в групі тамоксифену<sup>295</sup>. Крім того, вища частота переломів кісток спостерігалася в жінок у групі летрозолу порівняно з жінками в групі тамоксифену (9,5 % порівняно з 6,5 %)<sup>296</sup>. Після більш тривалого періоду подальшого спостереження (медіана 71 місяць) не було відмічено значного покращення показника ВБЗ ані в разі застосування тамоксифену з подальшим лікуванням летrozолом, ані в разі застосування зворотної послідовності порівняно з монотерапією летrozолом (ВР для тамоксифену з подальшим лікуванням летrozолом 1,05; 99%-й ДІ: 0,84–1,32; ВР для летрозолу з подальшим лікуванням тамоксифеном, 0,96; 99%-й ДІ: 0,76–1,21)<sup>297</sup>.

У процесі п'яти досліджень вивчали застосування тамоксифену протягом 2–3 років із подальшим послідовним застосуванням інгібтора ароматази третього покоління порівняно з тривалою терапією тамоксифеном у жінок постменопаузального віку. Для участі в дослідженні Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) було рандомізовано 426 жінок у постменопаузі з раком молочної залози, які попередньо отримували лікування тамоксифеном протягом 2–3 років, з розподілом на такі групи: або продовження лікування тамоксифеном, або перехід на анастрозол до завершення повного курсу ендокринної терапії тривалістю 5 років<sup>298</sup>. Кращий показник ВР щодо рецидиву спостерігали у разі послідовного лікування анастрозолом (ВР: 0,35; 95%-й ДІ: 0,18–0,68; P = 0,001) із тенденцією до зменшення кількості смертей (P = 0,10)<sup>298</sup>. Оновлені результати цього дослідження показують, що ВР для безрецидивної виживаності становить 0,56 (95%-й ДІ: 0,35–0,89; P = 0,01); значення Р для аналізу ЗВ залишалося на рівні 0,1<sup>299</sup>. Для участі в дослідженні IES було рандомізовано 4742 жінок у постменопаузі з раком молочної залози, які попередньо отримували лікування тамоксифеном сумарною тривалістю 2–3 роки, із розподілом на такі групи: або продовження лікування тамоксифеном, або перехід на екземестан до завершення повного курсу ендокринної терапії тривалістю 5 років<sup>300</sup>. Результати через 55,7 місяця (медіаний період подальшого спостереження) продемонстрували перевагу послідовного застосування екземестану з точки зору ВБЗ (ВР: 0,76; 95%-й ДІ: 0,66–0,88; P = 0,0001) зі значущою

різницею в показнику ЗВ лише в пацієнток з ER-позитивними пухлинами (ВР: 0,83; 95%-й ДІ: 0,69–1,00; лог-ранговий P = 0,05). Також повідомлялося про проспективний запланований комбінований аналіз даних 3224 пацієнток, які брали участь у дослідженні ABCSG 8 і ARNO 95<sup>301</sup>. Пацієнтки в цьому комбінованому аналізі були рандомізовані після 2 років лікування тамоксифеном для отримання ад'юvantної терапії тамоксифеном до повної тривалості лікування в 5 років або анастрозолом протягом 3 років. З огляду на медіану подальшого спостереження в 28 місяців, виживаність без подій була кращою в разі переходу на анастрозол (ВР: 0,60; 95%-й ДІ: 0,44–0,81; P = 0,0009). Статистично значущої різниці у виживаності не спостерігалося. Аналіз даних дослідження ARNO 95 після медіанного періоду подальшого спостереження в 58 місяців продемонстрував, що переході з тамоксифену на анастрозол супроводжувався значним підвищеннем як ВБЗ (ВР: 0,66; 95%-й ДІ: 0,44–1,00; P = 0,049), так і ЗВ (ВР: 0,53; 95%-й ДІ: 0,28–0,99; P = 0,045)<sup>284</sup>. Метааналіз досліджень ABCSG 8, ARNO 95 та ITA продемонстрував значне покращення ЗВ (ВР: 0,71; 95%-й ДІ: 0,52–0,98; P = 0,04) у разі переходу на анастрозол.

У дослідженні TEAM порівнювали монотерапію екземестаном і послідовну терапію тамоксифеном протягом 2,5–3,0 року з подальшим застосуванням екземестану до завершення курсу гормональної терапії тривалістю 5 років<sup>303</sup>. Наприкінці 5-річного періоду у 85 % пацієнток у групі послідовного лікування порівняно з 86 % у групі екземестану захворювання не спостерігали (ВР: 0,97; 95%-й ДІ: 0,88–1,08; P = 0,60). Це узгоджується з даними дослідження BIG 1-98<sup>297</sup>, у якому лікування тамоксифеном із подальшою терапією летrozолом або зворотна послідовність — лікування летrozолом із подальшою терапією тамоксифеном — не асоціювалися із суттєвими відмінностями в ефективності порівняно з монотерапією летrozолом після медіанного періоду подальшого спостереження тривалістю 71 місяць.

Колегія NCCN не знаходить переконливих доказів того, що є суттєві відмінності в ефективності чи токсичності між доступними інгібіторами ароматази: анастрозолом, летrozолом та екземестаном. Усі три препарати продемонстрували подібні профілі противухлиної



ефективності та токсичності в рандомізованих дослідженнях із ад'ювантним лікуванням.

#### Тривалість ад'ювантної ендокринної терапії

Рекомендована тривалість ад'ювантної ендокринної терапії становить мінімум 5 років. У межах нещодавнього ретроспективного аналізу, проведеного Оксфордським університетом, вивчали ризик рецидиву протягом 5–20 років після 5 років ендокринної терапії<sup>304</sup>. Ці дані свідчать про значний ризик рецидиву в період від 5 до 20 років у пацієнтів, які отримували ендокринну терапію протягом перших 5 років<sup>304</sup>. Зараз з'явилися дані, які свідчать про користь розширеної ендокринної терапії для покращення показника ВБЗ.

Дані, отримані під час дослідження ATLAS (згадуваного вище)<sup>266</sup> і дослідження аTTom, підтверджують більш суттєве зниження рецидивів і смерті від раку молочної залози в разі лікування тамоксифеном протягом 10 років порівняно з 5 роками лікування<sup>267</sup>.

Для тих, хто спочатку отримував ад'ювантну терапію тамоксифеном, за результатами кількох рандомізованих досліджень були отримані докази користі від розширеної ад'ювантної ендокринної терапії. Результати дослідження MA-17 за участю 5187 жінок, які отримували ад'ювантну терапію тамоксифеном упродовж 4,5–6 років, показали, що розширенна терапія летrozолом є ефективною в жінок постменопаузального віку з HR-позитивним раком молочної залози на ранніх стадіях<sup>285,305</sup>. Зважаючи на медіанний період подальшого спостереження в 64 місяці, застосування летrozолу було пов'язане з покращенням показника ВБЗ (ВР: 0,52, 95%-й ДІ: 0,45–0,61) і з покращенням показника ЗВ (ВР: 0,61, 95%-й ДІ: 0,52–0,71) порівняно з плацебо<sup>306</sup>.

В окремому когортному аналізі дослідження MA-17 ефективність летrozолу порівняно з плацебо оцінювали після розкриття даних дослідження за участю 1579 жінок, які були рандомізовані для отримання плацебо після 4,5–6 років лікування тамоксифеном<sup>307,308</sup>.

Медіана часу після завершення лікування тамоксифеном до початку дослідженого лікування становила 2,8 роки. Як ВБЗ, так і виживаність без віддалених проявів захворювання (ВБВЗ) були достовірно кращими в групі, яка отримувала летrozол, що стало певним доказом ефективності летrozолу в пацієнток, які отримували терапію тамоксифеном протягом 4,5–6 років, а потім не отримували ендокринної терапії протягом тривалого періоду. Формальний аналіз якості життя продемонстрував прийнятне збереження якості життя під час тривалої ендокринної терапії, хоча в жінок можуть спостерігатися постійні менопаузальні симптоми та втрата мінеральної щільності кісткової тканини<sup>309,310</sup>. Немає даних щодо застосування інгібіторів ароматази понад 5 років або тривалого токсичного ефекту від розширеного режиму лікування. Крім того, дані дослідження ATLAS не дають чітких вказівок щодо лікування жінок у постменопаузі<sup>311</sup>. Немає даних, які б дали змогу припустити, що інгібітор ароматази протягом 5 років є кращим з точки зору довгострокової ефективності, ніж 10 років лікування тамоксифеном.

У розширеному дослідженні ABCSG 6 пацієнтки з HR-позитивним раком у постменопаузі отримували ад'ювантну терапію тамоксифеном протягом 5 років і були рандомізовані для лікування анастрозолом протягом 3 років або без подальшої терапії<sup>312</sup>. Повідомлялося, що за 62,3 місяця (медіанний період подальшого спостереження) жінки, які отримували анастрозол ( $n = 387$ ), мали достовірно знижений ризик рецидиву порівняно з жінками, які не отримували подальшого лікування ( $n = 469$ ; ВР: 0,62; 95%-й ДІ: 0,40–0,96;  $P = 0,031$ )<sup>312</sup>.

Відмінності в дизайні та популяціях пацієнток у дослідженнях інгібіторів ароматази не дають змогу проводити пряме порівняння результатів цих досліджень. Згідно задокументованих даних метааналізу в межах досліджень ад'ювантного застосування інгібіторів ароматази порівняно з монотерапією тамоксифеном після попереднього застосування тамоксифену упродовж 2 або 3 років, нижча частота рецидивів спостерігалася для схеми з інгібітором ароматази, без явного впливу на ЗВ<sup>313</sup>. Невідомо, чи є оптимальною стратегією початкове, послідовне або розширене застосування інгібіторів ароматази як ад'ювантної терапії.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

Під час рандомізованого дослідження III фази (MA17.R) оцінювали вплив розширеної ад'ювантної терапії інгібіторами ароматази (IA) протягом періоду від 5 до 10 років у жінок, які отримували терапію інгібіторами ароматази на вихідному рівні<sup>314</sup>. Жінки постменопаузального віку, які завершили 4,5–6-річну терапію IA (із медіаною тривалості попередньої терапії тамоксифеном 5 років), були рандомізовані для лікування летrozолом або плацебо протягом додаткових 5 років<sup>314</sup>. Покращення спостерігалося з боку 5-річної ВБЗ в тих, хто отримував летрозол, порівняно з тими, хто отримував плацебо (95 % [95%-й ДІ: 93–96 %] порівняно з 91 % [95%-й ДІ: 89–93 %] відповідно). Щорічна частота випадків раку контрапатеральної молочної залози була нижчою в разі застосування летrozolu (0,49 % порівняно з 0,21 %; ВР: 0,42, 95%-й ДІ: 0,22–0,81 %). Однак більша тривалість лікування IA спричиняла більш часті побічні ефекти з боку кісткової тканини порівняно з тими, хто отримував плацебо; також не спостерігалося покращення показника ЗВ. Побічні ефекти з боку кісткової тканини включали біль у кістках (18 % порівняно з 14 %), переломи (14 % порівняно з 9 %) і маніфестацію остеопорозу (11 % порівняно з 6 %)<sup>314</sup>.

**Рекомендації NCCN щодо ад'ювантної ендокринної терапії для жінок у постменопаузі.** Рекомендації NCCN Guidelines щодо раку молочної залози пропонують такі варіанти ад'ювантної ендокринної терапії для жінок із ранньою стадією раку молочної залози, які перебувають у постменопаузі на момент встановлення діагнозу: інгібітор ароматази як початкова ад'ювантна терапія протягом 5 років (категорія 1); тамоксифен протягом 2–3 років із подальшим застосуванням одного з таких варіантів: інгібітор ароматази до завершення повного курсу ад'ювантної ендокринної терапії тривалістю 5 років (категорія 1) або 5 років терапії інгібітором ароматази (категорія 2B); або тамоксифен протягом 4,5–6 років, потім 5 років терапії інгібітором ароматази (категорія 1) або можлива терапія тамоксифеном тривалістю до 10 років. У жінок у постменопаузі застосування монотерапії тамоксифеном протягом 5 років (категорія 1) або до 10 років обмежено тими, хто відмовляється або має протипоказання до інгібіторів ароматази.

**Рекомендації NCCN щодо ад'ювантної ендокринної терапії для жінок у пременопаузі.** Рекомендації NCCN Guidelines щодо раку молочної залози пропонують жінкам, які перебувають у пременопаузі на момент встановлення діагнозу, застосування тамоксифену протягом 5 років (категорія 1) із супресією функції яєчників (категорія 1) або без неї, або із супресією функції яєчників плюс інгібітор ароматази протягом 5 років (категорія 1). У жінок, які перебувають у пременопаузі на момент встановлення діагнозу та в яких після хімітерапії настало аменорея, продукування естрогену яєчниками може продовжуватися без відновлення менструації. Послідовна оцінка рівнів циркулюючого ЛГ, ФСГ й естрадіолу для підтвердження дійсного настання менопаузи є обов'язковою, якщо ця підгрупа жінок розглядається для терапії інгібітором ароматази<sup>315,316</sup>.

Після 5 років початкової ендокринної терапії в жінок, які на той час перебувають в постменопаузі (включно з тими, в яких постменопауза настала протягом 5 років терапії тамоксифеном), колегія NCCN рекомендує розглянути можливість розширення терапії інгібітором ароматази до 5 років (категорія 1) або керуватися даними дослідження ATLAS, що передбачає застосування тамоксифену протягом додаткових 5 років. Для жінок, статус яких залишається постменопаузальним після перших 5 років лікування тамоксифеном, колегія рекомендує розглянути можливість продовження терапії тамоксифеном до 10 років.

**Відповідь на ад'ювантну ендокринну терапію.** Вимірювання рівня ядерного антигену Ki-67 методом ІГХ дає змогу оцінити кількість ракових клітин, які перебувають у проліферативній фазі (фази G1, G2 і M) клітинного циклу. Дослідження продемонстрували прогностичну цінність Ki-67 як біомаркера та його корисність як предиктора відповіді на лікування та клінічного результату<sup>317</sup>. Під час одного невеликого дослідження було показано, що вимірювання рівня Ki-67 після короткочасної ендокринної терапії може бути корисним для відбору пацієнтів із пухлинами, резистентними до ендокринної терапії, і тих, кому можуть бути корисні додаткові втручання<sup>318</sup>. Однак ці дані потребують ширшої валідації з аналітичної та клінічної точки зору. Крім того, для підвищення надійності та цінності тестів на визначення Ki-67 необхідна стандартизація поводження з тканинами та їх



обробки. Наразі немає переконливих доказів того, що сам по собі Ki-67, особливо Ki-67 на вихідному рівні, як індивідуальний біомаркер, допомагає вибрати тип ендокринної терапії для конкретної пацієнтки. Тому колегія NCCN з раку молочної залози на сьогодні не рекомендує оцінювати рівні Ki-67.

Фермент з родини цитохромів Р-450 (CYP450), CYP2D6, бере участь у перетворенні тамоксифену в ендоксифен. Особи з алеями CYP2D6 дикого типу класифікуються як швидкі метаболізатори тамоксифену. Особи з одним або двома варіантними алеями зі зниженою активністю або без неї вважаються проміжними та повільними метаболізаторами відповідно. Під час масштабного ретроспективного дослідження за участю 1325 пацієнтів було виявлено, що час до рецидиву захворювання був достовірно меншим у повільних метаболізаторів тамоксифену<sup>319</sup>. Проте в дослідженні BIG 1-98 вивчали наслідки захворювання залежно від генотипу за CYP2D6 у підгрупі пацієнтів постменопаузального віку з ранніми стадіями інвазивного раку молочної залози та відповідю на ендокринну терапію<sup>320</sup>. Дослідження не виявило кореляції між статусом алеїв гена CYP2D6 і наслідком захворювання або між статусом алеїв гена CYP2D6 і побічними ефектами, пов'язаними з тамоксифеном<sup>320</sup>. Генетичний аналіз дослідження ATAC не виявив зв'язку між генотипом CYP2D6 і клінічними наслідками<sup>321</sup>. Зважаючи на обмежені та суперечливі докази на сьогодні<sup>322</sup>, колегія NCCN з раку молочної залози не рекомендує тестування на CYP2D6 як інструмент для визначення оптимальної стратегії ад'юvantної ендокринної терапії. Ця вказівка відповідає рекомендаціям ASCO Guidelines<sup>323</sup>. У разі призначення селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (С133С) доцільно уникати потужних і проміжних інгібіторів CYP2D6, зокрема пароксетину та флуоксетину, якщо є відповідна альтернатива.

#### Ад'ювантна терапія бісфосфонатами

Антирезорбтивні засоби (бісфосфонати та деносумаб) відіграють значну роль як профілактичні та терапевтичні засоби лікування остеопорозу, злюкісної гіперкальцемії та кісткових метастазів.

**Бісфосфонати.** У дослідженні, яке проводила Група Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group-12 (ABCSG-12) у пацієнтів старше 40 років золедронова кислота достовірно знижила ризик рецидиву — на 34 % (ВР: 0,66; P = 0,014) і ризик смерті — на 49 % (ВР: 0,51; P = 0,020). Однак цей апостеріорний (*post hoc*) аналіз не виявив серед пацієнтів молодше 40 років ані покращення ВБЗ, ані покращення ЗВ<sup>324</sup>. Запланований аналіз підгруп дослідження AZURE виявив, що золедронова кислота покращує показник ВБЗ в жінок, в яких на момент початку дослідження пройшло більше 5 років після настання менопаузи<sup>325</sup>. Метааналіз даних, отриманих під час семи досліджень ад'ювантного застосування бісфосфонатів (AZURE, ABCSG-12, ZO-FAST, Z-FAST, EZO-FAST, NSABP-B34, GAIN), до яких включали лише пацієнтів у віці 50 років і старше, у постменопаузі або із супресією яєчників, показав значну користь від ад'ювантного застосування бісфосфонатів у пацієнтів із низьким рівнем естрогену та ранніми стадіями раку молочної залози<sup>326</sup>. Нещодавно група дослідників Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG) провела метааналіз усіх рандомізованих досліджень ад'ювантного застосування бісфосфонатів (26 досліджень) і повідомила про переконливі докази того, що ад'ювантне застосування бісфосфонатів є корисним для пацієнтів у постменопаузі (природній або індукованій) із раком молочної залози<sup>327</sup>. У разі терапії бісфосфонатами максимальне покращення спостерігалося в разі кісткових рецидивів раку (ВР = 0,83, P = 0,004) і переломів кісток (ВР = 0,85, P = 0,02). Впливу на віддалені рецидиви за межами кісткової тканини виявлено не було (ВР = 0,98, P = 0,69)<sup>327</sup>. У пацієнтів у постменопаузі терапія бісфосфонатами не мала істотного впливу на розвиток кісткових рецидивів. Однак у пацієнтів у постменопаузі золедронова кислота значно зменшувала частоту кісткових рецидивів (3,4 % порівняно з 4,5 %, ВР = 0,73, 99%-й ДІ: від 0,53 до 1,00), але різниця в смертності від раку молочної залози не була статистично значущою (7,1 % порівняно з 7,9 %, ВР = 0,88, 99%-й ДІ: від 0,69 до 1,11)<sup>327</sup>.

**Деносумаб.** Під час дослідження ABCSG-18 у контексті ад'ювантної терапії вивчали дію деносумабу в пацієнтів у постменопаузі, які отримували ад'ювантну терапію IA; було продемонстровано зменшення частоти переломів, які супроводжувалися клінічними проявами (ВР: 0,5, P < 0,0001), що було первинною кінцевою точкою



цього дослідження<sup>328</sup>. Згодом за результатами проміжного аналізу повідомили про покращення ВБЗ, вторинної кінцевої точки дослідження<sup>329</sup>. Однак, на відміну від бісфосфонатів, які продемонстрували переваги щодо ЗВ в разі їхнього застосування як ад'юvantної терапії, немає доступних даних, які б демонстрували переваги деносумабу щодо ЗВ. Результати дослідження ABCSG-18 і поточного дослідження D-CARE<sup>330</sup> можуть розглядатися як докази користі застосування деносумабу як ад'юvantної терапії.

**Рекомендації NCCN щодо застосування бісфосфонатів як ад'юvantної терапії.** Зважаючи на результати метааналізу EBTCG<sup>327</sup>, колегія рекомендує розглянути можливість ад'юvantної терапії бісфосфонатами для жінок у постменопаузі (природній або індукованій), які отримують ад'юvantну ендокринну терапію.

#### Ад'юvantна цитотоксична хімієтерапія

У разі застосування ад'юvantної цитотоксичної хімієтерапії доцільно розглянути кілька схем комбінованої хімієтерапії. Усі схеми ад'юvantної хімієтерапії, перелічені в Рекомендаціях NCCN, були оцінені в клінічних дослідженнях III фази, і поточна версія рекомендацій щодо ад'юvantної хімієтерапії не розрізняє варіанти схем хімієтерапії за статусом ПЛВ.

Рекомендації щодо ад'юvantної хімієтерапії також включають конкретні репрезентативні дози та графіки застосування рекомендованих схем ад'юvantної хімієтерапії. Схеми були класифіковані як «пріоритетні» та «інші».

Мета розподілу схем ад'юvantної хімієтерапії на пріоритетні й інші полягає в тому, щоб передати думку експертів колегії щодо їхньої відносної ефективності та токсичності<sup>331</sup>. Фактори, які враховує колегія, включають ефективність, токсичність і графіки призначення схем лікування. Нижче наведені результати клінічних випробувань, присвячених ефективності лікування.

#### Пріоритетні схеми

Схеми, зазначені як пріоритетні, включають: терапію доксорубіцином і циклофосфамідом (AC) зі скороченими інтервалами дозування + послідовна терапія паклітакселом зі скороченими інтервалами дозування; терапію AC зі скороченими інтервалами дозування + подальша послідовна терапія паклітакселом щотижня; а також доцетаксел + циклофосфамід (TC).

Результати двох рандомізованих досліджень, у яких порівнювали хімієтерапію AC з послідовною хімієтерапією паклітакселом або без неї в жінок з раком молочної залози та ураженням пахвових лімфатичних вузлів, свідчать про покращення показника виживаності без ознак захворювання, а результати одного з досліджень показали покращення ЗВ в разі додавання паклітакселу<sup>332,333</sup>. Ретроспективний аналіз виявив, що очевидна перевага схеми, що містить паклітаксел, виявляється більшою в жінок з ER-негативним раком молочної залози.

Під час рандомізованого дослідження оцінювали застосування одночасної хімієтерапії порівняно з послідовною хімієтерапією (доксорубіцин, потім паклітаксел, потім циклофосфамід порівняно з доксорубіцином плюс циклофосфамід, потім паклітаксел), яку призначали один раз на 2 тижні (з підтримкою філграстимом) або один раз на 3 тижні. Результати не виявили суттєвої різниці між двома схемами хімієтерапії, але демонструють зниження ризику рецидиву на 26 % ( $P = 0,01$ ) і зниження ризику смерті на 31 % ( $P = 0,013$ ) для схем зі скороченими інтервалами дозування<sup>334</sup>.

Дослідження ECOG E1199 проводили в чотирьох групах, у які було рандомізовано 4950 жінок для отримання хімієтерапії AC з подальшим застосуванням паклітакселу або доцетакселу за графіком один раз на 3 тижні або щотижня<sup>335-337</sup>. За 63,8 місяця (медіанний період подальшого спостереження) не спостерігалося статистично значущих відмінностей у показниках ВБЗ або ЗВ в разі порівняння паклітакселу з доцетакселом або порівняння щотижневого введення із введенням один раз на 3 тижні. У додатковій серії порівнянь щотижневий режим застосування паклітакселу виявився більш



ефективним, ніж застосування паклітакселу один раз на 3 тижні з точки зору показників ВБЗ (ВР: 1,27; 95%-й ДІ: 1,03–1,57;  $P = 0,006$ ) і ЗВ (ВР: 1,32; 95%-й ДІ: 1,02–1,72;  $P = 0,01$ ), а застосування доксетакселу один раз на 3 тижні виявилося більш ефективним, ніж застосування паклітакселу один раз на 3 тижні з точки зору показника ВБЗ (ВР: 1,23; 95%-й ДІ: 1,00–1,52;  $P = 0,02$ ), але не ЗВ<sup>337</sup>. Зважаючи на ці результати, а також результати дослідження CALGB 9741, які показали, що терапія АС зі скороченими інтервалами дозування з подальшим застосуванням паклітакселу один раз на 2 тижні покращує показник виживаності порівняно зі схемою АС із подальшим застосуванням паклітакселу один раз на 3 тижні<sup>334</sup>, схему лікування із застосуванням паклітакселу один раз на 3 тижні було вилучено з рекомендацій.

Комбіновану схему ТС порівнювали з хімієтерапією АС у дослідженні, у яке було рандомізовано 1016 жінок із раком молочної залози від I до III стадій<sup>338</sup>. За 7 років (медіанний період подальшого спостереження) загальні показники ВБЗ (81 % порівняно з 75 %; ВР: 0,74; 95%-й ДІ: 0,56–0,98;  $P = 0,033$ ) і ЗВ (87% порівняно з 82%; ВР: 0,69; 95%-й ДІ: 0,50–0,97;  $P = 0,032$ ) виявилися достовірно кращими для схеми ТС порівняно з АС.

#### Iнші схеми

Інші схеми, включені в рекомендації: АС; епірубіцин і циклофосфамід (ЕС); CMF; АС з послідовним застосуванням доцетакселу один раз на 3 тижні; АС з послідовним щотижневим застосуванням паклітакселу; фторурацил + епірубіцин + циклофосфамід (FEC / CEF) з послідовним застосуванням доцетакселу або паклітакселу щотижня; фторурацил + адріабластин + циклофосфамід (FAC) з подальшим щотижневим застосуванням паклітакселу; і доцетаксел + доксорубіцин + циклофосфамід (TAC).

Схему терапії АС, що включала чотири цикл, вивчали під час рандомізованих досліджень. Результати досліджень вказують на еквівалентність показників безрецидивної виживаності та ЗВ аналогічним показникам для схеми хімієтерапії CMF<sup>339,340</sup>. Користі від

підвищення дози доксорубіцину або циклофосфаміду виявлено не було<sup>332,341</sup>.

Дослідження схеми хімієтерапії CMF порівняно з відсутністю хімієтерапії показали переваги схеми хімієтерапії CMF з точки зору показників ВБЗ та ЗВ<sup>47,342</sup>. Дослідження, під час яких застосовували хімієтерапію FAC / CAF, показали, що важливим є застосування повнодозової схеми хімієтерапії<sup>343</sup>. В огляді поліхімієтерапії від групи EBCTCG порівняння схем, що включають антрацикліни, зі схемою CMF показало подальше зниження на 12 % щорічних шансів рецидиву ( $P = 0,006$ ), а також подальше зниження на 11 % щорічних шансів смерті ( $P = 0,02$ ) для схем, що включають антрацикліни<sup>342</sup>. На основі цих даних колегія затвердила відповідні схеми хімієтерапії, заявивши, що схеми, до яких входять антрацикліни, є пріоритетними для пацієнток з ураженням лімфатичних вузлів.

Однак аналіз групи EBCTCGне враховував потенційний зв'язок між HER2-статусом пухлини та ефективністю схем хімієтерапії, що включають антрацикліни, порівняно зі схемою CMF. Ретроспективний аналіз показав, що перевага хімієтерапії, яка включає антрацикліни, може бути обмежена лікуванням раку молочної залози, який є HER2-позитивним<sup>258,344-349</sup>. Ретроспективний висновок кількох клінічних випробувань свідчить, що хімієтерапія на основі антрациклінів може бути більш ефективною у пацієнток із HER2-позитивними пухлинами. Зважаючи на це, було додано виноску, що хімієтерапія на основі-антрациклінів може перевищувати за ефективністю схеми без антрациклінів у разі ад'юvantної терапії в таких пацієнток.

В одному з досліджень порівнювали 2 рівні дози хімієтерапії EC з хімієтерапією CMF у жінок із раком молочної залози й ураженням лімфатичних вузлів<sup>350</sup>. Це дослідження показало, що хімієтерапія EC з високими дозами була еквівалентна хімієтерапії CMF і переважала EC із помірними дозами за показниками виживаності без подій і ЗВ.

Дані дослідження NSABP B-36 фази III порівнювали шість циклів 5-фторурацилу, епірубіцину та циклофосфаміду (FEC) з чотирма циклами АС, які призначали один раз на 3 тижні, як схем ад'юvantної



## Рак молочної залози

терапії для пацієнток із раком молочної залози без ураження лімфатичних вузлів. Обґрунтування дослідження полягало в тому, щоб визначити, чи покращився показник ВБЗ після додаткових циклів лікування<sup>351</sup>. Характеристики пацієнток і пухлин були рівномірно розподілені між обома групами (< 50 років: 40 %, лампектомія: 68 %, рак, позитивний за гормональними рецепторами: 65 %)<sup>351</sup>. Згідно з отриманими результатами, показник ВБЗ через вісім років не був вищим у тих жінок, які отримували більш тривалу хіміотерапію FEC; крім того, у жінок, які отримували FEC, спостерігалося більше побічних ефектів. Токсичні ефекти, підсумовані для 3-го й 4-го ступенів тяжкості ефектів, з достовірною різницею 3 % або більше між групами AC і FEC включали втому (3,55 % порівняно з 8,45%), фебрильну нейтропенію (3,70 % порівняно з 9,42 %) і тромбоцитопенію (0,74 % порівняно з 4,41 %) відповідно<sup>351</sup>. Було зареєстровано п'ять смертей у результаті токсичних ефектів лікування за схемою FEC порівняно з летальними випадками в двох жінок, які отримували лікування за схемою AC<sup>351</sup>.

Також у дослідження фазі III NSABP (NRG) B-36 вивчали вплив хіміотерапії на якість життя та менструальний анамнез жінок<sup>352</sup>. Жінки, які отримували лікування FEC, мали гіршу якість життя через шість місяців і вищу частоту аменореї після хіміотерапії<sup>352</sup>.

На основі результатів дослідження NSABP B-36 колегія NCCN наразі виключила схеми FEC / CEF і FAC / CAF як варіанти ад'юvantної терапії.

У разі раку молочної залози з ураженням ПЛВ доступно два рандомізованих проспективних дослідження хіміотерапії FEC. В одному з досліджень жінок у пременопаузі з раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів було рандомізовано для отримання традиційної терапії CMF або хіміотерапії FEC із застосуванням високих доз епірубіцину. Показники 10-річної безрецидивної виживаності (52 % порівняно з 45 %,  $P = 0,007$ ) і ЗВ (62 % порівняно з 58 %;  $P = 0,085$ ) були кращими в групі FEC дослідження<sup>353</sup>. У другому дослідженні порівнювали схему FEC в режимі внутрішньовенного введення один раз на 3 тижні для 2 рівнів дози епірубіцину ( $50 \text{ mg/m}^2$  порівняно з  $100 \text{ mg/m}^2$ ) у жінок у пременопаузі та постменопаузі з

раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів. Показники 5-річної ВБЗ (55 % порівняно з 66 %;  $P = 0,03$ ) та ЗВ (65 % порівняно з 76 %;  $P = 0,007$ ) були кращими в групі епірубіцину  $100 \text{ mg/m}^2$ <sup>354</sup>. Під час іншого рандомізованого дослідження за участю жінок із раком молочної залози з ураженням ПЛВ порівнювали 6 циклів FEC з 3 циклами FEC з подальшим призначенням 3 циклів доцетакселу<sup>278</sup>. Показники 5-річної ВБЗ (78,4 % порівняно з 73,2 %; скоригований  $P = 0,012$ ) і ЗВ (90,7 % порівняно з 86,7 %;  $P = 0,017$ ) були кращими в разі послідовної терапії FEC з подальшим лікуванням доцетакселом. Однак у великому рандомізованому дослідженні, де порівнювали ад'юvantну хіміотерапію з 4 циклами FEC один раз на 3 тижні, із подальшими 4 циклами доцетакселу один раз на 3 тижні, зі стандартними схемами хіміотерапії антрациклінами (наприклад, FEC або епірубіцин з подальшим лікуванням за схемою CMF) у жінок із операбельним раком молочної залози та ураженням лімфатичних вузлів або із високим ризиком, але без ураження лімфатичних вузлів, не спостерігали суттєвих відмінностей у показниках ВБЗ<sup>355</sup>.

У рандомізованому дослідженні за участю 1246 жінок із ранньою стадією раку молочної залози було показано, що додавання паклітакселу щотижня після застосування схеми FEC має переваги порівняно з монотерапією FEC<sup>356</sup>. Лікування за такою схемою асоціювалося зі зниженням ризику рецидиву на 23 % порівняно з FEC (ВР: 0,77; 95%-й ДІ: 0,62–0,95;  $P = 0,022$ ), хоча в ході порівняння обох груп після медіанного періоду подальшого спостереження в 66 місяців суттєвої різниці в ЗВ не спостерігалося.

У дослідженні III фази E1199 порівнювали пацієнток із раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів або з високим ризиком і без ураження лімфатичних вузлів, які отримували 4 цикли АС один раз на 3 тижні з подальшим лікуванням паклітакселом або доцетакселом щотижня або один раз на 3 тижні. Оновлені результати 10-річного спостереження в межах цього дослідження показали, що щотижневе застосування паклітакселу та доцетакселу один раз на 3 тижні асоціювалося зі значним покращенням показника ВБЗ та незначним покращенням показника ЗВ порівняно із застосуванням паклітакселу один раз на 3 тижні. Серед пацієнток із тричі-негативним захворюванням показник ВБЗ за 10-річний період у разі застосування



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

паклітакселу щотижня становив 69 %, а 10-річна ЗВ за період становила 75 %<sup>357</sup>.

Остаточні результати рандомізованого дослідження ТАС порівняно з хімієтерапією FAC в разі раку молочної залози з ураженням ПЛВ продемонстрували, що терапія ТАС ефективніша за терапію FAC<sup>358</sup>. Прогнозований показник 5-річної ВБЗ становив 75 % у разі застосування терапії ТАС та 68 % у разі застосування терапії FAC (ВР: 0,72; 95%-й ДІ: 0,59–0,88; P = 0,001); виживаність становила 87 % для ТАС і 81 % для FAC (ВР: 0,70; 95%-й ДІ: 0,53–0,91; P = 0,008). Показник ВБЗ був кращим у разі застосування терапії ТАС як для ER-позитивних, так і для ER-негативних пухлин. Через 73 місяці (медіанний період подальшого спостереження) результати рандомізованого дослідження NSABP B-30 із 3 групами, у якому порівнювали ТАС з АТ та з АС з подальшим доцетакселом (АС з подальшим Т), продемонстрували, що АС з подальшим Т має значну перевагу з точки зору ВБЗ (ВР: 0,83; P = 0,006), але не ЗВ (ВР: 0,86; P = 0,086) порівняно з ТАС. Крім того, ВБЗ (ВР: 0,080; P = 0,001) і ЗВ (HR, 0,83; P = 0,034) були достовірно більшими в разі застосування АС з подальшою Т порівняно з АТ, проте схема АТ виявила не меншу ефективність порівняно з ТАС<sup>359</sup>.

Під час кількох ретроспективних досліджень оцінювали потенційний зв'язок користі хімієтерапії та статусу ER<sup>47,231</sup>. Ці дослідження оцінювали вплив хімієтерапії на ризик рецидиву раку молочної залози в пацієнток із ER-позитивними пухлинами, які отримували ад'ювантну ендокринну терапію, порівняно з пацієнтками з ER-негативним статусом пухлини, які не отримували ад'ювантної ендокринної терапії. Ці аналізи показують, що ефективність хімієтерапії достовірно вища в пацієнток з ER-негативним захворюванням. Наприклад, результати дослідження, яке проводили Berry зі співавт., продемонстрували, що на 22,8 % більше пацієнток з ER-негативними пухлинами продемонстрували 5-річну виживаність без ознак захворювання, якщо отримували хімієтерапію; ця перевага становила лише 7 % для пацієнток з ER-позитивними пухлинами, які отримували хімієтерапію<sup>231</sup>.

Стосовно жінок старше 70 років колегія дійшла спільнога висновку про недостатність даних для надання остаточних рекомендацій щодо хімієтерапії. Попри те, що АС або СМФ продемонстрували перевагу над капецитабіном у рандомізованому дослідженні, яке проводили серед жінок віком понад 65 років з ранніми стадіями раку молочної залози<sup>360</sup>, набір пацієнток до цього дослідження було припинено досрочно<sup>360</sup>. Таким чином, також є ймовірність того, що АС / СМФ не перевищує за ефективністю будь-яку хімієтерапію в цій когорті. Колегія рекомендує індивідуалізувати лікування для жінок цієї вікової групи з урахуванням супутніх захворювань.

### Ад'ювантна анти-HER2-таргетна терапія

Колегія рекомендує застосовувати анти-HER2-таргетну терапію у пацієнток з HER2-позитивними пухлинами (див. Принципи тестування на HER2 в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози). Трастузумаб — це гуманізоване моноклональне антитіло зі специфічністю до позаклітинного домену HER2<sup>361</sup>. Повідомлялося про результати кількох рандомізованих досліджень із застосуванням трастузумабу як ад'ювантої терапії<sup>362-370</sup>.

Пацієнтки з HER2-позитивним раком молочної залози та ураженням лімфатичних вузлів, залучені до дослідження NSABP B-31, були рандомізовані для отримання 4 циклів АС один раз на 3 тижні з подальшим застосуванням паклітакселу протягом 4 циклів один раз на 3 тижні або тієї ж самої схеми з 52-тижневою терапією трастузумабом, яка починала застосовуватися разом із початком терапії паклітакселом. У дослідженні NCCTG N9831 пацієнтки з HER2-позитивним раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів або без такого ураження, із первинними пухлинами розміром понад 1 см (для ER- і PR-негативних) або понад 2 см (для ER-або PR-позитивних), були рандомізовані подібним чином, за винятком того, що паклітаксел щотижнево вводили у низьких дозах протягом 12 тижнів, а в третій групі терапію трастузумабом відкладали до завершення застосування паклітакселу.

Результати досліджень B-31 і NCCTG N9831 були спільно проаналізовані: об'єднані контрольні групи обох досліджень



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

порівнювали з об'єднаними групами, у яких застосовували трастузумаб, терапію яким розпочинали одночасно з терапією паклітакселом. До спільного аналізу було включено 4045 пацієнтів. Аналіз проводили через 3,9 року (медіанний період подальшого спостереження). Було підтверджено зменшення ризику рецидиву на 48 % (ВР: 0,52; 95%-й ДІ: 0,45–0,60;  $P < 0,001$ ) і зниження ризику смерті на 39 % (ВР: 0,61; 95%-й ДІ: 0,50–0,75; лог-ранговий  $P = 0,001$ )<sup>369</sup>. Подібний значний вплив на ВБЗ спостерігався й у разі окремого аналізу результатів досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831. Кардіотоксичність виявилася підвищеною в пацієнтах, які отримували трастузумаб<sup>366,371,372</sup>. У дослідженнях ад'юvantного застосування трастузумабу частота застійної серцевої недостатності (ЗСН) III/IV ступеня або смерті із серцево-судинних причин у пацієнтах, які отримували схеми лікування трастузумабом, варіювала від 0 % (дослідження FinHer) до 4,1 % (дослідження NSABP B-31)<sup>362,364,366,368,371,372</sup>. Частота серцевої дисфункції видається пов'язаною як з віком, так і з фракцією викиду лівого шлуночка на вихідному рівні. Аналіз даних дослідження N9831 показав, що 3-річна кумулятивна частота серцево-судинної недостатності або серцевої смерті становила 0,3 %, 2,8 % і 3,3 % у групах дослідження без трастузумабу, із трастузумабом після хімітерапії та з трастузумабом у комбінації з паклітакселом відповідно<sup>371</sup>. Прийнятна частота значної кардіотоксичності, яка спостерігалася під час досліджень ад'юvantної терапії трастузумабом, частково відображає ретельний моніторинг серцевої дисфункції. Крім того, було висловлено занепокоєння щодо довгострокових серцевих ризиків, пов'язаних із терапією трастузумабом, на основі результатів контрольних оцінок серцевої функції в пацієнтах, які брали участь у деяких із цих досліджень<sup>373,374</sup>.

У третьому дослідженні (HERA) ( $N = 5081$ ) вивчали застосування трастузумабу протягом 1 або 2 років порівняно з відсутністю терапії після місцевої терапії та низки стандартних схем хімітерапії в пацієнтах із ураженням лімфатичних вузлів або без ураження лімфатичних вузлів, у яких розмір пухлини становив 1 см або більше<sup>364</sup>. Через 1 рік (медіанний період подальшого спостереження) повідомлялося про зниження ризику рецидиву на 46 % у тих, хто отримував трастузумаб, порівняно з тими, хто його не отримував (ВР: 0,54; 95%-й ДІ: 0,43–0,67;  $P < 0,0001$ ); не спостерігалося різниці в

показниках ЗВ; повідомлялося про прийнятну кардіотоксичність. Дані за 2 роки вказують на те, що терапія трастузумабом упродовж 1 року пов'язана з користю для ЗВ порівняно зі спостереженням (ВР для ризику смерті = 0,66; 95%-й ДІ: 0,47–0,91;  $P = 0,0115$ )<sup>375</sup>. Після цього первинного аналізу пацієнткам, рандомізованим для отримання лише хімітерапії, дали можливість перейти на застосування трастузумабу. Повідомлялося про аналіз вибірки пацієнток, яким було призначено лікування (intent-to-treat), зокрема пацієнток, яких було переведено з однієї схеми лікування на іншу, через 4 роки (медіанний період подальшого спостереження)<sup>370</sup>. Первинна кінцева точка ВБЗ продовжувала бути достовірно вищою в групі лікування трастузумабом (78,6 %) порівняно з групою спостереження (72,2; ВР: 0,76; 95%-й ДІ: 0,66–0,87;  $P < 0,0001$ ). Через 8 років (медіанний період подальшого спостереження) дослідження показало відсутність достовірної різниці у ВБЗ, вторинній кінцевій точці в пацієнтах, які отримували трастузумаб протягом 2 років, порівняно з тривалістю лікування в 1 рік<sup>365</sup>. Таким чином, поточним стандартом лікування залишається ад'юvantна терапія трастузумабом упродовж 1 року.

У дослідженні BCIRG 006 3222 жінки з HER2-позитивним раком молочної залози та ураженням лімфатичних вузлів або раком молочної залози високого ризику без ураження лімфатичних вузлів були рандомізовані для лікування АС з подальшим доцетакселом; АС з подальшим доцетакселом плюс трастузумаб протягом одного року або карбоплатин, доцетаксел і трастузумаб протягом одного року<sup>368</sup>. Через 65 місяців подальшого спостереження в пацієнтах, які отримували АС, а потім доцетаксел із трастузумабом (АС-ТН), спостерігали ВР для ВБЗ 0,64 ( $P < 0,001$ ) порівняно з пацієнтками в контрольній групі, які отримували таку саму схему хімітерапії без трастузумабу (АС-Т). У разі порівняння пацієнток групи карбоплатин / доцетаксел / трастузумаб (TCH) із пацієнтками контрольної групи ВР для ВБЗ становило 0,75 ( $P = 0,04$ ). Не спостерігалося статистично значущої різниці у ВР для ВБЗ за результатами порівняння двох груп, у яких застосовували трастузумаб. Повідомлялося про перевагу щодо ЗВ у пацієнток в обох групах, які отримували трастузумаб, порівняно з контрольною групою (ВР для АС-ТН порівняно з АС-Т = 0,63;  $P = 0,001$ ; ВР для TCH порівняно з АС-Т = 0,77;  $P = 0,04$ ). Кардіотоксичність була достовірно нижчою в групі TCH: частка



пацієнток із відносним зниженням фракції викиду лівого шлуночка > 10 % становила 9,4 %, водночас в групі АС-ТН цей показник становив 18,6 % ( $P < 0,0001$ ). ЗСН також частіше зустрічалася в разі АС-ТН, ніж у разі ТСН (2 % порівняно з 0,4 %;  $P < 0,001$ ). Аналіз цього дослідження за критичними клінічними явищами виявив більше віддалених рецидивів раку молочної залози в разі ТСН (144 порівняно з 124), але менше явищ з боку серця для ТСН порівняно з АС-ТН (4 порівняно з 21)<sup>368</sup>. У дослідженні FinHer 1010 жінок були рандомізовані для 9-тижневого застосування вінорельбіну з подальшими 3 циклами хіміотерапії FEC порівняно з доцетакселом протягом 3 циклів з подальшими 3 циклами хіміотерапії FEC<sup>362</sup>. Пацієнтки (n = 232) із HER2-позитивним раком, із ураженням лімфатичних вузлів або без нього, розміром 2 см або більше та PR-негативним раком були далі рандомізовані для того, щоб отримувати або не отримувати трастузумаб протягом 9 тижнів під час застосування вінорельбіну або доцетакселу як монохіміотерапії. Зважаючи на медіанний період подальшого спостереження в 3 роки, додавання трастузумабу асоціювалося зі зниженням ризику рецидиву (ВР: 0,42; 95%-й ДІ: 0,21–0,83;  $P = 0,01$ ). Додавання трастузумабу не спричинило статистично значущих відмінностей у ЗВ (ВР: 0,41; 95%-й ДІ: 0,16–1,08;  $P = 0,07$ ) або кардіотоксичності<sup>362</sup>. Через 5 років подальшого спостереження порівняння двох груп (тобто хіміотерапія з трастузумабом і без нього) продемонструвало, що показники ВР для виживаності без віддалених проявів захворювання (ВБВЗ) (ВР: 0,65; 95%-й ДІ: 0,38–1,12;  $P = 0,12$ ) і ЗВ (ВР: 0,55; 95%-й ДІ: 0,27–1,11;  $P = 0,094$ ) були вищими порівняно з даними через 3 роки<sup>363</sup>.

Усі випробування ад'юvantної терапії трастузумабом продемонстрували клінічно значущі покращення ВБЗ, а комбінований аналіз досліджень NSABP B31 і NCCTG N9831, а також дослідження HERA продемонстрував значне покращення ЗВ в разі застосування трастузумабу в пацієнток із HER2-позитивним раком молочної залози високого ризику. Таким чином, схеми з кожного з цих випробувань включені до настанови як ад'юvantні схеми терапії, що включають трастузумаб. Переваги трастузумабу не залежать від статусу ER<sup>366,367</sup>. У дослідженні FNCLCC-PACS04 528 жінок із HER2-позитивним раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів були рандомізовані для отримання терапії трастузумабом або спостереження після

завершення ад'юvantної хімітерапії на основі антрациклінів з доцетакселом або без нього<sup>376</sup>. У разі додавання трастузумабу не спостерігалося статистично значущої користі щодо ВБЗ або ЗВ. Ці результати свідчать про те, що послідовне лікування трастузумабом після хімітерапії не є таким ефективним, як схема, що включає одночасне отримання хімітерапії та трастузумабу. Рекомендації NCCN указують на необхідність ад'юvantного лікування трастузумабом як стандартної терапії загальною тривалістю 12 місяців. Тривалість менше 12 місяців не була настільки ефективною<sup>377</sup>, а тривалість довше 12 місяців не має жодних додаткових переваг; було встановлено, що більш тривале застосування настільки ж ефективне, як і 12-місячна терапія трастузумабом<sup>378</sup>.

Ретроспективний аналіз пацієнток із невеликими пухлинами низького ризику показує, що в разі раку молочної залози T1a–bN0 надмірна експресія HER2 збільшує ризик рецидиву від 15 % до 30 %<sup>379–382</sup>. Ці показники ризику значно вищі, ніж серед HER2-негативних пухлин такого ж розміру.

У нещодавньому багатоцентрковому дослідженні з однією групою досліджували переваги хіміотерапії на основі трастузумабу в пацієнток з HER2-позитивними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів, розміром 3 см або менше. Усі пацієнтки отримували трастузумаб, а також паклітаксел щотижня протягом 12 тижнів; далі до завершення повного курсу лікування тривалістю 1 рік застосовували монотерапію трастузумабом<sup>383</sup>. П'ятдесят відсотків пацієнток, які були включені в дослідження, мали пухлини 1,0 см або менше, а 9 % пацієнток мали пухлини від 2 до 3 см. Кінцевою точкою дослідження був показник ВБЗ. Результати, представлені на щорічному симпозіумі з питань раку молочної залози в Сан-Антоніо в 2013 році, показали, що 3-річний показник ВБЗ в загальній популяції становив 98,7 % (95%-й ДІ: 97,6–99,8;  $P < 0,0001$ ).

Подвійна анти-HER2 блокада із застосуванням трастузумабу плюс лапатиніб і трастузумабу плюс пертузумаб показала значне покращення показника pCR порівняно із застосуванням хіміотерапії



разом з одним анти-HER2-препаратором у неоад'юванному режимі<sup>216,217,219</sup>.

Проте в контексті ад'ювантої терапії результати дослідження ALTTO не продемонстрували значного покращення ВБЗ в разі подвійної анти-HER2 терапії порівняно з монотерапією трастузумабом<sup>384</sup>. Через 4,5 року (медіанний період подальшого спостереження) показники ВБЗ становили 86 % для пацієнток, які отримували тільки трастузумаб; 88 % для учасниць, які одночасно отримували трастузумаб і лапатиніб; і 87 % для пацієнток, які отримували трастузумаб, а потім лапатиніб<sup>384</sup>.

#### *Рекомендації NCCN щодо ад'ювантої анти-HER2-таргетної терапії*

На основі цих досліджень колегія визначила використання трастузумабу з хімітерапією як рекомендацію категорії 1 для пацієнток з HER2-позитивними пухлинами більше 1 см.

Колегія NCCN пропонує використовувати трастузумаб і хімітерапію для жінок з HER2-позитивними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів розміром від 0,6 до 1,0 см (тобто T1b) і для менших пухлин з метастазами в пахвових лімфатичних вузлах (pN1mi) розміром 2 мм або менше. Певною мірою ця рекомендація підтримується результатами досліджень, які показують вищий ризик рецидиву в пацієнток з HER2-позитивними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів розміром 1 см або менше порівняно з пацієнтками з HER2-негативними пухлинами такого ж розміру<sup>379</sup>. Десятирічна виживаність після встановлення діагнозу раку молочної залози та 10-річна безрецидивна виживаність становили 85 % і 75 % відповідно в жінок із пухлинами, які характеризуються як HER2-позитивні, ER-позитивні пухlinи, і 70 % і 61 % відповідно у жінок з HER2-позитивними, ER-негативними пухлинами. Під час ще двох ретроспективних досліджень також вивчали безрецидивну виживаність у цій популяції пацієнток. Жодна з пацієнток у цих двох ретроспективних дослідженнях не отримувала трастузумаб. У першому дослідженні 5-річна безрецидивна виживаність становила 77,1 % і 93,7 % ( $P < 0,001$ ) для пацієнток із HER2-позитивними та

HER2-негативними пухлинами молочної залози T1a–bN0M0 відповідно, без різниці в безрецидивній виживаності в HER2-позитивній групі залежно від статусу гормональних рецепторів<sup>380</sup>. В іншому ретроспективному дослідженні в жінок з невеликими HER2-позитивними пухлинами ризик рецидиву через 5 років був низьким (99 % [95%-й ДІ: 96–100 %] для HER2-негативних пухлин і 92 % [95%-й ДІ: 86–99 %] для HER2-позитивних пухлин)<sup>385</sup>. Аналіз підгруп у кількох рандомізованих дослідженнях продемонстрував стала користь трастузумабу незалежно від розміру пухлини чи стану вузлів<sup>368,386,387</sup>.

#### *Рекомендовані NCCN анти-HER-таргетні схеми*

Колегія рекомендує схему AC із подальшим застосуванням паклітакселу з трастузумабом протягом 1 року, з відліком від першої дози паклітакселу, як пріоритетної анти-HER2-таргетної ад'ювантої терапії. Схема TCH також є пріоритетною, особливо для тих, хто має фактори ризику кардіотоксичності, зважаючи на результати дослідження BCIRG 006, які продемонстрували кращий показник ВБЗ в пацієнток, які отримували лікування за схемами TCH або AC з подальшим доцетакселом і трастузумабом, порівняно із застосуванням схеми AC з подальшим доцетакселом.

Інші схеми, до яких входить трастузумаб, включені в рекомендації NCCN. AC з подальшим доцетакселом і трастузумабом<sup>368</sup> і доцетаксел плюс трастузумаб з подальшим лікуванням за схемою FEC<sup>362</sup> (повний перелік схем див. у розділі «Передоператійна / ад'ювантна системна терапія» в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку молочної залози).

Зважаючи на безпрецедентне покращення ЗВ в разі метастазів<sup>388</sup> і значне покращення показника pCR, яке спостерігалося під час неоад'ювантої терапії<sup>217,219</sup>, колегія NCCN уважає доцільним включити пертузумаб у вищезазначені схеми ад'ювантої терапії, якщо пацієнтки не отримувала пертузумаб у складі неоад'ювантої терапії. У процесі одного з поточних досліджень проводиться оцінка пертузумабу та трастузумабу зі стандартними схемами хімітерапії в ад'ювантному режимі<sup>389,390</sup>.



Колегія NCCN включила паклітаксел і трастузумаб як варіант лікування для пацієнток із HER2-позитивними пухлинами 1 стадії низького ризику. Ця рекомендація ґрунтується на дослідженні, у якому вивчали вказану комбіновану терапію у 406 пацієнток з невеликими HER2-позитивними пухлинами без ураження лімфатичних вузлів. Результати показали, що 3-річний показник ВБЗ становив 98,7 % (95%-й ДІ: 97,6–99,8), а ризик серйозних токсичних ефектів для цієї схеми був низьким (зареєстрована частота серцевої недостатності становила 0,5 %)<sup>391</sup>.

#### *Ад'ювантна терапія пухлин зі сприятливими гістологічними характеристиками*

Рекомендації містять указівки щодо системного лікування інвазивних раків молочної залози зі сприятливими гістологічними характеристиками, як-от як тубуллярний і муцинозний рак, на основі розміру пухлини та статусу ПЛВ. У разі застосування ендокринної терапії, хімітерапії та послідовного лікування різними методами варіанти лікування подібні до тих, що застосовуються в разі раку молочної залози з типовими гістологічними характеристиками. Переважна більшість тубуллярних раків молочної залози є ER-позитивними та HER2-негативними. Таким чином, слід переглянути патоморфологічний висновок і точність визначення ER і (або) HER2, якщо тубуллярний рак молочної залози є ER-негативним і (або) HER2-позитивним або якщо пухлина з ER- і PR-негативним статусом має 1 ступінь злокісності<sup>251</sup>. Якщо рак молочної залози гістологічно ідентифіковано як тубуллярний або муцинозний рак і підтверджено його ER-негативність, тоді пухлину слід лікувати згідно з рекомендаціями для ER-негативного раку молочної залози з типовими гістологічними характеристиками. Колегія визнає, що даних проспективних досліджень щодо системної ад'ювантної терапії тубуллярного та муцинозного гістологічних типів раку недостатньо.

#### **Стадіювання й обстеження до передопераційної хімієтерапії**

Стадіювання для більшості пацієнток з інвазивним раком молочної залози III стадії подібне до такого для пацієнток із раком Т3, N1, M0. Обстеження включає збір анамнезу та фізикальне обстеження, КАК, функціональні проби печінки та тест на лужну фосфатазу,

візуалізацію грудної клітки, патоморфологічний аналіз і визначення статусу пухлини щодо рецепторів ER/PR, а також її статусу щодо HER2 до хімієтерапії. Діагностичну двосторонню мамографію та ультразвукове дослідження молочної залози слід проводити відповідно до клінічних показань. Генетичне консультування рекомендується для пацієнток, ризик спадкового раку молочної залози в яких уважається високим згідно з [рекомендаціями NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози та яєчників](#).

Проведення інших досліджень, як-от МРТ молочної залози, сцинтиграфія кісток (категорія 2B) і візуалізація черевної порожнини з діагностичною КТ (з КТ органів малого таза або без неї) або МРТ (усі категорії 2A) є необов'язковим, якщо це не передбачено з огляду на наявність певних симптомів чи інших відхилень від норми результатів досліджень. ПЕТ/КТ також включено як додаткове дослідження (категорія 2B). УЗД є альтернативою, коли діагностична КТ або МРТ недоступна.

Колегію було досягнуто консенсусу, що ПЕТ/КТ із ФДГ є найбільш корисною в ситуаціях, коли стандартні результати візуалізації є сумнівними або підозрілими. Проте обмежені дослідження<sup>396,9,392-396</sup> підтверджують потенційну роль ПЕТ/КТ із ФДГ у виявленні ураження регіонарних вузлів, а також віддалених метастазів у разі місцевовоширеного раку молочної залози, включно з пухлинами Т3, N1, M0.

У ретроспективному дослідженні, у якому порівнювали сцинтиграфію кісток із комбінованою ПЕТ/КТ із ФДГ в жінок із раком молочної залози I–III стадій із підозрою на метастазування, було виявлено високу узгодженість (81 %) даних двох досліджень щодо повідомлень про кісткові метастази<sup>397</sup>. Колегія NCCN припускає, що сцинтиграфію кісток можна не проводити, якщо результати ПЕТ/КТ із ФДГ вказують на наявність кісткових метастазів.

Для невизначених або підозрілих ділянок, виявлених за допомогою ПЕТ/КТ, слід зробити біопсію для підтвердження (за можливості) і якщо локалізація підозрілого вогнища ураження може вплинути на



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

курс лікування. За останнє десятиліття поява ПЕТ/КТ-сканерів суттєво змінила підхід до візуалізації за допомогою ПЕТ<sup>398</sup>. Однак термінологія також породила плутанину щодо природи зображень, отриманих під час сканування за допомогою апарату ПЕТ/КТ. ПЕТ/КТ-сканери містять ПЕТ- і КТ-сканери в одному гентрі, що забезпечує точну спільну реєстрацію молекулярних (ПЕТ) і анатомічних (КТ) змін. Майже всі візуалізаційні дослідження за допомогою ПЕТ у клінічній практиці наразі виконуються з використанням комбінованих апаратів ПЕТ/КТ.

У ПЕТ/КТ-томографах КТ-сканер відіграє другу важливу роль, окрім діагностичного КТ-сканування<sup>398</sup>. У разі застосування ПЕТ КТ також використовується для корекції ослаблення фотонів і для анатомічної локалізації результатів ПЕТ-візуалізації. Для цих завдань комп'ютерна томографія зазвичай виконується без затримки дихання, щоб відповісти отриманому ПЕТ-зображеню, і зазвичай використовується малодозова (недіагностична) КТ. Радіаційний вплив такої недіагностичної КТ-візуалізації нижчий, ніж у разі діагностичної КТ. Для цього завдання внутрішньовенне контрастування не потрібне.

ПЕТ/КТ-сканери зазвичай включають високоякісний пристрій КТ, який також можна використовувати для автономної, оптимізованої та комплексної діагностичної КТ. Діагностичну КТ проводять із затримкою дихання для отримання оптимального зображення грудної клітки та застосовують із внутрішньовенним контрастуванням. Для комплексної діагностичної КТ струм променю КТ і, отже, радіаційне опромінення пацієнтки значно вищі, ніж для КТ з низькими дозами, необхідної для вимог ПЕТ. Радіаційне опромінення для комплексної діагностичної КТ часто більше, ніж для емісійного (ПЕТ) компонента дослідження.

На сьогодні підхід до візуалізації в клінічній практиці за допомогою ПЕТ/КТ значно відрізняється в різних центрах<sup>399</sup>. Багато центрів проводять низькодозову КТ у складі ПЕТ/КТ та виконують оптимізовану, комплексну діагностичну КТ лише тоді, коли на додаток до ПЕТ/КТ також є запит на діагностичну КТ. Інші центри поєднують діагностичну КТ із ПЕТ у разі будь-якої візуалізації ПЕТ/КТ. Комп'ютерна томографія, описана в розділі «Обстеження» цих

рекомендацій, відноситься до повністю оптимізованої діагностичної комп'ютерної томографії. Водночас сканування ПЕТ або ПЕТ/КТ стосується сканування, переважно спрямованого на ПЕТ-компонент, не обов'язково з використанням діагностичної КТ. Лікарям, які направляють пацієнта, важливо розуміти різницю між ПЕТ/КТ, що виконується переважно для візуалізації за допомогою ПЕТ, і повністю оптимізованою КТ, яка виконується як окреме діагностичне КТ-дослідження<sup>399</sup>. Одночасне проведення ПЕТ/КТ та діагностичної КТ може виявитися зручним варіантом.

### Операційний місцевопоширеній рак молочної залози

Місцевопоширеній рак молочної залози описує підмножину інвазивного раку молочної залози, де початкова клінічна та рентгенографічна оцінка документує поширеній перебіг захворювання, обмеженого молочною залозою та регіонарними лімфатичними вузлами. Рекомендується система клінічного стадіювання AJCC, яка використовується в цих рекомендаціях і для визначення операбельності, а місцевопоширеній рак представлено категорією стадії III. Пацієнток із III стадією захворювання можна додатково розділити на такі категорії: 1) ті, у кого початковий хірургічний підхід навряд чи успішно усує всі прояви захворювання або забезпечить тривалий місцевий контроль; і 2) пацієнтки із захворюванням, у яких розумний початковий хірургічний підхід, імовірно, дасть змогу отримати патоморфологічно негативні хірургічні краї та забезпечить довготривалий місцевий контроль. Таким чином, пацієнтки стадії IIIA поділяються на тих, хто має клінічні прояви раку категорії «T3, N1, M0», і тих, хто має клінічні прояви захворювання категорії «будь-яка T, N2, M0», на основі оцінки мультидисциплінарної групи.

Післяоператійна системна ад'юvantна терапія для пацієнток із стадією IIIA раку молочної залози, які не отримують неоад'юvantну хіміотерапію, подібна до такої для пацієнток із стадією захворювання II.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

### Неоперабельний місцевоширеній рак молочної залози

Для пацієнток із неоперабельним, незапальним, місцевоширенім раком на момент звернення за медичною допомогою початкове застосування передопераційної системної терапії на основі антрациклінів із таксанами або без них є стандартом лікування<sup>400</sup>.

Пацієнтки з місцевоширенім раком молочної залози, які є HER2-позитивними, повинні отримати початкову програму хіміотерапії, яка включає передопераційне лікування трастузумабом і, можливо, пертузумабом. Місцева терапія після клінічної відповіді на передопераційну системну терапію зазвичай складається з таких заходів: 1) тотальна мастектомія з дисекцією пахвових лімфатичних вузлів I/II рівня з відкладеною реконструкцією молочної залози або без неї або 2) лампектомія та дисекція пахвових лімфатичних вузлів I/II рівня.

Уважається, що обидві групи місцевого лікування мають достатній ризик місцевого рецидиву, щоб виправдати використання опромінення грудної стінки (або молочної залози) та надключичних вузлів. У разі ураження внутрішніх мамарних лімфатичних вузлів вони також потребують опромінення. За відсутності ознак ураження внутрішніх мамарних лімфатичних вузлів можна розглянути можливість включення внутрішніх мамарних лімфатичних вузлів у поле опромінення (категорія 2В). Ад'ювантна терапія може передбачати завершення запланованої схеми хіміотерапії, якщо він не завершений перед операцією, з подальшою ендокринною терапією в пацієнток із HR-позитивним захворюванням. Якщо пухлина є HER2-позитивною (категорія 1), слід подовжити терапію трастузумабом до повного курсу загальною тривалістю в один рік. Ендокринну терапію та трастузумаб можна застосовувати одночасно з променевою терапією, якщо є показання.

Пацієнкам із неоперабельними пухлинами з прогресуванням захворювання під час передопераційної системної терапії слід розглянути можливість паліативного опромінення молочної залози для посилення місцевого контролю. У всіх підгрупах пацієнток подальша системна ад'ювантна хіміотерапія після місцевої терапії

вважається стандартною. Тамоксифен (або інгібітор ароматази для пацієнток у постменопаузі) слід додати для осіб із HR-позитивними пухлинами, трастузумаб — для осіб із HER2-позитивними пухлинами. Подальше спостереження після лікування для жінок із III стадією захворювання таке саме, як і для жінок із ранньою стадією інвазивного раку молочної залози.

### Активне й подальше спостереження в разі пухлин T0–3, N1, M0 і T1–3, N0–1, M0

Оптимальне подальше спостереження після лікування виконується тією ж групою медичних працівників, яка проводила лікування пацієнтки, та включає проведення регулярного збирання анамнезу / фізикального обстеження один раз на 4–6 місяців протягом перших 5 років після первинної терапії та щорічно після цього. Мамографію слід виконувати щорічно.

Щодо частоти мамографії після органозберігальної операції на молочній залозі з подальшим опроміненням, колегія NCCN погоджується зі списком рекомендацій ASTRO Choosing Wisely («Розумний вибір»), опублікованим у 2014 році<sup>401</sup>. Згідно із цими рекомендаціями, «щорічне проведення мамографії є належною частотою активного спостереження пацієнток із раком молочної залози, які перенесли органозберігальне лікування та променеву терапію, без явної переваги більш коротких інтервалів між візуалізаційними дослідженнями. Після завершення променевої терапії пацієнкам слід почекати від 6 до 12 місяців до проведення першої щорічної мамографії в межах активного спостереження. Наявність підозрілих результатів фізикального обстеження чи контрольної візуалізації в межах активного спостереження може стати основою скорочення інтервалу між мамографічними дослідженнями».

Колегія NCCN зазначає, що жодне з візуалізаційних досліджень для реконструйованих молочних залоз не показане.

За даними комісії NCCN, за відсутності клінічних об'єктивних і суб'єктивних ознак, що вказують на рецидив захворювання, лабораторні або візуалізаційні дослідження для виявлення метастазів



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

не потрібні. Рутинне виконання тестів на лужну фосфатазу та ПП не включено в рекомендації<sup>402-404</sup>. Крім того, колегія зазначає відсутність доказів на підтримку використання «пухлинних маркерів» у діагностиці раку молочної залози, а рутинні сцинтиграфія кісток, КТ, МРТ, ПЕТ або ультразвукове обстеження у безсимптомних пацієнток не дають переваг щодо виживаності або паліативної терапії рецидивів захворювання, тому не рекомендуються<sup>96,405</sup>.

Доцільність застосування МРТ молочної залози для подальшого спостереження пацієнток із раніше перенесеним раком молочної залози не визначено. Її можна розглядати як варіант вибору в жінок із високим ризиком розвитку другого первинного раку молочної залози протягом усього життя (змодельований показник у таких випадках становить більше 20 % та значною мірою залежить від сімейного анамнезу). Повідомлялося, що частота контрапатерального раку молочної залози після органозберігального лікування раку молочної залози або мастектомії, підвищується в жінок із мутаціями *BRCA1/2* порівняно з пацієнтками зі спорадичним раком молочної залози<sup>406-408</sup>.

Колегія рекомендує, щоб жінки з інтактною маткою, у яких тамоксифен застосовується як ад'ювантна терапія, проходили щорічні гінекологічні огляди та якомога скорішу оцінку будь-яких кров'янистих виділень із піхви, які можуть виникати через ризик карциноми ендометрію, асоційований із тамоксифеном, у жінок постменопаузального віку<sup>409</sup>. Виконання рутинної біопсії ендометрію або УЗД в безсимптомних жінок не рекомендується. Жоден тест не продемонстрував корисності як скринінговий тест у будь-якій популяції жінок. У переважній більшості жінок із карциномою матки, пов'язаною з тамоксифеном, рано виникають кров'янисті виділення з піхви.

Якщо в жінок з аменореєю після лікування розглядається допоміжне застосування інгібітора ароматази, необхідно визначити вихідні рівні естрадіолу та гонадотропіну на початку ендокринної терапії інгібітором ароматази з подальшим серійним моніторингом рівня цих гормонів<sup>315</sup>. Двостороння оофоректомія є гарантією штучно досягнутої постменопаузи в молодих жінок з аменореєю, спричиненою терапією, і її можна розглянути перед початком терапії інгібітором ароматази в молодих жінок.

Лікування симптомів у жінок, які отримують ад'ювантну ендокринну терапію, часто потребує лікування припливів і лікування супутньої депресії. Венлафаксин, інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН), успішно пройшов дослідження та є ефективним засобом для зменшення припливів<sup>410-413</sup>. Є дані, які свідчать про те, що одночасне застосування тамоксифену з певними СІЗЗС (наприклад, пароксетином, флуоксетином) може знизити рівень ендоксифену, активного метаболіту тамоксифену, в плазмі крові<sup>414,415</sup>. Такі препарати з групи СІЗЗС/ІЗЗСН можуть перешкоджати ферментативному перетворенню тамоксифену в ендоксифен через інгібування певного ізоферменту CYP2D6. Однак виявлено, що слабкі інгібітори CYP2D6, як-от циталопрам, есциталопрам, сертрапін і венлафаксин, не впливають на метаболізм тамоксифену або мають на нього мінімальний вплив<sup>315,416,417</sup>.

Подальше спостереження також включає оцінку прихильності пацієнтки до поточних схем лікування, наприклад ендокринної терапії. Прогностичними факторами поганої прихильності до лікування є наявність побічних ефектів певних лікарських засобів і неповне розуміння пацієнтом переваг, пов'язаних із регулярним застосуванням препаратів<sup>418</sup>. Колегія рекомендує реалізацію простих стратегій для підвищення прихильності пацієнток до ендокринної терапії, як-от безпосереднє опитування пацієнтки під час амбулаторних візитів, а також короткі, чіткі пояснення щодо цінності регулярного застосування лікарських засобів і терапевтичної важливості більшої тривалості ендокринної терапії.

Лімфедема є поширеним ускладненням лікування раку молочної залози. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком лімфедеми, включають обсяг операцій на пахвовій ділянці, опромінення пахової ділянки, наявність інфекцій та ожиріння пацієнтки<sup>419,420</sup>. Колегія рекомендує проводити просвітницькі заходи для пацієнток із питань лімфедеми, контролювати в них прояви лімфедеми та направляти пацієнток на лікування лімфедеми, якщо це необхідно.

Багато молодих жінок, які отримують лікування раку молочної залози, залишаються в стані пременопаузи або зазнають відновлення цього стану після завершення лікування раку молочної залози. У цих жінок



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

колегія NCCN не рекомендує використовувати гормональні методи контрацепції, незалежно від HR-статусу пухлини<sup>421</sup>. Рекомендуються альтернативні методи контрацепції, як-от внутрішньоматкові спіралі, бар'єрні методи, а тим жінкам, які не мають наміру вагітності в майбутньому, слід запропонувати перев'язування маткових труб або вазектомію для партнера. Колегія NCCN не рекомендує грудне вигодовування під час ендокринного або хіміотерапевтичного лікування через ризики для немовляти. Грудне вигодовування після органозберігального лікування раку молочної залози не протипоказане. Однак лактація опромінених молочних залоз не завжди можлива або може бути зниженою<sup>421,422</sup>.

За рекомендаціями колегії, у жінок, які отримують інгібтори ароматази в ад'ювантному режимі або в яких виникла недостатність яєчників у результаті лікування, слід стежити за станом кісток, визначаючи мінеральну щільність кісткової тканини на вихідному рівні й періодично надалі. Не рекомендується використовувати естроген, прогестерон або селективні модулятори рецепторів естрогену (ER) для лікування остеопорозу або остеопенії в пацієнток із раком молочної залози. Використання бісфосфонатів, як правило, є кращим втручанням для покращення мінеральної щільності кісток. Одне дослідження фази 3, ABCSG12, продемонструвало покращення результатів лікування в разі додавання золедронової кислоти жінкам у пременопаузі, які отримували ендокринну терапію з супресією функції яєчників<sup>423</sup>. Застосування бісфосфонатів у таких пацієнток і в інших підгрупах залишається суперечливим. Показано, що деносумаб достовірно зменшує кількість переломів у жінок у постменопаузі, які отримують ад'ювантну терапію інгібіторами ароматази, і покращує мінеральну щільність кісток<sup>328</sup>.

Оптимальну тривалість терапії бісфосфонатами не встановлено. Фактори, які слід враховувати щодо тривалості терапії проти остеопорозу, включають мінеральну щільність кісткової тканини, відповідь на терапію та фактори ризику продовження втрати кісткової тканини або переломів кісток. Жінки, які отримують бісфосфонати або деносумаб, повинні пройти профілактичне стоматологічне обстеження до початку терапії, а також вживати харчові добавки з кальцієм і вітаміном D.

Є докази того, що здоровий спосіб життя може сприяти кращим результатам лікування раку молочної залози. Когортне дослідження типу «випадок — контроль» за участю 369 жінок з ER-позитивною

пухлиною, у яких розвинувся другий первинний рак молочної залози, порівняно з 734 відповідними контрольними пацієнтками, у яких не розвинулася друга первинна пухлина, продемонструвало зв'язок між ожирінням (індекс маси тіла [ІМТ]  $\geq 30$ ), курінням і вживанням алкоголю та раком контролатеральної молочної залози<sup>424</sup>.

Проспективне дослідження 1490 жінок з діагностованим раком молочної залози I–III стадії показало зв'язок між покращеною виживаністю та високим споживанням фруктів і овочів, а також фізичною активністю, незалежно від наявності ожиріння<sup>425</sup>.

З'являються нові докази того, що ожиріння пов'язане з гіршими наслідками лікування для деяких підтипів раку молочної залози. У дослідженні, проведенню групою Women's Intervention Nutrition, пацієнток із ранніми стадіями раку молочної залози рандомізували до групи втручання та контрольної групи. Втручання нараховувало вісім персональних візитів до зареєстрованого дієтолога, навченого складати індивідуальні плани харчування з низьким вмістом жиру. Аналіз ЗВ не показав істотної різниці між двома групами дослідження (17 % для втручання порівняно з 13,6 % без втручання); однак аналіз підгрупи показав, що в осіб із ER- і PR-негативними захворюваннями, які входили до групи втручання, спостерігали покращення ЗВ на 54 %<sup>426</sup>.

Колегія NCCN рекомендує активний спосіб життя та ідеальну масу тіла (ІМТ 20–25) для збереження оптимального загального стану здоров'я та лікування раку молочної залози, оскільки є повідомлення про доведені переваги фізичних вправ та активного способу життя під час і після лікування<sup>427–429</sup>.

Розв'язання проблем, пов'язаних із виживаністю, зокрема пізніх / довгострокових -наслідків раку та його лікування, див. в [рекомендаціях NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтками після лікування](#).



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

Розділ про лікування рецидивного раку молочної залози / раку молочної залози стадії IV було оновлено 6 березня 2020 р.

### Рецидивний рак молочної залози / рак молочної залози стадії IV

#### Стадіювання й обстеження в разі рецидивного раку молочної залози / раку молочної залози стадії IV

Стадіювання в жінок із рецидивом раку молочної залози або раком молочної залози IV стадії включає анамнез і фізикальний огляд; виконання клінічного аналізу крові, печінкових проб, діагностичної КТ грудної клітки, сцинтиграфії кісток і рентгенограм будь-яких довгих або опорних кісток, болісних під час пальпації або таких, що мають відхилення від норми на сцинтиграфії кісток; діагностичну КТ черевної порожнини (з діагностичною КТ малого таза або без) або МРТ черевної порожнини; а також документування біопсії першого рецидиву, якщо можливо. Колегія NCCN зазвичай не рекомендує використовувати ПЕТ або ПЕТ/КТ із натрієм фторидом для оцінки пацієнтів із рецидивом захворювання. Є обмежена кількість доказів (переважно з ретроспективних досліджень), які підтверджують використання ПЕТ/КТ для планування лікування через визначення ступеня захворювання в окремих пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком<sup>96,97,430,431</sup>. Загалом, проведення КТ в недіагностичному режимі, який використовується разом із ПЕТ, може спричинити недооцінку легенів і печінки порівняно з КТ із контрастуванням у діагностичному режимі. Колегія вважає, що біопсія сумнівних або підозрілих ділянок більш придатна, ніж ПЕТ/КТ, для отримання точної інформації про стадію пухлини в цій групі пацієнтів.

Колегію було досягнуто консенсусу, що ПЕТ/КТ із ФДГ є необов'язковою та найбільш корисною в ситуаціях, коли стандартні результати візуалізації є сумнівними або підозрілими. Колегія NCCN рекомендує сцинтиграфію кісток або ПЕТ/КТ з фторидом натрієм (категорія 2B) для виявлення кісткових метастазів. Однак, якщо результати ПЕТ із ФДГ чітко вказують на метастази в кістках, сцинтиграфію можна не проводити.

Колегія NCCN рекомендує проводити біопсію метастатичних вогнищ на момент виявлення або біопсію вогнищ, що є першим рецидивом захворювання, як частину обстеження пацієнтів із рецидивом або стадією IV захворювання. Це забезпечує точне визначення метастатичного / рецидивного захворювання та гістологічних характеристик пухлини, а також дають змогу визначити біомаркери та вибрати відповідне лікування. Біопсія пухлини м'яких тканин є пріоритетною над біопсією кісткових ділянок ураження, за виключенням випадків, коли біоптат кісткової тканини можна захистити від жорсткого розчину для декальцифікації, щоб зберегти можливість точнішої оцінки біомаркерів.

Визначення статусу щодо HR (ER і PR) і статусу щодо HER2 слід повторювати в усіх випадках, коли буде отримано зразок тканини для діагностики. Результати аналізів на ER і PR можуть бути хибнонегативними або хибнопозитивними, також може бути неузгодженість результатів для первинної та метастатичної пухлин<sup>432,433</sup>. Причини неузгодженості можуть бути пов'язані зі змінами біологічних характеристик захворювання, диференціальним впливом попереднього лікування на клональні субпопуляції клітин, гетерогенністю пухлини або недостатньою точністю та відтворюваністю аналізів<sup>433</sup>. У низці досліджень повідомлялося про неузгодженість рецепторного статусу первинного та рецидивного захворювання. Коєфіцієнти неузгодженості перебувають у діапазоні від 3,4 % до 60 % для відношення ER-негативних до ER-позитивних результатів; від 7,2 % до 31 % для відношення ER-позитивних до ER-негативних результатів; і від 0,7 % до 11 % для неузгодженості за HER2<sup>434-443</sup>.

Колегія NCCN рекомендує провести повторне тестування рецепторного статусу рецидивного захворювання, особливо у випадках, коли він був раніше невідомий, спочатку був негативним або не спостерігалося надмірної експресії генів. Колегія зазначає, що для пацієнтів із клінічним перебігом, який відповідає HR-позитивному раку молочної залози, або з попередніми HR-позитивними результатами, курс ендокринної терапії є доцільним, незалежно від того, чи повторюється аналіз на рецептори або яким є результат останнього аналізу на HR.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

Генетичне консультування рекомендується для пацієнток, ризик спадкового раку молочної залози в яких уважається високим згідно з [рекомендаціями NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози та яєчників](#).

Генетичні дослідження. У разі метастатичного перебігу захворювання результати генетичного дослідження можуть мати терапевтичне значення. Мутації генів зародкової лінії *BRCA1/2* мають доведену клінічну корисність і терапевтичне значення. Тому на мутації генів зародкової лінії *BRCA1/2* слід оцінювати всіх пацієнток із рецидивним або метастатичним раком молочної залози для виявлення кандидатів на терапію інгібіторами поліаденозиніфосфат-рибозополімерази (PARP).

### Лікування місцевого рецидиву захворювання

Пацієнтки з ізольованим місцевим рецидивом поділяються на 3 групи: ті, кому спочатку було проведено лише мастектомію, ті, кому спочатку було проведено мастектомію з променовою терапією, і ті, кому було проведено органозберігальне лікування раку молочної залози та променеву терапію.

В одному ретроспективному дослідженні місцевих рецидивів у жінок із раком молочної залози, які перенесли мастектомію та ад'юvantну хіміотерапію без променової терапії, найбільш поширеними місцями місцевих рецидивів були грудна стінка та надклюочинні лімфатичні вузли<sup>444</sup>. Рекомендації щодо лікування пацієнток, у яких спостерігається лише місцевий рецидив, підтверджуються аналізом об'єднаної бази даних пацієнток із досліджень EORTC 10801 і Danish Breast Cancer Cooperative Group 82TM. Аналізи порівнювали органозберігальне лікування раку молочної залози з мастектомією в пацієнток зі стадіями I та II захворювання. Сто тридцять три (приблизно 8 %) пацієнтки, у яких спостерігався місцевий рецидив (який було взято за точку відліку), приблизно порівну розподілилися на тих, хто переніс мастектомію, і тих, хто отримав органозберігальне лікування раку молочної залози як початкове лікування раку молочної залози. З пацієнток першої групи 51 (76 %) змогли пройти променеву

терапію з хірургічним втручанням або без нього для лікування місцевого рецидиву захворювання. Жодної різниці у виживаності між пацієнтками, які отримували лікування після початкової мастектомії або органозберігального лікування раку молочної залози, не виявлено; приблизно 50 % осіб з обох груп були живі через 10 років подальшого спостереження<sup>445</sup>.

За даними колегії NCCN, пацієнкам, яким провели мастектомію, слід провести хірургічну резекцію місцевого рецидиву (якщо це можливо з огляду на обмежений характер ураження) і променеву терапію ураженої ділянки грудної стінки та надклюочинної області (якщо до грудної стінки раніше не застосували терапію або якщо додаткове опромінення можна безпечно застосовувати). Використання хірургічної резекції в цьому випадку передбачає використання обмеженої резекції вогнища захворювання для отримання чітких хірургічних країв резекції. Нерезектабельні рецидиви на грудній стінці слід лікувати променевою терапією, якщо попереднього опромінення не було.

У жінок із місцевим рецидивом раку в молочній залозі після органозберігальної операції та променової терапії, які мали попередню біопсію сторожового лімфатичного вузла (СЛВ), повторну біопсію СЛВ можна розглянути, хоча точність повторної БСВ не доведена, а прогностична цінність повторної БСВ після мастектомії невідома, і її використання не рекомендується<sup>446,447</sup>. З іншого боку, прогностичне значення повторної БСВ після мастектомії невідоме, тому її використання не рекомендується. Консенсусною рекомендацією колегії експертів для більшості жінок із місцевим рецидивом після органозберігального лікування раку молочної залози та біопсії СЛВ є мастектомія та пахвова дисекція рівня I/II.

Результати дослідження CALOR показали, що після повної резекції у пацієнток з ізольованим місцеворегіонарним рецидивом ад'юvantна хіміотерапія покращує як показники ВБЗ, так і показники ЗВ<sup>448</sup>. Через 4,9 року (медіанний період подальшого спостереження) загальний показник ВБЗ становив 69 % у групі хіміотерапії порівняно з 57 % у групі пацієнток, які не отримували хіміотерапію (BP = 0,59, P = 0,046)<sup>448</sup>. П'ятирічна ЗВ у всіх пацієнток у дослідженні



також достовірно покращувалася в разі застосування хімітерапії (88 % порівняно з 76 %,  $P = 0,024$ )<sup>448</sup>. Переваги ад'юvantної хімітерапії в основному спостерігалися в жінок з ER-негативним захворюванням. Серед жінок з ER-негативним захворюванням показник 5-річної ВБЗ становив 67 % порівняно з 35 % (ВР: 0,32; 95%-й ДІ: 0,14–0,73), а в разі ER-позитивних захворювань показник 5-річної ВБЗ становив 70 % порівняно з 69 % (ВР: 0,94; 95%-й ДІ: 0,47–1,89)<sup>448</sup>. Однак ці жінки отримували ендокринну терапію.

Згідно з висновками колегії NCCN, після місцевого лікування жінкам із ізольованими місцевими рецидивами слід розглядати обмежену тривалість системної хімітерапії або ендокринної терапії, подібної до тієї, що описана в розділі про ад'юvantну хімітерапію. Колегія підкреслила важливість індивідуалізації стратегій лікування в пацієнток із рецидивом захворювання, обмеженим місцевим вогнищем.

### Лікування рецидивного захворювання або захворювання стадії IV

З моменту встановлення діагнозу рецидивного перебігу раку / метастатичного раку IV стадії в рутинний спосіб пацієнткам слід запропонувати відповідну підтримувальну терапію та втручання, спрямовані на полегшення симптомів. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне випробування. Слід заохочувати пацієнток брати участь у доступних клінічних випробуваннях.

### Хірургічне втручання з приводу рецидивного захворювання або захворювання стадії IV

Згідно рекомендацій колегії NCCN, основним підходом до лікування жінок з метастатичним раком молочної залози та інтактною первинною пухлиною є системна терапія з можливістю хірургічного втручання після початкового системного лікування для тих жінок, які потребують полегшення симптомів або мають загрозливі ускладнення, як-от виразка шкіри, кровотеча, виникнення грибкової інфекції та біль<sup>449</sup>. Загалом таке хірургічне втручання слід проводити лише в разі повного місцевого видалення пухлини та за

відсутності безпосередньої загрози життю з боку інших вогнищ захворювання. Крім того, променеву терапію можна розглядати як альтернативу хірургічного втручання. Часто таке хірургічне втручання потребує співпраці між хірургом-мамологом і хірургом-спеціалістом із реконструктивної хірургії для забезпечення оптимального контролю прогресування раку та ушивання рани.

Ретроспективні дослідження свідчать про потенційну користь для виживаності від повного видалення пухлини молочної залози в деяких пацієнток із метастатичним раком молочної залози<sup>450–453</sup>. У всіх цих дослідженнях є суттєві систематичні помилки відбору, які можуть ускладнювати інтерпретацію результатів дослідження<sup>454,455</sup>.

У двох проспективних рандомізованих дослідженнях проводили оцінку доцільності застосування хірургічного втручання до первинної пухлини молочної залози у жінок, у яких було діагностовано метастатичний рак молочної залози / рак молочної залози IV стадії<sup>456,457</sup>. У першому проспективному випробуванні жінок ( $n = 350$ ) з уперше виявленим (*de novo*) метастатичним раком молочної залози, у яких спостерігалась часткова або повна відповідь на хімітерапію на основі антрациклінів, випадковим чином розподілили в групу пацієнток, яким проводили операцію з видалення первинної пухлини в комбінації з ад'юvantною променевою терапією, або в групу пацієнток, яким не проводили локорегіонарну терапію<sup>456</sup>. У групі пацієнток, яким провели хірургічне втручання, й у групі пацієнток, яким не проводили хірургічне втручання, не було різниці між показниками загальної виживаності (ЗВ) (19,2 місяця порівняно з 20,5 місяця, відношення ризиків 1,04, 95%-й ДІ: 0,81–1,34)<sup>456</sup>. В окремому багатоцентровому проспективному реєстровому дослідженні жінки з позитивною відповіддю на системну терапію першої лінії були рандомізовані для лікування первинної пухлини за допомогою хірургічного втручання або без нього<sup>458</sup>. Попередні дані показали відсутність різниці між показниками ЗВ в обох групах<sup>458</sup>.

Однак в іншому випробуванні, проведенному Турецькою федерацією національних мамологічних спільнот (Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases), MF07-01, у жінок ( $n = 274$ ) з уперше виявленим метастатичним раком молочної залози, рандомізованих



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

для отримання місцевого лікування (мастектомії або BCS у комбінації з променевою терапією) із застосуванням подальшої системної терапії в порівнянні із лише системною терапією, спостерігалось покращення в разі застосування хірургічного втручання<sup>459</sup>. Хоча через 36 місяців різниці між показниками виживаності не спостерігалося, через 40 місяців у пацієнток, які отримували місцеве лікування, спостерігалося покращення показників виживаності в разі застосування локорегіонарної терапії (46,4 % порівняно з 26,4 %; ВР: 0,66, 95%-й ДІ: 0,49–0,88)<sup>459</sup>. Дизайн цього випробування відрізняється від інших, тому що, по-перше, воно являє собою два проспективних дослідження, описаних вище, у яких пацієнток включали тільки за наявності позитивної відповіді на системну терапію. По-друге, у турецькому дослідженні рандомізація не була збалансованою. У пацієнток, яким було проведено хірургічне втручання, рідше спостерігались тричі негативні пухлини (7 % порівняно з 17 %) та вісцеральні метастази (29 % порівняно з 45 %), і в багатьох із них виникали лише поодинокі кісткові метастази (33 % порівняно з 20 %)<sup>459</sup>. До незапланованого аналізу підгруп пацієнток, у яких спостерігалося найбільше покращення показників ЗВ в разі застосування місцевого лікування, включили пацієнток із HR-позитивним захворюванням (ВР: 0,63; 95%-й ДІ: 0,44–0,89; Р = 0,008); пацієнток із HER2-негативним захворюванням (ВР: 0,64; 95%-й ДІ: 0,45–0,91; Р = 0,01); пацієнток молодше 55 років (ВР: 0,57; 95%-й ДІ: 0,38–0,86; Р = 0,007) і пацієнток із поодинокими кістковими метастазами (ВР: 0,47; 95%-й ДІ: 0,23–0,98; Р = 0,04)<sup>459</sup>.

Колегія визнає потребу в додаткових даних, отриманих під час рандомізованих клінічних випробувань, стосовно ризиків і переваг місцевої терапії в пацієнток із захворюванням стадії IV, а також в усуненні систематичних помилок відбору. Хоча доступні дані не підтримують широке застосування місцевої терапії з хірургічним втручанням та (або) ПТ, цей метод може бути доцільним для окремих пацієнток з відповідю на початкову системну терапію. У таких клінічних ситуаціях пацієнту заохочують до участі в процесі ухвалення рішень.

### *Стратифікація рекомендацій щодо застосування системної терапії в пацієнток із захворюванням стадії IV / рецидивним захворюванням*

Системна терапія рецидиву раку молочної залози або захворювання стадії IV подовжує виживаність та покращує якість життя (ЯЖ), але не призводить до повного зцілення. Тому перевагу надають методам лікування з мінімальною токсичністю. Таким чином, використання мінімально токсичних видів ендокринної терапії у відповідних випадках є більш пріоритетним порівняно з цитотоксичною терапією<sup>460</sup>. Інструкції щодо лікування пацієнток із раком молочної залози та метастазами в головний мозок включені в рекомендації NCCN Guidelines щодо центральної нервової системи [NCCN Guidelines for Central Nervous System](#).

Спочатку пацієнток із рецидивним раком молочної залози або раком молочної залози IV стадії на момент встановлення діагнозу стратифікують залежно від наявності кісткових метастазів. Потім ці дві підгрупи пацієнток (з кістковими метастазами та без них) стратифікують за HR- і HER2-статусом пухлини.

### **Терапія кісткових метастазів**

Ускладнення, викликані кістковими метастазами, включають біль, зниження функціонального статусу та ЯЖ, а також явища з боку скелету (ЯБС), які потребують застосування опромінення або хірургічного втручання до кістки, патологічні переломи, компресію спинного мозку та злюйкіну гіперкальціємію.

За наявності кісткових метастазів колегія NCCN рекомендує на додаток до хімітерапії або ендокринної терапії проводити лікування препаратами, що модифікують кісткову тканину, як-от золедронова кислота, памідронат або деносумаб (категорія 1); очікувана виживаність становить ≥ 3 місяців. Перед початком цієї терапії пацієнтам необхідно пройти профілактичний стоматологічний огляд. Бісфосфонати та деносумаб пов'язані з ризиком розвитку остеонекрозу щелепи (ОНЩ). Відомими факторами ризику розвитку ОНЩ є поганий стан здоров'я зубів на початку терапії або стоматологічні процедури під час лікування. Таким чином, перед початком лікування деносумабом або внутрішньовенної терапії



бісфосфонатами рекомендовано пройти профілактичне стоматологічне лікування, а під час терапії раку слід за можливості уникати стоматологічних процедур, що вражають ясна або кістки. Додаткові фактори ризику розвитку ОНЩ включають застосування хімієтерапії або кортикостероїдів і неналежну гігієну ротової порожнини, що може спричинити пародонтоз та утворення дентоальвеолярних абсцесів<sup>461</sup>.

### Бісфосфонати

Є велика кількість даних рандомізованих випробувань на користь застосування бісфосфонатів у пацієнтів із метастатичним ураженням кісток. Дані рандомізованих клінічних випробувань включають застосування золедронової кислоти та памідронату в Сполучених Штатах Америки, а також ібандронату та клодронату в країнах Європи<sup>462–469</sup>. У разі метастатичного ураження кісток лікування бісфосфонатами пов’язане з меншою кількістю ЯБС, меншою кількістю патологічних переломів і меншою потребою в променевій терапії та хірургічному втручанні для лікування болю в кістках.

Застосування бісфосфонатів у разі метастатичного ураження є заходом паліативного лікування. Лікування бісфосфонатами не впливало на показники ЗВ пацієнтів.

Дані вказують на те, що золедронову кислоту та памідронат можна призначати за 3–4-тижневою схемою разом із протипухлинною терапією (тобто ендокринною терапією, хімієтерапією, біологічною терапією) або один раз на 12 тижнів. У трьох рандомізованих випробуваннях порівнювали застосування золедронової кислоти один раз на 4 тижні та один раз на 12 тижнів<sup>470–472</sup>. Дані цих досліджень показують, що в разі застосування золедронової кислоти в жінок із раком молочної залози та кістковими метастазами її призначення один раз на 12 тижнів не знижує ефективності препарату та має таку саму частоту виникнення ЯБС, як і в разі застосування раз на чотири тижні<sup>470,471,473</sup>. У випробуванні ZOOM<sup>470</sup> частота скелетних ускладнень становила 0,22 (95%-й ДІ: 0,14–0,29) у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту один раз на 4 тижні, порівняно з 0,26 (95%-й ДІ: 0,15–0,37) у тих, хто отримував золедронову кислоту один раз на

12 тижнів. У випробуванні CALGB 70604<sup>471</sup> частота ЯБС в групі з 4-тижневою тривалістю застосування становила 29,5 %, а в групі з 12-тижневою тривалістю — 28,6 %. У випробуванні OPTIMIZE-2<sup>472</sup> частота ЯБС в групі з 4-тижневою тривалістю застосування становила 22 %, а в групі з 12-тижневою тривалістю — 23,2 %<sup>472</sup>. Згідно рекомендацій колегії NCCN, оптимальна схема дозування золедронової кислоти — один раз на 12 тижнів.

Застосування бісфосфонатів має супроводжуватися споживанням добавок кальцію та вітаміну D із добовими дозами кальцію 1200–1500 мг та вітаміну D<sub>3</sub> 400–800 МО. У Сполучених Штатах Америки рекомендованими препаратами є памідронат 90 мг внутрішньовенно протягом 2 годин або золедронова кислота 4 мг внутрішньовенно протягом 15 хвилин. Тривалість лікування в межах оригінальних досліджень становила до 24 місяців; однак є обмежені дані щодо довгострокової безпеки, які вказують на те, що тривалість лікування можна збільшити<sup>465,467,474</sup>. Ризик ниркової токсичності вимагає моніторингу рівня креатиніну в сироватці крові перед застосуванням кожної дози та зменшення дози або припинення лікування в разі погіршення функції нирок. Результати поточних клінічних випробувань підтверджують можливість застосування бісфосфонатів упродовж періоду до 2 років. Більш тривале лікування бісфосфонатами може забезпечити додаткову користь, але цей факт ще не було підтверджено в клінічних випробуваннях.

### Деносумаб

У жінок із раком молочної залози з метастазами в кістках, які є кандидатами на терапію бісфосфонатами, також можливим є застосування деносумабу. Ця рекомендація базується на результатах одного рандомізованого випробування, у якому порівнювали деносумаб і золедронову кислоту<sup>475</sup>. Усім досліджуваним пацієнткам було рекомендовано споживати харчові добавки з вітаміном D і кальцієм. Пацієнтки з експериментальної групи отримували 120 мг деносумабу підшкірно один раз на 4 тижні в комбінації з плацебо внутрішньовенно, а пацієнтки з контрольної групи отримували внутрішньовенну інфузію золедронової кислоти 4 мг один раз на 4 тижні та плацебо підшкірно. У цьому випробуванні не меншої



ефективності як первинної кінцевої точки було показано, що деносумаб достовірно затримує час до виникнення першого ЯБС (на 18 %) порівняно із золедроновою кислотою (ВР: 0,82; 95%-й ДІ: 0,71–0,95;  $P < 0,001$  для не меншої ефективності;  $P = 0,01$  для вищої ефективності) і час до першого та наступних ЯБС (відношення ризиків 0,77; 95%-й ДІ: 0,66–0,89;  $P = 0,001$ ). Жодної різниці в часі до прогресування захворювання або показників ЗВ не спостерігалося<sup>475</sup>. Інші схеми застосування деносумабу, окрім застосування один раз на 3–6 тижнів, не вивчали.

### **Системна терапія для лікування рецидиву / стадії IV метастатичного, HR-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози**

Лікування жінок із раком молочної залози стадії IV або рецидивним раком за умови його HR-позитивного, HER2-негативного перебігу без вісцеральної кризи включає лише ендокринну терапію або ендокринну терапію в комбінації із таргетними препаратами.

Жінки, у яких через рік після закінчення ад'юvantної ендокринної терапії спостерігається прогресування захворювання, а також жінки із вперше виявленим раком молочної залози IV стадії / метастатичним раком молочної залози, можуть отримувати ендокринну терапію першої лінії.

У багатьох жінок пременопаузального та постменопаузального віку з HR-позитивним раком молочної залози спостерігається покращення від послідовного використання ендокринної терапії в разі прогресування захворювання. Таким чином, жінки з раком молочної залози, у яких за ендокринної терапії спостерігається зменшення розмірів пухлини або тривала стабілізація захворювання (клінічна користь), мають отримувати додаткову ендокринну терапію в разі прогресування захворювання. Пацієнтки, у яких спостерігається прогресування захворювання під час ад'юvantної ендокринної терапії або протягом 12 місяців після її завершення, або ті, у яких під час ендокринної терапії першої лінії спостерігається прогресування метастатичного ураження, можуть отримувати ендокринну терапію другої лінії як монотерапії або в комбінації з таргетним препаратом. Немає чітко визначеної оптимальної послідовності застосування

ендокринної терапії. Вибір залежатиме від попередньої терапії, переносимості лікування та побажань пацієнтки.

До багатьох випробувань за участю пацієнток із HR-позитивним раком не долучали жінок у періоді пременопаузи. Колегія NCCN рекомендує, щоб жінкам із HR-позитивним раком спочатку проводили належну супресію / абляцію яєчників, а потім призначали таке ж лікування, як і жінкам у періоді постменопаузи. Колегія NCCN визначила схеми ендокринної терапії, які переважно використовуватимуться в межах терапії першої лінії порівняно з терапією другої та подальших ліній.

### **Пріоритетна терапія першої лінії для лікування HR-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози**

*Інгібітор ароматази в комбінації з інгібітором CDK 4/6.* Порівняно із застосуванням монотерапії IA, у разі застосування комбінації інгібіторів ароматази (IA) та інгібіторів CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб або абемацикліб) у жінок у періоді постменопаузи або пременопаузи, яким проводили абляцію яєчників або супресію функції яєчників за допомогою агоніста ГнРГ, спостерігалось покращення виживаності без прогресування захворювання (ВБПЗ).

Застосування палбоциклібу в комбінації із летrozолом вивчали в дослідженні фази III, яке включало пацієнток у періоді постменопаузи ( $n = 666$ ) із метастатичним HR-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози, які раніше не отримували лікування з приводу поширеного раку<sup>476</sup>. Покращення ВБПЗ (24,8 місяця порівняно з 14,5 місяця; відношення ризиків 0,58, 95%-й ДІ: 0,46–0,72) та частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ: 42 % порівняно з 35 %) спостерігалося в разі застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу порівняно з монотерапією летрозолом<sup>476</sup>. Побічні ефекти 3-го й 4-го ступенів тяжкості, які спостерігалися в разі застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу, включали нейтропенію (66,5 % порівняно з 1,4 %), лейкопенію (24,8 % порівняно з 0 %), анемію (5,4 % порівняно з 1,8 %) і втомлюваність (1,8 % порівняно з 0,5 %)<sup>476</sup>.

Застосування рибоциклібу в комбінації з летrozолом також вивчали як терапію першої лінії в дослідженні фази III за участю жінок у періоді



постменопаузи ( $n = 668$ ) із рецидивним раком молочної залози / раком молочної залози стадії IV за умови HR-позитивного, HER2-негативного перебігу. Через 26,4 місяця (медіанний період подальшого спостереження) у разі застосування рибоциклібу в комбінації з летrozолом порівняно з монотерапією летrozолом було зареєстровано: кращі показники ВБПЗ (25,3 місяця порівняно з 16,0 місяця; ВР для прогресування або смерті становив 0,56; 95%-й ДІ: 0,45–0,70) і кращі показники ЧОВ — 43 % та 29 % відповідно<sup>477</sup>. Побічні явища 3-го або 4-го ступеня тяжкості спостерігалися частіше в разі застосування комбінованої терапії та включали нейтропенію (62 % порівняно з 1,2 %), лейкопенію (21,3 % порівняно з 0,9 %) і відхилення показників функції печінки від норми (10,2 % порівняно з 2,4 %)<sup>477</sup>.

У випробуванні фази III, MONARCH, вивчали застосування абемациклібу в комбінації з IA (летrozолом або анастрозолом) порівняно з монотерапією IA як терапії першої лінії в жінок із поширеним HR-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози. У разі застосування абемациклібу в комбінації з IA спостерігалось покращення показника ВБПЗ порівняно із застосуванням монотерапії IA (медіана не досягнута порівняно з 14,7 місяця відповідно; ВР: 0,54; 95%-й ДІ: 0,41–0,72)<sup>478</sup>. ЧОВ була вищою в разі застосування комбінованої терапії порівняно з монотерапією IA (59 % порівняно з 44 %)<sup>478</sup>. Найчастішими побічними явищами 3 ступеня тяжкості або вище, пов'язаними з абемацикліблом (порівняно з плацебо), були діарея (9,5 % порівняно з 1,2 %), нейтропенія (21,1 % порівняно з 1,2 %), лейкопенія (8 % порівняно з 0,6 %) і втомлюваність (2 % порівняно з 0 %)<sup>478</sup>.

Більшість випробувань, у яких вивчали застосування інгібітора CDK 4/6 у комбінації з IA, переважно включали жінок у періоді постменопаузи та лише невелику підгрупу жінок у періоді пременопаузи, яким було виконано супресію яєчників. Однак у дослідженні фази III, MONALEESA-7, 672 жінки в періоді пременопаузи або перименопаузи з HR-позитивним, HER2-негативним поширеним раком молочної залози були рандомізовані для отримання рибоциклібу як терапії першої лінії або плацебо з гoserеліном у комбінації з нестероїдним IA або

тамоксифеном<sup>479</sup>. У разі додавання рибоциклібу спостерігалося покращення ВБПЗ (медіана ВБПЗ: 24 місяці порівняно з 13 місяцями; ВР: 0,55; 95%-й ДІ: 0,4–0,69)<sup>479</sup>.

Через 3,5 року повідомлялося про покращення ЗВ в разі застосування рибоциклібу (70 % порівняно з 46 %; ВР: 0,71; 95%-й ДІ: 0,54–0,95)<sup>480</sup>. Побічні явища 3-го і 4-го ступеня тяжкості, про які повідомлялося у понад 10 % пацієнтів незалежно від групи, включали нейтропенію (61 % порівняно з 4 %) і лейкопенію (14 % порівняно з 1 %)<sup>479</sup>.

На основі наведених вище даних колегія NCCN включила застосування IA в комбінації з інгібіторами CDK 4/6 як варіант терапії першої лінії (категорія 1) для жінок постменопаузального та пременопаузального віку із рецидивним раком молочної залози / раком молочної залози стадії IV за умови HR-позитивного, HER2-негативного перебігу та проведення аблляції / супресії яєчників.

**Монотерапія фулвестрантом.** Фулвестрант є антагоністом рецептора естрогену (estrogen receptor, ER) і спочатку був схвалений як щомісячна внутрішньом'язова ін'єкція (250 мг на місяць); у подальших рандомізованих випробуваннях було доведено, що більш висока доза є ефективнішою. У разі застосування як терапії першої лінії ефективність фулвестранту була аналогічною ефективності анастрозолу з точки зору показників ЧОВ (36,0 % порівняно з 35,5 %; відношення ризиків: 1,02; 95%-й ДІ: 0,56–1,87)<sup>481</sup>. Для фулвестранту порівняно з анастрозолом спостерігалося покращення показника часу до прогресування захворювання (медіана часу до прогресування становила 23,4 місяця для фулвестранту порівняно з 13,1 місяця для анастрозолу; ВР: 0,63; 95%-й ДІ: 0,39–1,00;  $P = 0,0496$ )<sup>482</sup>. У цьому дослідженні також використовували вищу навантажувальну дозу — перші 3 дози становили 500 мг раз на 2 тижні з подальшим введенням підтримувальної дози 500 мг щомісяця<sup>481</sup>. Медіанна ЗВ була довшою в групі фулвестранту, ніж у групі анастрозолу (54,1 місяця порівняно з 48,4 місяця; ВР: 0,70;  $P = 0,041$ )<sup>483</sup>.

В окремому рандомізованому дослідженні фази III за участю жінок у періоді постменопаузи з метастатичним HR-позитивним раком молочної залози порівнювали застосування фулвестранту 500 мг



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

один раз на 2 тижні (перші 3 дози) з подальшими дозами фулвестранту 500 мг щомісяця та 250 мг щомісяця. Показник ВБПЗ був кращим у разі застосування схеми, яка включає фулвестрант 500 мг (ВР: 0,80; 95%-й ДІ: 0,68–0,94;  $P = 0,006$ )<sup>484</sup>, що вказує на збільшення тривалості відповіді в разі застосування вищої дози фулвестранту. Остаточні аналізи продемонстрували збільшення медіани ЗВ (4,1 місяця) і зниження ризику смерті (19 %) у разі застосування дози 500 мг порівняно з дозою 250 мг. Медіана ЗВ становила 26,4 місяця порівняно з 22,3 місяця (ВР: 0,81; 95%-й ДІ: 0,69–0,96;  $P = 0,02$ )<sup>485</sup>.

Результати іншого випробування фази III (FALCON), у якому порівнювали ефективність фулвестранту як терапії першої лінії та ефективність анастрозолу у разі застосування у пацієнток із метастатичним ER-позитивним раком молочної залози, які раніше не отримували ендокринну терапію, продемонстрували кращу ВБПЗ для фулвестранту (у вищій дозі, 500 мг) порівняно з анастрозолом (16,6 місяця порівняно з 13,8 місяця, ВР для прогресування або смерті: 0,797, 95%-й ДІ: 0,637–0,999) за тривалості медіанного періоду подальшого спостереження в 25,0 місяця<sup>486</sup>. Показники ЯЖ в обох групах були подібними, причому найпоширенішими побічними ефектами були артрапліgia (17 % порівняно з 10 %) і припливи (11 % порівняно з 10 %) для фулвестранту та анастрозолу відповідно<sup>486</sup>.

**Фулвестрант + інгібітор CDK 4/6.** У дослідженні фази III, MONALEESA-3, у пацієнток ( $n = 726$ ) із поширеним HR-позитивним раком молочної залози, які раніше не отримували ендокринну терапію або в яких спостерігалось прогресування захворювання під час попередньої терапії, у разі застосування рибоциклібу в комбінації з фулвестрантом порівняно з монотерапією фулвестрантом спостерігались кращі показники ВБПЗ (21 місяць порівняно з 13 місяцями; ВР: 0,59; 95%-й ДІ: 0,48–0,73)<sup>487</sup>. Покращення показників ВБПЗ в пацієнток було узгодженим незалежно від того, чи отримували вони раніше ендокринну терапію. Подальший аналіз показав значне покращення ЗВ<sup>488</sup>. Через 42 місяці розрахунковий показник ЗВ становив 57,8 % (95%-й ДІ: 52,0–63,2) у групі рибоциклібу та 45,9 % (95%-й ДІ: 36,9–54,5) у групі плацебо<sup>488</sup>.

Порівняння кількох випробувань, включно з тими, у межах яких досліджували комбінацію фулвестранту з палбоцикліблом або абемацикліблом, показало статистично значуще покращення ВБПЗ. На основі результатів випробування Monaleesa-3 та результатів екстраполяції терапії другої лінії колегія NCCN включила застосування фулвестранту в комбінації з інгібіторами CDK 4/6 як варіант терапії першої лінії (категорія 1) для жінок постменопаузального та пременопаузального віку із рецидивним раком молочної залози / раком молочної залози стадії IV за умови HR-позитивного, HER2-негативного перебігу та проведення аблляції / супресії яєчників.

**Фулвестрант + нестероїдний IA.** Комбінація двох ендокринних препаратів як терапії першої лінії у жінок в періоді постменопаузи з HR-позитивним метастатичним раком молочної залози була описана в дослідженнях, у яких порівнювали застосування монотерапії анастрозолом і комбінації анастрозолу та фулвестранту.

В одному з досліджень (FACT) ефективність комбінації фулвестранту та анастрозолу не перевищувала ефективність монотерапії анастрозолом (час до прогресування захворювання, ВР: 0,99; 95%-й ДІ: 0,81–1,20;  $P = 0,91$ )<sup>489</sup>. У другому дослідженні фази III (SoFEA) вивчали ефективність монотерапії фулвестрантом або його комбінації з анастрозолом або екземестаном у пацієнток із поширеним раком молочної залози з набутою резистентністю до нестероїдних IA<sup>490</sup>. IA як ад'юvantну терапію отримували 18 % пацієнток із медіаною 27,9 місяця і 82 % пацієнток із місцево поширеним / метастатичним раком із медіаною 19,3 місяця. У пацієнток, які отримували монотерапію фулвестрантом, анастрозол у комбінації з фулвестрантом і фулвестрант у комбінації з екземестаном, медіана ВБПЗ становила 4,8 місяця, 4,4 місяця та 3,4 місяця відповідно. Жодних відмінностей щодо ЧОВ, частоти клінічної користі та ЗВ не спостеріглось.

У випробуванні Південно-західної онкологічної групи (Southwest Oncology Group, SWOG), S0226, показники ВБПЗ (ВР: 0,80; 95%-й ДІ: 0,68–0,94; стратифікований лог-ранговий  $P = 0,007$ ) і ЗВ (ВР: 0,81; 95%-й ДІ: 0,65–1,00; стратифікований  $P = 0,049$ ) були кращими в разі



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

застосування анастразолу в комбінації з фулвестрантом<sup>491</sup>. Результати аналізу в підгрупах у межах цього випробування дали змогу припустити, що в пацієнток, які раніше не отримували ад'ювантну терапію тамоксифеном, спостерігалося найбільше покращення показників ЗВ в разі застосування комбінованої терапії порівняно з монотерапією (медіана: 52,2 місяця порівняно з 40,3 місяця відповідно; відношення ризиків: 0,73; 95%-й ДІ: 0,58–0,92)<sup>492</sup>.

Причини різних результатів вищевказаних випробувань невідомі. У трьох вищезазначених випробуваннях популяції пацієнток дещо відрізнялись — у випробуванні SWOG S0226 було більше пацієнток, які раніше не отримували ендокринну терапію (із вперше виявленим метастатичним раком стадії IV), порівняно з випробуванням FACT. Випробування FACT включало більш гетерогенну популяцію жінок як у періоді пременопаузи, так і в періоді постменопаузи з місцевоширенім і метастатичним раком. У випробуванні SoFEA брали участь лише пацієнтки з набутою резистентністю до ендокринної терапії (у яких спостерігалося прогресування захворювання під час отримання терапії інгібітором ароматази). Для підтвердження результатів випробування SWOG S0226 необхідні додаткові дослідження.

На основі вищезазначених даних колегія NCCN включила IA та фулвестрант як варіант терапії першої лінії (категорія 1) для пацієнток у періоді постменопаузи.

**Монотерапія засобами ендокринної терапії.** Є докази на користь застосування IA як терапії першої лінії в жінок постменопаузального віку з рецидивним раком<sup>493,494</sup>.

Проспективні рандомізовані випробування, у яких порівнювали IA між собою, показали, що дія всіх IA є аналогічною<sup>495</sup>. Тамоксифен є загальноприйнятим селективним модулятором рецепторів естрогену (selective estrogen receptor modulator, SERM), який призначають жінкам у періоді пременопаузи<sup>496</sup>. У разі застосування монотерапії IA в жінок у періоді постменопаузи результати були кращими, ніж у разі застосування тамоксифену, хоча різниця є незначною<sup>497–501</sup>.

Рандомізоване випробування фази III, у якому порівнювали тамоксифен та екземестан як ендокринну терапію першої лінії для жінок у періоді постменопаузи з метастатичним раком молочної залози, не показало суттєвих відмінностей показників ВБПЗ та ЗВ у обох групах<sup>499</sup>.

**Рекомендації NCCN щодо терапії першої лінії.** Згідно рекомендацій NCCN пріоритетні схеми категорії 1 для жінок у періоді постменопаузи з рецидивом / стадією IV HR-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози включають інгібітор циклін-залежної кінази (CDK) 4/6 у комбінації з інгібітором ароматази (IA); фулвестрант у комбінації з інгібітором CDK 4/6 або без нього; фулвестрант у комбінації з нестероїдним IA. Згідно рекомендацій NCCN пріоритетні схеми категорії 2А, включають нестероїдні IA (анастрозол, летрозол); стероїдний інгібітор ароматази (екземестан) і селективний модулятор рецепторів естрогену (тамоксифен або тореміфен). Для жінок у періоді пременопаузи ендокринна терапія першої лінії включає супресію / аблляцію яєчників і вищезазначену ендокринну терапію, яку призначають жінкам у періоді постменопаузи, або монотерапію селективним модулятором рецепторів естрогену (SERM) як альтернативний варіант.

**Пріоритетні схеми терапії другої і подальших ліній для лікування HR-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози**

**Схеми, які включають фулвестрант**

**Фулвестрант + інгібітори CDK 4/6.** Фулвестрант у комбінації з інгібітором CDK 4/6 може бути варіантом терапії для пацієнток, захворювання в яких раніше прогресувало під час застосування IA з однієї лінією попередньої хімітерапії (категорія 1) або без неї, оскільки в дослідженні III фази (PALOMA-3) було продемонстровано кращу ВБПЗ порівняно із застосуванням монотерапії фулвестрантом<sup>502</sup>. Колегія NCCN наголошує, що лікування можна застосовувати тільки для пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори CDK 4/6.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

У випробуванні фази III (PALOMA-3) порівнювали ефективність палбоциклібу в комбінації з фулвестрантом і монотерапії фулвестрантом у пацієнтів у періоді пременопаузи чи постменопаузи з HR-позитивним, HER2-негативним поширеним раком молочної залози, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час попередньої ендокринної терапії. Пацієнтки в періоді пременопаузи чи перименопаузи також отримували гозерелін. Медіана ВБПЗ в разі комбінованої терапії становила 9,5 місяця, а в разі застосування фулвестранту — 4,6 місяця (ВР: 0,46;  $P < 0,000001$ ).<sup>503</sup> Побічні явища 3/4 ступеня тяжкості, спричинені палбоциклібом та фулвестрантом, в основному обмежувалися нейтропенією (65 % пацієнтів).

У випробуванні фази III, MONARCH 2, пацієнтки, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час ендокринної терапії, були рандомізовані для отримання фулвестранту в комбінації з абемациклібом або без нього<sup>504</sup>. У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, спостерігалися кращі показники ВБПЗ порівняно з тими, хто отримував монотерапію фулвестрантом (16,4 місяця порівняно з 9,3 місяця; ВР: 0,55; 95%-й ДІ: 0,45–0,68). ЧОВ була вищою в разі застосування комбінації абемациклібу і фулвестранту (48 % порівняно з 21 %)<sup>504</sup>. Крім того, в разі застосування абемациклібу в комбінації з фулвестрантом порівняно з монотерапією фулвестрантом спостерігалося покращення ЗВ (46,7 місяця порівняно з 37,3 місяця; ВР: 0,757; 95%-й ДІ: 0,606–0,945).<sup>505</sup>

На основі наведених вище даних, які показують, що в разі додавання інгібтора CDK 4/6 до фулвестранту в пацієнток, які раніше отримували ендокринну терапію, спостерігається значне покращення медіани ВБПЗ, колегія NCCN включила фулвестрант у комбінації з інгібітором CDK 4/6 як варіант категорії 1 для жінок постменопаузального та пременопаузального віку із рецидивним раком молочної залози / раком молочної залози стадії IV за умови HR-позитивного, HER2-негативного перебігу та проведення аблляції / супресії яєчників. Колегія зазначає, що в разі прогресування захворювання під час терапії інгібітором CDK4/6 недостатньо даних, які підтверджували б користь застосування додаткової схеми терапії з інгібітором CDK4/6.

**Монотерапія фулвестрантом.** Монотерапія фулвестрантом видається такою ж ефективною, як і монотерапія анастрозолом у разі застосування в пацієнток із прогресуванням захворювання під час попередньої терапії тамоксифеном<sup>506,507</sup>. У рандомізованому дослідженні фази II порівнювали ефективність анастрозолу та фулвестранту в разі застосування в понад 200 пацієнток із поширеним раком молочної залози<sup>481,482</sup>. У разі первинного аналізу ефективність фулвестранту за показниками ЧОВ виявилась такою ж, як і ефективність анастрозолу (36,0 % порівняно з 35,5 %; відношення ризиків: 1,02; 95%-й ДІ: 0,56–1,87;  $P = 0,947$ ). До аналізу включали пацієнток, результати яких були придатні до оцінки ( $n = 89$  для фулвестранту і  $n = 93$  для анастрозолу)<sup>481</sup>. Для фулвестранту порівняно з анастрозолом було виявлено покращення показника часу до прогресування захворювання (медіана часу до прогресування захворювання становила 23,4 місяця для фулвестранту порівняно з 13,1 місяця для анастрозолу; ВР: 0,63; 95%-й ДІ: 0,39–1,00;  $P = 0,0496$ )<sup>482</sup>. У цьому дослідженні також використовували вищу навантажувальну дозу — перші 3 дози становили 500 мг один раз на 2 тижні з подальшим введенням дози 500 мг щомісяця<sup>481</sup>. Медіанна ЗВ була довшою в групі фулвестранту, ніж у групі анастрозолу (54,1 місяця порівняно з 48,4 місяця; ВР: 0,70;  $P = 0,041$ )<sup>483</sup>.

У дослідженні фази II, у якому вивчали ефективність фулвестранту в жінок у періоді постменопаузи з поширеним раком молочної залози та прогресуванням захворювання після терапії інгібітором ароматази, зареєстрована частота часткової відповіді становила 14,3 %; крім того, 20,8 % пацієнток досягли стабілізації захворювання протягом щонайменше 6 місяців<sup>508</sup>. Показники клінічної користі екземестану, отримані у випробуванні фази III за участю жінок у періоді постменопаузи з HR-позитивним поширеним раком молочної залози, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час попередньої терапії нестероїдним інгібітором ароматази, можна було порівняти з показниками для фулвестранту (32,2 % порівняно з 31,5 %;  $P = 0,853$ )<sup>509</sup>. У цьому дослідженні фулвестрант застосовували за такою схемою: початкова навантажувальна доза — 500 мг, подальші дози — 250 мг у день 14, день 28, а потім щомісяця<sup>509</sup>.



**Фулвестрант у комбінації з алпелісібом.** Цю комбінацію вивчали в рандомізованому випробуванні фази III за участю пацієнток ( $n = 572$ ) із поширеним HR-позитивним раком молочної залози та підтвердженням статусом щодо каталітичної субодиниці альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази (*PIK3CA*), усі з яких раніше отримували ІА з приводу місцевих або поширеніших проявів раку. Пацієнток включали або до когорти з мутацією *PIK3CA* ( $n = 341$ ) або до когорти без мутації *PIK3CA*, і кожна когорта була рандомізована для отримання фулвестранту в комбінації з інгібітором фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), алпелісібом — порівняно з фулвестрантом у комбінації з плацебо. Пацієнтки з мутацією *PIK3CA*, які отримували алпелісіб, продемонстрували покращення ВБПЗ порівняно з пацієнтками, які отримували монотерапію фулвестрантом. Через 20 місяців (медіанний період подальшого спостереження), ВБПЗ становила 11,0 місяців (95%-й ДІ: 7,5–14,5) у групі пацієнток, які отримували алпелісіб, порівняно з 5,7 місяця (95%-й ДІ: 3,7–7,4) у групі пацієнток, які отримували монотерапію фулвестрантом (ВР для прогресування або смерті: 0,65; 95%-й ДІ: 0,50–0,85;  $P < 0,001$ ); у когорти без пухлин із мутацією *PIK3CA* ВР становив 0,85 (95%-й ДІ: 0,58–1,25). У загальній популяції найбільш поширеними побічними явищами 3 або 4 ступеня тяжкості, які спостерігалися в разі застосування алпелісібу та фулвестранту порівняно з монотерапією фулвестрантом, були гіперглікемія (36,6 % порівняно з 0,7 %), висип (9,9 % порівняно з 0,3 %) і діарея (3 ступеня тяжкості) (6,7% порівняно з 0,3 %); повідомлення про діарею чи висип 4 ступеня тяжкості не надходили<sup>510</sup>.

**Еверолімус у комбінації з ендокринною терапією.** У багатьох випадках у жінок із HR-позитивним захворюванням спостерігається резистентність до ендокринної терапії. Одним із механізмів резистентності до ендокринної терапії є активація шляху передачі сигналу мішені рапаміцину в ссавців (mammalian target of rapamycin, mTOR).

У рандомізованому дослідженні фази II оцінювали ефективність монотерапії тамоксифеном порівняно з тамоксифеном у комбінації з еверолімусом, пероральним інгібітором mTOR, у разі застосування у

жінок з HR-позитивним, HER2-негативним метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували лікування інгібітором ароматази<sup>511</sup>. Через 13 місяців (медіанний період подальшого спостереження), аналіз результатів вибірки пацієнток, яким було призначено лікування (intent-to-treat), показав, що клінічна користь становила 42,1 % (95%-й ДІ: 29,1–55,9) у разі застосування монотерапії тамоксифеном і 61,1 % (95%-й ДІ: 46,9–74,1) у разі застосування тамоксифену в комбінації з еверолімусом. Збільшення медіани часу до прогресування захворювання спостерігалося в разі застосування еверолімусу в комбінації з тамоксифеном порівняно із монотерапією тамоксифеном. Медіана часу до прогресування захворювання становила 4,5 місяця (95%-й ДІ: 3,7–8,7) у разі застосування монотерапії тамоксифеном порівняно з 8,5 місяця (95%-й ДІ: 6,01–13,9) у разі застосування еверолімусу в комбінації з тамоксифеном<sup>511</sup>.

Повідомлялося про випробування фази III за участю жінок у періоді постменопаузи з поширеним HR-позитивним раком молочної залози, які раніше не отримували ендокринну терапію з приводу поширеного захворювання. Учасників дослідження рандомізували для отримання летrozолу в монотерапії або в комбінації з темсиролімусом (інгібітором mTOR)<sup>512</sup>. У цьому дослідженні різниці між показниками ВБПЗ в групах лікування не спостерігалося (ВР: 0,89; 95%-й ДІ: 0,75–1,05; лог-ранговий  $P = 0,18$ ).

Результати цього випробування відрізняються від результатів випробування BOLERO-2 (описані нижче). Причини відмінностей у результатах цих двох рандомізованих досліджень фази III<sup>512,513</sup> невідомі, але вони можуть бути пов'язані з проблемами відбору пацієнток та обсягом попередньої ендокринної терапії.

У дослідженні фази III (BOLERO-2) жінки постменопаузального віку з HR-позитивним поширеним раком молочної залози, у яких спостерігалось прогресування або рецидив під час лікування нестероїдним інгібітором ароматази, рандомізовано отримували екземестан у монотерапії або у комбінації з темсиролімусом (інгібітором mTOR)<sup>514</sup>. Остаточні результати, опубліковані через 18 місяців (медіанний період подальшого спостереження), свідчать



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

про те, що медіана ВБПЗ (згідно централізованої оцінки) залишалася достовірно більшою в разі застосування еверолімусу в комбінації з екземестаном порівняно з плацебо в комбінації з екземестаном і становила 11,0 місяців і 4,1 місяця відповідно (ВР: 0,38; 95%-й ДІ: 0,31–0,48;  $P < 0,0001$ )<sup>513</sup>. У пацієнток, які отримували еверолімус, частіше виникали такі побічні явища (незалежно від ступеня тяжкості): стоматит, інфекції, висип, пневмоніт і гіперглікемія<sup>513,514</sup>. Аналіз безпеки та ефективності в пацієнток похилого віку, які брали участь у цьому дослідженні, показав, що в пацієнток похилого віку, які отримували лікування за схемою, яка включає еверолімус, частота зазначених побічних реакцій була аналогічною до такої в молодшому віці, проте в пацієнток молодшого віку було зареєстровано більше випадків смерті під час лікування<sup>515</sup>. На основі доказів, отриманих під час випробування BOLERO-2, колегія NCCN включила еверолімус у комбінації з екземестаном як варіант терапії для жінок, які відповідають критеріям включення в дослідження BOLERO-2.

Тамоксифен або фулвестрант у комбінації з еверолімусом також були включені як варіанти терапії. Крім того, колегія NCCN зазначає, що в разі прогресування захворювання під час терапії схемою, що містить еверолімус, немає даних, які підтверджували б користь застосування додаткової схеми терапії, до якої входить еверолімус.

**Інгібтори ароматази.** Монотерапія інгібіторами ароматази є варіантом терапії подальших ліній. Три IA (анастрозол, летrozол та екземестан) продемонстрували однакову ефективність у разі застосування як терапії другої лінії<sup>495,516,517</sup>. Монотерапія IA може бути доцільною для пацієнток, які надають перевагу лікуванню із застосуванням одного препарату, якщо вони не отримували IA як терапію першої лінії, або для пацієнток, для яких не можна застосовувати комбіновану терапію. Для пацієнток, які раніше отримували нестероїдний IA, може бути ефективним застосування стероїдного IA як подальшої лінії терапії, або навпаки.

**Селективний модулятор receptorів естрогену.** Аналіз двох рандомізованих досліджень ефективності застосування анастрозолу як терапії першої лінії з подальшим застосуванням тамоксифену як терапії другої лінії та навпаки показав, що тамоксифен є ефективним варіантом терапії другої лінії<sup>518</sup>.

**Рекомендації NCCN щодо терапії другої лінії:** Для жінок у періоді постменопаузи з рецидивом / стадією IV HR-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози пріоритетні доступні варіанти включають фулвестрант у комбінації з інгібітором CDK 4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб, абемацикліб) (категорія 1), а для жінок із мутаціями PIK3CA у пухлині — фулвестрант у комбінації з алpellісибом, еверолімус у комбінації з IA, тамоксифеном або фулвестрантом, монотерапія фулвестрантом, нестероїдними або стероїдними IA або SERM. Активуючі мутації гена рецептора естрогену 1 (ESR1) часто виявляються в пацієнток, які раніше отримували IA. Пухlini з цими мутаціями, як правило, резистентні як до IA, так і до тамоксифену. Деякі пухlini з цими мутаціями зберігають чутливість до фулвестранту. За наявності в пухlini мутації гена PIK3CA може стати ефективним застосування фулвестранту в комбінації з одним із таких препаратів: інгібітором CDK 4/6, інгібітором mTOR або алpellісибу.

*Схеми терапії для HR-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози, корисні за певних обставин*

Мегестрол ацетат<sup>493,519-521</sup>, естрадіол<sup>522</sup>, андрогени, як-от флуоксиместерон, і монотерапія абемациклібом були перелічені як варіанти, корисні за певних обставин.

У дослідженні фази II, MONARCH 1, оцінювали активність монотерапії абемациклібом у разі застосування в пацієнток ( $n = 132$ ) з рефрактерним HR-позитивним, HER2-негативним метастатичним раком молочної залози, у яких спостерігалося прогресування захворювання під час ендокринної терапії та які вже отримали кілька курсів системної терапії (у середньому три попередні схеми системної терапії)<sup>523</sup>. У 90 % пацієнток були зареєстровані вісцеральні ураження, а 50,8 % мали більше 3 ділянок локалізації метастазів<sup>523</sup>. Часткова відповідь у разі застосування монотерапії абемациклібом була зареєстрована в 26 випадках (19,7 %), а ЧОВ становила 19,7 % (95%-й ДІ: 13,3–27,5)<sup>523</sup>. Медіана ВБПЗ становила 6 місяців (95%-й ДІ: 4,2–7,5). У разі остаточного аналізу через 18 місяців медіана ЗВ становила 22,3 місяця (95%-й ДІ: 17,7 – не досягнуто)<sup>523</sup>. Діарея була найчастішим побічним явищем, що реєструвалося в 90,2 % пацієнток.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

Іншими поширеними побічними явищами були втомлюваність (65,2 %), нудота (64,4 %) і зниження апетиту (45,5 %). Нейтропенія 3–4 ступенів тяжкості спостерігалася в 26,9 % пацієнтік<sup>523</sup>. Колегія NCCN включила монотерапію абемациклібом як варіант для пацієнтік, у яких спостерігалося прогресування захворювання під час попередньої ендокринної терапії та хімітерапії, які призначалися через метастатичний перебіг захворювання.

### Системна терапія для лікування рецидиву / стадії IV HR-негативного, HER2-позитивного раку молочної залози

Для пацієнтік із рецидивом / стадією IV HER2-позитивного, HR-негативного раку молочної залози підхід до лікування полягає в застосуванні анти-HER2-таргетної терапії в комбінації із системною хімітерапією. Колегія NCCN зазначає, що біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною трастузумабу. Також трастузумаб із гіалуронідазою-oysk для підшкірного введення може стати заміною трастузумабу. Цей варіант для підшкірного введення має інші інструкції щодо дозування та введення порівняно з трастузумабом, що вводиться внутрішньовенно. Дози та графіки репрезентативних схем для застосування в разі HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози також включені до рекомендацій NCCN.

Пацієнткам, у яких спостерігається прогресування захворювання під час анти-HER2-таргетної терапії, слід запропонувати додаткове подальше лікування із застосуванням анти-HER2-таргетної терапії, оскільки тривале пригнічення HER2-шляху є доцільним. Вибір анти-HER2-таргетної терапії залежатиме від попередньої терапії, періоду безрецидивного перебігу захворювання, побажань пацієнтки та доступності терапії.

Оптимальна послідовність доступних варіантів анти-HER2-таргетної терапії та оптимальна тривалість анти-HER2-таргетної терапії для рецидиву / стадії IV захворювання на сьогодні невідомі. Колегія NCCN рекомендує продовжувати анти-HER2-таргетну терапію до прогресування захворювання / появи неприйнятної токсичності.

### Приоритетні схеми терапії для лікування рецидиву / стадії IV HER2-позитивного раку молочної залози

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні фази III (CLEOPATRA) порівнювали ефективність і безпеку пертузумабу в комбінації з трастузумабом і доцетакселом порівняно з трастузумабом і доцетакселом як терапії першої лінії для 808 жінок ( $n = 808$ ) з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози<sup>524</sup>. Це випробування включало пацієнток (близько 10 %), що раніше отримували трастузумаб як ад'юvantну або неoad'юvantну терапію. Через 19 місяців (медіанний період подальшого спостереження) у разі додавання пертузумабу до доцетакселу в комбінації з трастузумабом спостерігалось покращення показника ВБПЗ порівняно з плацебо (медіана: 18,5 місяця порівняно з 12,4 місяця; відношення ризиків: 0,62; 95%-й ДІ: 0,51–0,75;  $P < 0,001$ )<sup>524</sup>. Через 30 місяців (медіанний період подальшого спостереження) отримані результати продемонстрували статистично значуще покращення ЗВ на користь схеми, що містить пертузумаб, зі зниженням ризику смерті на 34 % (ВР: 0,66; 95%-й ДІ: 0,52–0,84;  $P = 0,0008$ )<sup>388</sup>. Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими в групі пертузумабу порівняно з контрольною групою, були діарея (67 % порівняно з 46 %), висип (34 % порівняно з 24 %), запалення слизової оболонки (27 % порівняно з 20 %), фебрильна нейтропенія (14 % порівняно з 8 %) і сухість шкіри (10 % порівняно з 4 %). Периферичні набряки та закрепи частіше зустрічались у контрольній групі<sup>524</sup>. Побічні явища з боку серця або систолічна дисфункція лівого шлуночка спостерігалися дещо частіше в контрольній групі<sup>525</sup>. ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям, не відрізнялася в двох групах лікування<sup>526</sup>. У дослідженні PERUSE пацієнтки ( $n = 1436$ ) із поширеним HER2-позитивним раком молочної залози, яким раніше не проводили системну терапію (за винятком ендокринної терапії), отримували доцетаксел, паклітаксел або наб-паклітаксел у комбінації з трастузумабом і пертузумабом до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Попередні результати, отримані через 52 місяця (медіанний період подальшого спостереження), свідчать про те, що показники медіани ВБПЗ для доцетакселу, паклітакселу та наб-паклітакселу можна порівняти (медіана ВБПЗ становила 19,6 місяця, 23,0 місяця й 18,1 місяця для доцетакселу, паклітакселу та наб-паклітакселу відповідно)<sup>527</sup>.

Порівняно з терапією, що містить доцетаксел, у разі застосування терапії, що містить паклітаксел, спостерігалася більша частота



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

виникнення невропатії (31 % порівняно з 16 %), але менша частота виникнення фебрильної нейтропенії (1 % порівняно з 11 %) і мукозиту (14 % порівняно з 25 %).

Під час випробувань фази II також вивчали активність і переносимість пертузумабу, пертузумабу в комбінації з трастузумабом та інших схем, що передбачають застосування пертузумабу й трастузумабу разом з іншими активними цитотоксичними препаратами (наприклад, паклітакселом, вінорельбіном)<sup>528,529,530</sup>. Повідомлень про випробування фази III, в яких би вивчали застосування пертузумабу в комбінації з хімієтерапією без трастузумабу, не надходило.

Колегія NCCN рекомендує застосовувати пертузумаб і трастузумаб у комбінації з таксаном як пріоритетного варіанту терапії першої лінії для пацієнтів із HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози. Пертузумаб і трастузумаб у комбінації з доцетакселом відносять до категорії 1 рекомендацій NCCN, а в разі застосування в комбінації з паклітакселом — категорії 2A.

### *Інші схеми терапії для лікування рецидиву / стадії IV HER2-позитивного раку молочної залози*

Адо-трастузумаб емтанзин (T-DM1). T-DM1 — кон'югат антитіла з лікарським засобом. Завдяки стійкому хімічному зв'язку між компонентами молекули анти-HER2 властивість трастузумабу поєднується із цитотоксичною активністю інгібітора мікротрубочок DM1 (похідного майтанзину).

У випробуванні фази III (MARIANNE) 1095 пацієнтів із місцевоширенім або метастатичним раком молочної залози були рандомізовані для отримання терапії першої лінії, яка включала T-DM1 у комбінації з пертузумабом або без нього або трастузумабу в комбінації з таксаном. Первінними кінцевими точками були безпека та ВБПЗ, оцінку яких проводили методом незалежного аналізу. Виявлено, що ВБПЗ для T-DM1 у комбінації з пертузумабом не поступається ВБПЗ для трастузумабу з таксаном (15,2 місяця та 13,7 місяця відповідно; ВР: 0,87; 97,5%-й ДІ: 0,69–1,08; Р = 0,14)<sup>531</sup>. Виявлено, що ВБПЗ для монотерапії T-DM1 не поступається ВБПЗ

для трастузумабу в комбінації з таксаном (14,1 місяця та 13,7 місяця відповідно; ВР: 0,91; 97,5%-й ДІ: 0,73–1,13; Р = 0,31)<sup>531</sup>. Частота побічних явищ 3–5 ступенів тяжкості в групі пацієнтів, які отримували трастузумаб у комбінації з таксаном, у групі пацієнтів, які отримували T-DM1, і в групі пацієнтів, які отримували T-DM1 у комбінації з пертузумабом, становила 54,1 %, 45,4 % і 46,2 % відповідно. ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям, зберігалася протягом більш тривалого періоду з медіанними показниками 7,7 місяця для пацієнтів, які отримували T-DM1 (ВР: 0,70; 95%-й ДІ: 0,57–0,86), і 9 місяців для пацієнтів, які отримували T-DM1 у комбінації з пертузумабом (ВР: 0,68; 95%-й ДІ: 0,55–0,84), порівняно з медіаною 3,9 місяця для пацієнтів, які отримували трастузумаб у комбінації з таксаном<sup>531</sup>.

Спираючись на дані випробування MARIANNE, які демонструють, що T-DM1 і T-DM1 у комбінації з пертузумабом не поступаються ефективністю схемам, які включають трастузумаб у комбінації з таксаном, і мають вищі показники ЯЖ, а також ймовірно кращу переносимість деякими пацієнтками<sup>531</sup>, колегія NCCN включила T-DM1 як варіант лікування для пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози. Однак пертузумаб, трастузумаб і таксан залишаються пріоритетною схемою терапії першої лінії в разі HER2-позитивного метастатичного раку, спираючись на дані, що демонструють кращу ЗВ порівняно з трастузумабом у поєднанні з таксаном. TDM-1 слід розглядати як терапію першої лінії лише для пацієнтів, яким не підходить пріоритетна схема лікування.

Трастузумаб як терапія першої лінії у комбінації з обраною хімієтерапією<sup>532</sup> є додатковим варіантом для пацієнтів із HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози. Рандомізовані випробування демонструють користь від застосування трастузумабу в комбінації з іншими препаратами, включно з паклітакселом в поєднанні з карбоплатином або без нього<sup>532–535</sup>, доцетакселом<sup>533</sup> та вінорельбіном<sup>533</sup>, для пацієнтів із HER2-позитивним метастатичним раком. Крім того, для цієї групи пацієнтів трастузумаб у комбінації з капецитабіном продемонстрували ефективність як схема терапії першої лінії, що містить трастузумаб<sup>536,537</sup>. На думку колегії NCCN, частота значної



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

серцевої дисфункції в пацієнток, які отримували комбінацію трастузумабу та хімітерапії доксорубіцином / циклофосфамідом у разі метастатичного раку, яка становить 27 %, є занадто високою для застосування цієї комбінації поза межами проспективного клінічного випробування<sup>532,537,538</sup>.

У пацієнток із прогресуванням захворювання під час отримання трастузумабу в складі терапії першої лінії, колегія NCCN рекомендує продовжувати блокаду HER2. Ця рекомендація також розповсюджується на пацієнток, в яких діагностовано HER2-позитивний метастатичний рак після попередньої ад'ювантної терапії, до складу якої входив трастузумаб. У кількох випробуваннях були продемонстровані переваги продовження терапії трастузумабом після прогресування захворювання під час схеми терапії, що містить трастузумаб<sup>539–541</sup>. Однак оптимальна тривалість лікування трастузумабом для пацієнток із тривалим контролем захворювання невідома.

Пертузумаб виявляє активність у разі застосування в пацієнток, які вже отримали терапію першої лінії. Результати багатоцентрового відкритого дослідження фази II з однією групою ( $n = 66$ ) показують, що комбінація пертузумабу та трастузумабу є ефективною та добре переноситься пацієнтками з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, у яких спостерігалося прогресування захворювання під час попередньої терапії трастузумабом<sup>542</sup>. Під час випробування частота об'єктивної відповіді становила 24,2 % (16 пацієнток із 66). Медіана часу ВБПЗ в разі застосування комбінації пертузумабу та трастузумабу становила 15,5 місяця (діапазон: 0,9–17,0 місяців; 80%-й ДІ: 18–31 місяць)<sup>542</sup>. Зареєстрована медіана тривалості відповіді в разі застосування вказаної комбінації становила 5,8 місяця (діапазон: 2,9–15,3 місяця)<sup>542</sup>.

Щоб визначити, у разі застосування якої із схем — монотерапії пертузумабом або пертузумабу в комбінації з трастузумабом — спостерігальська клінічна користь, про яку повідомлялось у дослідженні, когорта пацієнток ( $n = 29$ ) із прогресуванням захворювання під час попередньої терапії на основі трастузумабу отримувала монотерапію пертузумабом до прогресування захворювання або неприйнятної

токсичності. У цій групі пацієнтки з прогресуванням захворювання ( $n = 17$ ) продовжували отримувати пертузумаб у комбінації з трастузумабом. У 29 пацієнток, які отримували монотерапію пертузумабом, показники частоти об'єктивної відповіді та клінічної користі становили 3,4 % і 10,3 % відповідно. Водночас у пацієнток, які отримували подвійну блокаду після прогресування захворювання під час терапії пертузумабом, частота об'єктивної відповіді та клінічної користі становила 17,6 % та 41,2 % відповідно<sup>543</sup>.

На думку колегії NCCN у пацієнток із прогресуванням захворювання після терапії, до складу якої входив трастузумаб, але не входив пертузумаб, можна розглядати застосування лінії терапії, що міститиме як трастузумаб, так і пертузумаб, у комбінації з цитотоксичним препаратом (як-от вінорельбін або таксан) або без нього. Для визначення ідеального методу поєднаності анти-HER2 терапії потрібні додаткові дослідження.

Препарат T-DM1 також виявився ефективним у разі застосування як терапії другої лінії. У міжнародному, рандомізованому, багатоцентровому, відкритому дослідження фази III (EMILIA) оцінювали безпеку й ефективність T-DM1 порівняно з комбінацією лапатинібу з капецитабіном у пацієнток з HER2-позитивним місцевоширенім або метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували терапію трастузумабом і таксаном<sup>544</sup>. Первинними кінцевими точками цього дослідження були ВБПЗ, ЗВ та безпека. T-DM1 продемонстрував статистично значуще покращення обох первинних кінцевих точок — ВБПЗ та ЗВ. У разі застосування T-DM1 спостерігалось достовірне покращення ВБПЗ (оцінку якої проводили методом незалежного аналізу), водночас медіана ВБПЗ становила 9,6 місяця порівняно з медіаною в 6,4 місяця для застосування комбінації лапатинібу та капецитабіну; ЗВ для прогресування або смерті з будь-яких причин становило 0,65 (95%-й ДІ: 0,55–0,77;  $P < 0,001$ ). Під час першого проміжного аналізу T-DM1 також продемонстрував значне покращення показника ЗВ. Стратифікований ЗВ для смерті від будь-яких причин у разі застосування T-DM1 порівняно з лапатинібом у комбінації з капецитабіном становив 0,62 (95%-й ДІ: 0,48–0,81;  $P = 0,0005$ )<sup>544</sup>. Частота побічних явищ 3 або 4 ступеня тяжкості була вищою в разі застосування лапатинібу в



## Рак молочної залози

комбінації з капецитабіном, ніж у разі застосування T-DM1 (57 % порівняно з 41 %). Частота виникнення тромбоцитопенії та підвищення рівнів амінотрансферази в сироватці крові була вищою в разі застосування T-DM1 (частота > 25 %); водночас частота виникнення діареї, нудоти, блювання та долонно-підошовної еритродизестезії була вищою в разі застосування лапатинібу в комбінації з капецитабіном<sup>544</sup>.

У дослідженні фази II з однією групою оцінювали фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі, кон'югат антитіл до HER2 та інгібітора топоізомерази I у дорослих пацієнтів ( $n = 184$ ) із патоморфологічно задокументованим HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували кілька курсів лікування, зокрема лікування препаратом T-DM1<sup>545</sup>. Через 11,1 місяця (медіанний період подальшого спостереження) (діапазон: 0,7–19,9) медіана тривалості відповіді в разі застосування фам-трастузумабу дерукстекану-пхкі становила 14,8 місяця (95%-й ДІ: 13,8–16,9), а медіана ВБПЗ — 16,4 місяця (95%-й ДІ: 12,7 – не досягнуто)<sup>545</sup>. Найчастіше згадуваними побічними явищами (ступеня тяжкості 3 або вище) були зниження рівня нейтрофілів (20,7 %), анемія (у 8,7 %), нудота (у 7,6 %) і втомлюваність (6 %)<sup>545</sup>. Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ) було зареєстровано у 13,6 % пацієнтів (1 або 2 ступеня тяжкості — у 10,9 %; 3 або 4 ступеня — у 0,5 %; 5 ступеня — у 2,2 %). На підставі результатів цього дослідження та отримання схвалення від FDA США колегія NCCN включила цей варіант для застосування в пацієнтів із HER2-позитивним метастатичним раком, зазначивши, що його можна розглядати для застосування в пацієнтів, які отримали дві або більше ліній схеми анти-HER2-таргетної терапії для лікування метастатичного раку, але цей варіант протипоказаний пацієнткам із активним або перенесеним ІЗЛ.

Лапатиніб у комбінації з капецитабіном або трастузумабом є варіантами терапії для пацієнтів із HER2-позитивним раком після прогресування раку під час терапії, до складу схеми якої входив трастузумаб.

У дослідженні фази III порівнювали застосування лапатинібу в комбінації з капецитабіном і монотерапію капецитабіном у жінок із

поширеним або метастатичним раком молочної залози, резистентним до трастузумабу в разі лікування метастатичних форм захворювання, а також у пацієнтів, які раніше отримували терапію антрацикліном і таксаном з приводу метастатичних форм захворювання або як ад'юvantної терапії<sup>546</sup>. Показник часу до прогресування захворювання збільшився в групі, яка отримувала комбіновану терапію, порівняно з групою, яка отримувала монотерапію капецитабіном (8,4 місяця порівняно з 4,4 місяця; ВР: 0,49; 95%-й ДІ: 0,34–0,71;  $P < 0,001$ ). Пацієнтки, в яких спостерігалося прогресування захворювання під час монотерапії, могли перейти в групу, яка отримувала комбіновану терапію. Це призвело до недостатньої потужності для виявлення значних відмінностей показників ЗВ; пошуковий аналіз продемонстрував тенденцію до переваги у виживаності пацієнтів, які отримували лапатиніб у комбінації з капецитабіном<sup>547</sup>. Аналіз показав, що медіана ЗВ становила 75,0 тижня для групи, яка отримувала комбіновану терапію, та 64,7 тижня для групи, яка отримувала монотерапію (ВР: 0,87; 95%-й ДІ: 0,71–1,08;  $P = 0,210$ )<sup>547</sup>.

Результати випробування фази III, в якому пацієнтки з попередньою інтенсивною терапією з приводу метастатичного раку молочної залози та прогресуванням захворювання під час терапії трастузумабом, були рандомізовані для отримання трастузумабу в комбінації з лапатинібом або монотерапії лапатинібом, продемонстрували збільшення показника ВБПЗ з 8,1 тижня до 12 тижнів ( $P = 0,008$ ) у разі застосування комбінованої терапії<sup>548</sup>. Дані аналізу ЗВ показали, що лапатиніб у комбінації з трастузумабом покращує медіану виживаності на 4,5 місяця. Так, медіана ЗВ для комбінованої терапії становить 14 місяців, а для монотерапії лапатинібом — 9,5 місяця (ВР: 0,74; 95%-й ДІ: 0,57–0,97;  $P = 0,026$ )<sup>549</sup>. Це покращення ЗВ, виявлене під час аналізу, стосувалося пацієнтів, які спочатку були розподілені в групу монотерапії, але потім через прогресування захворювання їх перевели у групу комбінованої терапії<sup>549</sup>. Через відсутність даних колегія не рекомендує додавати хімітерапію до комбінації трастузумабу та лапатинібу.

У випробуванні фази II пацієнтки ( $n = 49$ ) із прогресуванням HER2-позитивного раку та метастазами в головний мозок (92 % з них перенесли хірургічне втручання на центральній нервовій системі



## Рак молочної залози

(ЦНС) та (або) променеву терапію<sup>550</sup> отримували капецитабін у комбінації з нератинібом, пан-HER-інгібітором тирозинкінази другого покоління (необоротний), інгібітором доменів тирозинкінази EGFR, HER2 і HER4. Пацієнток розділили залежно від попереднього лікування лапатинібом. Частота об'єктивної відповіді з боку ЦНС у разі застосування комбінованої терапії становила 49 % (95%-й ДІ: 32–66 %) серед пацієнток, які раніше не отримували лапатиніб, та 33 % (95%-й ДІ: 10–65 %) серед тих, які раніше отримували терапію лапатинібом<sup>550</sup>. Медіани ВБПЗ і ЗВ серед пацієнток, які раніше не отримували лапатиніб, становили 5,5 місяця і 13,3 місяця, а серед тих, хто раніше отримував лапатиніб — 3,1 місяця та 15,1 місяця. Небажані явища 3 ступеня тяжкості спостерігалися в 29 % пацієнток<sup>550</sup>.

У проспективному рандомізованому випробуванні фази III (NALA) пацієнток ( $n = 621$ ) з HER2-позитивним захворюванням рандомізували для отримання нератинібу в комбінації з капецитабіном або лапатинібу в комбінації з капецитабіном до прогресування захворювання<sup>551</sup>. Усі включені пацієнтки раніше отримували щонайменше дві лінії анти-HER2-таргетної терапії для лікування метастатичного захворювання. Приблизно 30 % раніше отримували  $\geq 3$  ліній терапії. Близько третини всіх пацієнток раніше отримували терапію трастузумабом, пертузумабом і T-DM1.

ЧОВ (32,8 % порівняно з 26,7 %;  $P = 0,1201$ ), частота клінічної користі (44,5 % порівняно з 35,6 %;  $P = 0,0328$ ) і медіана тривалості відповіді (8,5 місяця порівняно з 5,6 місяця) — усі ці показники продемонстрували перевагу застосування нератинібу. Серед пацієнток, які отримували нератиніб, менша кількість потребувала втручання з приводу метастазів у ЦНС. Ризик прогресування в групі нератинібу був нижче на 24 % (ВР: 0,76; 95%-й ДІ: 0,63–0,93;  $P = 0,0059$ ). Спостерігалася тенденція до покращення виживаності, що не була статистично значущою. Частота 6- і 12-місячної ЗВ становила 90,2 % і 87,5 % для нератинібу в комбінації з капецитабіном порівняно з 72,5% та 66,7% для лапатинібу у комбінації з капецитабіном (ВР = 0,88; 95%-й ДІ: 0,72–1,07;  $P = 0,2086$ ) У випробуванні NALA діарея була найчастішим побічним ефектом в обох групах, але вищий показник спостерігався в пацієнток,

які отримували нератиніб (діарея будь-якого ступеня тяжкості 83 % порівняно з 66 %; діарея 3/4 ступеня тяжкості 24% порівняно з 13 %).

У цій ситуації на підставі результатів випробування NALA та нещодавнього схвалення FDA NCCN включила нератиніб у комбінації з капецитабіном як варіант терапії категорії 2A.

### ***Системна терапія для лікування рецидиву / стадії IV HR-позитивного, HER2-позитивного раку молочної залози***

Жінки з рецидивом / стадією IV раку молочної залози з HR-позитивними, HER2-позитивними пухлинами, можуть отримувати анти-HER2 таргетну терапію в складі запланованого лікування. Варіанти включають анти-HER2-таргетну терапію в комбінації з хімітерапією або ендокринну терапію в монорежимі або в поєднанні з анти-HER2 таргетною терапією. Ендокринна терапія в монорежимі або в поєднанні з анти-HER2-таргетною терапією є менш токсичним підходом порівняно з анти-HER2-таргетною терапією в комбінації з хімітерапією. Жінки в періоді постменопаузи, які отримують анти-HER2-таргетну терапію та ендокринну терапію, повинні пройти супресію або абляцію яєчників.

Додавання трастузумабу або лапатинібу до ІА продемонструвало перевагу щодо ВБПЗ порівняно із застосуванням тільки ІА в жінок у періоді постменопаузи з рецидивом / стадією IV HR-позитивного, HER2-позитивного раку молочної залози.

У дослідженні TAnDEM жінки в періоді постменопаузи ( $n = 207$ ) з метастатичними HR-позитивними та HER2-позитивними пухлинами були рандомізовані для отримання монотерапії анастрозолом або його комбінації з трастузумабом<sup>552</sup>. Порівняно з монотерапією анастрозолом у разі застосування комбінованої терапії спостерігалося покращення ВБПЗ (4,8 місяця порівняно з 2,4 місяця; ВР: 0,63, 95%-й ДІ: 0,47–0,84;  $P = 0,0016$ ). У разі застосування комбінованої терапії спостерігалася вища частота розвитку явищ токсичності (незалежно від ступеня тяжкості), втомлюваності (21 % порівняно з 9 %), діареї (20 % порівняно з 8 %), блювання (21 % порівняно з 4 %) і лихоманки (18 % порівняно з 7 %); серйозна токсичність (3/4 ступеня тяжкості) виникала рідко в обох групах лікування.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

У випробуванні фази III (eLEcTRA) вивчали ефективність і безпеку трастузумабу в комбінації з летrozолом у пацієнток ( $n = 93$ ) з HER2-позитивним та HR-позитивним метастатичним раком молочної залози. Медіана часу до прогресування захворювання становила 3,3 місяця в разі застосування летрозолу та 14,1 місяця в разі застосування комбінації трастузумабу з летrozолом. Результати відповідають результатам випробування TAnDEM, однак через меншу кількість пацієнток, включених у це випробування, наведений факт не був статистично значущим (ВР: 0,67; 95%-й ДІ: 0,35–1,29;  $P = 0,23$ )<sup>553</sup>.

У дослідженні фази III у пацієнток постменопаузального віку ( $n = 219$ ) із HER2-позитивним і HR-позитивним захворюванням у разі застосування комбінації лапатинібу з летrozолом як терапії першої лінії спостерігалося зменшення ризику прогресування захворювання порівняно із застосуванням монотерапії летrozолом (медіана ВБПЗ: 8,2 місяця порівняно з 3,0 місяця; ВР: 0,71; 95%-й ДІ: 0,53–0,96;  $P = 0,019$ )<sup>554</sup>. У разі застосування комбінації летrozолу з трастузумабом спостерігалося підвищення частоти явищ токсичності 3 або 4 ступеня тяжкості, включно з діареєю (10 % порівняно з 1 %) і висипом (1 % порівняно з 0 %)<sup>554</sup>.

У рандомізованому дослідженні фази II (PERTAIN) жінок у періоді постменопаузи ( $n = 258$ ) випадковим чином розподілили для отримання комбінації пертузумабу з трастузумабом та IA (анастрозолом або летrozолом) як терапії першої лінії або комбінації трастузумабу з IA. Покращення ВБПЗ спостерігалося в разі застосування комбінації з трьох препаратів (18,9 місяця порівняно з 15,8 місяця; ВР: 0,65; 95%-й ДІ: 0,48–0,89)<sup>555</sup>. Побічні явища 3 ступеня або вище частіше виникали в разі застосування трастузумабу та пертузумабу порівняно із застосуванням монотерапії пертузумабом (50 % порівняно з 39 %). Слід зазначити, що до початку ендокринної терапії близько половини жінок отримували індукційну терапію таксаном протягом 18–24 тижнів. За результатами випробування PERTAIN<sup>555</sup> колегія NCCN зазначає, що, якщо лікування було розпочато з хімітерапії та комбінації трастузумабу та пертузумабу, а потім хімітерапію було припинено, до комбінації трастузумабу та пертузумабу можна додати ендокринну терапію.

У випробуванні ALTERNATIVE жінки в періоді постменопаузи ( $n = 355$ ) з HER2-позитивним, HR-позитивним метастатичним раком молочної залози були рандомізовані для отримання лапатинібу в комбінації з трастузумабом та IA, лапатинібу в комбінації з IA або трастузумабу в комбінації з IA без хімітерапії<sup>556</sup>. Усі пацієнтки, які брали участь у випробуванні, раніше отримували трастузумаб та ендокринну терапію для ад'ювантної терапії або лікування метастатичного захворювання. У разі застосування IA в комбінації з лапатинібом і трастузумабом спостерігалося значне збільшення ВБПЗ порівняно із застосуванням трастузумабу без лапатинібу (11 місяців порівняно з 5,7 місяця; ВР: 0,62; 95%-й ДІ: 0,45–0,88;  $P = 0,0064$ )<sup>556</sup>. Найпоширенішими побічними явищами для комбінованої терапії порівняно з монотерапією трастузумабом або лапатинібом були діарея (69 %, 9 %, 51 % відповідно), висип (36 %, 2 %, 28 % відповідно), нудота (22 %, 9 %, 22 % відповідно) і пароніхія (30 %, 0, 15 % відповідно).

Колегія NCCN також включила інші комбінації з арсеналу доступної ендокринної терапії, як-от фулвестрант або тамоксифен у комбінації з трастузумабом, як варіантів терапії для пацієнток із HR-позитивним і HER2-позитивним метастатичним захворюванням. Ці варіанти здебільшого розглядаються після завершення хімітерапії та анти-HER2-таргетної терапії або для кількох пацієнток із повільно прогресуючим або безсимптомним захворюванням на основі необхідності продовження анти-HER2-таргетної терапії для контролю захворювання. Вибір відповідної ендокринної терапії залежатиме від препаратів, які пацієнтика отримувала раніше та (або) під час отримання яких спостерігалося прогресування захворювання.

### Системна терапія з приводу рециду / стадії IV раку молочної залози з мутацією генів зародкової лінії BRCA1/2

Приблизно 5 % усіх пацієнток із раком молочної залози є носіями мутацій гена зародкової лінії, який кодує схильність до раку молочної залози (breast cancer susceptibility gene, BRCA), і частота цих мутацій є вищою серед пацієнток із HER2-негативним захворюванням<sup>557,558</sup>.

*Інгібтори PARP.* У випробуванні фази III (OlympiAD) пацієнток ( $n = 302$ ) із метастатичним раком молочної залози з мутаціями гена



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

зародкової лінії BRCA рандомізували для отримання інгібітора PARP, олапарибу ( $n = 205$ ) або хімієтерапії, до складу якої не входять препарати платини, призначуваної за вибором лікарів ( $n = 97$ ) (капецитабін, ерибулін або вінорельбін)<sup>559</sup>. У пацієнток, які отримували олапариб, спостерігалося покращення показника ВБПЗ порівняно з тими, хто отримував хімієтерапію (7,0 місяця порівняно з 4,2 місяця; ВР: 0,58; 95%-й ДІ: 0,43–0,80;  $P < 0,001$ )<sup>559</sup>. Дослідження включало всі підтипи захворювання — HR-позитивний, HER2-негативний, HER2-позитивний, а також тричі негативний.

Покращення ВБПЗ, яке спостерігалось у разі застосування олапарибу, було відмічено відносно всіх підтипів захворювання; найбільшим воно було в популяції з тричі негативним захворюванням. Подальше спостереження не показало статистично значущих відмінностей показників ЗВ у групах лікування; крім того, дослідження не мало достатньої потужності для оцінки ЗВ. Медіана ЗВ в разі застосування олапарибу порівняно з лікуванням за вибором лікаря становила 19,3 місяця та 17,1 місяця відповідно (ВР: 0,90; 95%-й ДІ: 0,66–1,23;  $P = 0,513$ )<sup>560</sup>. Показник ЯЖ був достовірно кращим у групі олапарибу. Слід зазначити, що медіана ЗВ в пацієнток, які раніше не отримували хімієтерапію для лікування метастатичного захворювання, була довшою на 7,9 місяця в разі застосування олапарибу порівняно з лікуванням за вибором лікаря<sup>560</sup>.

У випробуванні фази III (EMBRACA) пацієнтки з поширеним раком молочної залози з мутаціями гена зародкової лінії BRCA, які раніше не отримували терапію інгібітором PARP, були рандомізовані для отримання талазопарибу ( $n = 287$ ) або однокомпонентної хімієтерапії за вибором лікаря ( $n = 144$ )<sup>561</sup>. Медіана ВБПЗ серед пацієнток у групі талазопарибу була довшою, ніж у контрольній групі (8,6 місяця [95%-й ДІ: 7,2–9,3] порівняно з 5,6 місяця [95%-й ДІ: 4,2–6,7]; ВР для прогресування захворювання або смерті: 0,54; 95%-й ДІ: 0,41–0,71;  $P < 0,001$ )<sup>561</sup>.

На підставі результатів вищезазначених випробувань фази III два схвалені FDA інгібітори PARP — олапариб і талазопариб — були включені до категорії 1 пріоритетних варіантів терапії для пацієнток із мутаціями генів зародкової лінії BRCA1/2. Колегія NCCN рекомендує провести оцінку мутацій генів зародкової лінії BRCA1/2 у всіх

пацієнток із рецидивним або метастатичним раком молочної залози, щоб визначити кандидатів на отримання терапії інгібітором PARP. Водночас з тим, що FDA рекомендує застосовувати олапариб і талазопариб у разі HER2-негативного захворювання, колегія NCCN підтримує застосування цих препаратів у разі будь-якого підтипу раку молочної залози, пов’язаного з мутаціями генів зародкової лінії BRCA1/2.

**Препарати платини.** У випробуванні фази III, TNT, порівнювали доцетаксел із карбоплатином як терапію першої лінії у жінок ( $n = 376$ ) з тричі негативним раком молочної залози. У загальній популяції без додаткового розподілу карбоплатин не виявляв більшої активності, ніж доцетаксел (ЧОВ: 31,4 % порівняно з 34,0 %;  $P = 0,66$ )<sup>562</sup>. Пацієнтки з мутаціями генів зародкової лінії BRCA1/2 продемонстрували достовірно кращу відповідь на карбоплатин, ніж на доцетаксел (ЧОВ: 68,0 % порівняно з 33,3 %, абсолютна різниця: 34,7 %,  $P = 0,03$ )<sup>562</sup>. Також у разі застосування карбоплатину в пацієнток із мутаціями генів зародкової лінії BRCA1/2 спостерігалося покращення показника ВБПЗ (медіана ВБПЗ: 6,8 місяця порівняно з 4,4 місяця), різниці ж у показниках ЗВ виявлено не було. Однак у пацієнток із соматичною мутацією генів BRCA 1/2 в ДНК пухлини такого покращення не спостерігалося.

Для пацієнток із рецидивом / стадією IV тричі негативного раку молочної залози з мутаціями гена зародкової лінії BRCA1/2 колегія NCCN включила препарати платини (цисплатин і карбоплатин) як пріоритетні варіанти лікування. Невідомо, наскільки інгібітори PARP порівнянні з препаратами платини в цій ситуації.

### **Системна терапія рецидиву / стадії IV PD-L1-позитивного тричі негативного раку молочної залози**

У рандомізованому випробуванні (IMpassion 130) пацієнтки ( $n = 902$ ) з тричі негативним раком молочної залози, які раніше не отримували лікування метастатичного ураження, були рандомізовані для отримання інгібітора ліганду 1 запрограмованої клітинної смерті (programmed cell death ligand 1, PD-L1), а саме атезолізумабу, в комбінації з паклітакселом, зв’язаним з альбуміном, або плацебо в комбінації з паклітакселом, зв’язаним з альбуміном<sup>563</sup>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

Усі пацієнтки, які брали участь у випробуванні, мали завершити попередню (передопераційну або ад'ювантну) хімітерапію принаймні за 12 місяців до рандомізації та не отримувати жодної хімітерапії для лікування метастатичного ураження. Через 12,9 місяця (медіанний період подальшого спостереження) були виявлені статистично значущі відмінності показників ВБПЗ в пацієнток, які отримували атезолізумаб у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, порівняно з пацієнками, які отримували плацебо в комбінації з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном (7,2 місяця порівняно з 5,5 місяця; ВР для прогресування або смерті: 0,80; 95 % ДІ: 0,69–0,92), і незначна тенденція до покращення показників ЗВ (21,3 місяця порівняно з 17,6 місяця; ВР для смерті: 0,84; 95 % ДІ: 0,69–1,02)<sup>563</sup>. Однак у запланованому аналізі підгруп пацієнток з пухлинами з експресією PD-L1, лікування атезолізумабом у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, продемонструвало статистично значуще покращення показників ВБПЗ (7,5 місяця порівняно з 5 місяцями; ВР: 0,62; 95%-й ДІ: 0,49–0,78) і ЗВ (25 місяців порівняно з 15,5 місяця; ВР: 0,62, 95%-й ДІ: 0,45–0,86)<sup>563</sup>. Побічні явища 3 ступеня тяжкості або вище виникли в 48,7 % пацієнток, які отримували атезолізумаб у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, і в 42,2 % пацієнток, які отримували плацебо в комбінації з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном. Невропатія 3 або 4 ступеня тяжкості частіше спостерігалася серед пацієнток, які отримували атезолізумаб (5,5 % порівняно з 2,7 %). Серед пацієнток, які отримували атезолізумаб, було зареєстровано 3 випадки смерті, пов'язані з лікуванням, що відповідає результатам інших досліджень інгібторів контрольних точок. Побічні явища стали причиною припинення лікування в 16 % пацієнток у групі атезолізумабу й у 8 % пацієнток у контрольній групі<sup>563</sup>. PD-L1-позитивна експресія в не менше ніж 1 % імунних клітин, що інфільтрують пухlinu, асоціювалася з кращим результатом лікування інгібітором PD-L1<sup>564</sup>. Результати аналізу 18-місячного подальшого спостереження підтвердили покращення показників ВБПЗ і ЗВ серед пацієнток із пухлинами з експресією PD-L1<sup>565</sup>. Атезолізумаб у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, був включений як пріоритетний варіант терапії для пацієнток із поширеним тричі негативним раком молочної залози з експресією PD-L1 у  $\geq 1\%$  імунних клітин, що інфільтрують пухlinu.

### Системна хімітерапія з приводу рециду або стадії IV захворювання

Жінки з HR-негативними пухлинами, які локалізуються не лише в кістках чи м'яких тканинах або які пов'язані з вісцеральними метастазами з наявністю симптомів незалежно від HR- чи HER- статусу або з HR-позитивними пухлинами, резистентними до ендокринної терапії, мають отримувати системну хімітерапію.

Згідно з алгоритмом лікування доцільними вважаються різні схеми хімітерапії. Комбінована хімітерапія, як правило, забезпечує вищі показники об'єктивної відповіді та більший час до прогресування захворювання порівняно з однокомпонентною хімітерапією. Однак, комбінована хімітерапія пов'язана зі збільшенням токсичності та не має значних переваг щодо показників виживаності<sup>566–570</sup>. Крім того, послідовне застосування окремих препаратів зменшує ймовірність потреби в зменшенні дози. Таким чином, колегія NCCN не знаходить переконливих доказів того, що комбінована хімітерапія є кращою за послідовне застосування окремих препаратів. Тому послідовне застосування окремих препаратів є пріоритетним варіантом, а комбінована терапія має переваги в разі застосування в пацієнток із стрімким клінічним прогресуванням захворювання або потребою в негайному контролі симптомів і (або) розвитку пухлини.

Зазвичай схеми терапії першої лінії застосовують до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності. Рішення про неприйнятність токсичних явищ та припинення цитотоксичної терапії слід ухвалювати разом із пацієнтою. Побічні явища можуть бути причиною зниження дози та припинення хімітерапії до виникнення прогресування захворювання.

Колегія NCCN рекомендує розглянути можливість охолодження шкіри голови для зменшення частоти спричиненої хімітерапією алопеції в пацієнток, які отримують хімітерапію. Дані щодо ефективності охолодження шкіри голови були отримані переважно з досвіду проведення ад'ювантної терапії, а також показують, що в разі застосування схем з антрацікліном результати можуть бути менш ефективними<sup>571–575</sup>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

Метаналіз показав сприятливий вплив на показники ЗВ у разі продовження лікування до прогресування захворювання<sup>576</sup>. У цьому аналізі дані чотирьох досліджень за участю 666 пацієнток показали збільшення медіани ЗВ на 23 % (95%-й ДІ: 9–38 %;  $P = 0,01$ ) у жінок, які отримували більш тривалу хімітерапію, порівняно з тими, які отримували обмежену кількість хімітерапевтичних циклів<sup>576</sup>. У систематичному огляді в разі застосування хімітерапії протягом більшого часу було продемонстровано незначне збільшення показника ЗВ (ВР: 0,91; 95%-й ДІ: 0,84–0,99) і значне покращення ВБПЗ (ВР: 0,66; 95%-й ДІ: 0,6–0,72) порівняно із застосуванням хімітерапії протягом меншого часу<sup>570</sup>.

Нещодавнє дослідження, у якому брали участь пацієнтки ( $n = 420$ ) з HER2-негативним поширеним раком молочної залози, показало, що інтермітівна терапія першої лінії, яка включає паклітаксел у комбінації з бевацизумабом, не поступається послідовній терапії. Медіани загальної ВБПЗ для інтермітівної терапії та послідовної терапії становили 7,4 місяця та 9,7 місяця відповідно (ВР: 1,17 (95%-й ДІ: 0,88–1,57)). Медіани ЗВ для інтермітівної терапії та послідовної терапії становили 17,5 місяця та 20,9 місяця відповідно, ВР: 1,38 (95%-й ДІ: 1,00–1,91)<sup>577</sup>.

Визначення тривалості хімітерапії в окремої пацієнтки зазвичай залежить від ефективності та переносимості, а також спільногого рішення лікаря та пацієнтки.

Для більшості пацієнток, які потребують паліативного лікування, можна застосовувати кілька ліній системної терапії. Під час кожної повторної оцінки клініцисти мають оцінювати цінність поточного лікування, ризики та переваги додаткової лінії системної терапії, стан здоров'я пацієнтки, а також вподобання пацієнтки із застосуванням її до спільногого процесу прийняття рішень.

**Пріоритетні схеми хімітерапії для лікування раку стадії IV або рецидивного метастатичного раку**

Колегія NCCN розподілила хімітерапевтичні препарати на три категорії: пріоритетні, інші рекомендовані та корисні за певних

обставин. Рішення щодо лікування має ухвалюватися індивідуально та з урахуванням попередньо застосованих методів терапії, наявних у пацієнтки супутніх захворювань, природи раку, профілю токсичноності лікарських засобів, побажань пацієнтки та в деяких випадках доступності лікарських засобів.

До пріоритетних препаратів для монотерапії в пацієнток із тричі негативними пухлинами та мутаціями генів зародкової лінії *BRCA 1/2* колегія NCCN включила таксані (паклітаксел), антрацикліни (доксорубіцин і ліпосомальний доксорубіцин), антиметаболіти (капецитабін і гемцитабін), інгібітори мікротрубочок (ерибулін і вінорельбін) і препарати платини.

Паклітаксел можна вводити щотижня ( $80 \text{ mg/m}^2$ )<sup>578</sup> або один раз на три тижні ( $175 \text{ mg/m}^2$ )<sup>579</sup>. Метааналіз рандомізованих контролюваних випробувань, у яких порівнювали схеми застосування таксанів щотижня та один раз на три тижні в разі поширеного раку молочної залози, показав, що порівняно із застосуванням терапії один раз на три тижні щотижневе застосування паклітакселу дало змогу досягти покращення ЗВ (ВР: 0,78; 95%-й ДІ: 0,67–0,89)<sup>580</sup>.

У разі застосування доксорубіцину ( $60–75 \text{ mg/m}^2$ ) один раз на три тижні або  $20 \text{ mg/m}^2$  щотижня ЧОВ становила 30–47 %<sup>581–584</sup>. Ефективність ліпосомального доксорубіцину ( $50 \text{ mg/m}^2$  один раз на 4 тижні) була такою ж, як і ефективність доксорубіцину ( $60 \text{ mg/m}^2$  один раз на 3 тижні)<sup>585</sup>. Також було доведено ефективність цього препарату як терапії другої лінії для пацієнток із метастатичним раком молочної залози<sup>585</sup>. Порівняно з доксорубіцином ліпосомальний доксорубіцин має меншу частоту введення доз препарату та нижчий ризик виникнення кардіотоксичноності (7 % порівняно з 26 %; ВР: 3,16; 95%-й ДІ: 1,58–6,31), нижчу частоту виникнення нудоти (37 % порівняно з 53 %), блювання (19 % порівняно з 31 %), алопеції (20 % порівняно з 66 %) і нейтропенії (4 % порівняно з 10 %)<sup>585</sup>. Проте, порівняно з доксорубіцином, із застосуванням цього препарату асоціювалася вища частота виникнення долонно-підошовної еритродизестезії (48 % порівняно з 2 %), стоматиту (22 % порівняно з 15 %) і мукозиту (23 % порівняно з 13 %)<sup>585</sup>.



## Рак молочної залози

Переваги капецитабіну як варіанту терапії для пацієнток з метастатичним раком молочної залози були продемонстровані в багатьох випробуваннях фази II. За результатами одного з досліджень, у якому пацієнтки ( $n = 126$ ) отримували капецитабін, ЧОВ становила 28 %, медіана часу до прогресування захворювання (ЧДП) — 4,9 місяця, а медіана ЗВ — 15,2 місяця (95%-й ДІ: 13,5–19,6 місяця)<sup>586</sup>. В іншому дослідженні жінки ( $n = 95$ ) були рандомізовані для отримання капецитабіну або циклофосфаміду, метотрексату та фторурацилу (CMF)<sup>587</sup>. Монотерапія капецитабіном дала змогу досягти вищих показників ЧОВ порівняно з лікуванням схемою CMF (30 % порівняно з 16 %). Медіани ЧДП і ЗВ були подібними в обох групах<sup>587</sup>.

Ерибулін — нетаксановий інгібітор мікротрубочок, що використовується для лікування пацієнток із метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували хімістерапію принаймні за двома схемами для лікування метастатичного ураження. Терапія, яку пацієнтки отримували раніше, має включати антрациклін і таксан для ад'юvantної терапії або лікування метастатичного захворювання. У випробуванні фази III пацієнтки ( $n = 762$ ) із метастатичним раком молочної залози були рандомізовані в співвідношенні 2 : 1 для отримання ерибуліну або терапії за вибором лікаря. У жінок, які отримували ерибулін, спостерігалося покращення показника ЗВ (медіана: 13,1 місяця; 95%-й ДІ: 11,8–14,3) порівняно з тими, які отримували інше лікування (10,6 місяця; 9,3–12,5), статистично значуще зниження ризику — 19 % (ВР: 0,81; 95%-й ДІ: 0,66–0,99;  $P = 0,041$ )<sup>588</sup>.

В одному з випробувань фази III порівнювали застосування ерибуліну та капецитабіну в пацієнток із метастатичним раком молочної залози та виявили, що обидва варіанти терапії мали аналогічні показники ЗВ та ВБПЗ<sup>589</sup>. Медіана часу ВБПЗ в разі застосування ерибуліну та капецитабіну становила 4,1 місяця й 4,2 місяця відповідно (ВР: 1,08; 95%-й ДІ: 0,93–1,25;  $P = 0,30$ ), а ЗВ — 15,9 місяця та 14,5 місяця (ВР: 0,88; 95%-й ДІ: 0,77–1,00)<sup>589</sup>.

На додаток до вищеозначеного, гемцитабін<sup>590</sup> і вінорельбін є ефективними засобами монотерапії навіть для пацієнток із

метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували інтенсивну терапію<sup>591–593</sup>.

Окрім іншого, до рекомендованих засобів монотерапії колегія NCCN включила таксани (доцетаксел<sup>594</sup>, паклітаксел, зв'язаний з альбуміном<sup>595–597</sup>), антрацикліни (епірубіцин)<sup>598</sup> та іксабепілон<sup>599–601</sup> як інші рекомендовані схеми терапії.

Монотерапію іксабепілоном оцінювали в кількох випробуваннях фази II за участю жінок із метастатичним раком молочної залози: як терапію першої лінії в пацієнток, які раніше отримували хімістерапію антрациклінами<sup>599</sup>; у пацієнток із резистентним до таксанів метастатичним раком молочної залози<sup>600</sup>; а також у пацієнток із поширеним раком молочної залози з резистентністю до антрацикліну, таксанів і капецитабіну<sup>601</sup>. У випробуваннях фази II частота об'єктивної відповіді, медіана тривалості відповіді та медіана тривалості ЗВ становили 41,5 % (95%-й ДІ: 29,4–54,4 %), 8,2 місяця (95%-й ДІ: 5,7–10,2 місяця) і 22,0 місяця (95%-й ДІ: 15,6–27,0 місяця) для пацієнток, які отримували терапію першої лінії<sup>599</sup>; 12 % (95%-й ДІ: 4,7–26,5 %), 10,4 місяця і 7,9 місяця для пацієнток із резистентністю до таксанів<sup>600</sup> і 11,5 % (95%-й ДІ: 6,3–18,9 %), 5,7 місяця і 8,6 місяця для пацієнток, які раніше отримували антрациклін, таксан і капецитабін<sup>601</sup>. У дослідженні, яке проводили Perez зі співавт.<sup>601</sup>, токсичність 3/4 ступеня тяжкості, пов'язана з лікуванням, включала периферичну сенсорну невропатію (14 %) і нейтропенію (54 %).

Колегія NCCN включила комбіновані схеми хімістерапії як корисні за певних обставин. Варіанти комбінованих схем включають доксорубіцин / циклофосфамід (AC)<sup>602,603</sup>; епірубіцин / циклофосфамід (EC)<sup>604</sup>; доцетаксел і капецитабін<sup>568</sup>; гемцитабін і паклітаксел (GT)<sup>605</sup>; циклофосфамід / метотрексат/фторурацил (CMF)<sup>606</sup>; гемцитабін / карбоплатин<sup>607–609</sup>; карбоплатин із паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним із альбуміном<sup>610–612</sup>; і паклітаксел / бевацизумаб<sup>613–615</sup>.

Рандомізовані випробування фази III, в яких вивчали застосування включених двокомпонентних схем терапії, показали, що ЧОВ у разі застосування АС як терапії першої лінії коливається від 47 % до 54 %, а ЗВ становить близько 20 місяців<sup>602,603</sup>. Для застосування EC як



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

терапії першої лінії, згідно з результатами випробування фази III, показник ЧОВ становив 55 %, ВБПЗ — 7,1 місяця, а ЗВ — 14 місяців<sup>604</sup>. У разі застосування капецитабіну / доцетакселу як терапії першої лінії, згідно з результатами випробування фази III, показник ЧОВ становив 53 %, а час до прогресування захворювання — 11 місяців<sup>616</sup>. В іншому випробуванні фази III порівнювали ефективність і переносимість капецитабіну / доцетакселу в разі застосування як терапії першої лінії в пацієнток, які раніше отримували антрациклін, які продемонстрували статистично значущу перевагу в ефективності щодо показника часу до прогресування захворювання (ВР: 0,652; 95%-й ДІ: 0,545–0,780; Р = 0,0001; медіана: 6,1 місяця порівняно з 4,2 місяця), ЗВ (ВР: 0,775; 95%-й ДІ: 0,634–0,947; Р = 0,0126; медіана: 14,5 місяця порівняно з 11,5 місяця) і ЧОВ (42 % порівняно з 30%; Р = 0,006) проти монотерапії доцетакселом<sup>568</sup>.

Комбіновані схеми хімієтерапії, що містять препарат на основі платини або таксан, продемонстрували ефективність у пацієнток із метастатичним тричі негативним раком молочної залози. У рандомізованому дослідженні фази II порівнювали додавання ініпарибу до гемцитабіну / карбоплатину або гемцитабіну / карбоплатину в пацієнток із тричі негативним раком молочної залози, які раніше отримували хімієтерапію не більше ніж за двома лініями. ЧОВ була подібною в обох групах і становила 30,2 % (95%-й ДІ: 24,6–35,8) у групі гемцитабіну / карбоплатину<sup>607</sup>, а медіана ЗВ у групі гемцитабіну / карбоплатину становила 11,1 місяця [ВР: 0,88 (95%-й ДІ: 0,69–1,12)]<sup>607</sup>.

У кількох дослідженнях фази II оцінювали ефективність паклітакселу / карбоплатину як терапії першої лінії в пацієнток із метастатичним раком молочної залози та виявили, що ця комбінація є ефективним варіантом лікування такої форми захворювання<sup>611,612</sup>. У рандомізованому випробуванні tnAcity оцінювали ефективність і безпеку паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, у комбінації з карбоплатином; паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, у комбінації з гемцитабіном; і гемцитабіну в комбінації з карбоплатином як терапії першої лінії в пацієнток із метастатичним тричі негативним раком молочної залози<sup>610</sup>. Результати цього випробування показали, що медіана ВБПЗ була достовірно більшою в разі застосування

паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, у комбінації з карбоплатином порівняно з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном / гемцитабіном (8,3 місяця порівняно з 5,5 місяця; ВР: 0,59 [95%-й ДІ: 0,38–0,92]; Р = 0,02), або порівняно з гемцитабіном / карбоплатином (8,3 місяця проти 6,0 місяця; ВР: 0,58 [95%-й ДІ: 0,37–0,90]; Р = 0,02). Медіана ЗВ також була довшою в разі застосування паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, у комбінації з карбоплатином порівняно з паклітакселом, зв'язаним з альбуміном / гемцитабіном (16,8 місяця порівняно з 12,1 місяця; ВР: 0,73 [95%-й ДІ: 0,47–1,13]; Р = 0,16), або порівняно з гемцитабіном / карбоплатином (16,8 місяця проти 12,6 місяця; ВР: 0,80 [95%-й ДІ: 0,52–1,22]; Р = 0,29). ЧОВ становила 73 %, 39 % і 44 % відповідно<sup>610</sup>.

Серія випробувань була спрямована на визначення ролі бевацизумабу в лікуванні метастатичного раку молочної залози. У рамках випробування E2100 722 жінки з рецидивним або метастатичним раком молочної залози були рандомізовані для отримання монотерапії паклітакселом або в комбінації з бевацизумабом як хімієтерапії першої лінії<sup>613</sup>. Це дослідження документально підтвердило значно кращу ВБПЗ (11,8 місяця порівняно з 5,9 місяця; ВР: 0,60; Р < 0,001) у разі застосування бевацизумабу в комбінації з паклітакселом порівняно з монотерапією паклітакселом. Схоже випробування включало 736 пацієнток, які були рандомізовані для отримання доцетакселу в комбінації з бевацизумабом або доцетакселу в комбінації з плацебо<sup>617</sup>. У цьому випробуванні також було задокументовано покращення ВБПЗ в групі, яка отримувала бевацизумаб (10,1 місяця порівняно з 8,2 місяця в групі, яка отримувала тільки доцетаксел; ВР: 0,77; Р = 0,006). У додатковому випробуванні RIBBON-1 вивчали застосування бевацизумабу в комбінації з капецитабіном, таксаном (доцетакселом, наб-паклітакселом), антрациклінами (FEC, CAF, AC або EC) або як однокомпонентної хімієтерапії. Результати цього випробування показують статистично значуще збільшення ВБПЗ в разі застосування бевацизумабу та капецитабіну (8,6 місяця порівняно з 5,7 місяця; ВР: 0,69; Р < 0,001) і таксану або антрацикліну (9,2 місяця порівняно з 8,0 місяця; ВР: 0,64; Р < 0,001)<sup>614,615</sup>. Під час аналізу підгрупи випробування фази III, CALGB 40502, у пацієнток (n = 201) із метастатичним тричі негативним раком молочної залози в разі



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

застосування паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, у комбінації з бевацизумабом як терапії першої лінії медіана ВБПЗ становила 7,4 місяця<sup>618</sup>.

Колегія NCCN зазначає, що за медичної необхідності (наприклад, у разі реакції гіперчутливості) паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, можна замінити на паклітаксел або доцетаксел. У разі заміни паклітакселу або доцетакселу, які вводилися щотижня, паклітакселом, зв'язаним з альбуміном, його тижнева доза не повинна перевищувати 125 mg/m<sup>2</sup>.

Дані вищезгаданих рандомізованих випробувань підтверджують, що в разі додавання бевацизумабу до препаратів хімітерапії першої або другої лінії показники часу до прогресування захворювання та частоти відповіді дещо покращуються. Вплив часу до прогресування захворювання може відрізнятися залежно від цитотоксичних препаратів і виявляється найдовшим для комбінації бевацизумабу з паклітакселом у разі застосування щотижня. Жодне з цих досліджень не демонструє збільшення ЗВ або ЯЖ в разі окремого аналізу або в разі проведення метааналізу випробувань<sup>619</sup>. Таким чином, колегія NCCN включила бевацизумаб у комбінації з паклітакселом як варіант, корисний лише за деяких обставин.

Єдина трикомпонентна схема, зазначена як варіант терапії в разі метастатичного захворювання, — це CMF. Як терапію першої лінії, цю схему порівнювали з монотерапією капецитабіном; отримані результати показали подібні показники ЧОВ і ВБПЗ<sup>606</sup>. Однак у разі застосування CMF спостерігався нижчий показник ЗВ (медіана: 22 місяця порівняно з 18 місяцями; ВР: 0,72; 95%-й ДІ: 0,55–0,94), ніж у разі застосування капецитабіну.

### Додаткові види таргетної терапії в разі захворювання стадії IV, корисні за певних обставин

Злиття генів кінази нейротрофічного рецептора тропоміозину (*NTRK*) спостерігається за кількох рідкісних типів раку, як-от секреторна карцинома молочної залози або карцинома молочної залози, подібна до карцином слінних залоз та інфантильна фіброзаркома, а також рідко в деяких поширеніших видах раку, як-от меланома, гліома та

карциноми щитовидної залози, легень і товстої кишки<sup>620</sup>. Злиття генів *NTRK* ідентифікують за допомогою методів флуоресцентної гібридизації *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing, NGS) або полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ларотректиніб<sup>621–623</sup> та ентректиніб<sup>623,624</sup> — це два інгібітори *NTRK*, схвалені FDA США для лікування солідних пухлин із злиттям генів *NTRK* без відомої набутої мутації резистентності, для яких не існує задовільних альтернативних методів лікування або які прогресували після лікування. Якщо в пацієнтки з рецидивом / стадією IV раку молочної залози є пухлина зі злиттям генів *NTRK*, лікування інгібітором *NTRK* може бути варіантом терапії за відсутності задовільних альтернативних методів лікування або у випадку прогресування захворювання після лікування.

Пембролізумаб був схвалений FDA США для лікування пацієнток із нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high, MSI-H) або дефіцитом системи репарації неспарених основ (mismatch repair deficient, dMMR), у яких спостерігалося прогресування захворювання після отриманої терапії та які не мають задовільних альтернативних варіантів лікування<sup>625–627</sup>. Пембролізумаб продемонстрував протипухлину активність у пацієнток із метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували інтенсивну терапію, і високим мутаційним навантаженням пухлини (більше або дорівнює 9 мутаціям на мегабазу), визначенім за допомогою комерційно доступних тестів<sup>628</sup>. Якщо в пацієнтки з рецидивом / стадією IV раку молочної залози виявлено пухлину з мутацією MSI-H / MMR і спостерігається прогресування захворювання після лікування, за умови відсутності задовільних альтернативних варіантів терапії як варіант можна розглядати пембролізумаб.

### Моніторинг метастатичного захворювання

Моніторинг лікування метастатичного раку молочної залози включає широкий спектр оцінок і необхідність для лікаря інтегрувати кілька різних форм даних із подальшим ухваленням рішення про ефективність лікування та прийнятність токсичності. Дані включають інформацію, отриману за результатами безпосередніх спостережень



за пацієнтою, включно з симптомами, про які повідомляє пацієнта, функціональним статусом, зміною маси тіла та фізикальним обстеженням; результати лабораторних тестів, як-от аналіз на лужну фосфатазу, печінкові проби, загальний аналіз крові та рівень кальцію; результати рентгенографії, функціональних методів візуалізації та за необхідності — інформацію про біомаркери пухлин. Результати цих оцінок зазвичай класифікують як відповідь / стійку відповідь на лікування, стабільний перебіг захворювання, невизначений статус захворювання або прогресування захворювання. Зазвичай лікар зробов'язаний оцінити та зважити численну інформацію, отриману з різних джерел, щоб разом із пацієнтою ухвалити рішення щодо ступеню контролю захворювання та прийнятності токсичності обраної терапії. Іноді окремі фрагменти інформації можуть бути суперечливими щодо відповіді захворювання на лікування, тож клінічне судження лікаря разом із думкою пацієнтки мають вирішальне значення.

Колегія NCCN рекомендує використовувати загальноприйняті критерії для звітування про відповідь, стабільність і прогресування захворювання, як-от критерії RECIST<sup>629</sup> та критерії ВООЗ<sup>630</sup>. Колегія також рекомендує використовувати той самий метод оцінки відповіді через деякий час. Наприклад, моніторинг відхилення від норми, виявленого спочатку під час діагностичної КТ грудної клітки, слід проводити за допомогою повторних діагностичних КТ грудної клітки.

Оптимальна частота тестування невідома; вона в основному базується на стратегіях моніторингу, які використовують у клінічних випробуваннях раку молочної залози. Сторінка з назвою «Принципи моніторингу метастатичного раку» в алгоритмі містить таблицю із загальними рекомендаціями щодо частоти та типу моніторингу на вихідному етапі перед початком нової терапії для моніторингу ефективності цитотоксичної хімієтерапії та ендокринної терапії та для оцінки наявності прогресування захворювання. У виносці колегію було зазначено, що частоту моніторингу можна зменшити для пацієнток із тривалим стабільним захворюванням. Це рекомендації, і їх слід коригувати для кожної пацієнтки індивідуально на основі ухваленого клінічного рішення, особливо для пацієнток зі стабільним

захворюванням або в разі позитивної відповіді на лікування протягом тривалого часу.

Клінічне використання циркулюючих клітин пухлини (ЦКП) або циркулюючої пухлиної ДНК (цпДНК) за метастатичного раку молочної залози для оцінки та моніторингу захворювання наразі не включене до рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку молочної залози. Пацієнтки зі стійким підвищеннем рівня ЦКП через 3 тижні хімієтерапії першої лінії мають низьку ВБПЗ і ЗВ<sup>631</sup>. Попри прогностичне значення, підрахунок ЦКП не продемонстрував предиктивної цінності. У проспективному, рандомізованому випробуванні фази 3 (SWOG S0500) оцінювали клінічну користь серійного підрахунку ЦКП в пацієнток із метастатичним раком молочної залози<sup>631</sup>. Згідно з результатами дослідження, перехід на альтернативну цитотоксичну терапію через 3 тижні хімієтерапії першої лінії в пацієнток зі стійким підвищеннем рівня ЦКП не вплинув ані на ВБПЗ, ані на ЗВ<sup>631</sup>.

## Окремі випадки

### Хвороба Педжета

Хвороба Педжета є рідкісним проявом раку молочної залози, що характеризується неопластичною трансформацією клітин в епідерміс САК<sup>632</sup>. Найчастіше проявляється екземою ареоли, кровотечею, виразкою та свербінням соска. Діагноз часто встановлюється із запізненням через рідкісність захворювання та подібність до інших дерматологічних захворювань. Приблизно у 80–90 % випадків виявляють супутній рак в іншому місці молочної залози<sup>633–635</sup>. Супутні види раку в разі хвороби Педжета не обов'язково розташовані поруч із САК і можуть бути ПКІС або інвазивним раком.

Жінки з клінічними ознаками, які вказують на хворобу Педжета, потребують ретельного збирання анамнезу, фізикального обстеження та діагностичної візуалізації молочної залози. Будь-яке ураження молочної залози, виявлене за допомогою візуалізаційних досліджень або клінічного обстеження, слід оцінювати відповідно до рекомендацій [NCCN Guidelines щодо скринінгу та діагностики раку](#)



**молочної залози.** Слід провести хірургічну біопсію шкіри САК, включно зі всією товщою епідермісу, а також принаймні частини будь-якого клінічно ураженого САК. У разі позитивного результату біопсії САК на хворобу Педжета рекомендують проведення МРТ молочної залози для визначення ступеня захворювання та виявлення додаткових вогнищ захворювання<sup>635,636</sup>.

Дані про лікування категорії 1, які б безпосередньо стосувались місцевого лікування хвороби Педжета, відсутні. Системна терапія має ґрунтуватися на стадії та біологічних характеристиках будь-якого основного онкологічного захворювання, а також доказовій базі, наведений у відповідних рекомендаціях щодо лікування раку молочної залози залежно від стадії.

Історично склалося так, що лікування хвороби Педжета включало радикальну мастектомію з дисекцією пахових лімфатичних вузлів. Радикальна мастектомія залишається прийнятним варіантом для пацієнток незалежно від відсутності або наявності в них супутнього раку молочної залози<sup>634</sup>. Дані свідчать про те, що задовільного місцевого контролю можна досягти за допомогою органозберігальної операції на молочній залозі, включно з висіченням у межах негативних хірургічних країв будь-якого основного раку молочної залози разом із резекцією САК із застосуванням подальшої променевої терапії всієї молочної залози<sup>637-641</sup>. Ризик розвитку рецидиву раку іпсилатеральної молочної залози після резекції САК в разі органозберігального лікування раку молочної залози та застосування променевої терапії в пацієнток із супутнім раком або без нього подібний до ризику, який існує в разі проведення органозберігальної операції на молочній залозі та променевої терапії в разі типового інвазивного раку або раку *in situ*.

У випадку хвороби Педжета без супутнього раку (тобто без пальпованого об'ємного утворення чи вогнища ураження, виявленого за допомогою візуалізації) рекомендовано, щоб органозберігальна операція на молочній залозі включала видалення всього САК з отриманням негативних хірургічних країв у тканині молочної залози. У випадках супутнього раку в іншому місці молочної залози хірургічне втручання включає видалення САК з негативним хірургічним краєм і

видалення периферичного раку за допомогою стандартної органозберігальної операції на молочній залозі для забезпечення негативного хірургічного краю. Немає необхідності у видаленні САК та периферичного раку одним макропрепаратом або через один розріз. Мастектомія також залишається доцільним варіантом лікування.

Стадіювання ПЛВ не є необхідним, якщо у випадку хвороби Педжета без ознак ПКІС або інвазивного раку після клінічного огляду, оцінки за допомогою візуалізаційних досліджень і біопсії повної товщини шкіри, включно із САК, застосовують органозберігальне лікування раку молочної залози. У разі лікування основного інвазивного раку молочної залози за допомогою органозберігальної операції на молочній залозі, хірургічне втручання на паховій западині слід проводити відповідно до розділу **Хірургічне стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів** відповідних рекомендацій NCCN Guidelines. У разі застосування радикальної мастектомії для пацієнток з інвазивним раком рекомендовано застосувати хірургічне стадіювання ураження пахових лімфатичних вузлів, а також слід розглянути його доцільність для пацієнток із основною ПКІС без ознак інвазивного раку. Це пояснюється тим, що за допомогою остаточного патоморфологічного висновку аналізу зразка, отриманого під час мастектомії, можна виявити інвазивний рак, отже мастектомія включає проведення біопсії сторожового вузла в майбутньому. У двох ретроспективних дослідженнях було доведено високий ступінь точності виявлення сторожового (-их) вузла (-ів) у пацієнток із хворобою Педжета<sup>642,643</sup>. Пацієнкам, які отримують органозберігальне лікування раку молочної залози, слід пройти опромінення всієї молочної залози. Як і у випадку будь-якого раку молочної залози, променеву терапію регіонарних лімфатичних вузлів із розширенім полем опромінення слід застосовувати у випадках супутнього інвазивного раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів згідно з описанням, що міститься [в початкових розділах рекомендацій NCCN Guidelines](#). Необхідно розглянути застосування бустерного опромінення до місця резекції САК та будь-якої ділянки резекції вогнища супутнього раку, якщо це можливо.

Жінки із супутнім інвазивним раком мають значний ризик розвитку метастазів. Ад'юvantну системну терапію слід призначати відповідно



до стадії раку. Для зниження ризику в жінок із хворобою Педжета, яким проводили органозберігальне лікування раку молочної залози та які не мають супутнього раку, або в жінок із супутньою ER-позитивною ПКІС слід розглянути можливість застосування тамоксифену. Жінки із супутнім інвазивним раком мають отримувати ад'ювантну системну терапію відповідно до стадії та HR-статусу.

### Філоїдні пухлини молочної залози

(також відомі як листоподібні пухлини, філоїдна цистосаркома)

Філоїдні пухлини молочної залози є рідкісними пухлинами, що складаються як зі стромальних, так і з епітеліальних елементів<sup>644</sup>. Є доброкісні, граничні та злоякісні підтипи філоїдних пухлин, хоча немає єдиної думки щодо критеріїв визначення підтипу або прогнозування їхньої біологічної поведінки<sup>645</sup>. Підтип філоїдної пухлини менш важливий з точки зору ризику рецидиву, ніж досягнення хірургічних країв без ознак пухлини під час хірургічного втручання. Філоїдні пухлини нечасто діагностують до проведення ексцизійної біопсії / лампектомії. Філоїдні пухлини зустрічаються у більш старшому віці, ніж фіброаденома, але в молодшому, ніж інвазивний протоковий і лобулярний рак. Середній вік пацієнток становить 40 років<sup>646</sup>. Філоїдні пухлини часто швидко збільшуються в розмірах і зазвичай є безболісними під час пальпації. Філоїдні пухлини часто ідентифікують під час ультразвукової діагностики та мамографії як фіброаденоми, а результатів цитології зразка, отриманого за допомогою ТГАБ або навіть товстоголкової біопсії, недостатньо для того, щоб точно відрізняти філоїдні пухлини від фіброаденоми<sup>646</sup>. Таким чином, у випадку клінічно проявленої фіброаденоми великих розмірів чи такої, що швидко збільшується, слід розглянути можливість проведення ексцизійної біопсії, щоб за патоморфологічним висновком виключити філоїдну пухлину.

Пацієнтки із синдромом Лі — Фраумені (мутації гена зародкової лінії TP53, див. [рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку:](#)) мають

підвищений ризик розвитку філоїдних пухлин<sup>647</sup>. Місцеві рецидиви філоїдних пухлин є найбільш частим варіантом рецидиву. Більшість

віддалених рецидивів виникають у легенях і можуть бути представлені твердими вузликами або тонкостінними порожнинами.

Лікування філоїдних пухлин (які включають доброкісні, граничні та злоякісні підтипи) полягає в місцевому хірургічному видаленні з досягненням хірургічних країв без ознак пухлини шириною 1 см або більше. Лампектомія або часткова мастектомія є пріоритетною хірургічною терапією. Радикальна мастектомія необхідна лише в тому випадку, якщо неможливо отримати негативний хірургічний край за допомогою лампектомії або часткової мастектомії<sup>648</sup>. Оскільки філоїдні пухлини рідко метастазують у ПЛВ, хірургічне стадіювання пахової западини або дисекція ПЛВ не потрібні, якщо під час клінічного обстеження не виявлено патологічних змін лімфатичних вузлів<sup>649</sup>. Пацієнкам, у яких спостерігається місцевий рецидив, слід провести резекцію вогнища рецидиву з досягненням хірургічних країв без ознак пухлини. Деякі члени колегії рекомендують застосовувати місцеву променеву терапію молочної залози або грудної стінки, що залишилася, після резекції місцевого рецидиву, але ця рекомендація є суперечливою (категорія 2B)<sup>650</sup>.

Хоча епітеліальний компонент більшості філоїдних пухлин містить ER (58 %) та (або) PR (75 %)<sup>651</sup>, доказів ефективності ендокринної терапії для лікування філоїдних пухлин немає. Аналогічно немає доказів того, що ад'юванта цитотоксична хімітерапія сприяє зменшенню рецидивів або смерті. У рідкісних випадках, коли в пацієнток виникають системні рецидиви (зазвичай у легенях), лікування має відповідати рекомендаціям [NCCN Guidelines щодо саркоми м'яких тканин](#).

### Рак молочної залози під час вагітності

Рак молочної залози, що виникає одночасно з вагітністю, є нечастим клінічним явищем. У каліфорнійському реєстрому досліджені було діагностовано 1,3 випадку раку молочної залози на 10 000



живонароджених дітей<sup>652</sup>. На жаль, рак молочної залози під час вагітності найчастіше має ознаки ураження пахових лімфатичних вузлів і більший розмір первинної пухлини. Гістологічно пухлини є низькодиференційованими, частіше ER- / PR-негативними, а приблизно в 30 % випадків — HER2-позитивними<sup>653,654</sup>. Діагноз часто встановлюється із запізненням, оскільки ані пацієнта, ані лікар не мають підозри на злокісне утворення.

Обстеження вагітної пацієнтки з підозрою на рак молочної залози має включати фізикальне обстеження з особливою увагою до молочних залоз і регіонарних лімфатичних вузлів. Можна пройти безпечну мамографію молочної залози з екрануванням, точність якої перевищує 80 %<sup>655</sup>. Ультразвукове дослідження молочної залози та регіонарних лімфатичних вузлів можна використовувати для оцінки ступеня захворювання, а також для контролю біопсії. Повідомляється, що точність ультразвукового дослідження для діагностики раку молочної залози, що виникає під час вагітності, дорівнює 100 %<sup>655</sup>. Біопсія для цитологічного аналізу підозрілого об'ємного утворення молочної залози може включати ТГАБ молочної залози та підозрілих лімфатичних вузлів. Однак пріоритетною методикою є товстоголова біопсія. За допомогою цієї процедури можна отримати зразок тканини для гістологічного підтвердження інвазивного раку, а також достатню кількість матеріалу для аналізів на HR та HER2.

Стадіювання для вагітної пацієнтки з раком молочної залози може ґрунтуватися на клінічній стадії захворювання. Оцінки для стадіювання мають бути адаптовані до ситуації для мінімізації впливу опромінення на плід. Для пацієнток із пухлинами T1–T2 без клінічних ознак ураження лімфатичних вузлів необхідно провести рентгенологічне дослідження грудної клітки (з екрануванням), оцінку функції печінки та нирок, а також виконати КАК з підрахунком лейкоцитарної формули. У пацієнток із клінічними ознаками ураження лімфатичних вузлів або вогнищами в молочній залозі стадії T3 на додаток до вищеозначеного можна провести ультразвукове дослідження печінки та розглянути можливість скринінгової МРТ грудного та поперекового відділів хребта без контрастування. Документальне підтвердження наявності метастазів може змінити план лікування та вплинути на рішення пацієнтки щодо збереження

вагітності. Оцінка вагітності має включати консультацію жінки фахівцем із перинатальної медицини та аналіз очікуваних ризиків для майбутньої матері, як-от артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, з урахуванням ускладнень, які виникали під час попередніх вагітностей. Необхідно документально фіксувати ріст і розвиток плода, а також вік плода за допомогою ультразвукової оцінки. Розрахунок передбачуваної дати пологів допоможе в разі планування системної хіміотерапії. Крім того, консультація вагітної жінки фахівцем із перинатальної медицини має включати консультації щодо збереження або переривання вагітності. Консультування вагітної пацієнтки з раком молочної залози передбачає аналіз варіантів лікування, які включають мастектомію або органозберігальну операцію на молочній залозі, а також застосування системної терапії. Найбільш поширеною хірургічною процедурою є модифікована радикальна мастектомія. Однак органозберігальна операція на молочній залозі можлива у випадку, якщо променеву терапію можна відкласти до післяпологового періоду<sup>656</sup>, а органозберігальне лікування раку молочної залози під час вагітності не матиме негативного впливу на виживаність<sup>656,657</sup>. Якщо хірургічне втручання проводять на 25-му тижні вагітності або пізніше, акушери та фахівці з пренатальної медицини повинні бути присутніми на операції та готовими негайно надати допомогу в разі стрімких пологів і народження життєздатного плода.

Хоча є обмежена кількість описів окремих клінічних випадків і невеликих ретроспективних досліджень, за результатами яких оцінювали використання біопсії СЛВ у вагітних пацієнток<sup>658,659</sup>, чутливість і специфічність указаної процедури в цій ситуації не встановлено. Таким чином, даних, на підставі яких можна було б складати рекомендації щодо проведення біопсії СЛВ у вагітних жінок, недостатньо. Рішення щодо проведення біопсії СЛВ під час вагітності слід ухвалювати індивідуально. За результатами аналізу відносних та абсолютних протипоказань до біопсії сторожового вузла можна зробити висновок, що біопсію сторожового вузла не слід пропонувати вагітним жінкам у термін до 30 тижнів вагітності<sup>660</sup>. Щодо використання радіоактивного індикатора (наприклад, сірчаного колоїду технечію 99m) є обмежені дані, які включають лише описи клінічних випадків та оцінки дози опромінення плода<sup>661–663</sup>. Під час



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

вагітності не рекомендовано застосовувати ізосульфаний синій або метиленовий синій барвники під час процедури біопсії сторожових вузлів.

Показання до проведення системної хімієтерапії у вагітних пацієнток із раком молочної залози такі самі, як і в невагітних жінок, хоча хімієтерапію не слід проводити протягом першого триместру вагітності. Щодо хімієтерапії під час вагітності, найбільший досвід отримано під час застосування антрациклінів та алкілуючих сполук<sup>664,665</sup>. Зібрани дані про вплив хімієтерапії на внутрішньоутробний розвиток вказують на те, що під час першого триместру є найбільший ризик виникнення вад розвитку плода<sup>666,667</sup>. Ризик вад розвитку плода в другому та третьому триместрах становить приблизно 1,3 %, що не відрізняється від ризику для плодів, які не піддавалися хімієтерапії внутрішньоутробно. Якщо розпочато системну терапію, доцільним є моніторинг стану плода перед кожним циклом хімієтерапії. Щоб уникнути потенційних гематологічних ускладнень під час пологів, протягом вагітності хімієтерапію не можна проводити після 35-го тижня вагітності або пізніше ніж за 3 тижні до планового розрідження. Дані проспективного дослідження, яке проводили в одній установі, показують, що хімієтерапія FAC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовоенно в дні 1 і 4, доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> методом внутрішньовоенної інфузії протягом 72 годин і циклофосфамід 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовоенно в день 1) відносно безпечна в разі проведення протягом другого та третього триместрів вагітності<sup>665</sup>. Як повідомили Gwyn зі співавт., медіанний термін вагітності на момент пологів становив 38 тижнів, понад 50 % пацієнток мали вагінальні пологи, випадків внутрішньоутробної смерті плода зареєстровано не було<sup>653</sup>. Дані цього дослідження було оновлено; повідомлялося про участь 57 жінок, які отримували FAC як ад'юvantну або неoad'юvantну терапію. Народилося 57 живих дітей. Проводили опитування батьків / опікунів про стан здоров'я 40 дітей. В однієї дитини був синдром Дауна та у двох — вроджені аномалії (клишоногість, вроджений двосторонній сечовідний рефлюкс). Повідомляється, що діти здорові та добре навчаються в школі<sup>665,668</sup>. Ондансетрон, лоразепам і дексаметазон можна використовувати в складі схеми протиблювотних засобів, що призначаються перед хімієтерапією.

Дані щодо застосування таксанів під час вагітності обмежені<sup>669-672</sup>. У разі використання паклітакселу колегія NCCN рекомендує щотижневе введення паклітакселу після першого триместру, якщо є клінічні показання відповідно до статусу захворювання. Застосування трастузумабу під час вагітності описане лише в звітах про клінічні випадки<sup>673-680</sup>. Більшість цих повідомлень указували на маловодя або відсутність навколоплідних вод під час застосування трастузумабу; в одному випадку виникла ниркова недостатність плода. У разі показань трастузумаб слід застосовувати в післяпологовому періоді; колегія рекомендує не застосовувати його під час вагітності.

Один випадок включав застосування лапатинібу в першому триместрі під час лікування раку молочної залози; повідомлялося про неускладнене народження здорової дівчинки<sup>681</sup>.

Під час вагітності ендокринна та променева терапія протипоказані. У випадку наявності показань до застосування ендокринної та променевої терапії, слід відкласти їх до післяпологового періоду.

Комунікація між онкологом і фахівцем із перинатальної медицини є важливою на кожному візиті та кожному етапі ухвалення пацієнтою рішення про лікування.

### Запальний рак молочної залози

Запальний рак молочної залози (ЗРМЗ) є рідкісною, агресивною формою раку молочної залози, на яку припадає 1–6 % випадків раку молочної залози в Сполучених Штатах Америки<sup>682,683</sup>. ЗРМЗ — це клінічний діагноз, який характеризується еритемою та набряком («апельсинова шкірка») третини або більшої області шкіри молочної залози.

ЗРМЗ зазвичай є HR-негативним і частіше HER2-позитивним порівняно з типовим протоковим раком молочної залози. Дослідження профілювання експресії генів у разі ЗРМЗ показали, що є всі підтипи ЗРМЗ, але найчастіше зустрічаються базальний підтип і надмірна експресія HER2<sup>684-687</sup>. Відповідно до 7-го видання Посібника AJCC зі стадіювання раку, залежно від ступеня ураження вузлів і наявності



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

віддалених метастазів ЗРМЗ класифікують як захворювання стадії IIIB, IIIC або IV. Первінну пухлину ЗРМЗ за визначенням класифікують як T4d, навіть якщо в молочній залозі немає явного об'ємного утворення. На рентгенографії спостерігається потовщення шкіри та в деяких випадках — об'ємне утворення під нею. Попри використання терміну «запальний», характерні клінічні ознаки ЗРМЗ виникають через закупорку дермальних лімфатичних шляхів пухлинними емболами. Хоча біопсія необхідна для оцінки наявності раку в тканині молочної залози та дермальних лімфатичних шляхах, діагноз ЗРМЗ ґрунтуються на клінічних результатах, а саме по собі ураження дермальної лімфатичної системи не є обов'язковим і достатнім для встановлення діагнозу ЗРМЗ<sup>688,689</sup>. Диференціальна діагностика включає паннікуліт молочної залози та мастит.

Раніше ЗРМЗ часто відносили до загальної групи місцевоширеніх раків молочної залози. Зростає кількість доказів того, що пацієнтки із ЗРМЗ, порівняно з незапальними формами місцевоширеного раку молочної залози, мають більшу ймовірність менш сприятливого прогнозу<sup>690-692</sup> та молодший вік на момент прояву захворювання<sup>693</sup>.

Колегія NCCN визнає, що дослідження, зосереджені на генетичних характеристиках ЗРМЗ, необхідні для більш чіткого визначення нозологічної одиниці ЗРМЗ та для оптимізації його лікування<sup>694,695</sup>. Проте наявні дані є підставою для складання окремих рекомендацій щодо обстеження та лікування пацієнток із діагнозом ЗРМЗ.

### Стадія T4d, N0- N3, M0

#### Обстеження

Жінки з клінічним / патоморфологічним діагнозом ЗРМЗ без віддалених метастазів (стадія T4d, N0–N3, M0) повинні пройти ретельну оцінку багатопрофільної команди фахівців для стадіювання раку.

Рекомендації щодо обстеження включають ретельне збирання анамнезу та фізикальне обстеження, включно з КАК і підрахунком кількості тромбоцитів.

Перед хімітерапією необхідно провести патоморфологічний аналіз і визначення HR- і HER2-статусу пухлини. HER2 має прогностичну роль у визначенні того, які пацієнтки із ЗРМЗ отримають користь від анти-HER2-таргетної терапії. Колегія NCCN схвалює протокол патоморфологічної звітності, розроблений CAP (College of American Pathologists, [www.cap.org](http://www.cap.org)), і рекомендації ASCO / CAP з контролю якості тестування на HER2 й інтерпретації результатів ІГХ та ISH<sup>696</sup>.

Візуалізаційні дослідження допомагають полегшити біопсію, забезпечуючи візуалізаційний контроль, розмежувати локорегіонарне захворювання та виявити віддалені метастази. Обстеження всіх жінок із підозрою на ЗРМЗ має включати діагностичну двосторонню мамографію з додаванням ультразвукового дослідження за потреби. МРТ молочної залози є необов'язковою.

Оцінка наявності віддалених метастазів у безсимптомної пацієнтки включає печінкові проби (ПП), сцинтиграфію кісток або ПЕТ/КТ із фторидом натрію (категорія 2В) і діагностичну КТ грудної клітки, черевної порожнини та малого таза (категорія 2В; категорія 2А для діагностичної КТ грудної клітки за наявності симптомів з боку легень).

Виконання ПЕТ/КТ із ФДГ може бути найбільш корисним у ситуаціях, коли результати стандартних візуалізаційних досліджень є сумнівними або підозрілими. Однак є обмежені дані, які свідчать про те, що ПЕТ/КТ може бути корисним доповненням до стандартних візуалізаційних досліджень із приводу ЗРМЗ через підвищений ризик ураження регіонарних лімфатичних вузлів і віддаленого поширення захворювання в цій групі пацієнток<sup>697,698</sup>. Проте за можливості необхідно виконати біопсію сумнівних або підозрілих ділянок, виявлених за допомогою ПЕТ/КТ із ФДГ або інших методів візуалізації, для підтвердження стадії IV захворювання. ПЕТ/КТ із ФДГ є рекомендацією категорії 2В. Колегія дійшла спільногом висновку про те, що ПЕТ/КТ із ФДГ можна виконувати одночасно з діагностичною КТ. Якщо результати ПЕТ із ФДГ та діагностичної КТ чітко вказують на кісткові метастази, сцинтиграфія кісток або ПЕТ/КТ із фторидом натрію може не знадобитися.

Генетичне консультування рекомендується для пацієнток, ризик спадкового раку молочної залози в яких уважається високим згідно з [рекомендаціями NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози та яєчників](#).

## Лікування

Лікування пацієнток із ЗРМЗ повинно включати комбінований підхід<sup>682</sup>, зокрема передопераційну системну терапію з подальшим хірургічним втручанням (мастектомією) та променевою терапією.

## Передопераційна хімістерапія

Немає великих рандомізованих досліджень, які б оцінювали оптимальне системне лікування ЗРМЗ, оскільки це рідкісне захворювання. Рекомендації щодо системної терапії ґрунтуються на даних ретроспективних аналізів, невеликих проспективних досліджень і даних щодо місцевоширеного раку молочної залози, не пов'язаного з ЗРМЗ.

Переваги передопераційної системної терапії з подальшою мастектомією порівняно із застосуванням тільки передопераційної системної терапії в пацієнток із ЗРМЗ були продемонстровані в ретроспективному аналізі, за результатами якого повідомлялося, що в разі застосування комбінованого підходу спостерігалися нижча частота місцевих рецидивів і довша хворобоспецифічна виживаність<sup>699</sup>. Результати великого ретроспективного дослідження пацієнток із ЗРМЗ, яке проводили в The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center протягом 20 років, показали, що в разі застосування початкової хімістерапії на основі доксорубіцину з подальшою місцевою терапією (тобто, променевою терапією або мастектомією, або їх комбінацією) і додатковою післяоператійною хімітерапією показник ВБЗ через 15 років становив 28 %<sup>700</sup>.

Ретроспективне дослідження продемонструвало, що додавання таксану до схеми лікування на основі антрациклінів призвело до покращення ВБПЗ та ЗВ у пацієнток із ER-негативним ЗРМЗ<sup>701</sup>. Під час систематичного огляду було виявлено докази зв'язку між

інтенсивністю передопераційної терапії та ймовірністю повної патоморфологічної відповіді (pCR)<sup>702</sup>. Дослідження, у якому брали участь пацієнтки із ЗРМЗ із цитологічно підтвердженими метастазами у ПЛВ, які отримували хімістерапію на основі антрациклінів із таксаном або без нього, продемонструвало, що в пацієнток, які отримували антрациклін у комбінації з таксаном, спостерігавсявищий показник pCR порівняно із пацієнктами, які отримували лише терапію на основі антрациклінів. Крім того, пацієнтки з pCR у ПЛВ мали кращі показники ЗВ та ВБЗ порівняно із пацієнктами із залишковим ураженням пахвових лімфатичних вузлів<sup>703</sup>.

Колегія NCCN рекомендує застосовувати схему передопераційної системної терапії на основі антрациклінів із таксанами або без них для початкового лікування пацієнток із ЗРМЗ. Колегія також рекомендує завершити заплановану хімістерапію до проведення мастектомії. Якщо хімістерапія не була завершена перед операцією, її слід завершити після операції.

## Таргетна терапія

Усім жінкам із HR-позитивним ЗРМЗ рекомендовано отримувати ендокринну терапію після завершення планової передопераційної системної терапії.

HER2-позитивний ЗРМЗ характеризується несприятливим прогнозом<sup>686,704</sup>. Додавання трастузумабу до первинної системної хімістерапії в разі лікування жінок із HER2-позитивним захворюванням забезпечує досягнення кращих показників відповіді<sup>705-709</sup>. Проспективне дослідження, до якого рандомізували жінок із місцевоширеним раком молочної залози, а також із ЗРМЗ, для отримання неoad'ювантної хімістерапії на основі антрациклінів із трастузумабом або без нього протягом 1 року, продемонструвало, що додавання трастузумабу достовірно підвищувало показники відповіді та безподійної виживаності<sup>705</sup>. Колегія NCCN рекомендує включити трастузумаб до схеми хімітерапії, яка рекомендована пацієнктам із HER2-позитивним захворюванням. Немає доступних даних про оптимальну тривалість лікування трастузумабом, особливо серед



жінок із ЗРМЗ. Проте, виходячи з наявних даних<sup>705</sup>, колегія рекомендує продовжувати терапію трастузумабом до 1 року.

Результати невеликих випробувань фази II показують, що інші препарати, включені до анти-HER2 терапії, як-от лапатиніб і пертузумаб, мають клінічну користь у разі ЗРМЗ<sup>217,710</sup>. Результати випробування NEOSPHERE, яке включало пацієнток із ЗРМЗ, показали підвищення pCR у разі застосування схем, які містять пертузумаб. Таким чином, у виносці колегію NCCN було зазначено, що схеми, які містять пертузумаб, можна застосовувати в пацієнток із HER2-позитивним ЗРМЗ перед хірургічним втручанням<sup>217</sup>.

Визначення відповіді на неоад'ювантну хімітерапію в разі ЗРМЗ повинно включати результати як фізикального обстеження, так і рентгенологічної оцінки.

#### **Xірургічне втручання (операція)**

Пацієнтки з клінічним / патоморфологічним діагнозом ЗРМЗ перед операцією завжди повинні проходити хімітерапію. Протягом багатьох років була думка, що хірургічне втручання як початкове лікування пацієнток із ЗРМЗ пов'язане з несприятливими результатами<sup>711</sup>. Дисекція СЛВ не є надійним методом оцінки ПЛВ у жінок із ЗРМЗ<sup>712</sup>. Проведення органозберігальної операції на молочній залозі в пацієнток із ЗРМЗ було пов'язане із незадовільним зовнішнім виглядом, також є обмежені дані про можливу вищу частоту місцевих рецидивів порівняно із застосуванням мастектомії. Органозберігальне лікування раку молочної залози не рекомендоване для пацієнток із ЗРМЗ.

Колегія NCCN рекомендує проводити мастектомію з дисекцією ПЛВ I/II рівня для пацієнток, які відповідають на неоад'ювантну хімітерапію. Колегія NCCN включила в перелік відкладену реконструкцію молочної залози як варіант, який можна рекомендувати жінкам із ЗРМЗ, яким провели модифіковану радикальну мастектомію. Реконструкція молочної залози невдовзі після мастектомії може погрішити результати променевої терапії, проведеної після мастектомії<sup>713</sup>.

Пацієнкам із ЗРМЗ, які **не** відповідають на передопераційну системну терапію, зазвичай не рекомендовано проводити мастектомію. Для цих пацієнток слід розглянути можливість застосування додаткової системної хімітерапії та/або передопераційного опромінення. Пацієнкам із пухлинами, які відповідають на таку вторинну терапію, слід провести мастектомію та подальше лікування, як зазначено вище.

#### **Променева терапія**

Після проведення мастектомії променева терапію рекомендовано проводити після завершення планової хімітерапії.

Імовірність ураження локорегіонарних лімфатичних вузлів у жінок із ЗРМЗ є високою. Для зниження ризику місцевого рецидиву колегія рекомендує застосовувати променеву терапію грудної стінки та надключичної області. За наявності клінічних або патоморфологічних ознак ураження внутрішнього (-іх) мамарного (-іх) лімфатичного (-іх) вузла (-ів) променева терапія має охоплювати внутрішні мамарні вузли. Якщо внутрішні мамарні вузли не мають клінічних або патоморфологічних ознак ураження, рішення щодо включення внутрішніх мамарних вузлів у поле променевої терапії ухвалює променевий терапевт (категорія 3). У випадку HER2-позитивних захворювань трастузумаб можна застосовувати одночасно з променевою терапією.

#### **Рецидив або стадія IV ЗРМЗ**

Пацієнток із рецидивним ЗРМЗ або стадією IV ЗРМЗ слід лікувати згідно з рекомендаціями щодо рецидивного раку молочної залози / раку молочної залози IV стадії (M1) (див. [Рекомендації NCCN Guidelines щодо раку молочної залози](#)).

#### **Рак молочної залози з ураженням пахвових лімфатичних вузлів**

Прихований рак молочної залози, який проявляється метастазами в пахвових лімфатичних вузлах, є нетиповою формою, складною для діагностики та лікування. Докази на підтримку рекомендацій щодо



## Рак молочної залози

лікування пацієнток із раком молочної залози з ураженням пахвових лімфатичних вузлів обмежені, а їхнім джерелом є ретроспективні дослідження за участю невеликої кількості пацієнток<sup>714-716</sup> (див. додані посилання в них). Хоча лікування жінок із метастазами, які походять від невідомої первинної пухлини, до пахвових лімфатичних вузлів зазвичай включало мастектомію та дисекцію пахвових лімфатичних вузлів, у деяких із цих пацієнток також успішно була терапія, яка включала дисекцію пахвових лімфатичних вузлів і подальшу променеву терапію<sup>715,716</sup>.

Пацієнтки з підозрою на прихованій первинний рак молочної залози, як правило, звертаються до онколога після первинної біопсії: товстоголовкої біопсії (є пріоритетним варіантом) та/або ТГАБ.

Найважливішою є точна патоморфологічна оцінка біопсійного матеріалу. Тому слід отримати консультацію патоморфолога, щоб визначити, чи є наявний біопсійний матеріал достатнім для встановлення точного та повного діагнозу, чи необхідний додатковий біопсійний матеріал (наприклад, взятий за допомогою товстоголовкої, інцизійної або ексцизійної біопсії).

### Обстеження на наявність можливого первинного раку молочної залози

MPT молочної залози може полегшити виявлення прихованого раку молочної залози та може допомогти відібрати тих пацієнток, які швидше за все отримають користь від проведення мастектомії<sup>717</sup>. Наприклад, під час проведення дослідження, яке включало 40 пацієнток із раком молочної залози з ураженням пахвових лімфатичних вузлів, яке було підтверджено за допомогою біопсії, і негативним або невизначенім результатом мамографії, первинне вогнище ураження молочної залози в 70 % пацієнток вдалося виявити за допомогою MPT<sup>715</sup>. Крім того, у 7 пацієнток із негативним результатом MPT, яким пізніше провели дисекцію ПЛВ і променеву терапію всієї молочної залози, не було виявлено жодних ознак місцевого рецидиву за 19 місяців (медіанний період подальшого спостереження).

Рекомендації [NCCN Guidelines щодо прихованого первинного раку](#) містять вказівки щодо діагностики та початкового обстеження

пацієнток із підозрілим об'ємним утворенням у пахвовій ділянці без будь-яких ознак первинної пухлини. У невеликої частини цих пацієнток первинний рак може бути в пахвовому хвості молочної залози. Ознаки ураження аденокарциномою пахвових лімфатичних вузлів і лімфатичних вузлів середостіння вказують на наявність у жінки первинного раку молочної залози. Аденокарцинома в надключичних лімфатичних вузлах, грудній клітці, очеревині, заочеревинному просторі, печінці, кістках або головному мозку також може вказувати на наявність первинного раку молочної залози в жінок. Згідно рекомендацій для таких пацієнток слід розглянути проведення мамографії та ультразвукового дослідження молочної залози.

Рекомендовано також провести аналіз на імуногістохімічні маркери, включно з ER / PR та HER2. Підвищенні рівні ER / PR є переконливими доказами діагнозу раку молочної залози<sup>718</sup>.

Проведення MPT молочної залози слід розглядати для пацієнток з патогістологічними ознаками раку молочної залози, якщо мамографії та ультразвукового дослідження недостатньо для оцінки ступеня захворювання. MPT може бути особливо корисною для жінок із щільною тканиною молочної залози, у разі наявності ознак ураження пахвових лімфатичних вузлів і підо年之 на приховану первинну пухлину молочної залози або для оцінки стану грудної стінки<sup>719</sup>.

Показано, що MPT молочної залози є корисною для визначення локалізації первинної пухлини в пацієнток із прихованим первинним раком молочної залози, а також може сприяти проведенню органозберігального лікування в окремих жінок завдяки застосуванню лампектомії замість мастектомії<sup>715,720</sup>. Згідно з одним із звітів, приблизно в половині жінок із метастазами в пахові лімфатичні вузли місце первинної локалізації пухлини було виявлено за допомогою MPT, незалежно від щільності молочної залози<sup>721</sup>.

Рекомендації [NCCN Guidelines щодо прихованого первинного раку](#) також включають вказівки щодо додаткового обстеження, зокрема КТ грудної клітки та черевної порожнини, для оцінки наявності віддалених метастазів у пацієнток із діагностованою аденокарциномою (або неуточненою карциномою) з ураженням



пахвових лімфатичних вузлів без ознак первинного ураження молочної залози. Зокрема, рекомендовано провести МРТ та ультразвукове дослідження молочних залоз. Також необхідно провести ультразвукове дослідження пахвових западин.

### ***Лікування ймовірного первинного раку молочної залози***

Пациєнтки з МРТ-ознаками ураження молочної залози повинні пройти обстеження, яке включає біопсію під контролем МРТ або УЗД, щоб отримати лікування відповідно до клінічної стадії раку молочної залози. Рекомендації щодо лікування пацієнток із відсутністю МРТ-ознак ураження молочної залози надаються відповідно до статусу вузлів. Для пацієнток із захворюванням T0, N1, M0 варіанти включають мастектомію в комбінації з дисекцією пахвових лімфатичних вузлів або дисекцію пахвових лімфатичних вузлів у комбінації з опроміненням всієї молочної залози з опроміненням лімфатичних вузлів або без нього. Системну хіміотерапію, ендокринну терапію або трастузумаб призначають відповідно до рекомендацій для захворювання стадії II або III. Для пацієнток із захворюванням T0, N2–N3, M0, як і для пацієнток із місцевоширенім раком, необхідно розглянути можливість застосування неоад'ювантної хіміотерапії, трастузумабу й ендокринної терапії з подальшою дисекцією пахвових лімфатичних вузлів і мастектомією.

### **Резюме**

Є багато складних варіантів терапії пацієнток із неінвазивним або інвазивним раком молочної залози. У багатьох ситуаціях пацієнтика та її лікар відповідальні за спільній пошук і вибір найбільш відповідного варіantu з-поміж доступних альтернатив. За кількома винятками, оцінка, лікування та вказівки щодо подальшого спостереження в цих рекомендаціях базуються на результатах минулых і поточних клінічних випробувань. Однак немає жодної клінічної ситуації, у якій лікування раку молочної залози було б оптимізовано з урахуванням як отримання максимального ефекту від лікування, так і мінімізації його токсичності та спричиненого лікуванням формування фізичних вад. Таким чином, залучення

пацієнток до участі в проспективних клінічних випробуваннях і залучення лікарів до проведення таких випробувань дасть змогу пацієнкам не тільки отримати сучасне лікування раку, але й зробити свій внесок у покращення наслідків лікування.

Discussion  
Update in  
progress



### Використана література

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>
2. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html).
3. <http://www.cap.org>. Accessed January, 2019.
4. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. J Natl Cancer Inst 2010;102:627-637. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427430>.
5. Stackievicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. Isr Med Assoc J 2010;12:290-295. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929083>.
6. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. BMC Cancer 2010;10:653. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118480>.
7. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. J Cancer 2011;2:232-261. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384>.
8. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007;370:485-492. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693177>.
9. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? Ann Surg Oncol

2010;17:2395-2400. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217259>.

10. Davis KL, Barth RJ, Jr., Gui J, et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? Ann Surg Oncol 2012;19:3270-3274. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911365>.

11. Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation. Ann Surg Oncol 2014;21:1552-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385207>.

12. Waddell BE, Stomper PC, DeFazio JL, et al. Postexcision mammography is indicated after resection of ductal carcinoma-in-situ of the breast. Ann Surg Oncol 2000;7:665-668. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034243>.

13. Cody HS, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:199-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768878>.

14. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071685>.

15. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:207-212. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768879>.

16. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703-7720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>.

17. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of



invasive breast cancer. Radiology 2011;260:119-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493791>.

18. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006;24:3381-3387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>.

19. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. Acta Oncol 2006;45:536-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864166>.

20. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16:441-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>.

21. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet 2003;362:95-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>.

22. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000;355:528-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683002>.

23. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ:

long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. Lancet Oncol 2011;12:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>.

24. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst 2011;103:478-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619>.

25. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. J Clin Oncol 2015;33:709-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605856>.

26. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol 2008;26:1247-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250350>.

27. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. Breast 2009;18:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447038>.

28. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. JAMA Oncol 2015;1:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291673>.

29. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. J Clin Oncol 2016;34:1190-1196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834064>.

30. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus



no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007;25:3259-3265.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577015>.

31. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:47-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500422>.

32. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997;15:963-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060534>.

33. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. Strahlenther Onkol 2002;178:615-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426672>.

34. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. JAMA Oncol 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358936>.

35. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. Breast Cancer Res Treat 2008;109:405-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687650>.

36. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. World J Surg Oncol 2008;6:61-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564426>.

37. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996;77:2267-2274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635094>.

38. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999;340:1455-1461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320383>.

39. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:5319-5324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826126>.

40. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. Am J Surg 2005;190:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164913>.

41. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2009;27:1615-1620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255332>.

42. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg 2015;262:623-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366541>.

43. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol 2016;6:287-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538810>.

44. 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>.



45. 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>.
46. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:302-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591986>.
47. 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>.
48. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from the NSABP Protocol B-24 [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):Abstract A30. Available at:
49. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686313>.
50. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686957>.
51. Louie RJ, Tonneson JE, Gowarty M, et al. Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost? *Breast Cancer Res Treat* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467045>.
52. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1601-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755961>.
53. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:159-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770888>.
54. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474876>.
55. Weber JJ, Bellin LS, Milbourn DE, et al. Selective preoperative magnetic resonance imaging in women with breast cancer: no reduction in the reoperation rate. *Arch Surg* 2012;147:834-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987175>.
56. Feigelson HS, James TA, Single RM, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2013;216:966-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490543>.
57. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2009;27:4082-4088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636020>.
58. Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB, Ahrendt G. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1597-1605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330381>.
59. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751044>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

60. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2011;47:879-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195605>.
61. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Health Technol Assess* 2010;14:1-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025837>.
62. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1725-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248080>.
63. Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26:386-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202414>.
64. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *J Am Coll Surg* 2009;209:180-187; quiz 294-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632594>.
65. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:563-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159292>.
66. White J, Morrow M, Moughan J, et al. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:893-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569588>.
67. Wilkinson NW, Shahryarinejad A, Winston JS, et al. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg* 2003;196:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517547>.
68. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2005;23:103-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823173>.
69. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000;9:137-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767751>.
70. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003;21:4184-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615446>.
71. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2012;6:200-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179785>.
72. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271773>.
73. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J* 2010;16:404-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522097>.
74. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102-3111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564648>.
75. Quinn GP, Block RG, Clayman ML, et al. If you did not document it, it did not happen: rates of documentation of discussion of infertility risk in



adolescent and young adult oncology patients' medical records. *J Oncol Pract* 2015;11:137-144. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549654>.

76. Yee S, Abrol K, McDonald M, et al. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:331-346. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571247>.

77. Yeomanson DJ, Morgan S, Pacey AA. Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: dissatisfaction of young females. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1996-2000. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836521>.

78. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-2510. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715580>.

79. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril* 2010;94:138-143. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339000>.

80. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:68-73. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125006>.

81. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009;27:486-492. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806518>.

82. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer* 2011;117:4-10. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235031>.

83. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*

2010;28:4683-4686. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876425>.

84. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol* 2011;29:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444865>.

85. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1009-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826240>.

86. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary Ovarian Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist During Chemotherapy for Fertility Preservation: Toward the End of the Debate? *Oncologist* 2015;20:1233-1235. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463868>.

87. Lambertini M, Peccatori FA, Moore HC, Del Mastro L. Reply to the letter to the editor 'Can ovarian suppression with gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients?' by Rodriguez-Wallberg et al. *Ann Oncol* 2015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646756>.

88. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-932. Available at:

89. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2014;6:93-101. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114587>.

90. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2424-2429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101247>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

91. Baseline staging tests in primary breast cancer: Practice guideline report # 1-14: Members of the Breast Cancer Disease Site Group.
92. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000220>.
93. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263-266. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668281>.
94. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:395-403. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797222>.
95. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:267-274. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555126>.
96. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 1:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.
97. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27 Suppl 1:S215-229. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>.
98. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-285. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722036>.
99. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol* 1996;14:1558-1564. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622072>.
100. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>.
101. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241. Available at:  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>.
102. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>.
103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>.
104. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516019>.
105. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast

# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2777661>.

106. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006;106:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333848>.

107. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16821084>.

108. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192:58-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769276>.

109. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:688-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770422>.

110. Blichert-Toft M, Nielsen M, During M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47:672-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465335>.

111. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:412-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373563>.

112. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014;149:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429935>.

113. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013;119:1402-1411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359049>.

114. Hartmann-Johnsen OJ, Karesen R, Schlichting E, Nygard JF. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early stage breast cancer: A registry-based follow-up study of Norwegian women Primary operated between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3836-3845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743325>.

115. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. *J Surg Res* 2015;198:143-148. Available at:

116. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.

117. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:401-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185801>.

118. Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301088>.

119. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031308>

120. Fayaju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2014;260:1000-1010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950272>.



121. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1020-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029105>.
122. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163445>.
123. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25:3657-3663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485711>.
124. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648579>.
125. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929-3936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679600>.
126. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670385>.
127. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>.
128. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-432; discussion 432-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739842>.
129. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>.
130. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016;264:413-420. Available at:
131. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23491275>.
132. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439688>.
133. Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, de Freitas VA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes



in patients with invasive breast cancer. *Radiol Bras* 2015;48:345-352.  
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811550>.

134. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415-1418. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>.

135. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.

136. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011;306:385-393. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791687>.

137. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC.

138. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126434>.

139. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170>.

140. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-2092. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285602>.

141. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 2013;31:4488-4495. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043742>.

142. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. *Radiother Oncol* 2013;108:203-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044803>.

143. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355913>.

144. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-341. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356109>.

145. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-471. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750496>.

146. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147717>.

147. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two



randomised controlled trials. Lancet Oncol 2013;14:1086-1094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>.

148. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol 2000;55:219-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869738>.

149. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol 2009;27:4939-4947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720914>.

150. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015;373:307-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200977>.

151. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. New England Journal of Medicine 2015;373:317-327. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415369>.

152. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. J Natl Compr Canc Netw 2005;3:301-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002002>.

153. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545784>.

154. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, et al. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American

Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. Cancer 2010;116:4677-4685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602483>.

155. Vicini F, Arthur D, Wazer D, et al. Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus panel guidelines on the use of accelerated partial breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510540>.

156. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:1934-1940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774786>.

157. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med 1996;334:1356-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614420>.

158. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342805>.

159. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013;31:2382-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690420>.

160. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342804>.

161. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:266-273. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637340>.

162. Hellman S. Stopping metastases at their source. N Engl J Med 1997;337:996-997. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309106>.

163. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997;337:949-955. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395428>.

164. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999;353:1641-1648. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>.

165. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:116-126. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657341>.

166. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1539-1569. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>.

167. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383:2127-2135. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656685>.

168. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clin Oncol 2004;22:4691-4699. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>.

169. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:1004-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>.

170. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 2007;82:247-253. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306393>.

171. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol 2006;24:2268-2275. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618947>.

172. Jaggi R, Raad RA, Goldberg S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1035-1039. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990006>.

173. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women With T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. Journal of Clinical Oncology 2011;29:2852-2858. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670451>.



174. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, et al. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4493-4500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169521>.
175. Liu AS, Kao HK, Reish RG, et al. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228744>.
176. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1886-1892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520873>.
177. Cowen D, Gross E, Rouannet P, et al. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:627-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424909>.
178. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:455-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230076>.
179. Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, et al. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1606-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517083>.
180. Ahmed S, Snelling A, Bains M, Whitworth IH. Breast reconstruction. *BMJ* 2005;330:943-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845976>.
181. Edlich RF, Winters KL, Faulkner BC, et al. Advances in breast reconstruction after mastectomy. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15:197-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777171>.
182. Pennington DG. Breast reconstruction after mastectomy: current state of the art. *ANZ J Surg* 2005;75:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943736>.
183. Chang DW. Breast Reconstruction with Microvascular MS-TRAM and DIEP Flaps. *Arch Plast Surg* 2012;39:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783484>.
184. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644254>.
185. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420508>.
186. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Breast J* 2004;10:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009038>.
187. Berry T, Brooks S, Sydow N, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:202-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20853034>.
188. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, et al. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:1790-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952635>.
189. Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, et al. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs.



Plast Reconstr Surg 2011;128:1170-1178. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094736>.

190. Garcia-Etienne CA, Cody III HS, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. Breast J 2009;15:440-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496781>.

191. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). Breast Cancer Res Treat 2009;117:333-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152026>.

192. Yueh JH, Houlihan MJ, Slavin SA, et al. Nipple-sparing mastectomy: evaluation of patient satisfaction, aesthetic results, and sensation. Ann Plast Surg 2009;62:586-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387167>.

193. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: Where are we now? Surg Oncol 2008;17:261-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456492>.

194. Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. Ann Surg 2009;249:461-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247035>.

195. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. Plast Reconstr Surg 2013;131:969-984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629079>.

196. Piper M, Peled AW, Foster RD, et al. Total skin-sparing mastectomy: A systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. Ann Plast Surg 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486127>.

197. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 1999;104:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597677>.

198. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. Surg Oncol 2003;12:265-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998566>.

199. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. Cancer 2005;103:906-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651068>.

200. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:462-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052757>.

201. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. Ann Surg 2002;235:814-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035037>.

202. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence afterskin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Ann Surg Oncol 1998;5:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831111>.

203. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Ann Surg Oncol 2010;17:1375-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140531>.



204. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005;6:145-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737831>.
205. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, et al. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:390-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632339>.
206. Kaur N, Petit J-Y, Rietjens M, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889210>.
207. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598749>.
208. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998903>.
209. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822750>.
210. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105 Suppl 1:33-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912634>.
211. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555689>.
212. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265697>.
213. Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:431-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221766>.
214. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial. *Eur J Cancer* 2014;50:2190-2200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970786>.
215. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011;22:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21218604>.
216. Piccart-Gebhart M HA, de Azambuja E, et al. . The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06) [abstract]. *SABCS 2013:Abstract S1-01*. Available at:



217. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153890>.
218. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). ASCO Meeting Abstracts 2015;33:505. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/505](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/505).
219. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704196>.
220. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687361>.
221. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>.
222. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008;26:814-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258991>.
223. Killelea BK, Yang VQ, Moughalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg
- 2015;220:1063-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868410>.
224. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275-1281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250347>.
225. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>.
226. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>.
227. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:972-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181659>.
228. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:2716-2725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837986>.
229. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:980-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181660>.
230. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with resectable breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:189-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768877>.



231. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609087>.

232. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591335>.

233. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212256>.

234. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28:1677-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065188>.

235. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005174>.

236. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>.

237. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from

NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221771>.

238. Sparano J, Gray RJ, Wood WC, Makower DF, Lively TG, Saphner TJ et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score [Abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl; abstr LBA1) Available at: [http://abstracts.asco.org/214/AbstView\\_214\\_212997.html](http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_212997.html).

239. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genetically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:573-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664507>.

240. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900632>.

241. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016;34:2341-2349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926676>.

242. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037> {Identifier: NCT01272037}.

243. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375:717-729. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602253>.



244. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783-2790. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816962>.

245. Laenholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369732>.

246. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2018;4:545-553. Available at:  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5524>.

247. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807638>.

248. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 2004;5:607-616. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193263>.

249. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-553. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450494>.

250. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a

prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067-1076. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035531>.

251. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S22-23. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>.

252. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.

253. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res* 2004;10:5670-5676. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355892>.

254. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3471-3479. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032587>.

255. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4741-4748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000569>.

256. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of Erbb-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol* 2001;19:645-656. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157014>.

257. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting



the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 2001;19:3376-3384. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454885>.

258. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. Semin Oncol 2000;27:46-52. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236028>.

259. Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2005;23(Suppl 16):Abstract 510. Available at:  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/510](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/510).

260. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat 1998;52:65-77. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10066073>.

261. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? Eur J Cancer 2000;36:1755-1761. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974622>.

262. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2008;26:1059-1065. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227529>.

263. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:2055-2063. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966>.

264. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, 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;378:771-784. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>.

265. 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>.

266. 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>.

267. Gray R, 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 [Abstract]. J Clin Oncol 2013;31(suppl):Abstract 5.

268. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007;369:1711-1723. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>.

269. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 2005;23:5973-5982. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087950>.

270. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. J Clin



Oncol 2006;24:4956-4962. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075113>.

271. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD004562. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821328>.

272. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1711-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888366>.

273. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). Anticancer Res 2002;22:2325-2332. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174922>.

274. Thomson CS, Twelves CJ, Mallon EA, Leake RE. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. Breast 2002;11:419-429. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965706>.

275. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). Eur J Cancer 2006;42:1780-1788. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765589>.

276. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:1833-1846. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679153>.

277. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. Breast 2009;18 Suppl 3:S122-130. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914530>.

278. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006;24:5664-5671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116941>.

279. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. [boccardo@hp380.ist.unige.it](mailto:boccardo@hp380.ist.unige.it). J Clin Oncol 2000;18:2718-2727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894871>.

280. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014;371:107-118. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881463>.

281. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015;372:436-446.

282. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1037-1048.

283. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:559-570. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307102>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

284. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-2670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563395>.
285. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145047>.
286. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083636>.
287. 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>.
288. 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>.
289. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639680>.
290. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod* 2006;21:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210385>.
291. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514369>.
292. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309940>.
293. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. *Br J Cancer* 2001;85:317-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487258>.
294. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (anastrozole and tamoxifen, alone or in combination) trial. *Cancer* 2006;107:472-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804925>.
295. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:5715-5722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998546>.
296. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474112>.
297. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast



cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692688>.

298. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-5147. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009955>.

299. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 7:10-14. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760270>.

300. 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>.

301. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-462. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084253>.

302. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-996. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138220>.

303. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-331. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247627>.

304. Pan H, Gray R, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET) {Abstract}. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstract 505) 2016. Available at:  
<http://meetinglibrary.asco.org/content/166053-176>.

305. 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>.

306. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718-721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042967>.

307. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008;26:1948-1955. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332475>.

308. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008;19:877-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332043>.

309. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006;24:3629-3635. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822845>.

310. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157934>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

311. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. ATLAS - 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis. *Cancer Research* 2012;72:S1-2. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/72/24\\_MeetingAbstracts/S1-2](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S1-2).

312. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-1853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073378>.

313. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949017>.

314. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264120>.

315. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-2447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735701>.

316. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, et al. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010;116:2099-2105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187091>.

317. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960707>.

318. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary

breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228000>.

319. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302:1429-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809024>.

320. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M, et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrine-responsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl):Abstract nr S1-8. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/70/24\\_MeetingAbstracts/S1-8](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/70/24_MeetingAbstracts/S1-8).

321. Rae J, Drury S, Hayes D, et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl):Abstract S1-7. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/70/24\\_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9).

322. Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:281-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226615>.

323. 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>.

324. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, 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. *The Lancet. Oncology* 2011;12:631-641. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641868/>.



325. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011;365:1396-1405.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995387>.

326. Gregory W, Marshall H, Bell R, et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: Results of a meta-analysis. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:513. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/513](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/513).

327. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353-1361. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211824>.

328. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCsG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-443. Available at:

329. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial [Abstract]. *Cancer Res.* 2016;76(4 Suppl):Abstract S2- 02 2015. Available at:  
[http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L\\_443](http://www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php?nu=SABCS15L_443).

330. Goss PE, Barrios CH, Chan A, et al. Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer at high risk of disease recurrence (D-CARE): A global, placebo-controlled, randomized, double-blind, phase 3 clinical trial [Abstract]. *Cancer Res.* 2013;73(24 Suppl):Abstract OT2-6-02 2013. Available at:  
[http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/24\\_Supplement/OT2-6-02](http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/24_Supplement/OT2-6-02).

331. Erban JK, Lau J. On the toxicity of chemotherapy for breast cancer—the need for vigilance. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1096-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912256>.

332. Henderson I, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in

an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637460>.

333. Mamounas E, Bryant J, Lemmersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-3696. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897552>.

334. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.

335. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node positive or high risk node negative breast cancer [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005:Abstract 48. Available at:

336. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl\_18) Abstract 516. Available at:  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/516](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/516).

337. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>.

338. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of



US Oncology Research trial 9735. J Clin Oncol 2009;27:1177-1183.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>.

339. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. Cancer 2000;89:2521-2526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135211>.

340. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202791>.

341. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol 1997;15:1858-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164196>.

342. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;352:930-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9752815>.

343. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994;330:1253-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080512>.

344. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. Ann Oncol 2001;12 Suppl 1:23-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521717>.

345. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. J Clin Oncol 2001;19:329-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208823>.

346. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. N Engl J Med 1994;330:1260-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908410>.

347. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. J Natl Cancer Inst 2000;92:1991-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121461>.

348. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1346-1360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747866>.

349. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxan with 8-cycle taxan as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: Results of N-SAS-BC02 trial [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):Abstract 516. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/516>.

350. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3103-3110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408507>.

351. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract S3-02: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of



adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer. *Cancer Research* 2015;75:S3-02. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9\\_Supplement/S3-02.abstract](http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S3-02.abstract).

352. Ganz PA, Wilson JW, Bandos H, et al. Abstract P3-12-01: Impact of treatment on quality of life (QOL) and menstrual history (MH) in the NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer Research* 2015;75:P3-12-01. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9\\_Supplement/P3-12-01.abstract](http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-12-01.abstract).

353. Levine M, Pritchard K, Bramwell V, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005;23:5166-5170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051958>.

354. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157009>.

355. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1681-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447249>.

356. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505968>.

357. Sparano JA ZF, Martino S, et al. Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium. Oral Presentation Abstract S3-03. 2014.

358. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930421>.

359. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2009;69 (Suppl\_1):Abstract 75. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/69/2\\_MeetingAbstracts/75](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/69/2_MeetingAbstracts/75).

360. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2055-2065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439741>.

361. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005;353:1652-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236735>.

362. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>.

363. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685-5692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884557>.



364. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>.

365. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Research* 2012;72:S5-2. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/72/24\\_MeetingAbstracts/S5-2](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-2).

366. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>.

367. Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Research* 2012;72:S5-5. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/72/24\\_MeetingAbstracts/S5-5](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-5).

368. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>.

369. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366-3373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768458>.

370. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*

Oncol 2011;12:236-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354370>.

371. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250349>.

372. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-7819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258083>.

373. Geyer CE, Jr., Bryant JL, Romond EH, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)->paclitaxel (T) vs. AC->T with trastuzumab (H) [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18):Abstract 581. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/581](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/581).

374. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25:3525-3533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687157>.

375. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17208639>.

376. Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:6129-6134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917839>.



377. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:741-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764181>.
378. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871490>.
379. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:5697-5704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001334>.
380. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27:5700-5706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884543>.
381. O'Sullivan C, Holmes E, Spielmann M, et al. The prognosis of small HER2+ breast cancers: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting Abstracts 2013:Abstract S 6-03 Available at:
382. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: A meta-analysis of published literatures. *PLoS One* 2014;9:e83646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24392090>.
383. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC) [abstract]. San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract ; Abstract S 1-04 (Oral Presentation. 2013. Available at:
384. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). ASCO Meeting Abstracts 2014;32:LBA4. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18\\_suppl/LBA4](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA4).
385. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5693-5699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884553>.
386. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):Abstract 512. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/512](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/512).
387. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008;19:1090-1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296421>.
388. Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/72/24\\_MeetingAbstracts/P5-18-26](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-26).
389. von MG, Baselga J, Bradbury I, et al. Adjuvant Pertuzumab and Herceptin IN InitIal TherapY of Breast Cancer: APHInITY (BIG 4-11/BO25126/TOC4939g) [abstract]. *Cancer Res* 2011; 71(Suppl 24 ):Abstract OT1-02-04.



390. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01358877). Available at:  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>.

391. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-141. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564897>.

392. Aukema TS, Straver ME, Peeters MJ, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:3205-3210. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719497>.

393. Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-4751. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695254>.

394. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, et al. Effect of (<sup>18</sup>F)-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:695-704. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436392>.

395. van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, et al. <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1253-1259. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051773>.

396. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist* 2011;16:1111-1119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21765193>.

397. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3154-3159. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516453>.

398. Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, et al. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1017-1032. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488555>.

399. Wong TZ, Paulson EK, Nelson RC, et al. Practical approach to diagnostic CT combined with PET. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:622-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312045>.

400. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

401. <https://www.astro.org/Clinical-Practice/Choosing-Wisely/2014-Choosing-Wisely.aspx> Aa. Available at:

402. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271:1587-1592. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8182811>.

403. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994;271:1593-1597. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404>.

404. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080-1082. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071303>.



405. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251019>.
406. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2304-2311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140006>.
407. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>.
408. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636335>.
409. 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>.
410. 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>.
411. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3862-3868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911720>.
412. Kaplan M, Mahon S, Cope D, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for hot flashes resulting from cancer therapies. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:149-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444282>.
413. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147-5152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060031>.
414. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:412-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770000>.
415. 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>.
416. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:1251-1255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829880>.
417. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, et al. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2562-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690182>.
418. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>.
419. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3758-3763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043733>.



420. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;59:464-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901744>.
421. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update* 2009;15:323-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174449>.
422. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005;11:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259870>.
423. Gnant M, Mlineritsch B, Schipplinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213681>.
424. Li CI, Daling JR, Porter PL, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5312-5318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738113>.
425. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25:2345-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557947>.
426. Chlebowski RT BG, et al. . Final survival analysis from the randomized Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary intervention as adjuvant breast cancer therapy [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014;Abstract S5-08. Available at:
427. de Glas NA, Fontein DB, Bastiaannet E, et al. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer* 2014;120:2847-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840230>.
428. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1744-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633595>.
429. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895974>.
430. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:479-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>.
431. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529287>.
432. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105765>.
433. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010;15:1164-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041379>.
434. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch* 2011;459:1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643691>.
435. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and

# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

impact on patient care. Clin Cancer Res 2011;17:2055-2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307144>.

436. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression [abstract]. J Clin Oncol 2010;28:(15\_Suppl):Abstract 1009. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=47385](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=47385).

437. Sari E, Guler G, Hayran M, et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. Med Oncol 2011;28:57-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099049>.

438. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? Ann Oncol 2009;20:1499-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299408>.

439. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. Cancer 2005;103:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786420>.

440. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. Breast Cancer Res 2007;9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511881>.

441. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. J Clin Oncol 2012;30:2601-2608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711854>.

442. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. Ann Oncol 2013;24:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002281>.

443. Aurilio G, Disalvatore D, Pruner G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer 2014;50:277-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269135>.

444. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. J Clin Oncol 2000;18:2817-2827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920129>.

445. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 1999;35:32-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211085>.

446. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. J Am Coll Surg 2008;207:57-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589362>.

447. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence: A systematic review of the results and impact on prognosis. Ann Surg Oncol 2018;25:1329-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468606>.

448. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol 2014;15:156-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439313>.

449. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 1994;74:416-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004615>.



450. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614878>.

451. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407345>.

452. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1696-1702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357493>.

453. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702580>.

454. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006;24:2694-2696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702578>.

455. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg* 2008;247:739-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438109>.

456. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-1388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363985>.

457. King TA, Lyman JP, Gonan M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol* 2016;34:2359-2365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001590>.

458. King TA, Lyman J, Gonan M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1006-1006. Available at: [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.1006](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006).

459. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3141-3149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777404>.

460. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:614-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561551>.

461. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702591>.

462. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251160>.

463. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-2044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626201>.

464. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1785-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8965890>.

465. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with

# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699899>.

466. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, et al. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer : long-term follow-up experience. *Clin Drug Investig* 2006;26:43-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163234>.

467. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig* 2006;26:315-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163265>.

468. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692022>.

469. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:846-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071275>.

470. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14:663-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684411>.

471. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:48-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>.

472. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in

Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:906-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125763>.

473. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA9500. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18\\_suppl/LBA9500](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA9500).

474. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534891>.

475. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>.

476. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613>.

477. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1541-1547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718092>.

478. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-3646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968163>.



479. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:904-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804902>.

480. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019;381:307-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166679>.

481. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol 2009;27:4530-4535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704066>.

482. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Res Treat 2012;136:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065000>.

483. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-Line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II FIRST study. J Clin Oncol 2015;33:3781-3787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371134>.

484. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:4594-4600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855825>.

485. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst 2014;106:djt337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317176>.

486. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016;388:2997-3005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454>.

487. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018;Jco2018789909.

488. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826360>.

489. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol 2012;30:1919-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370325>.

490. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:989-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902874>.

491. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;367:435-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853014>.

492. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380:1226-1234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917258>.



493. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-3366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454883>.

494. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142-1152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740079>.

495. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009;9:39-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299239>.

496. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.

497. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-3757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078487>.

498. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078488>.

499. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for

Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-4890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794551>.

500. Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:S84-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056332>.

501. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985247>.

502. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209-219. Available at:

503. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331>.

504. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875-2884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882>.

505. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563959>.



506. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396-3403. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>

507. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-3395. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>

508. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006;24:1052-1056. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505423>.

509. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-1670. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>.

510. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091374>.

511. Bachet T, Bourgier C, Crochet C, et al. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast Cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(24 Supplement):Abstract: S1-6 Available at:

[http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/70/24\\_MeetingAbstracts/S1-6](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-6).

512. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(Suppl 1):6091. Available at:

513. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLEO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30:870-884. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158787>.

514. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>.

515. Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLEO-2. *Clin Breast Cancer* 2013;13:421-432 e428. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267730>.

516. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:741-749. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821047>.

517. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003;39:2318-2327. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556923>.

518. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in



postmenopausal women. Eur J Cancer 2003;39:2310-2317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556922>.

519. Abrams J, Aisner J, Cirrincione C, et al. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741. J Clin Oncol 1999;17:64-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458219>.

520. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, et al. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 1990;26:337-343. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2141491>.

521. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 1996;14:2000-2011. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683230>.

522. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. JAMA 2009;302:774-780. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690310>.

523. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res 2017;23:5218-5224. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533223>.

524. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875>.

525. Ewer M, Baselga J, Clark E, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive

metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (Suppl\_15):Abstract 533. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=114&abstractID=95049](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=95049).

526. Cortés J, Baselga J, Im Y, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2012 30 (Suppl\_15) Abstract 598 Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=114&abstractID=95084](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=95084).

527. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol 2019;30:766-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796821>.

528. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. Cancer Research 2012;72:Abstract P5-18-20. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/72/24\\_MeetingAbstracts/P5-18-20](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-20).

529. Paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01276041). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01276041>.

530. Perez E, Lopez-Vega J, Mastro L, et al. A combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30 (Suppl\_15):Asbtract TPS653. Available at: [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=114&abstractID=93917](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=93917).



531. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) {+/-} pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:507. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/507](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/507).

532. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>.

533. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614302>.

534. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782917>.

535. Seidman A, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

536. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 717. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/717](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/717).

537. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516068>.

538. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-1221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870163>.

539. Bartsch R, Wenzel C, Altorki G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679724>.

540. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619>.

541. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maartense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 1025. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/1025](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025).

542. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-1144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124182>.

543. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*



2012;30:1594-1600. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393084>.

544. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162>.

545. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192>.

546. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538>.

547. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736298>.

548. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187>.

549. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2585-2592. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689807>.

550. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2019;37:1081-1089. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860945>.

551. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1002-1002. Available at:  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.1002](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1002).

552. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670>.

553. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012;21:27-33. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862331>.

554. Johnston S, Pippen J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786658>.

555. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2826-2835. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106636>.

556. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in



postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. Journal of Clinical Oncology 2017;35:1004-1004. Available at:  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.1004](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1004).

557. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer Res 2006;66:8297-8308. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912212>.

558. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:1084-1091. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336551>.

559. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017;0:null. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601>.

560. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 2019;30:558-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689707>.

561. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2018;379:753-763. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579>.

562. Tutt A, Tovey H, Cheang MC, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med 2018;24:628-637. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713086>.

563. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379:2108-2121. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345906>.

564. Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. JAMA Oncol 2019;5:74-82. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242306>.

565. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Journal of Clinical Oncology 2019;37:1003-1003. Available at: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.1003](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003).

566. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [Abstract]. J Clin Oncol 2004;22:Abstract 510 Available at:  
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14\\_suppl/510](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510).

567. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846660>.

568. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-2823. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.

569. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup



trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588-592. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>.

570. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011;29:2144-2149. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>.

571. Giarratano T, Frezzini S, Zanocco M, et al. Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. Breast J 2019. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31837103>.

572. Kruse M, Abraham J. Management of Chemotherapy-Induced Alopecia With Scalp Cooling. J Oncol Pract 2018;14:149-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529389>.

573. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:596-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254>.

574. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. JAMA 2017;317:606-614.

575. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2017;163:199-205. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>.

576. Stockler MR, Wilcken NJC, Coates AS. Chemotherapy for Advanced Breast Cancer – How Long Should it Continue? Breast Cancer Research and Treatment 2003;81:49-52. Available at:  
<https://doi.org/10.1023/A:1026316806601>.

577. Claessens AKM, Bos M, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast

cancer: the Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Breast Cancer Res Treat 2018;172:413-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121808>.

578. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:4216-4223. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709565>.

579. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008;26:1642-1649. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

580. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev 2010;36:69-74. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945225>.

581. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341-2354. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561296>.

582. Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. Am J Clin Oncol 1991;14:38-44. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987737>.

583. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. J Clin Oncol 2000;18:2385-2394.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

584. Andersson M, Daugaard S, von der Maase H, Mouridsen HT. Doxorubicin versus mitomycin versus doxorubicin plus mitomycin in advanced breast cancer: a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1181-1186.
585. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998846>.
586. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962720>.
587. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697835>.
588. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376385>.
589. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33:594-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605862>.
590. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e306-e318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635175>.
591. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2567-2574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595708>.
592. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1245-1252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315421>.
593. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329192>.
594. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5542-5551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110015>.
595. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6019-6026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135470>.
596. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172456>.
597. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*



2009;27:3611-3619. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470941>.

598. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648369>.

599. Roche H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:3415-3420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606972>.

600. Thomas E, Tabernero J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3399-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606975>.

601. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-3414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606974>.

602. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637459>.

603. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*

2002;20:3114-3121. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118025>.

604. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293863>.

605. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711184>.

606. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4498-4504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025143>.

607. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3840-3847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349301>.

608. Yardley DA, Brufsky A, Coleman RE, et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673577>.

609. Nelli F, Moscetti L, Natoli G, et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes. *Int J Clin Oncol* 2013;18:343-349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350024>.



610. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Ann Oncol 2018;29:1763-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878040>.

611. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer 2000;88:124-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618614>.

612. Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, et al. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2004;15:1517-1526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367413>.

613. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-2676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160686>.

614. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1005>.

615. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:1252-1260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383283>.

616. Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardashian A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus

capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2010;21:48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906761>.

617. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3239-3247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498403>.

618. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol 2015;33:2361-2369. Available at:

619. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/1005](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1005).

620. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014;5:4846.

621. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

622. Meric-Bernstam F, Shukla N, Peled N, et al. Abstract P6-20-02: Activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers. Cancer Research 2019;79:P6-20-02.



623. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Ann Oncol 2019;30:viii23-viii30. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31738426>.

624. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2018;29. Available at:

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy483.003>.

625. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 2019;30:405-411. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30475947>.

626. Phan K, Charif M. Pembrolizumab for PD-L1-Positive Breast Cancer Refractory to Chemotherapy. Am J Ther 2019. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219807>.

627. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. J Clin Oncol 2016;34:2460-2467. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138582>.

628. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, et al. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. Journal of Clinical Oncology 2019;37:1014-1014. Available at:

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.1014](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014).

629. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

630. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459811>.

631. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. J Clin Oncol 2014;32:3483-3489. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888818>.

632. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. Cancer Treat Rev 2001;27:9-18. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237774>.

633. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg 1998;187:171-177. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704964>.

634. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. Curr Treat Options Oncol 2004;5:153-160. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990209>.

635. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. J Am Coll Surg 2008;206:316-321. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.

636. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. Invest Radiol 2005;40:363-367. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.

637. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. Cancer 2001;91:472-477. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169928>.



638. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915373>.

639. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97:2142-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712465>.

640. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305706>.

641. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731439>.

642. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006;192:481-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978954>.

643. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-1023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195914>.

644. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:324-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439760>.

645. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast* (ed 3rd). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

646. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989;63:2532-2536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2541890>.

647. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20:4621-4628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498785>.

648. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000;89:1502-1511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013364>.

649. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 1999;134:487-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323420>.

650. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001;7:411-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843853>.

651. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol* 2002;118:522-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375638>.

652. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1504-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408874>.

653. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271981>.

654. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942575>.

655. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*



2006;239:52-60. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484353>.

656. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812971>.

657. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:442-444. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113569>.

658. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250-254. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476883>.

659. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-221. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066225>.

660. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;5:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261174>.

661. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319240>.

662. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-495. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569204>.

663. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med*

2006;47:1202-1208. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818956>.

664. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679135>.

665. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 540. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/540](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/540).

666. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678485>.

667. Ebert U, Loeffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>.

668. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-1226. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894524>.

669. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clinical Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:159. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523825>.

670. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215-218. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550321>.

671. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:317-319. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507181>.



672. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921242>.
673. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196514>.
674. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005;6:354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277887>.
675. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349415>.
676. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666645>.
677. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy--Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007;23:611-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399946>.
678. Waterston AM, Graham J. Effect of Adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24:321-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401684>.
679. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738038>.
680. Witzel ID, Müller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008;19:191-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084047>.
681. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006;7:339-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092403>.
682. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology* 2007;21:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>.
683. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588366>.
684. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:2170-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781628>.
685. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:243-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261404>.
686. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res* 2009;11:R9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228416>.
687. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004;13:97-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019688>.



# NCCN Guidelines, Version 2.2022

## Рак молочної залози

688. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition. New York: Springer; 2010.

689. Haagensen CD. Inflammatory Carcinoma. Diseases of the Breast. Philadelphia: WB Saunders; 1956:488-498.

690. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer* 2007;110:1436-1444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694554>.

691. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:1941-1950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774787>.

692. Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer* 2011;117:1819-1826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509759>.

693. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:966-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998949>.

694. Bleicher RJ, Morrow M. Inflammatory breast cancer: Still poorly characterized. The Dawood/Cristofanilli article reviewed. *Oncology* 2007;21:679-680. Available at: <http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61508>.

695. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006;12:5047-5054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16951220>.

696. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>.

697. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* 2009;50:231-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164229>.

698. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258987>.

699. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:452-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309333>.

700. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:321-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9225950>.

701. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4:415-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023242>.

702. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2006;7:386-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239263>.

703. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of



cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer* 2006;106:1000-1006. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444747>.

704. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;112:1905-1911. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300243>.

705. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 2010;375:377-384. Available at:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619644>.

706. Hurley J, Dolny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-1838. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549824>.

707. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506169>.

708. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1232-1238. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296975>.

709. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003;4:348-353. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715110>.

710. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:3248-3255. Available at:  
<http://jco.ascopubs.org/content/28/20/3248.abstract>.

711. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005;22:67-73. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735788>.

712. Stearns V, Ewing CA, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:235-242. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923129>.

713. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:76-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765534>.

714. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247:732-738. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438108>.

715. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:411-415. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894136>.

716. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology*



2006;71:456-459. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690561>.

717. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. Eur Radiol 2003;13:2128-2132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928964>.

718. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, et al. Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. Cancer 1987;59:1170-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3815292>.

719. Bleicher RJ, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. Oncology (Williston Park) 2007;21:1521-1528, 1530; discussion 1530, 1532-1523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077995>.

720. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. Breast J 1999;5:230-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348292>.

721. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:1045-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244803>.

Discussion  
update in  
progress