

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

ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»

МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	6
<i>ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ</i>	8
ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ	9
ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ	9
ДІАГНОСТИКА, ПАТОЛОГІЯ ТА МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ.....	10
СТАДІЮВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКУ	13
ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО ТА МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ	14
Люмінальний рак молочної залози.....	14
HER2-позитивний рак молочної залози.....	21
Потрійний негативний рак молочної залози (ПНРМЗ).....	27
Спадковий РМЗ (<i>gBRCAm</i>).....	32
Олігометастатичне захворювання	35
Кісткові метастази та засоби, що модифікують кістку	35
Метастази в мозок і лептоменінгеальні метастази	36
Нові препарати.....	36
ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА	38
ДОВГОСТРОКОВІ НАСЛІДКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ	39
Побічні ефекти.....	39
Паліативна допомога.....	39
Перспектива пацієнта.....	40
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	41

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович Смоланка Іван Іванович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи; завідувач науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Грибач Сергій Михайлович	завідувач відділенням онкохірургії № 2 комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер»;
Григорович Марія Володимирівна Зотов Олексій Сергійович Кошик Олена Олександрівна	представниця громадської організації «Афіна. Жінки проти раку»; доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD (товариство з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб») (за згодою);
Кротевиц Михайло Станіславович	завідувач патологічного відділення державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Лигирда Ольга Федорівна	хірург-онколог науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Ляшенко Андрій Олександрович	провідний науковий співробітник науково-клінічного відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Мартинюк Олена Михайлівна	лікар-онколог та молодший науковий співробітник відділення хіміотерапії № 1 науково-клінічного відділу хіміотерапії солідних пухлин клініки хіміотерапії та онкогематології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Сивак Любов Андріївна	професор, провідний науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбуру клітин Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України;

Столярова Оксана Юріївна	доктор медичних наук, завідувачка відділення променевої терапії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Узлова Ганна Геннадіївна	директор благодійного фонду «Інспірейшн фемілі»;
Федосенко Марія Вікторівна	асистент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця;
Хмель Анна Василівна	лікар-онколог «Спеціалізований мамологічний центр».

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Управління стандартизації медичної допомоги та раціональної фармакотерапії Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Пономарьова Ольга Володимирівна	доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, завідувача хіміотерапевтичним відділенням № 1 комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр», к.мед.н.
------------------------------------	--

Чешук Валерій
Євгенович

професор кафедри онкології Національного
медичного університету імені О.О.Богомольця,
д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Список скорочень

ВБП	- виживаність без прогресування
VMs	- метастази в мозок
ДІ	- довірчий інтервал
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕТ	- ендокринна терапія
ЗВ	- загальна виживаність
ІГХ	- імуногістохімія
ІЗЛ	- інтерстиціальне захворювання легенів
ІТК	- інгібітор тирозинкінази
КН	- клінічна настанова
КР	- коефіцієнт ризику
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛГ-РГ	- лютеїнізуючий гормон, вивільнюючий гормон
ЛМ	- лептоменінгеальні метастази
мПНRMЗ	- метастатичний потрійний негативний рак молочної залози
МРМЗ	- метастатичний рак молочної залози
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ОМХ	- олігометастатична хвороба
ПЕТ	- позитронно-емісійна томографія
ПЗ	- прогресування захворювання
ПНRMЗ	- потрійний негативний рак молочної залози
ПР	- рецептор прогестерону
ПТ	- променева терапія
РМЗ	- рак молочної залози
ХТ	- хіміотерапія
ЦНС	- центральна нервова система
ЯЖ	- якість життя
ADC	- кон'югати антитіл до ліків
ВМА	- агенти, що модифікують кістки
CDK4/6	- циклінозалежна кіназа 4 і 6
CPG	- настанова з клінічної практики
CPS	- комбінована позитивна оцінка
ctDNA	- циркулююча пухлинна ДНК
DFI	- безрецидивний інтервал
DoR	- тривалість відповіді
DPD	- дигідропіримідиндегідрогеназа
EANO	- Європейська асоціація нейроонкології
EMA	- Європейське агентство з лікарських засобів
ESCAT	- шкала ESMO для клінічної оцінки дієвості молекулярних мішеней
ESMO	- Європейське товариство медичної онкології
ESMO- MCBS	- шкала клінічної користі ESMO
ESR1	- рецептор естрогену 1

EP	- рецептор естрогену
FDA	- Управління з харчових продуктів і медикаментів
<i>gBRCAm</i>	- мутація <i>BRCA1/2</i> зародкової лінії
HbA1c	- глікований гемоглобін
HER2	- рецептор епідермального фактора росту людини 2
HR	- гормональний рецептор
IA	- інгібітор ароматази
ICI	- інгібітор імунної контрольної точки
ITT	- намір лікування
МДК	- мультидисциплінарна команда
MSCC	- метастатична компресія спинного мозку
MSI	- мікросателітна нестабільність
NTRK	- кіназа рецептора нейротрофічного тирозину
OFS	- пригнічення функції яєчників
ORR	- частота об'єктивної відповіді
<i>PALB2</i>	- партнер та локалізатор мутацій <i>BRCA2</i>
PARP	- полі (АДФ-рибоза) полімераза
PD-L1	- ліганд рецептора запрограмованої клітинної загибелі 1
PIK3CA	- каталітична субодиниця альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази
PRO	- результати, про які повідомляють пацієнти
RFA	- радіочастотна абляція
SRE	- скелетні ураження
SRT	- стереотаксична променева терапія
T-DM1	- трастузумаб емтансин
TMB	- мутаційний тягар пухлини
WBRT	- променева терапія всього мозку

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за №2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови «*ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, 2021*», що обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з метастатичним раком молочної залози і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Відповідно до 7 статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватись, як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші.

Клінічна настанова не віднімає індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, 2021

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Метастатичний рак молочної залози (МРМЗ) є невиліковним захворюванням, але повідомлялося про покращення виживаності при застосуванні відповідних терапевтичних стратегій.¹⁻⁸ Системна терапія є стандартом лікування МРМЗ, але може доповнюватися місцево-регіонарним лікуванням залежно від статусу захворювання конкретного пацієнта. Таким чином, мультидисциплінарна команда (МДК) є необхідною умовою оптимального лікування. Ця настанова заснована на біологічних підтипах раку молочної залози (РМЗ), навіть незважаючи на те, що сучасні таргетні препарати можуть призвести до перегляду цих підтипів у майбутньому, як показано на прикладі перших скептичних схвалень протипухлинних препаратів.

Рішення щодо лікування необхідно приймати незалежно від віку пацієнта, але супутні захворювання та характеристики пацієнта, а також уподобання пацієнта необхідно розглядати як частину спільного процесу прийняття рішень. У літніх пацієнтів комплексна геріатрична оцінка може додати важливу інформацію.⁹

Підтримуюча терапія завжди має бути частиною плану лікування, і раннє впровадження належної паліативної допомоги може допомагати краще контролювати симптоми.

Повторний прийом препаратів, які раніше використовувалися на початку лікування РМЗ є розумним варіантом за умови, що безрецидивний інтервал (DFI) становить ≥ 12 місяців після останнього прийому препарату та за відсутності залишкової токсичності. Замість оригінального препарату можна використовувати схвалені біосиміляри лікарських засобів за всіма зареєстрованими показаннями.¹⁰

Цю групу пацієнтів слід заохочувати розглядати можливість участі в клінічних випробуваннях на ранніх стадіях перебігу їх захворювання, надаючи перевагу включенню в клінічні випробування, якщо є такі, у кожній лінії терапії.

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

З понад 400 000 випадків у Європейському Союзі у 2018 році¹¹ РМЗ є найпоширенішим раком, що уражає жінок. Хоча смертність від РМЗ в Європі знижується протягом останніх трьох десятиліть,¹² все ще існують відмінності між різними регіонами чи країнами. Для жінок з діагнозом раннього РМЗ 5-річна виживаність становить $\sim 96\%$ в Європі.¹³ Однак, коли діагностовано МРМЗ, показник 5-річної виживаності становить 38% .¹³ Тоді як показники виживаності при РМЗ зросли за останні роки, все ще було $\sim 138\ 000$ смертей від РМЗ в Європі у 2018 році,¹¹ і в абсолютних цифрах МРМЗ залишався основною причиною смерті від усіх видів раку серед жінок, що становить $\sim 3,6\%$ усіх смертей серед жінок і $1,8\%$ усіх смертей в Європі у 2015 році.

МРМЗ після терапії раннього РМЗ має більш агресивну біологію пухлини та гірший результат порівняно з de novo МРМЗ.^{14,15} У ретроспективному когортному дослідженні, що охоплює період 1990-2010 рр.,¹⁴ рівень захворюваності на de novo МРМЗ залишався постійним, тоді як наступний МРМЗ знижувався. Проте, 5-річна специфічна для захворювання виживаність de novo МРМЗ покращилася з часом з 28% до 55%, тоді як подальший МРМЗ погіршився з 23% до 13%. Подібні дані були отримані з Мюнхенського канцер-реєстру,¹⁵ де протягом останніх трьох десятиліть покращення виживаності пацієнтів з діагнозом раннього РМЗ, ймовірно, пов'язане з сучасною (нео)ад'ювантною терапією. За той самий період спостерігалось збільшення кількості метастазів у печінці та центральній нервовій системі (ЦНС) і зменшення кількості метастазів у кістки. Таким чином, удосконалення лікування раннього РМЗ, здається, призвело до зміни біології пухлини та появи метастазів у наступних МРМЗ, ймовірно, в результаті процесу молекулярного відбору.

Враховуючи частоту РМЗ, спостережувані покращення загальної виживаності (ЗВ) і той факт, що клінічні прояви та біологія пухлин МРМЗ після терапії раннього РМЗ стали більш агресивними, оптимальне «сучасне» лікування МРМЗ є важливим для підтримки та подальшого покращення результатів у пацієнтів з МРМЗ. Крім того, міжнародні настанови можуть допомогти забезпечити рівність щодо рівня лікування РМЗ, варіантів лікування та результатів у Європі та за її межами.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

Набряково-інфільтративна форма РМЗ трактується лише при набряку більше 1/3 молочної залози. Існує вірогідність відсутності солідної пухлини (істина набрякова форма). Гістологічне підтвердження - біопсія регіонарних лімфатичних вузлів (далі – ЛВ) та товщі дерми в зоні набряку (NCCN 2023.2/ inflammatory BC, сторінка 103 пункт а.).

ДІАГНОСТИКА, ПАТОЛОГІЯ ТА МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ

Запропонований алгоритм діагностичного обстеження МРМЗ показано на рисунку 1. У пацієнтів з вперше діагностованим раком або при рецидиві МРМЗ необхідно виконати біопсію, якщо це технічно можливо, для гістологічного підтвердження та повторної оцінки рецептора естрогену (ЕР), рецептора прогестерону (ПР) і статусу рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2) [I, B]. Біопсії метастазів у кістки за можливості слід уникати через технічні обмеження виявлення біомаркерів у декальцинованій тканині. Якщо є важливі відмінності в статусі ЕР/ПР та HER2 між первинною пухлиною та рецидивом, невідомо які біологічні особливості повинні керувати прийняттям рішення про лікування. Рішення повинно враховувати біологічні особливості захворювання на вихідному рівні, ступінь гетерогенності біомаркерів, вид отриманого лікування, яке потенційно може викликати селекцію клонів, стійких до специфічної таргетної терапії, та тягар хвороби. Застосування ендокринної терапії (ЕТ) або анти-HER2 лікування слід розглянути, якщо є ЕР/ПР або HER2

позитивний результат принаймні однієї біопсії, незалежно від часу. Застосування хіміотерапії (ХТ) з або без інгібітора імунної контрольної точки (ІСІ) відповідно до статусу PD-L1 – ліганд рецептора запрограмованої клітинної загибелі (PD-L1) або таргетної терапії, як наприклад, кон'югатів антитіл до ліків (ADC), слід розглянути у пацієнтів з метастатичним потрійним негативним раком молочної залози (мПНРМЗ). Подібний підхід слід зарезервувати для пацієнтів із неузгодженістю статусу HER2, коли він є негативним на початку та позитивним у разі метастазів; якщо HER2-позитивний результат при метастазах, слід розглянути анти-HER2 терапію. При всіх сценаріях мультидисциплінарна онкологічна комісія повинна обговорювати варіанти лікування в кожному конкретному випадку.¹⁶ Цю неоднорідність пухлини необхідно враховувати при кожній новій лінії лікування та повторна біопсія може бути доречною у випадках неоднозначної відповіді.

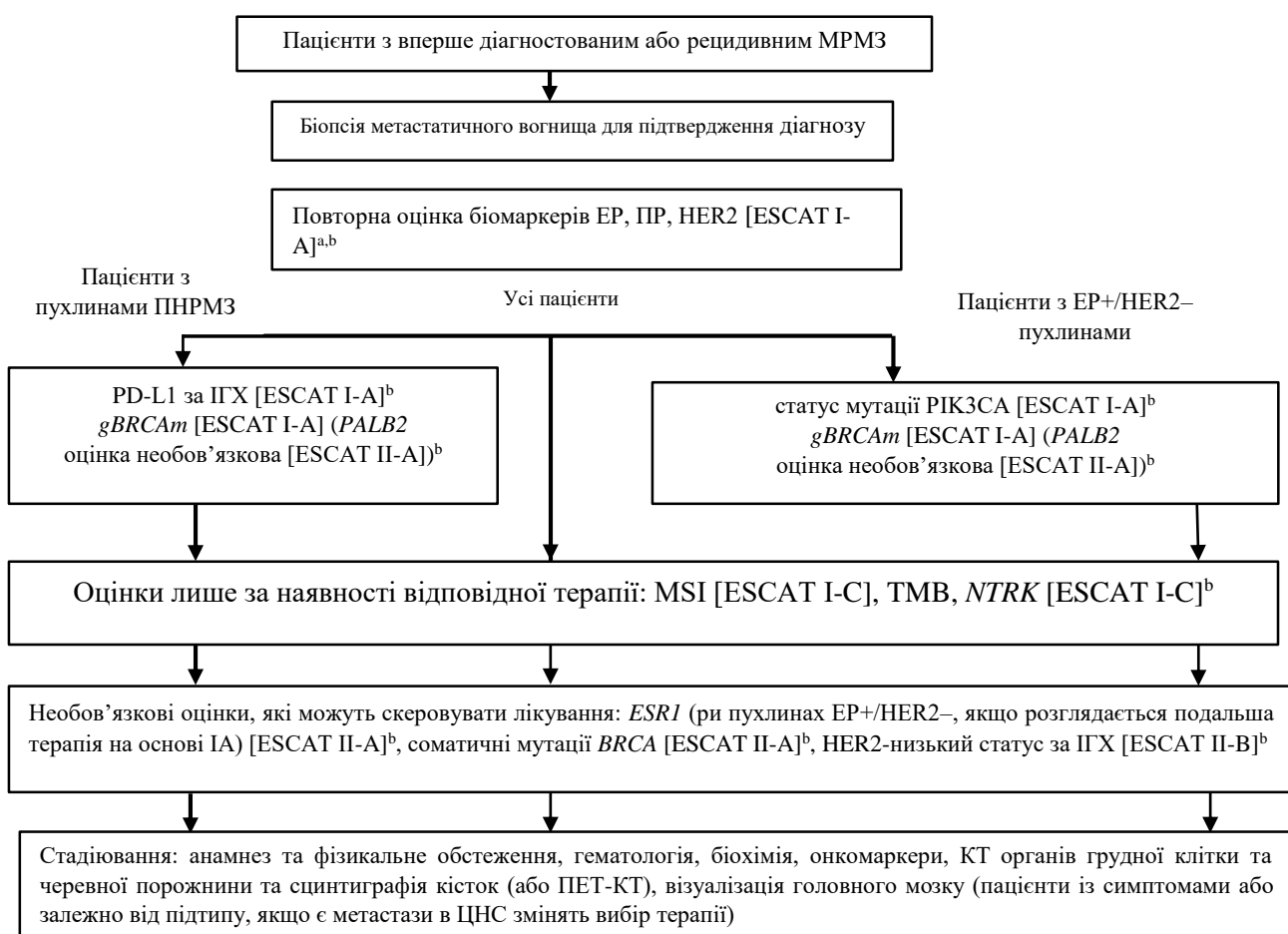


Рисунок 1. Діагностичне обстеження та визначення стадії МРМЗ

ІА - інгібітор ароматази; ЦНС - центральна нервова система; КТ - комп'ютерна томографія; ЕР - рецептор естрогену; ESCAT - шкала ESMO для клінічної оцінки дієвості молекулярних мішеней; ESR1 - рецептор естрогену 1; *gBRCAm* - мутація *BRCA1/2* зародкової лінії; HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2; ІГХ - імуногістохімія; МРМЗ - метастатичний рак молочної залози; MSI - мікросателітна нестабільність; NTRK - кінза рецептора нейротрофічного тирозину; *PALB2* - партнер та локалізатор мутацій *BRCA2*; PD-L1 - ліганд рецептора запрограмованої клітинної загибелі 1; ПЕТ - позитронно-емісійна томографія; ПР - рецептор прогестерону; PIK3CA - каталітична субодиниця альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази; TMB - мутаційний тягар пухлини; ПНРМЗ - потрійний негативний рак молочної залози.

^a Якщо існують значні відмінності в статусі ЕР/ПР та HER2 між первинною пухлиною та рецидивом, пацієнтів слід лікувати відповідно до статусу рецептора за біопсією рецидиву захворювання.

^b Оцінки ESCAT застосовуються лише до геномних змін. Ці оцінки були визначені авторами настанови і підтверджені Робочою групою ESMO з трансляційного дослідження та прецизійної медицини.⁸⁹

Обмежені дані свідчать про те, що в пухлинах з низьким рівнем ER (тобто ER-позитивних у 1%-9% пухлинних клітин) ці види раку можуть бути менш чутливими до ET, хоча вони можуть отримати користь від ET і комбінації інгібіторів циклінозалежних кіназ 4 і 6 (CDK4/6) [IV, B].¹⁷

Додаткові відомості про додаткові біомаркери, які можуть визначити підхід до лікування МРМЗ, можна знайти в додатковому тексті – розділ 1, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову характеристику та критерії вісцерального кризу ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42460-3/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42460-3/pdf)):

Вісцеральний криз - це серйозне порушення функції внутрішніх органів, за якого є клінічні симптоми, дані лабораторних досліджень свідчать про швидке погіршення стану пацієнта. Вісцеральним кризом не є просто наявність вісцеральних метастазів, як солітарних, так і олігометастазів. Вісцеральні метастази, які не впливають на загальний стан хворого, не розглядаються як вісцеральний криз. Наявність вісцерального кризу є показанням до призначення терапії з більш швидким настанням ефекту, особливо з огляду на ймовірність того, що змінити терапію в разі прогресування буде неможливо. Таким чином, вісцеральний криз визначається як виражене порушення функції органів, що оцінюється, виходячи з клінічних симптомів, а також результатів лабораторних аналізів на тлі швидкого прогресування захворювання.

Критерії вісцерального кризу

Орган	Критерії дисфункції, що відповідають вісцеральному кризу
Печінка	Гіпербілірубінемія $>1,5 \times$ та/або АСТ і АЛТ $>1,5 \times$ норми внаслідок швидкого прогресування захворювання та навантаження на печінку, пов'язаного з клінічними симптомами Тяжка дисфункція (АСТ і АЛТ >200 Од/л або загальний білірубін $>1,5$ мг/дл), викликана метастазами в печінці. Значні метастази, що викликають функціональні порушення, гепатоцелюлярну недостатність, підвищений білірубін за відсутності позапечінкової обструкції, значне підвищення трансаміназ.
Легені	Лімфангіт із диспное. Респіраторна дисфункція (карциноматозний лімфангіт, SpO ₂ $<93\%$ в навколишньому повітрі) або потреба в торакоцентезі. Метастази, що викликають лімфангіт, об'ємні метастази в легені або дихальна недостатність.
Менінгеальні оболонки	Менінгеальні метастази з ознакою подразнення менінгеальних оболонок. Карциноматоз.
Кістковий мозок	Карциноматоз. Панцитопенія. Порушення функції кровотворення.
Головний мозок	Симптоматичні метастази в головному мозку.

<i>Орган</i>	<i>Критерії дисфункції, що відповідають вісцеральному кризу</i>
<i>Синдром верхньої порожнистої вени</i>	<i>Компресія шийних лімфатичних вузлів.</i>
<i>Очеревина</i>	<i>Карциноматоз з симптомами кишкової непрохідності.</i>
<i>Інші</i>	<i>СВПВ, тампонада серця, злоякісна гіперкальціємія.</i>

АСТ - аспаратамінотрансфераза; АЛТ - аланінамінотрансфераза;

СВПВ - синдром верхньої порожнистої вени.

Рекомендації:

- При первинному діагнозі МРМЗ необхідно провести біопсію для підтвердження гістології та повторної оцінки біології пухлини (ER, PR, HER2) [I, B].
- Інші терапевтично значущі біомаркери, які необхідно оцінити, як частину рутинної клінічної практики, включають: статус мутації *BRCA1/2 (gBRCAm)* зародкової лінії при HER2-негативному МРМЗ, статус PD-L1 при потрійному негативному раку молочної залози (ПНМЗ) і *каталітичну субодиницю альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази (PIK3CA)* при ER/PR позитивному, HER2-негативному МРМЗ [I, A; шкала ESMO для клінічної оцінки дієвості молекулярних мішеней (ESCAT): I-A].
- Геномне профілювання та подальші діагностичні тести (наприклад, на пухлинну тканину або циркулюючу пухлинну ДНК (ctDNA)) слід проводити лише як частину рутинної клінічної практики, якщо результат змінить підхід до лікування, керуючись шкалою ESCAT, або якщо пацієнт має доступ до відповідних клінічних випробувань [V, B].

СТАДІЮВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКУ

Рекомендації:

- Мінімальна візуалізація для стадіювання включає комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки та черевної порожнини та сцинтиграфію кісток [II, A].
- [¹⁸F]2-фтор-2-дезоксид-глюкоза (¹⁸F-FDG) позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)-КТ може використовуватися замість КТ та сканування кісток [II, B].^{18,19}
- Немає доказів того, що будь-який підхід до визначення стадії чи моніторингу забезпечує користь для ЗВ порівняно з іншим.¹⁹
- Метод візуалізації, обраний на початковому етапі, має застосовуватись для моніторингу захворювань для забезпечення порівнянності [III, B].
- Інтервал між візуалізацією та початком лікування повинен бути ≤4 тижні.
- Оцінка відповіді зазвичай має відбуватися кожні 2-4 місяці в залежності від динаміки захворювання, локалізації, ступеня метастазування та типу лікування [V, B].¹⁸
- Інтервали моніторингу захворювання не повинні бути скорочені, оскільки немає жодних доказів користі для ЗВ, але можлива емоційна та фінансова

шкода [IV, D].²⁰ Рідше моніторинг прийнятний, особливо для захворювання повільного перебігу.

- При підозрі на прогресування необхідно своєчасно провести додаткові тести незалежно від запланованих інтервалів [V, B].¹⁸
- Повторне сканування кісток є основою оцінки метастазів лише в кістки/переважно в кістки, але інтерпретація результату може бути ускладнена можливим загостренням протягом перших кількох місяців лікування [III, C].¹⁹
- ПЕТ-КТ може вказати раніше на необхідність моніторингу метастазів тільки в кістки/переважно в кістки, але необхідні проспективні дослідження для вивчення впливу на прийняття рішення щодо лікування та ЗВ [III, C].^{19,21}
- Ризик загрози перелому слід оцінювати за допомогою КТ або рентгену. Оцінка пухлини нестабільності хребта забезпечує відтворювану оцінку ризику вертебральних метастазів.²² У разі підозри на компресію канатика, магнітно-резонансна томографія (МРТ) є методом вибору [I, A]
- Візуалізацію головного мозку не слід проводити рутинно у всіх безсимптомних пацієнтів при початковій діагностиці МРМЗ або під час моніторингу захворювання. Пацієнти з безсимптомним HER2-позитивним РМЗ або ПНРМЗ мають вищий рівень метастазів у головний мозок при початковому діагнозі МРМЗ, навіть як перше місце рецидиву. Це може потребувати субтипово-орієнтовану візуалізацію мозку у безсимптомних пацієнтів з МРМЗ, якщо виявлення метастазів у ЦНС змінить вибір системної терапії [V, C]. Рандомізовані дослідження для визначення ризиків і користі скринінгу мозку все ще досліджуються (NCT03881605).²³
- Пацієнтам з симптомами слід завжди проводити візуалізацію головного мозку, бажано за допомогою МРТ [II, B].

ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО ТА МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Люмінальний рак молочної залози

Запропонований алгоритм лікування гормон рецепторного (HR)-позитивного, HER2-негативного МРМЗ показано на рис. 2.

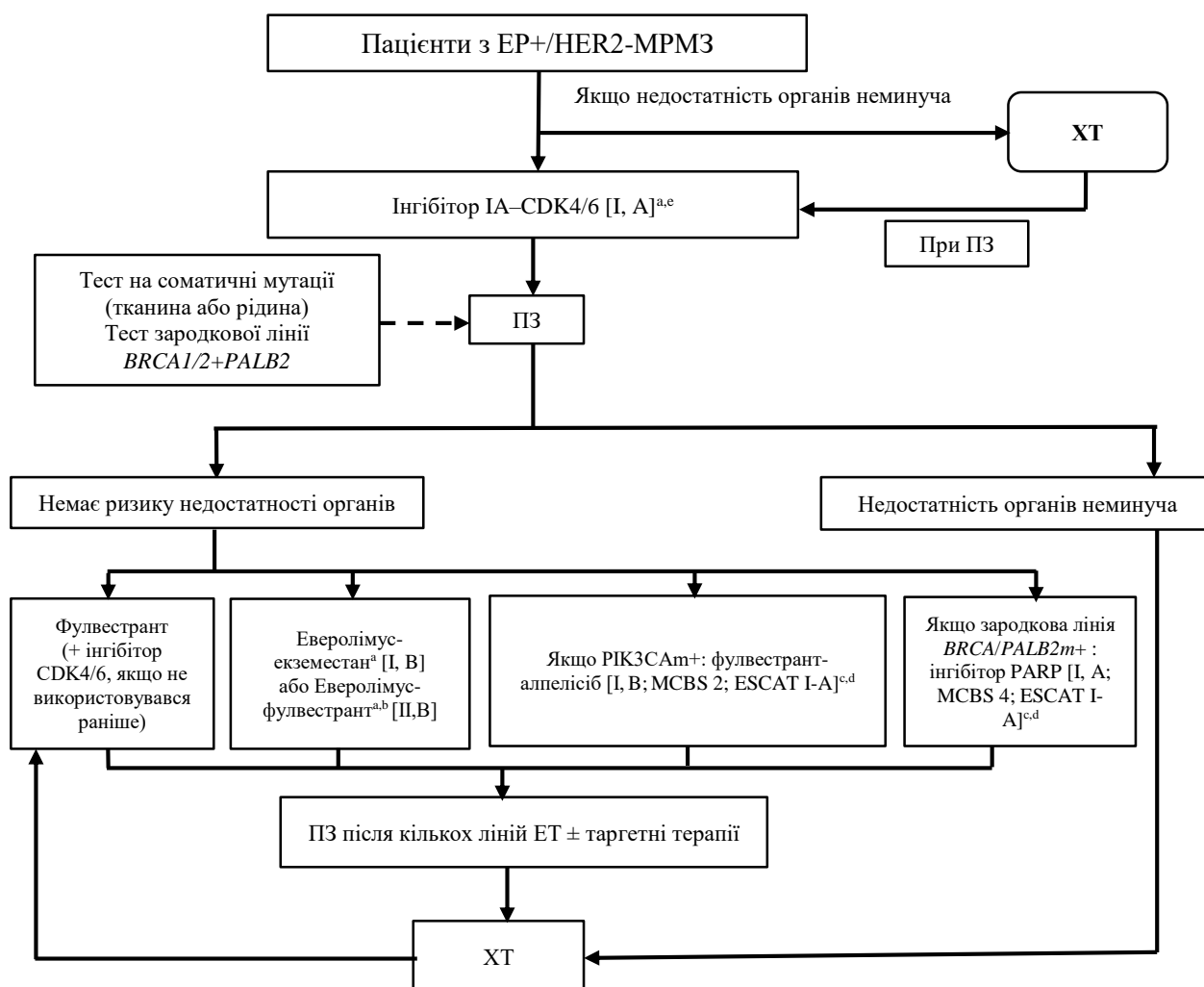


Рисунок 2. Лікування ER-позитивного/HER2-негативного МРМЗ

ІА - інгібітор ароматази; CDK4/6 - циклінзалежна кіназа 4 і 6; ХТ - хіміотерапія; ЕМА - Європейське агентство з лікарських засобів; ER - рецептор естрогену; ESCAT - шкала ESMO для клінічної оцінки дієвості молекулярних мішеней; ESR1 - рецептор естрогену 1; ЕТ - ендокринна терапія; FDA - Управління з харчових продуктів і медикаментів; HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2; m - мутація; МРМЗ - метастатичний рак молочної залози; MCBS - шкала клінічної користі ESMO; OFS - пригнічення функції яєчників; PALB2 - партнер та локалізатор мутацій BRCA2; PARP - полі (АДФ-рибоза) полімераза; ПЗ - прогресуюче захворювання; PIK3CA - каталітична субодиниця альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат 3-кінази.

^a OFS, якщо пацієнтка в пременопаузі.

^b Бажано, якщо пацієнт має позитивну мутацію ESR1 [оцінка ESCAT: II-A].^d

^c ESMO-MCBS v1.1⁹³ використовувалась для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених ЕМА або FDA. Оцінки були розраховані Робочою групою ESMO-MCBS та підтверджені Комітетом із рекомендацій ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>)

^d Оцінки ESCAT застосовуються лише до геномних змін. Ці оцінки були визначені авторами рекомендацій і підтверджені Робочою групою ESMO з трансляційного дослідження та прецизійної медицини.⁸⁹

^e Якщо рецидив <12 місяців після закінчення ад'ювантної ІА: фулвестрант-інгібітор CDK4/6; якщо рецидив >12 місяців після закінчення ад'ювантної ІА: інгібітор ІА-CDK4/6.^a

Жінок у пременопаузі можна вважати постменопаузальними за умови, що у них проводиться пригнічення функції яєчників (OFS) або абляція яєчників. Двостороння оваріектомія забезпечує більш швидке пригнічення естрогену, ніж агоністи гонадотропін-вивільнюючого гормону, останні можуть викликати спалах пухлини в перші 2 тижні лікування через короткочасне підвищення рівня гормону. Двостороння оваріектомія може бути кращою, якщо потрібна швидка відповідь.

Первинна ендокринна резистентність розглядається у пацієнтів, у яких розвинувся рецидив протягом перших 2 років ад'ювантної ЕТ або прогресування захворювання (ПЗ) протягом перших 6 місяців ЕТ першої лінії з приводу МРМЗ. Вторинна (набута) резистентність визначається як рецидив під час ад'ювантної ЕТ, але після перших 2 років, рецидив протягом 12 місяців після завершення ад'ювантної ЕТ або ПЗ через 6 місяців після початку ЕТ з приводу МРМЗ.²⁴

Лікування першої лінії

Інгібітори CDK4/6 у поєднанні з ЕТ є стандартом лікування ЕР-позитивного, HER2-негативного МРМЗ з покращеною виживаності без прогресування (ВБП) та ЗВ і хорошим профілем токсичності, що спостерігали в кількох дослідженнях [I, A; Шкала клінічної користі ESMO (ESMO-MCBS) v1.1 оцінки: 3-5].²⁵⁻³¹ ЕТ плюс пригнічення CDK4/6 дає подібну або кращу ефективність порівняно з ХТ^{32,33} і асоціюється з меншою токсичністю, що робить її кращим лікуванням, якщо тільки у пацієнта може бути неминуча недостатність органів. Хоча є мало даних щодо використання інгібіторів CDK4/6 після прогресування CDK4/6 інгібіторів, повторне призначення може бути можливим після ≥ 12 -місячного інтервалу без лікування на основі доказів щодо повторного лікування іншими методами.

Інгібітори CDK4/6 ефективні при de novo або рецидиві МРМЗ, у випадках первинної або вторинної ендокринної резистентності, у жінок у постменопаузі або пременопаузі (останні з агоністом лютеїнізуючого гормону, вивільнюючого гормон (ЛГ-РГ)) і у чоловіків (з агоністом ЛГ-РГ). Для пацієнтів у кого не було рецидиву на інгібіторі ароматази (ІА), або протягом 12 місяців після припинення ад'ювантного ІА, рекомендується інгібітор CDK4/6 у поєднанні з ІА, без чіткої переваги фулвестранту, що спостерігали в дослідженні II фази.³⁴ У пацієнтів, у яких стався рецидив на ад'ювантній терапії ІА, або протягом 12 місяців припинення ад'ювантного ІА, рекомендовано інгібітор CDK4/6 у комбінації з ІА з фулвестрантом [ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 4]. Незважаючи на те, що порівняння трьох схвалених інгібіторів CDK4/6 не проводилося, ефективність трьох препаратів у лікуванні метастатичних захворювань виявилася подібною. Палбоцикліб і рибоцикліб не продемонстрували ефективність монопрепарату і їх необхідно поєднувати з ЕТ; однак, абемацикліб продемонстрував обмежену моноактивність [ESMO-MCBS v1.1: оцінка: 3].³⁵ Прямі перехресні порівняння неможливі через різномірність критеріїв включення. Профілі токсичності цих трьох препаратів дещо відрізняються,²⁵⁻³⁰ і пацієнти, у яких розвивається важка форма токсичності, властива одному інгібітору CDK4/6, можуть перейти на інший інгібітор CDK4/6.

Ендокринну монотерапію в умовах першої лінії слід зарезервувати для невеликої групи пацієнтів із супутніми захворюваннями або загальним станом (ЗС), що перешкоджає використанню CDK4/6 у комбінаціях інгібіторів; немає клінічних чи біомаркерних даних, які могли б допомогти ідентифікувати пацієнтів, яким підходить ендокринна монотерапія. Для вибору ендокринної монотерапії не слід використовувати старший вік сам по собі, хоча у літніх

пацієнтів може спостерігатися вища частота гематологічних побічних ефектів від терапії інгібіторами CDK4/6.

У пацієнтів, яким потрібна ХТ першої лінії через неминучу недостатність органів або які не мали доступу до інгібітору CDK4/6 у першій лінії, клінічно прийнятним є використання ЕТ плюс інгібітор CDK4/6 в якості подальшої терапії у випадках прогресування захворювання. Загалом підтримуюча ЕТ (монотерапія) після ХТ може бути варіантом для клінічно стабільних пацієнтів на основі висновку лікаря.

Лікування другої лінії

Варіанти після прогресування на інгібіторі CDK4/6. У пацієнтів з рецидивом після ЕТ плюс інгібітор CDK4/6, визначення соматичних мутацій *PIK3CA* та рецептора естрогену 1 (*ESR1*) (необов'язково, якщо розглядається подальший ІА), а також зародкової лінії *BRCA1/2* і партнера та локалізатора мутацій *BRCA2 (PALB2)* (необов'язково) рекомендується.

Оптимальна послідовність ендокринної терапії невизначена після прогресування на інгібіторах CDK4/6. Це залежить від того, які засоби використовувалися раніше (в (нео)ад'ювантній терапії або умовах місцево поширеного раку), тривалості відповіді (DoR) на попередню ЕТ (щодо використання моно препарату ЕТ другої лінії), тягаря захворювання, переваги пацієнта та наявності лікування. Наявні варіанти для другої лінії, засновані на доказах, включають фулвестрант-алпелісіб (для пухлин з мутацією *PIK3CA*) [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2; ESCAT оцінка: I-A], екземестан-еверолімум [I, B; ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 2], тамоксифен-еверолімум [II, B; поза призначенням за інструкцією], фулвестрант-еверолімум [II, B; поза призначенням за інструкцією], ІА, тамоксифен, фулвестрант, ХТ або інгібітори полі (АДФ-рибози) полімерази (PARP) для пухлин, що містять *gBRCAm* [I, B; ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 4; оцінка ESCAT: I-A].

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження SOLAR-1 фази III оцінювало роль алпелісібу, перорального інгібітора ізоформи фосфоінозитиду 3-кінази-альфа у поєднанні з фулвестрантом у жінок у постменопаузі та чоловіків, які раніше лікувалися ІА. В когорті з *PIK3CA*-мутантом алпелісіб забезпечив перевагу у безрецидивній виживаності 11,0 проти 5,7 місяців (коефіцієнт ризику (КР) щодо прогресування або смерті 0,65; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50-0,85; $P < 0,001$);³⁶ середня ЗВ становила 39,3 місяця для алпелісібу-фулвестранту та 31,4 місяця для плацебо-фулвестранту (КР 0,86; $P = 0,15$).³⁷ Токсичність суттєво збільшилася в групі алпелісібу, особливо гіперглікемія, висипання, шлунково-кишкова токсичність (нудота, блювання, втрата апетиту, мукозит, діарея) та втома, що призвело до зменшення дози/перерви у ~70% та припинення у 25% пацієнтів,³⁶ хоча нових сигналів щодо безпеки не спостерігалось з більш тривалим спостереженням.³⁷ З огляду на баланс між ефективністю та токсичністю, вкрай важливо ретельно відбирати кандидатів для цього лікування, враховуючи супутні захворювання, особливо наявний діабет і базові рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c). Гіперглікемія від алпелісібу виникає рано, і її може бути важко контролювати; тому рекомендується співпраця з

ендокринологами. Також рекомендується, щоб пацієнти приймали не седативні антигістамінні препарати для запобігання висипу на початку терапії (див. додаткову таблицю S2, доступну за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>);³⁸ їх можна припинити через 4-8 тижнів, оскільки ризик виникнення висипу є переважно в перші 2 тижні терапії.

З огляду на кращий профіль ефективності/токсичності, який забезпечують інгібітори CDK4/6, алпелісіб плюс ЕТ слід застосовувати після інгібітора CDK4/6 плюс ЕТ. Хоча лише 7% (N = 20) пацієнтів SOLAR-1 раніше застосовували інгібітор CDK4/6, дослідження II фази BYLieve показало ефективність алпелісібу з ЕТ (ІА або фулвестрантом) після застосування інгібітора CDK4/6.³⁸

У дослідженні BOLERO-2 фази III еверолімус-екземестан значно покращив медіану виживаність без прогресування порівняно з плацебо-екземестаном (7,8 проти 3,2 місяців, КР 0,45) у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування на фоні нестероїдного ІА,³⁹ але не було значного покращення загальної життєдіяльності або якості життя (ЯЖ).⁴⁰ Жоден із пацієнтів, включених до цього дослідження, раніше не отримував інгібітори CDK4/6, хоча ретроспективний аналіз свідчить про те, що попередній прийом інгібіторів CDK4/6 може не вплинути на результати виживаності пацієнтів, які коли-небудь отримували еверолімус-екземестан.^{41,42} У пацієнтів з пухлинами з мутацією ESR1, перевага віддається заміні екземестану на фулвестрант [оцінка ESCAT: II-A; показання поза інструкцією].⁴³ Якщо використовується еверолімус, відповідну профілактику, наприклад, пероральний розчин дексаметазону, слід призначати для запобігання виникненню та тяжкості стоматиту.⁴⁴

У дослідженні BOLERO-6, у якому порівнювали екземестан-еверолімус з монотерапією еверолімусом або капецитабіном,⁴⁵ еверолімус-екземестан продемонстрував перевагу щодо ВБП порівняно з монотерапією еверолімусом (КР 0,74; 90% ДІ 0,57-0,97), таким чином підтверджуючи його подальше застосування в ендокринних послідовностях [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2]. Однак ця ізольована користь для ВБП могла бути перебільшена високим рівнем інформаційної цензури.⁴⁶ Для пацієнтів, які навряд чи будуть переносити екземестан-еверолімус, капецитабін є хорошим вибором, оскільки ВБП і ЗВ для цих препаратів істотно не відрізняються.⁴⁵

Лікування третьої лінії і далі

Міркування щодо лікування в умовах третьої лінії та далі повинно враховувати чутливість до отриманого попереднього лікування, час до прогресування, статус *gBRCAm*, біологію пухлини (включаючи інші зародкові та соматичні зміни, якщо результати доступні) і механізми резистентності, які могли виникнути під час попереднього лікування (можна провести біопсію пухлини або аналіз ctDNA, якщо це можливо).

Для пацієнтів, які вважаються ендокринно чутливими, продовження ЕТ препаратами, які раніше не застосовувалися при метастазуванні, може бути варіантом відстрочення часу до ХТ і досягнення певної клінічної користі [III, B].

Для пацієнтів, які вважаються резистентними до ендокринної терапії, якщо таргетні препарати вже застосовувалися або виключені через відсутність терапевтично значущих молекулярних змін, слід розглянути ХТ [V, B].

Якщо показана ХТ, монотерапія більш переважна порівняно з комбінованими стратегіями на основі міркувань щодо якості життя, за винятком пацієнтів, які потребують швидкої відповіді через тягар захворювання, оскільки переваги комбінованих стратегій для ЗВ не були продемонстровані, і вони більш токсичні [II, A]. У носіїв *gBRCAm* інгібітори PARP асоціюються з покращенням ВБП та ЯЖ, але не ЗВ, у порівнянні з ХТ монопрепаратом [I, A; ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 4; оцінка ESCAT: I-A].^{47,48}

Оптимальна послідовність ХТ при МРМЗ не встановлена. Слід розглянути можливість застосування таксанів і антрациклінів, особливо у пацієнтів, які раніше не отримували ці препарати, або у пацієнтів із інтервалом без захворювання впродовж ≥ 12 місяців після застосування цих методів лікування [II, B]. Якщо можливо, для повторного лікування можна розглянути використання ліпосомальних антрациклінів або зв'язаного з білками паклітакселу [II, B]. Якщо планується повторне призначення антрациклінів, слід звернути увагу на обмеження кумулятивної дози протягом життя та моніторинг серцевої діяльності є обов'язковими.⁴⁹ Капецитабін, ерібулін, вінорельбін, препарати платини або інші препарати слід обговорити з пацієнтами як можливі варіанти лікування [I, A]; необхідно пояснити зареєстровану ефективність з погляду виживаності без прогресування захворювання та ЗВ, очікуваний профіль токсичності, шлях введення та графік лікування. Якщо використовується капецитабін, перед початком лікування пацієнти повинні пройти тестування щодо зародкової лінії на відсутність ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD).⁵⁰ Комбінація таксану або капецитабіну з бевацизумабом, якщо доступна, є варіантом ХТ першої лінії, враховуючи повідомлену користь від ВБП порівняно з монотерапією ХТ та нижчу токсичність порівняно з комбінованою ХТ, навіть за відсутності користі щодо ЗВ або покращення ЯЖ [I, C; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2].⁵¹

ХТ переважно слід продовжувати до прогресування захворювання або непереносимої токсичності (за винятком антрациклінів, де слід враховувати максимальну кумулятивну дозу для мінімізації серцевої токсичності) [II, B].⁸

Коментар робочої групи: станом на 01.08.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ерібулін в Україні не зареєстровано.

Рекомендації:

Лікування першої лінії

- Інгібітор CDK4/6 у поєднанні з ЕТ є стандартною терапією першої лінії для пацієнтів з ER-позитивним, HER2-негативним МРМЗ, оскільки він пов'язаний із суттєвими перевагами щодо ВБП та ЗВ, а також збереженням або покращенням ЯЖ [I, A; оцінки ESMO-MCBS v1.1: 3-5].
- Тільки ЕТ в умовах першої лінії слід призначати невеликій групі пацієнтів із супутніми захворюваннями або загальний стан, що виключає використання комбінацій інгібіторів CDK4/6.

- Жінки в пременопаузі та перименопаузі повинні отримувати OFS на додаток до всіх ендокринних методів лікування.

Лікування другої лінії

- Вибір терапії другої лінії (ХТ проти подальшої ендокринної терапії) має базуватися на агресивності захворювання, ступені та функції органів і відповідному профілі токсичності.
- Апелісіб-фулвестрант є варіантом лікування пацієнтів з PIK3CA-мутантними пухлинами (в екзонах 7, 9 або 20), перед впливом ІА (\pm інгібіторів CDK4/6) і відповідними рівнями HbA1c [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2; ESCAT оцінка: I-A].
- Еверолімус-екземестан є варіантом, оскільки значно подовжує ВБП [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2]. Тамоксифен або фулвестрант також можна комбінувати з еверолімусом [II, B]. При застосуванні еверолімусу необхідно проводити профілактику стоматиту.
- У пацієнтів із зародковими патогенними мутаціями *BRCA1/2* слід розглянути монотерапію інгібітором PARP (олапариб або талазопариб) [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка за шкалою ESCAT: I-A] і як варіант для тих, хто має соматичні або ймовірно патогенні мутації *BRCA1/2* або зародкової лінії *PALB2*.
- Принаймні два напрямки ендокринної терапії є кращими перед переходом до ХТ.
- У пацієнтів із неминучою органною недостатністю ХТ є кращим варіантом.

Після другої лінії

- Для пацієнтів з ендокриночутливими пухлинами продовження ЕТ препаратами, які раніше не отримували в умовах МРМЗ, може бути варіантом [III, B].
- Пацієнти з ендокринно-резистентними пухлинами повинні розглядатися на отримання ХТ [V, B].
- Загалом перевагу надають послідовній ХТ з одним препаратом порівняно з комбінованими стратегіями. У пацієнтів, у яких потрібна швидка відповідь через неминучу органну недостатність, перевага надається комбінованій ХТ [II, A].
- Доступні препарати для ХТ з застосуванням одного препарату включають антрацикліни, таксани, капецитабін, ерібулін, вінорельбін, платини та інші засоби.
- Можливе повторне введення антрациклінів або таксанів у пацієнтів з інтервалом без захворювання ≥ 12 місяців. Якщо можливо, для повторного лікування можна розглянути використання ліпосомальних антрациклінів або зв'язаного з білком паклітакселу [II, B].
- Комбінація таксану або капецитабіну з бевацизумабом, якщо доступна, є варіантом для першої лінії ХТ [I, C; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2].
- Якщо використовується капецитабін, перед початком лікування пацієнти повинні пройти тестування зародкової лінії на відсутність ферменту DPD.

- ХТ, як правило, слід продовжувати до прогресування захворювання або непереносимої токсичності (за винятком антрациклінів, де є кумулятивні обмеження, які потрібно враховувати) [II, B].
- Оптимальної послідовності терапії при МРМЗ не встановлено. Доступні варіанти варто обговорити з пацієнтом [I, A].

HER2-позитивний рак молочної залози

Лікування першої лінії

Запропонована стратегія лікування першої та другої лінії лікування HER2-позитивного МРМЗ показана на рис. 3. Дослідження CLEOPATRA встановило золотий стандарт для першої лінії: додавання пертузумабу до доцетакселу і трастузумабу збільшило медіану ВБП на >6 місяців (18,5 проти 12,4 місяців з пертузумабом і без нього відповідно, КР 0,62; 95% ДІ 0,51-0,75 місяців; P<0,001) [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A].⁵²

При середньому періоді спостереження понад 8 років спостерігалось 16,3-місячне покращення медіани ЗВ (КР 0,69; 95% ДІ 0,58-0,82 місяця) при додаванні пертузумабу до трастузумабу-доцетакселу.³ Доцетаксел слід застосовувати протягом принаймні шести циклів, якщо він добре переноситься, з наступним підтримуючим курсом трастузумабу-пертузумабу до появи прогресування [I, A]. Альтернативний таксан може замінити доцетаксел [II, A].

Трастузумаб-пертузумаб-таксан рекомендований в умовах першої лінії незалежно від статусу HR (ER та/або PR) [I, A]. Проте ET можна додати до підтримуючої терапії трастузумабом-пертузумабом після завершення щонайменше шести циклів попередньої супутньої ХТ у пацієнтів з HER2-позитивними та HR-позитивними пухлинами [II, A].⁵³

Якщо супутні захворювання, переваги пацієнта або загальний стан пацієнта перешкоджають застосуванню ХТ у пацієнтів з HER2-позитивним, HR-позитивним РМЗ, ET (наприклад, IA) у поєднанні з HER2-таргетною терапією, такою як трастузумаб,^{54,55} трастузумаб-пертузумаб,⁵³ можна використовувати трастузумаб-лапатиніб⁵⁶ або лапатиніб⁵⁷ [II, B]. Застосування монокомпонентної ET без HER2-таргетної терапії не рекомендовано рутинно, якщо серцева хвороба не перешкоджає безпечному використанню HER2-таргетної терапії [III, C]. Якщо ХТ протипоказана пацієнтам з HER2-позитивними, HR-негативними пухлинами, можна застосовувати HER2-таргетну терапію без ХТ (наприклад, трастузумаб або трастузумаб-пертузумаб⁵⁸); якщо таксани протипоказані, можна розглянути менш токсичний партнер ХТ (наприклад, капецитабін або вінорельбін) [III, C; показання поза інструкцією].

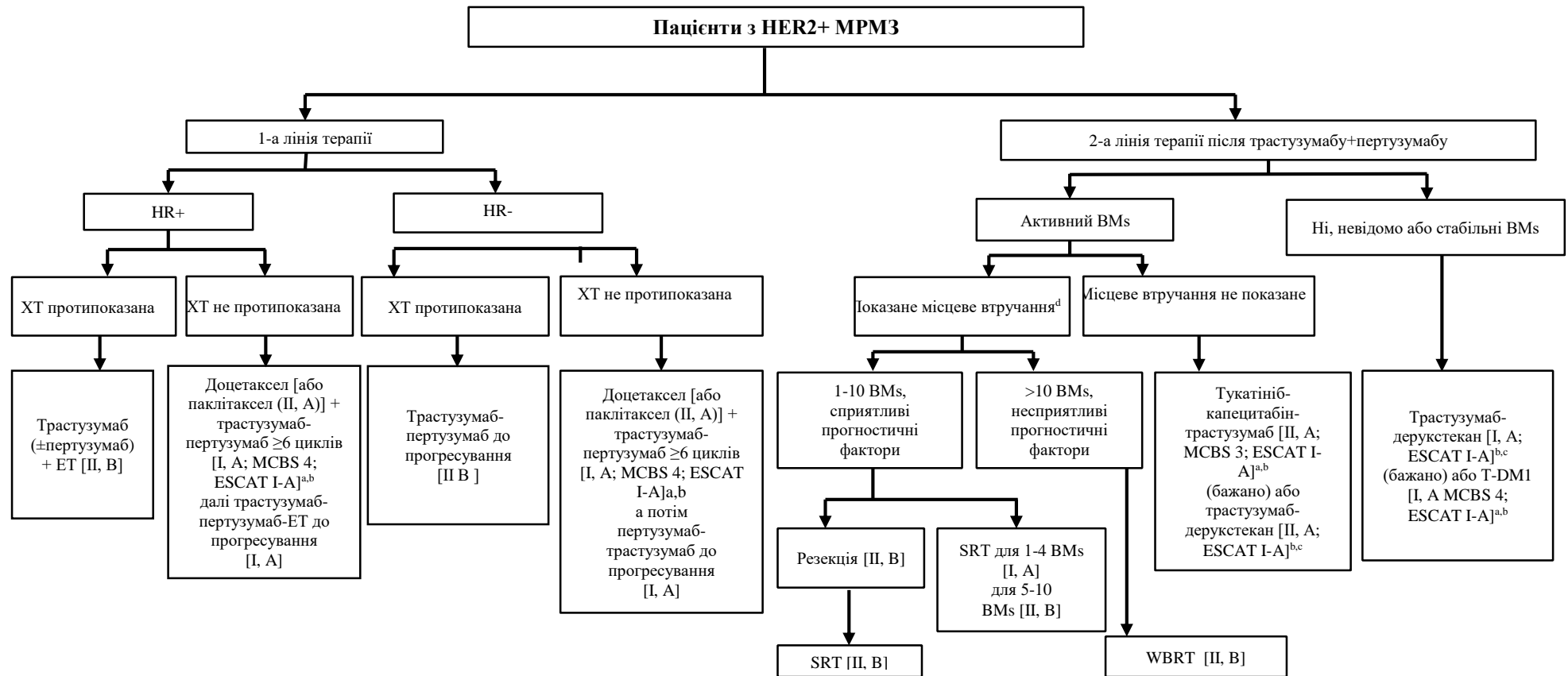


Рисунок 3. Лікування першої та другої лінії HER2-позитивного МРМЗ

ВМс - метастази в мозок; ХТ - хіміотерапія; ЦНС - центральна нервова система; ЕМА - Європейське агентство з лікарських засобів; ESCAT - шкала ESMO для клінічної оцінки дієвості молекулярних мішеней; ЕТ - ендокринна терапія; FDA - Управління з харчових продуктів і медикаментів; HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2; HR - гормональний рецептор; МРМЗ - метастатичний рак молочної залози; MCBS - шкала клінічної користі ESMO; ПЗ - прогресуюче захворювання; SRT, стереотаксична променева терапія; Т-DM1 - трастузумаб емтансин; WBRT - променева терапія всього мозку.

^a ESMO-MCBS v1.1⁹³ використовувався для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених ЕМА або FDA. Оцінки були розраховані Робочою групою ESMO-MCBS та підтверджені Комітетом із рекомендацій ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

^b Оцінки ESCAT застосовуються лише до геномних змін. Ці оцінки були визначені авторами рекомендацій і підтверджені Робочою групою ESMO з трансляційного дослідження та прецизійної медицини.⁸⁹

^c Не схвалено FDA для використання у другій лінії.

^d Продовжуйте поточну системну терапію, якщо ПЗ поза ЦНС.

Показано, що у пацієнтів з метастатичним рецидивом протягом 6-12 місяців після ад'ювантного прийому трастузумабу-пертузумабу слід дотримуватися рекомендацій щодо терапії другої лінії⁴ [II, B]. Однак пацієнти, у яких спостерігаються віддалені метастатичні рецидиви протягом 12 місяців після ад'ювантної терапії трастузумабом (без пертузумабу), можуть отримати терапію першої лінії трастузумаб-пертузумаб-таксан або другу лінію терапії. З огляду на терапію, яка в даний час використовується при HER2-позитивному ранньому РМЗ, загальні рекомендації щодо повторного призначення препарату можуть бути застосовані при HER2-позитивному МРМЗ.

Лікування другої лінії

Трастузумаб емтансин (Т-DM1) був золотим стандартом терапії другої лінії на основі послідовних даних ВБП та ЗВ з досліджень EMILIA⁴ і TH3RESA,⁵⁹ у яких порівнювали Т-DM1 з лікуванням лапатинібом-капецитабіном⁴ або лікуванням за вибором лікаря⁵⁹ відповідно [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A]. Однак дані дослідження DESTINY-Breast-03 показують, що ADC, fam-трастузумаб дерукстекан-пхкі (трастузумаб дерукстекан), асоціюється зі значно покращеною ВБП (КР 0,28; $P = 7,8 \times 10^{-22}$) порівняно з Т-DM1 у пацієнтів, які раніше отримували таксан і трастузумаб при місцево поширеному раку.⁶⁰ Показник ВБП впродовж 12 місяців становив 75,8% для трастузумабу дерукстекану проти 34,1% для Т-DM1. Також спостерігалася сильна тенденція на користь ЗВ (КР 0,56; $P = 0,007172$), хоча статистичної значущості ще не досягнуто. Частота об'єктивної відповіді (ORR) для трастузумабу дерукстекану становила 79,7% проти 34,2% для Т-DM1. Інтерстиціальне захворювання легенів (ІЗЛ), пов'язане з прийомом препаратів, спостерігалася у 10,5% пацієнтів (0,8% 3 ступеня), але про смерть не повідомлялося. На підставі сили цих даних про ефективність і безпеку доцільно вважати трастузумаб дерукстекан новим стандартом терапії другої лінії в регіонах, де цей препарат доступний [I, A], переміщуючи Т-DM1 на наступну лінію. Трастузумаб дерукстекан ще не отримав схвалення FDA або ЕМА для використання в якості терапії другої лінії на основі результатів дослідження DESTINY-Breast-03, хоча він може використовуватися як терапія другої лінії у пацієнтів, які раніше отримували дві схеми анти-HER2-терапії, якщо одна з них була при ранньому РМЗ відповідно до поточного схвалення ЕМА дозволу на використання.

Дані рандомізованого дослідження II фази HER2CLIMB підтверджують активність тукатинібу, HER2-селективного інгібітора тирозинкінази (ІТК), з мінімальним пригніченням рецептора епідермального фактора росту, у поєднанні з капецитабіном-трастузумабом у пацієнтів з метастазами в мозок (ВМs).⁶¹ Хоча це дослідження проводилося у пацієнтів, які раніше отримували трастузумаб і Т-DM1, користь щодо ВБП і ЗВ продемонстровані у пацієнтів з активними або стабільними метастазами в ЦНС (КР 0,32 і 0,58 відповідно), вимагають розгляду його використання в другій лінії для окремих пацієнтів з відомими ВМs [II, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3; оцінка ESCAT: I-A]

Коментар робочої групи: станом на 01.08.2024 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами трастузумаб дерукстекам та тукатиніб в Україні не зареєстровано.

Лікування третьої лінії і далі

Було схвалено кілька препаратів для використання у пацієнтів з HER2-позитивним МРМЗ, які попередньо отримували трастузумаб, пертузумаб та ADC (рис. 4). У дослідженні HER2CLIMB⁶² додавання тукатинібу до трастузумабу-капецитабіну підвищило медіану ВВП з 5,6 місяців до 7,8 місяців (КР 0,54; $P < 0,001$) [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3; оцінка ESCAT: I-A]. Медіана ЗВ також була покращена при лікуванні тукатинібом (21,9 проти 17,4 місяців відповідно; КР 0,66; $P = 0,005$).

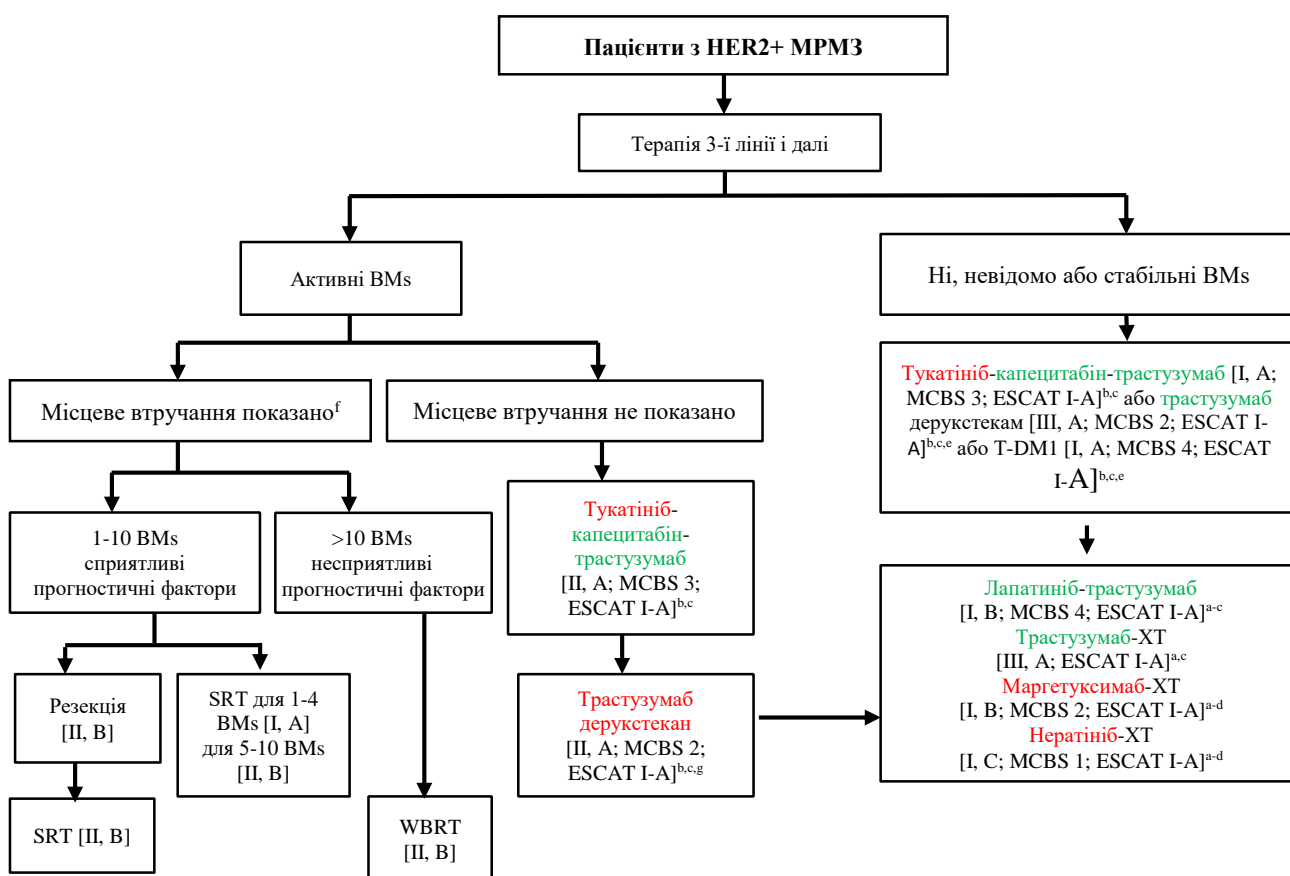


Рисунок 4. Третя лінія та подальше лікування HER2-позитивного МРМЗ

ВМс - метастази в мозок; ХТ - хімотерапія; ЦНС - центральна нервова система; ЕМА - Європейське агентство з лікарських засобів; ESCAT - шкала ESMO для клінічної оцінки дієвості молекулярних мішеней; FDA - Управління з харчових продуктів і медикаментів; HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2; МРМЗ - метастатичний рак молочної залози; МСБС - шкала клінічної користі ESMO; ПЗ - прогресування захворювання; SRT - стереотаксична променева терапія; Т-DM1 - трастузумаб емтансин; WBRT - променева терапія всього мозку.

^a Немає даних щодо будь-якої з цих комбінацій після терапії тукатинібом та/або трастузумабом дерукстекамом.

^b ESMO-MCBS v1.1⁹³ використовувався для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених ЕМА або FDA. Оцінки були розраховані Робочою групою ESMO-MCBS та підтверджені Комітетом із рекомендацій ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

^c Оцінки ESCAT застосовуються лише до геномних змін. Ці оцінки були визначені авторами рекомендацій і підтверджені Робочою групою ESMO з трансляційного дослідження та прецизійної медицини.⁸⁹

^d Схвалено FDA, не схвалено ЕМА.

^e Якщо не отримано як терапію другої лінії.

^f Продовжуйте поточну системну терапію, за винятком випадків ПЗ за межами ЦНС.

^g Якщо раніше не використовувалися, включаючи всі інші препарати, які також є варіантом лікування другої лінії

Трастузумаб дерукстекан є варіантом лікування третьої лінії у пацієнтів, які не отримували цей препарат у другій лінії лікування на основі активності, повідомленої у великому однокогортному дослідженні II фази (N = 184).⁶³ У пацієнтів з медіаною шести попередніх ліній терапії, медіана ВВП становила 19,4 місяця, а ORR становив 61,4% (оновлені дані).⁶⁴ Проте лікування асоціювалося з 15,2% ІЗЛ. Смертність у 2,2% призвела до «попередження в чорній рамці» в Сполучених Штатах Америки. [III, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2; ESCAT оцінка: I-A].

T-DM1 також є варіантом лікування третьої лінії для тих, хто не отримував цей препарат як терапію другої лінії [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A].

Враховуючи введення нового доступного анти-HER2 препарату, роль лапатинібу неясна, але він залишається одним з можливих варіантів терапії HER2-позитивного МРМЗ. У пацієнтів, які раніше не отримували ІТК, лапатиніб-трастузумаб покращує ВВП (КР 0,73; P = 0,008) з тенденцією до покращення ЗВ (КР 0,75; P = 0,106) порівняно з моно лапатинібом [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A].⁶⁵

Нератиніб, необоротний пан-HER ІТК, схвалений FDA у пацієнтів з попередньо лікованим HER2-позитивним МРМЗ на основі дослідження NALA, яке рандомізувало пацієнтів для прийому капецитабіну з лапатинібом або нератинібом.⁶⁶ Спостерігалось помірне покращення ВВП (КР 0,76; P = 0,0059) і значної токсичності, але не було жодної користі щодо ЗВ [I, C; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 1; оцінка ESCAT: I-A; схвалено FDA, а не EMA].

Маргетуксимаб-ctkb (маргетуксимаб), Fc-розроблене похідне антитіло трастузумабу, було оцінено в дослідженні SOPHIA, у якому рандомізовано пацієнтів, які отримували ≥ 2 попередніх ліній анти-HER2 терапії, щоб отримувати маргетуксимаб плюс ХТ проти трастузумабу плюс ХТ.⁶² ВВП покращилася за допомогою маргетуксимабу (5,8 проти 4,9 місяців; КР 0,76; P = 0,03), але суттєвої користі щодо ЗВ не було продемонстровано [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2; оцінка ESCAT: I-A; схвалено FDA, не схвалено EMA]. Дослідницький аналіз показав, що користь від ВВП обмежена пацієнтами з F-алелем щодо Fc-гамма-рецептора IIIA.⁶⁷

Продовження блокади HER2 після прогресування захворювання вважається стандартною клінічною практикою. Якщо анти-HER2 терапії, розглянуті в попередньому тексті, були вичерпані, не вважаються придатними або недоступні, слід розглядати послідовні стратегії на основі трастузумабу (у поєднанні з різними ХТ) [III, A].

Коментар робочої групи: станом на 01.08.2024 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами нератиніб та маргетуксимаб в Україні не зареєстровано.

Рекомендації:

Лікування першої лінії

- Стандартним лікуванням першої лінії HER2-позитивного МРМЗ має бути пертузумаб-трастузумаб-доцетаксел незалежно від статусу HR [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT оцінка: I-A].
- Доцетаксел слід застосовувати щонайменше шість циклів, якщо він переноситься, з подальшим підтримуючим прийомом пертузумабу-трастузумабу до прогресування [I, A].
- Альтернативний таксан (паклітаксел, пав-паклітаксел) може бути замінений на доцетаксел [II, A].
- ET може бути додана до підтримуючої терапії пертузумабом-трастузумабом після завершення ХТ з приводу HER2-позитивних, HR-позитивних пухлин. OFS також слід додати у жінок в пре- і перименопаузі.
- Якщо ХТ протипоказана пацієнтам з HER2-позитивним, HR-негативним РМЗ, можна застосовувати HER2-таргетну терапію без ХТ (наприклад, трастузумаб або трастузумаб-пертузумаб); якщо таксан ХТ протипоказаний, розглядається менш токсичний партнер ХТ (наприклад, капецитабін або вінорельбін). [III, C].
- У окремих випадках HER2-позитивного, HR-позитивного РМЗ, коли пацієнт не підходить для першої лінії ХТ, ET (наприклад, ІА) у поєднанні з HER2-таргетною терапією, наприклад, трастузумаб,^{54,55} трастузумаб-пертузумаб,⁵³ трастузумаб-лапатиніб⁵⁶ або лапатиніб⁵⁷ можна рекомендувати [II, B].
- Застосування однокомпонентної ET без HER2-таргетної терапії при HER2-позитивному, HR-позитивному МРМЗ рутинно не рекомендовано, якщо тільки супутні захворювання (наприклад, серцевих захворювань) не перешкоджають безпечному використанню HER2-таргетної терапії [III, C].
- Показано, що у пацієнтів з метастатичним рецидивом протягом 12 місяців після ад'ювантного прийому трастузумабу-пертузумабу слід дотримуватися рекомендацій щодо терапії другої лінії [II, B].

Коментар робочої групи: пав-паклітаксел – це лікарська форма паклітакселу у вигляді наночасток, поєднаний з людським альбуміном, станом на 01.08.2024 в такій лікарській формі в Україні не зареєстровано.

Лікування другої лінії

- Трастузумаб дерукстекан є кращим препаратом терапії другої лінії після прогресування на таксані та трастузумабі [I, A].
- T-DM1 є варіантом лікування другої лінії після прогресування на таксані та трастузумабі у випадках, коли трастузумаб дерукстекан недоступний [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A].
- Тукатиніб-капецитабін-трастузумаб або трастузумаб дерукстекан можна використовувати в лікуванні другої лінії у відібраних пацієнтів з VMs [II, A].

Варіанти лікування для третьої лінії та далі

- Тукатиніб-капецитабін-трастузумаб [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3; оцінка ESCAT: I-A], трастузумаб дерукстекан [III, A; оцінка ESMO-MCBS

v1.1: 2; оцінка ESCAT: I-A] і T-DM1 [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A] є найбільш активними варіантами лікування третьої лінії. Вибір лікування залежить від попередньої терапії другої лінії, характеристик пацієнта, профілю токсичності та доступності.

- У наступних лініях терапії лапатиніб є заснованим на доказах варіантом терапії, який бажано використовувати в комбінаціях (наприклад, з капецитабіном, трастузумабом або ЕТ) [I, C].
- Нератиніб [I, C; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 1; оцінка ESCAT: I-A; схвалено FDA, не схвалено EMA] і маргетуксимаб [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2; оцінка ESCAT: I-A; схвалено FDA, не схвалено EMA] можна вважати розумними підходами в сценарії пізньої лінії. Хоча порівняльних даних немає, найбільш підходящим лікуванням може бути у пацієнтів, які вичерпали всі стандартні варіанти терапії [V, C]. Проте при HER2-позитивному МРМЗ немає доказів для секвенування ІТК після ІТК.
- Тривала анти-HER2 терапія є поточним клінічним стандартом для пацієнтів з HER2-позитивними пухлинами. Якщо інші анти-HER2 препарати вичерпано, вважаються непридатними або недоступні, слід розглянути можливість застосування трастузумабу після прогресування [III, A].

Потрійний негативний рак молочної залози (ПНРМЗ)

Визначення.

Спочатку «потрійні негативні» випадки РМЗ були визначені за відсутністю експресії ER і PR і гіперекспресії HER2 або ампліфікації HER2neu. Це означає, що ця категорія РМЗ не визначається терагностичною характеристикою (див. розділ «Діагностика, патологія та молекулярна біологія»). Згідно з цим визначенням, вони представляють ~15%-20% усіх випадків РМЗ.⁶⁸ Додаткові відомості про визначення ПНРМЗ можна знайти в додатковому тексті – розділ 2, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.

Стратегії системного лікування першої лінії

Запропонована стратегія лікування мПНРМЗ показана на рис. 5. Для більшості ПНРМЗ стандартним лікуванням залишається ХТ. Однак відсутні конкретні дані щодо мПНРМЗ, які лікувались історичними, але все ще актуальними методами ХТ. По-перше, встановлення статусу PD-L1 і *gBRCAm* є найважливішим, оскільки вони дозволяють оптимізувати лікування.

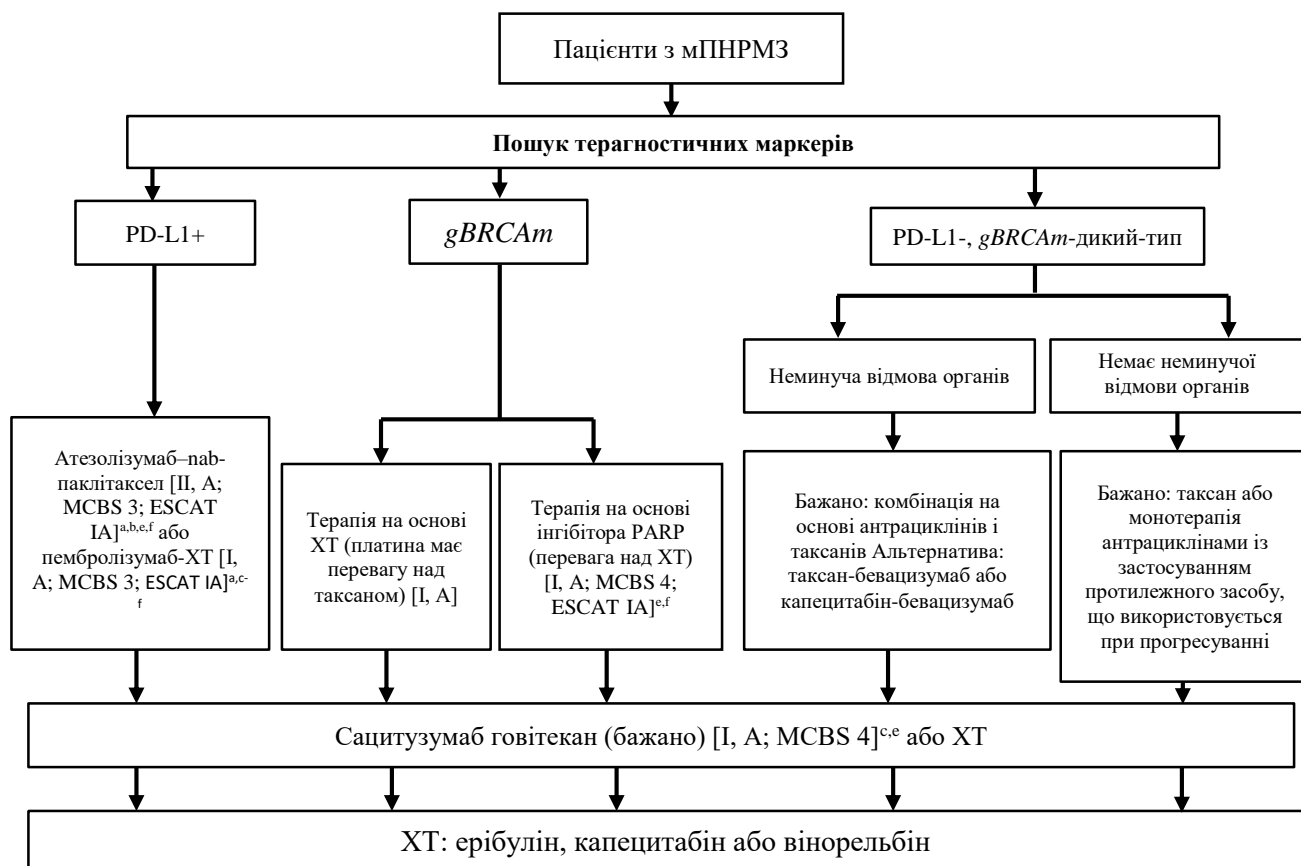


Рисунок 5. Лікування мПНРМЗ

ХТ - хіміотерапія; EMA - Європейське агентство з лікарських засобів; ESCAT - шкала ESMO для клінічної оцінки дієвості молекулярних мішеней; FDA - Управління з харчових продуктів і медикаментів; *gBRCAm* - мутація *BRCA1/2* зародкової лінії; ICI - інгібітор імунної контрольної точки; MCBS - шкала клінічної користі ESMO; мПНРМЗ - метастатичний потрійний негативний рак молочної залози; PARP - полі (АДФ-рибоза) полімераза; PD-L1 - ліганд рецептора запрограмованої клітинної загибелі 1.

^a Може розглядатися як монотерапія в подальших лініях у разі високого позитивного результату PD-L1 і відсутності попереднього впливу ICI.

^b Схвалено EMA, не схвалено FDA.

^c Схвалено FDA, не схвалено EMA.

^d На вибір лікаря ХТ наб-паклітаксел, паклітаксел або гемцитабін/карбоплатин.

^e ESMO-MCBS v1.1⁹³ використовувалася для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених EMA або FDA.

Оцінки були розраховані Робочою групою ESMO-MCBS та підтверджені Комітетом із рекомендацій ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

^f Оцінки ESCAT застосовуються лише до геномних змін. Ці оцінки були визначені авторами рекомендацій і підтверджені Робочою групою ESMO з трансляційного дослідження та прецизійної медицини.⁸⁹

^g Якщо раніше не використовувався.

PD-L1-позитивний мПНРМЗ

Три випробування розглядали питання про додавання ICI до ХТ при мПНРМЗ,⁶⁹⁻⁷¹ два з атезоліумабом^{70,71} та одне з пемброліумабом⁶⁹ (додаткова таблиця S3, доступна за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>).

Що стосується атезоліумабу, два дослідження вивчали одне й те ж саме питання: IMpassion130 оцінювало атезоліумаб плюс наб-паклітаксел,⁷⁰ тоді як IMpassion131 оцінювало атезоліумаб плюс паклітаксел.⁷¹ IMpassion130 мало спільні первинні кінцеві точки ВБП та ЗВ у плані наміру лікування (ІТТ) популяції та мало ієрархічний дизайн, який дозволяв формальній оцінці ЗВ у PD-L1-позитивній популяції, тільки якщо ЗВ у популяції ІТТ була значно покращена при додаванні атезоліумабу. У популяції ІТТ атезоліумаб забезпечив перевагу

ВБП 7,2 проти 5,5 місяців з КР 0,8 (95% ДІ 0,69-0,92; $P = 0,002$). У PD-L1-позитивній групі атезоліумаб забезпечив користь у ВБП 7,5 порівняно з 5 місяцями з КР 0,62 (95% ДІ 0,49-0,78; $P < 0,001$). У популяції ІТТ не було значної користі у ЗВ при додаванні атезоліумабу; медіана ЗВ становила 21,3 проти 17,6 місяців (КР 0,84; 95% ДІ 0,69-1,02; $P = 0,08$). Однак, незважаючи на ієрархічний статистичний дизайн, було проведено аналіз у PD-L1-позитивній популяції, який показав ЗВ 25 проти 15,1 місяців на користь групи атезоліумабу (оновлений аналіз ефективності повідомив про меншу різницю ЗВ 25 проти 18 місяців⁷⁰). На основі цих даних атезоліумаб-пав-паклітаксел був схвалений ЕМА (але був вилучений з процесу схвалення FDA виробником через відсутність підтвердження даних) і може розглядатися як варіант в умовах першої лінії у пацієнтів з *de novo* РМЗ або $DFI \geq 12$ місяців, чий пухлини мають експресію PD-L1 $\geq 1\%$ на основі фарбування імунних клітин [II, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3; оцінка ESCAT: I-A; схвалено ЕМА, не схвалено FDA].

На відміну від результатів IMpassion130, у PD-L1-позитивній популяції IMpassion131 атезоліумаб не покращив суттєво ВБП або ЗВ порівняно з плацебо. Незрозуміло, чи відіграло застосування стероїдів разом із пав-паклітакселом якусь роль у послабленні ефекту імунної відповіді (хоча користь спостерігалася в KEYNOTE-355, де стероїди використовувалися у двох із трьох груп ХТ⁶⁹) чи були інші потенційні причини, такі як неоднорідність пацієнта, основа паклітакселу (враховуючи той факт, що паклітаксел зазвичай вже призначали при ранньому РМЗ) або надзвичайно хороший результат контрольної групи, відіграли роль у відмінності результатів між цими двома дослідженнями.

У дослідженні KEYNOTE-355 зареєстровані пацієнти були подібні до пацієнтів дослідження IMpassion130 за винятком того, що було дозволено 6-місячний DFI після ад'ювантної терапії на відміну від 12-місячного. У цьому дослідженні первинна кінцева точка розглядалася лише у PD-L1-позитивних пацієнтів, що визначається як комбінована позитивна оцінка (CPS) ≥ 10 . Первинна кінцева точка була досягнута: суттєве покращення ВБП із додаванням пемброліумабу до ХТ (пав-паклітаксел, паклітаксел або гемцитабін-карбоплатин) (9,7 проти 5,6 місяців; КР 0,65; ДІ 0,49-0,86; $P = 0,0012$) у пацієнтів із PD-L1-позитивними (CPS ≥ 10) пухлинами.⁶⁹ У підсумковому аналізі пемброліумаб у поєднанні з ХТ також асоціювався зі значним покращенням ЗВ (23,0 проти 16,1 місяців; КР 0,73; 95% ДІ 0,55-0,95; $P = 0,0093$) і вищим ORR (52,7% проти 40,8%), показник контролю захворювання (65,0% проти 54,4%) і DoR (12,8 проти 7,3 місяців) у пацієнтів із PD-L1-позитивними (CPS ≥ 10) пухлинами. Користь від пемброліумабу щодо ВБП відповідала попереднім результатам.⁷² На основі цих даних доцільно розглядати ХТ-пемброліумаб у пацієнтів з *de novo* місцево поширеним/метастатичним захворюванням або захворюванням, яке принаймні прогресувало через 6 місяців після завершення (нео)ад'ювантної ХТ при пухлинах з експресією PD-L1 CPS ≥ 10 [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3; оцінка ESCAT: I-A; схвалено FDA, не схвалено ЕМА].

Цікаво, що і KEYNOTE-355, і IMpassion130 мали аналогічні HR щодо ефекту для ЗВ у їх PD-L1-позитивних популяціях, незважаючи на різний аналіз PD-L1, основу ХТ та ICI препарат. Однак ці три дослідження також висвітлюють

труднощі щодо аналізів PD-L1 (які пов'язані з різними фармацевтичними компаніями), який з них використовувати та роль IC1 у поєднанні з ХТ у випадку короткого DFI (тобто <6 місяців).

gBRCAm мПНPMЗ.

Карбоплатин можна розглядати як кращий варіант лікування ніж доцетаксел, оскільки медіана ВБП покращилася, але лише на 2,6 місяця без користі в ЗВ.⁷³ Рекомендовано інгібітори PARP [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A] (див. розділ «Спадковий PMЗ»).

PD-L1-негативний і gBRCA-дикий тип мПНPMЗ.

Початковим лікуванням є ХТ. Можливі кілька варіантів відповідно до попереднього лікування при ранньому PMЗ, безрецидивного інтервалу та прояву захворювання. Якщо пацієнт раніше не приймав антрацикліни та не має медичних протипоказань, можливі варіанти – антрацикліни або таксани як монотерапія⁷⁴ або різні комбінації, що включають ці два препарати разом чи ні. Nab-паклітаксел-карбоплатин також є перевіреним варіантом, оскільки він продемонстрував користь у ВБП порівняно з nab-паклітаксел-гемцитабіном або карбоплатином гемцитабіном.⁷⁵

Стосовно питання про монотерапію та комбіновану терапію, хоча Кокранівський огляд показав, що комбінована ХТ асоціювалася з більш тривалою ЗВ порівняно з монотерапією (КР 0,88; 95% ДІ 0,83-0,94; P < 0,001), клінічна користь була помірною через підвищену токсичність.⁷⁶ У кількох із цих досліджень систематично досліджували комбінацію проти послідовного підходу, оцінювали відмінності в якості життя або зосереджувалися на мПНPMЗ. З цих причин, а також через те, що вищий ORR був досягнутий за допомогою комбінованих схем (співвідношення шансів 1,28; 95% ДІ 1,15-1,42; P < 0,001), цей підхід не вважається стандартним, але йому можна віддати перевагу у випадках неминучої недостатності органів.

Є невелика кількість випробувань, присвячених питанню комбінації бевацизумабу плюс ХТ при мПНPMЗ. Проте зведений аналіз кількох досліджень фази III показав, що у пацієнтів з мПНPMЗ, додавання бевацизумабу до паклітакселу або капецитабіну покращили ВБП (КР 0,63; 95% ДІ 0,52-0,76) з 2,7-місячним абсолютним покращенням ВБП, але без покращення ЗВ.⁵¹ Тому бевацизумаб плюс паклітаксел або капецитабін також є варіантами лікування першої лінії в країнах, де доступний бевацизумаб [ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 2].

Прогресування після прийому антрациклінів і таксанів.

ADC, сацитузумаб говітекан-hziy (сацитузумаб схвалено FDA, не схвалено ЕМА), отримав прискорене схвалення FDA при мПНPMЗ на основі однієї групи, підвищення дози в фазі I/II, дослідження збільшення дози (IMMU-132-01).⁷⁷ У цьому дослідженні когорта мПНPMЗ включала 108 пацієнтів, які отримували ≥ 2 попередніх терапій метастатичного захворювання, які пройшли лікування у рекомендованій дозі II фази 10 мг/кг у дні 1-й і 8 21-денного циклу (q3w). ORR становила 33% (95% ДІ від 24,6% до 43,1%) з 2,8% повних відповідей і 30,6% часткових відповідей та медіана DoR становила 7,7 місяців (95% ДІ 4,9-10,8

місяців). Несприятливі реакції, які виникали у $\geq 25\%$ пацієнтів, включали нудоту, нейтропенію, шлунково-кишкові ускладнення, висип і алопецію. Примітно, що пацієнти, гомозиготні за генотипом UGT1A1*28, мали підвищений ризик тяжкої нейтропенії та діареї, що призводить до «особливого попередження в чорній рамці». Підтверджувальне дослідження III фази ASCENT включало 529 пацієнтів з ПНРМЗ, які отримали 2-17 попередніх курсів лікування МРМЗ.5 ВБП покращилася з 1,7 до 5,6 місяців (КР 0,41; 95% ДІ 0,32-0,52; $P < 0,001$) і ЗВ від 6,7 до 12,1 місяців (КР 0,48; 0,38-0,59; $P < 0,0001$) порівняно з ерібуліном, вінорельбіном, капецитабіном або гемцитабіном. ORR також збільшено з 5% до 35%. Вибір за експресією Ttp2 істотно не вплинув на ефективність.⁷⁸ На підставі цих результатів сацитузумаб отримав схвалення FDA, але наразі немає схвалення ЕМА. Його можна розглядати в якості кращого варіанту лікування після антрациклінів та таксанів, особливо якщо пацієнти також отримували карбоплатин і капецитабін в якості ад'юванта і, якщо недоступні терагностичні маркери, наприклад, *gBRCAm* [ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 4; схвалено FDA, не схвалено ЕМА]. Після прогресування на сацитузумабі всі рекомендації ХТ при HER2-негативних захворюваннях застосовуються для ПНРМЗ, такі як ерібулін, капецитабін і вінорельбін.

Монотерапія ІСІ місцево поширеного ПНРМЗ у пізніших лініях не рекомендується через низький відсоток відповідей, як видно з випробування KEYNOTE-119. Однак, хоча монотерапія пембролізумабом не покращує ЗВ порівняно з ХТ, схоже, немає жодного шкідливого впливу на цю кінцеву точку при використанні монотерапії ІСІ порівняно з ХТ у популяції ІТТ. Крім того, користь пембролізумабу порівняно з монотерапією ХТ збільшувалася залежно від CPS, причому суттєва користь щодо ЗВ порівняно з ХТ спостерігається у випадках $CPS \geq 20$.⁷⁹ Таким чином, видається доцільним обговорити варіант лікування пембролізумабом пацієнтів з сильно позитивними пухлинами щодо PD-L1, якщо вони не піддавалися терапії ІСІ в попередній лінії або не мають доступу до клінічних випробувань.

Коментар робочої групи: станом на 01.08.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою сацитузумаб говітекан в Україні не зареєстровано.

Підтримання.

Жодне дослідження фази III не розглядало питання підтримуючої терапії при ПНРМЗ. Хоча більша тривалість ХТ асоціюється з кращим результатом при МРМЗ, вона також підвищує ризик токсичності.⁸ Однак для пацієнтів, які отримали початкову комбінацію ХТ-ІСІ, підтримка ІСІ є прийнятною за відсутності безпеки. Місце ІСІ як підтримуючого лікування після тільки індукційної ХТ досі є предметом дебатів, хоча деякі попередні дані є обнадійливими (див. додаткову таблицю S3, доступну за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>).⁸⁰ Подібним чином підтримуюче лікування бевацизумабом можна застосовувати після початкової комбінації бевацизумабом-таксаном або бевацизумабом-капецитабіном.

Рекомендації:**Лікування першої лінії**

- Якщо PD-L1 позитивний, кращим варіантом є ХТ у поєднанні з ICI.
 - У випадку позитивного результату імунних клітин PD-L1 (Ventana SP142), атезолізумаб плюс паб-паклітаксел, де DFI становить ≥ 12 місяців у країнах, де це показання схвалено [II, A; ESMO-MCBS v1.1: оцінка 3; ESCAT: оцінка I-A; схвалено ЕМА, не схвалено FDA].
 - У випадку CPS ≥ 10 пембролізумаб плюс паклітаксел, паб-паклітаксел або карбоплатин-гемцитабін, де DFI становить ≥ 6 місяців [I, A; ESMO-MCBS v1.1: оцінка 3; оцінка ESCAT: I-A; схвалено FDA, не схвалено ЕМА].
- Якщо gBRCAm і PD-L1 негативні, кращими варіантами є олапариб або талазопаріб [I, A; ESMO-MCBS v1.1: оцінка 4; ESCAT оцінка: I-A] або ХТ з карбоплатином [II, A] (див. наступний текст).
- Якщо PD-L1 негативний і gBRCA-дикого типу кращий варіант залежить від попереднього лікування, прояву захворювання, DFI та міркувань пацієнтів.
 - Монотерапія таксаном є найбільш частим варіантом.
 - Антрацикліни є варіантом у випадках відсутності попереднього прийому або якщо можливе повторне введення.
 - У разі неминучої недостатності органів перевагу надають комбінованій терапії, яка базується на комбінації таксанів та/або антрациклінів та включає бевацизумаб (тільки перша лінія), якщо доступний.

Прогресування після прийому антрациклінів і таксанів

- Сацитузумаб (за наявності) є кращим варіантом лікування після таксанів [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; схвалено FDA, не схвалено ЕМА].
- Після прогресування всі рекомендації ХТ з приводу HER2-негативного захворювання також застосовуються для ПНPMЗ, такі як ерібулін, капецитабін і вінорельбін.
- Немає даних на підтримку антиандрогенної терапії або інгібіторів, націлених на PI3K, HER2 або АКТ з приводу поширеного ПНPMЗ, тому їх не можна рекомендувати для рутинного використання поза клінічними дослідженнями.

Спадковий PMЗ (gBRCAm)

Два рандомізованих дослідження пацієнтів з HER2-негативним МPMЗ та gBRCAm, які раніше лікувалися антрациклінами та/або таксанами, продемонстрували, що лікування інгібіторами PARP (олапариб, талазопаріб) призвело до статистично значущого покращення ВБП порівняно з капецитабіном, вінорельбіном, ерібуліном або (в одному дослідженні) гемцитабіном.^{47,48} ЗВ не була покращена, але ретроспективний аналіз підгрупи одного дослідження показав покращення ЗВ у пацієнтів, які отримували олапариб і які раніше не отримували ХТ з приводу метастатичного захворювання.⁸¹ Примітно, що понад 40% контрольної групи в кожному

дослідженні отримували платину або інгібітор PARP після прогресування досліджуваного лікування.

Пацієнти, зареєстровані в основних дослідженнях, були переважно жінками. Однак немає жодних правдоподібних біологічних причин очікувати нижчої ефективності у чоловіків з МРМЗ та *gBRCAm*. Критерії прийнятності для досліджень включали попереднє лікування (або неприйнятність) ХТ антрациклін-таксаном. Цей вибір керувався регуляторними міркуваннями, а не біологічним обґрунтуванням. Тому не слід відмовлятися від прийому інгібіторів PARP у пацієнтів без попереднього лікування антрациклін-таксаном. Дійсно, на основі аналізу умов OlupriAD, що вимагає прогресування щодо цих засобів при метастатичних умовах можуть асоціюватися з меншою величиною користі щодо ЗВ. Пацієнти з HR-позитивним МРМЗ та *gBRCAm* дійсно отримують користь від лікування інгібіторами PARP, без статистичних доказів гетерогенності ефекту в жодному з ключових досліджень фази III.

ХТ на основі платини (окремо або в комбінації з паклітакселом) асоціюється зі значним покращенням ВБП пацієнтів з МРМЗ та *gBRCAm*.^{73,82} Медіана ВБП на паклітакселі та карбоплатині в дослідженні BROCADE-3 склала 12,6 місяців, але не було монотерапевтичної групи ХТ для порівняння.⁸² При ПНМЗ, ВБП з одним препаратом першої лінії карбоплатином перевершував монопрепарат доцетаксел лише у пацієнтів з *gBRCAm*.⁷³ Немає досліджень безпосереднього порівняння інгібіторів PARP з препаратом платини (або окремо або в комбінації з іншими ХТ засобами або ICI). Слід зазначити, що в ключових дослідженнях якість життя, пов'язана зі здоров'ям була кращою з інгібіторами PARP порівняно з ХТ.^{83,84} Немає досліджень, які б порівнювали інгібітори PARP з ЕТ (окремо або з таргетною терапією) у пацієнтів з HR-позитивним захворюванням. Рішення про секвенування інгібіторів PARP з іншими методами лікування має базуватися на таких факторах, як відповідь на попереднє лікування, тягар захворювання, статус PD-L1, статус PIK3CA, статус HR і відносна токсичність різних підходів.

Докладніше про лікування спадкового РМЗ можна знайти в додатковому тексті – розділ 3, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.

Рекомендації:

- Пацієнтам з HER2-негативним МРМЗ та зародковою лінією патогенних або ймовірно патогенних варіантів *BRCA1* або *BRCA2* слід запропонувати лікування з застосуванням інгібітора PARP (олапариб або талазопариб), незалежно від статусу HR, як альтернатива ХТ [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4; оцінка ESCAT: I-A].
- Попереднє лікування антрациклінами-таксанами не повинно застосовуватися перед тим, як запропонувати пацієнтам з МРМЗ та *gBRCAm* лікування інгібітором PARP; і HR-позитивні пацієнти не повинні продемонструвати повну ендокринну резистентність [I, D].
- Недостатньо доказів для визначення оптимальної послідовності інгібіторів PARP з іншими активними методами лікування, такими як комбінації ХТ-

ICI при мПНPMЗ або ET та комбінації таргетної терапії при HR-позитивному захворюванні [I, A].

- Пацієнтам, які можуть бути розглянуті на лікування інгібітором PARP слід запропонувати генетичне тестування на патогенні варіанти *BRCA1* і *BRCA2* незалежно від віку, сімейного анамнезу або підтипу PMЗ [I, A].

Специфічне для локалізації лікування

Детальна інформація щодо лікування початкової стадії IV PMЗ, олігометастатичної хвороби (OMX), VMs та лептоменінгеальних метастазів (ЛМ) можна знайти в додатковому тексті – розділ 4, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>. Пропонований алгоритм лікування OMX наведено на рис. 6.

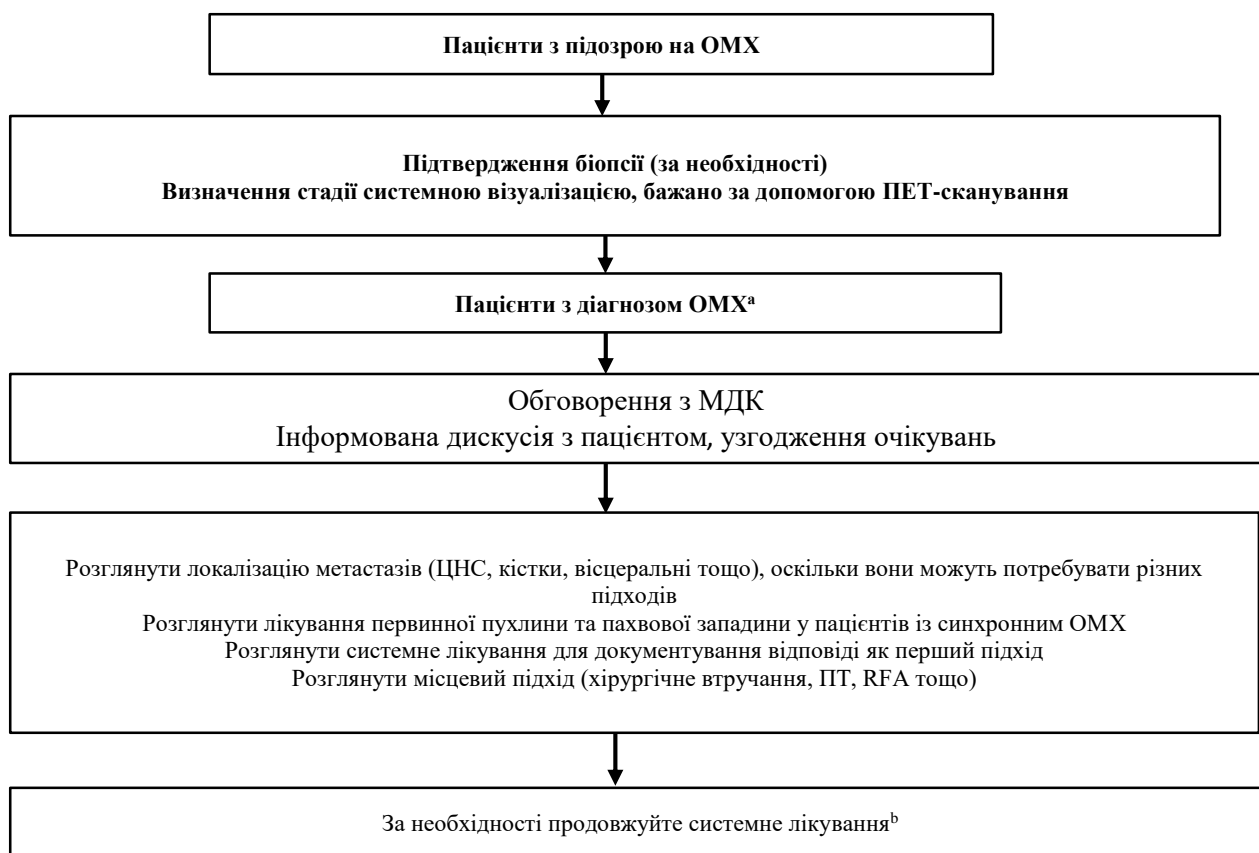


Рисунок 6. Лікування олігометастатичного захворювання

ЦНС, центральна нервова система; МДК, мультидисциплінарна команда; OMX, олігометастатична хвороба; ПЕТ, позитронно-емісійна томографія; RFA, радіочастотна абляція; ПТ, променева терапія.

^a Розглянути елементи в поточних визначеннях, тобто обмежене або малооб'ємне метастатичне захворювання; загалом до п'яти уражень, не обов'язково в одному органі; все потенційно піддається місцевому лікуванню.

^b Тривалість системного лікування залишається предметом дискусій.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додатково схеми неoad'ювантної та ад'ювантної системної терапії для HER2-негативного PMЗ (Джерело: *NCCN Guidelines Version 2.2024 Invasive Breast Cancer*).

Рекомендації:

Первинна IV стадія захворювання

- У пацієнтів з вперше діагностованою IV стадією РМЗ та інтактною первинною пухлиною терапевтичні рішення повинні обговорюватися в мультидисциплінарному контексті [II, B].
- Місцево-регіонарне лікування первинної пухлини за відсутності симптоматичного локального захворювання не призводить до поліпшення ЗВ і, таким чином, рутинно не рекомендується [II, D].
- У пацієнтів з місцевими симптомами, викликаними первинною пухлиною або метастатичним захворюванням, слід оцінити застосування методів місцевого лікування [II, A].
- Можна розглянути можливість хірургічного втручання з приводу первинної пухлини у пацієнтів з метастазами лише в кістки, HR-позитивними пухлинами, HER2-негативними пухлинами, у пацієнтів віком <55 років, пацієнтів з ОМХ та у тих, у кого хороша відповідь на початкову системну терапію [II, B].

Олігометастатичне захворювання

- Динаміка при хронічних метастатичних станах повинна переглядатись для виявлення індукованого/рецидивуючого ОМХ.⁸⁵
- Повна історія візуалізації повинна бути доступна для прийняття рішення про лікування ОМХ [V, B].
- Пацієнти з ОМХ повинні обговорюватися в мультидисциплінарному контексті для індивідуалізації лікування [V, B].
- Мультимодальні підходи до лікування з залученням місцево-регіонарного лікування (наприклад, високої конформної променевої терапії (ПТ), абляції під візуалізаційним контролем, селективної внутрішньої променевої терапії та/або хірургічного втручання) у комбінації з системним лікуванням, адаптованим до прояву захворювання в окремого пацієнта [V, B].
- Місцева абляційна терапія всіх метастатичних уражень може бути запропонована на індивідуальній основі після обговорення в кількох дисциплінах [II, C]; однак невідомо, чи призведе це до покращення ЗВ.

Кісткові метастази та засоби, що модифікують кістку

- Для лікування пацієнтів із кістковими метастазами та запобігання скелетним ураженням необхідний мультидисциплінарний підхід (SRE) [V, A].
- Ортопедичне обстеження рекомендовано у разі значних уражень довгих кісток або хребців, а також у пацієнтів із метастатичною компресією спинного мозку (MSCC), щоб обговорити можливу роль хірургічного втручання [IV, A].
- ПТ рекомендована при ураженнях з помірним ризиком переломів і тих, що супроводжуються помірним або сильним болем [I, A].
- Одна фракція ПТ 8 Гр є такою ж ефективною, як і фракціоновані схеми при неускладнених метастазах у кістках [I, A].

- ПТ слід проводити після хірургічного втручання з метою стабілізації або відокремлення з приводу MSCC [III, B].
- Агенти, що модифікують кістки (BMA), наприклад бісфосфонати або деносумаб, рекомендовані пацієнтам із метастазами в кістки, незалежно від симптомів [I, A].
- Пацієнтам зі стабільним захворюванням можна призначати золедронову кислоту кожні 12 тижнів після 3-6 місячних курсів лікування [I, B].
- Деносумаб слід вводити кожні 4 тижні, і він є більш ефективним, ніж золедроніва кислота, щодо затримки першого та наступних SRE [I, B].
- Перед початком BMA пацієнти повинні пройти повне стоматологічне обстеження та в ідеалі завершити будь-яке необхідне стоматологічне лікування. Слід призначити препарати кальцію та вітаміну D [III, A].
- Оптимальна тривалість терапії BMA не визначена, але доцільно перервати терапію через 2 роки у пацієнтів у стані ремісії [II, B].⁸⁶
- Ідеальна послідовність терапії не визначена, але здається доцільним задокументувати відповідь пухлини на системне лікування, перш ніж пропонувати місцево-регіонарне лікування [V, C].

Метастази в мозок і лептоменінгеальні метастази

- Метастази в мозок слід лікувати згідно з рекомендаціями, викладеними в настанові з клінічної практики (CPG) Європейської асоціації нейроонкології-ESMO (EANO-ESMO) для лікування пацієнтів із метастазами в мозок від солідних пухлин.⁸⁷
- ЛМ слід лікувати відповідно до рекомендацій, викладених у CPG EANO-ESMO щодо ведення пацієнтів з ЛМ з солідних пухлин.⁸⁸

Нові препарати

Останні досягнення та нові методи лікування МРМЗ описано в додатковому тексті – розділ 5, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію (Джерело- NCCN Guidelines Version 2.2024 Invasive Breast Cancer):

Системна терапія для ER- позитивного РМЗ, рецидив неоперабельної пухлини або пухлина стадії IV (M1)

HER2-негативний рак і постменопауза або пременопауза з отриманням абляції чи супресії яєчників

ПРІОРИТЕТНІ СХЕМИ

Терапія першої лінії

Інгібітор ароматази + інгібітор CDK4/6

Інгібітор ароматази + рибоцикліб (категорія 1)

Інгібітор ароматази + абемацикліб

Інгібітор ароматази + палбоцикліб

Фулвестрант + інгібітор CDK4/6
 Фулвестрант+рибоцикліб (категорія I)
 Фулвестрант + абемацикліб (категорія I)
 Фулвестрант + палбоцикліб
Терапія другої та подальших ліній
 Фулвестрант + інгібітор CDK4/6 (абемацикліб, палбоцикліб або рибоцикліб), якщо інгібітор CDK4/6 не застосовувався раніше (категорія I)
 Еверолімус + ендокринна терапія (екземестан, фулвестрант, тамоксифен)

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ

Терапія першої та подальших ліній

Селективний супресор ER Фулвестрант
 Селективний супресор ER фулвестрант + нестероїдний інгібітор ароматази (анастрозол, летрозол) (категорія I)
 Нестероїдний інгібітор ароматази Анастрозол , Летрозол
 Селективний модулятор ER Тамоксифен
 Стероїдний інактиватор ароматази Екземестан

Корисні за певних обставин

Терапія подальших ліній

Мегестролу ацетат
 Естрадіол
 Абемацикліб

HER2-позитивний рак і постменопауза або пременопауза з отриманням абляції чи супресії яєчників

Інгібітор ароматази ± трастузумаб
 Інгібітор ароматази ± лапатиніб
 Інгібітор ароматази ± лапатиніб + трастузумаб
 Фулвестрант ± трастузумаб
 Тамоксифен ± трастузумаб

Схеми системної терапії в разі рецидивної неоперабельної (місцевої або регіонарної) пухлини або пухлини стадії IV (M1)

HER2-негативний

ПРІОРИТЕТНІ СХЕМИ

Антрацикліни

- Доксорубіцин
- Таксани
- Паклітаксел

Антиметаболіти

- Капецитабін
- Гемцитабін

Алкалоїди барвінку

- Вінорельбін

Для мутацій генів зародкової лінії BRCA1/2

- Олапариб

- *Талазонаріб*
Хіміотерапія препаратами платини
(для ТНPMЗ та мутацій генів зародкової лінії BRCA1/2)
- *Карбоплатин*
- *Цисплатин*
Для PD-L1-позитивного ТНPMЗ
- *Пембролізумаб*

Інші рекомендовані схеми

Циклофосфамід

Доцетаксел

Епірубіцин

Корисні за певних обставин

АС (доксорубіцин / циклофосфамід)

ЕС (епірубіцин / циклофосфамід)

СМF (циклофосфамід / метотрексат / фторурацил)

Доцетаксел / капецитабін

GT (гемцитабін / паклітаксел)

Гемцитабін / карбоплатин

Карбоплатин + паклітаксел

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА

При МРМЗ стандартні методи терапії персоналізуються на основі біомаркерів, як описано у відповідних розділах. Крім того, в даний час є кілька схвалень, які не залежать від тканини та місця застосування. Наприклад, як ларотректиніб [ESMO-MCBS v1.1 оцінка: 3; оцінка ESCAT: I-C] та ентректиніб [оцінка ESMO MCBS v1.1: 3; оцінка ESCAT: I-C] схвалені для застосування у пацієнтів з солідними пухлинами, що експресують злиття гена NTRK, а пембролізумаб схвалений для пацієнтів з нерезектабельними або метастатичними мікросателітними нестабільними солідними пухлинам з високим рівнем репарації, які прогресували та не мають альтернативних варіантів лікування [оцінка ESCAT: I-C]. Таким чином, ці біомаркери необхідно перевіряти після того, як буде вичерпано специфічні для підтипу стандартні терапії. Для підходів до персоналізованої терапії необхідно враховувати класифікації ESCAT⁸⁹ (додаткова таблиця S1, доступна за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>). Наразі нові препарати (наприклад, ADC) оцінюються в МРМЗ, які мають задокументовану дію на кілька підтипів і можуть вимагати оцінки нових біомаркерів (наприклад, HER2-низький, HER3) після завершення підтвердження терапевтичної ефективності та валідації біомаркерів.

Коментар робочої групи: станом на 01.08.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ларотректиніб в Україні не зареєстровано.

ДОВГОСТРОКОВІ НАСЛІДКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ

При МРМЗ регулярні оцінки стану захворювання та токсичності терапії повинні включати клінічні оцінки, аналізи крові, візуалізацію та результати, про які повідомляють пацієнти (PRO). Принципи моніторингу захворювання за допомогою візуалізації обговорюються в розділі «Стадіювання та оцінка ризику».

Побічні ефекти

Загальні принципи.

Рішення щодо системного лікування МРМЗ повинні ґрунтуватися на збалансованому розгляді прогнозованої відповіді на конкретну стратегію лікування та пов'язаній переносимості та побічних ефектах. Управління побічними ефектами має здійснюватися відповідно до CPG ESMO.⁹⁰ Особливу увагу необхідно приділяти частоті та ризику побічних ефектів у певних популяцій, таких як літні пацієнти та пацієнти з супутніми захворюваннями, щоб забезпечити дотримання терапії. Проактивне лікування симптомів і навчання допомагають полегшити побічні ефекти та покращити якість життя [I, A]. PRO фіксують досвід пацієнта та сприйнятий вплив лікування та токсичності на стан здоров'я. PRO включають сфери якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, а також задоволеність пацієнтів лікуванням.⁹¹

Додаткові відомості щодо лікування поширених і специфічних для терапії токсичних ефектів можна знайти в додатковому тексті – розділ 6, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.

Рекомендації:

- Вкрай важливим є мультидисциплінарний підхід, в тому числі медсестри-спеціаліста з онкології та/або догляду за молочними залозами, завчасно перевіряти та контролювати невідкладне лікування з приводу токсичності.
- Пацієнти повинні бути проінформовані про вибір лікування та профілі побічних ефектів рекомендованих системних методів лікування.
- Усе лікування повинно включати офіційне навчання пацієнтів щодо управління побічними ефектами [I, A].
- Під час кожного візиту слід ретельно оцінювати побічні ефекти. Електронні PRO можуть бути корисними в цьому контексті.
- Оцінка якості життя повинна бути включена в оцінку ефективності лікування.
- Зменшення дози та відстрочка є ефективними стратегіями контролю токсичності при місцево поширеному захворюванні [I, A].

Паліативна допомога

Паліативна допомога є надзвичайно важливою в онкології і ESMO опублікувало кілька настанов з клінічної практики у цій галузі, які також стосуються ведення пацієнтів з МРМЗ.⁹⁰ Паліативну допомогу слід інтегрувати на ранніх стадіях та пропонувати як у стаціонарних, так і амбулаторних умовах.

Загальні принципи допомоги.

Для пацієнтів із МРМЗ медіана ЗВ збільшується із запровадженням нових методів лікування, і у пацієнтів з більшою ймовірністю виникають метастази в багатьох частинах тіла.⁹² Окрім отримання найкращого доступного лікування, пацієнтам слід запропонувати оптимальний контроль симптомів, психологічну, соціальну та духовну підтримку. Необхідно контролювати багато сфер лікування, включаючи біль, задишку, кахексію, втому, депресію та тривогу, при цьому також слід враховувати супутні захворювання, попередні лікування, вік і переваги пацієнта. Таким чином, спільне прийняття рішень між пацієнтом і медичними працівниками, а також хороше спілкування та побудова стосунків з пацієнтом, членами сім'ї та особами, які доглядають, є найважливішими для забезпечення взаємного розуміння очікувань і цілей лікування. Емоційні навантаження, пов'язані з доглядом за пацієнтами, які вмирають, також впливають на медичний персонал, тому мають існувати процеси для підтримки їхнього психічного здоров'я, що дозволяє їм продовжувати надавати чутливу та ефективну допомогу.

Перспектива пацієнта

Розуміння точки зору пацієнта на діагноз МРМЗ та лікування можна знайти в додатковому тексті – розділ 7, доступному за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.

МЕТОДОЛОГІЯ

Ця СРГ розроблена відповідно до стандартних операційних процедур ESMO для розробки СРГ (<http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>). Відповідна література підібрана авторами-експертами. Таблиця ESMO-MCBS з балами ESMO-MCBS, включена в додаткову таблицю S4, доступну за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>. ESMO-MCBS v1.1⁹³ використовувалась для розрахунку балів для нових методів лікування/показань, схвалених ЕМА та/або FDA (<https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS>). Оцінки були розраховані Робочою групою ESMO-MCBS та підтверджені Комітетом із рекомендацій ESMO. Статус схвалення FDA/ЕМА нових методів лікування/показань є правильним на момент написання цієї СРГ. Бали ESCAT були визначені авторами.⁸⁹ Рівні доказів і класи рекомендацій були застосовані за допомогою системи, наведеної в додатковій таблиці S5, доступній за адресою <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.⁹⁴ Твердження без оцінки автори вважали виправданим стандартом клінічної практики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):250-260.
2. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22): 2108-2121.
3. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530.
4. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783- 1791.
5. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16): 1529-1541.
6. 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.
7. 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(9769):914-923.
8. 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(16):2144-2149.
9. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* 2021;22(7):e327-e340.
10. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open.* 2016;1(6):e000142.
11. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: incidence and survival across European Countries. *Breast Care (Basel).* 2019;14(6):344-353.
12. Wojtyla C, Bertuccio P, Wojtyla A, et al. European trends in breast cancer mortality, 1980-2017 and predictions to 2025. *Eur J Cancer.* 2021;152:4-17.
13. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population -based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125): 1023-1075.
14. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, et al. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):579-590.
15. Hölzel D, Eckel R, Bauerfeind I, et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(9):1701-1712.
16. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-2704.
17. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormonereceptor-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(4):425-439.

18. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.

19. Lee CI, Gold LS, Nelson HD, et al. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast.* 2015;24(1):3-11.

20. Accordino MK, Wright JD, Vasan S, et al. Use and costs of disease monitoring in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2820-2826.

21. Kosmin M, Padhani AR, Gogbashian A, et al. Comparison of wholebody MRI, CT, and bone scintigraphy for response evaluation of cancer therapeutics in metastatic breast cancer to bone. *Radiology.* 2020;297(3):622-629. *Annals of Oncology A. Gennari et al.* 1492 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019> Volume 32 - Issue 12 - 2021

22. Fourney DR, Frangou EM, Ryken TC, et al. Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):3072-3077.

23. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, et al. Incidence of brain metastases in nonmetastatic and metastatic breast cancer: is there a role for ccreening? *Clin Breast Cancer.* 2020;20(1):e54-e64.

24. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast.* 2014;23(5):489-502.

25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936.

26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748.

27. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316.

28. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514- 524.

29. 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(7):904-915.

30. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638- 3646.

31. Hortobagyi GN, Stemmer SM, III HAB, et al. LBA17_PRoverall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR β /HER2) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2021;32(suppl 5):S1283-S1346.

32. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptorpositive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol.* 2021;32(4):488-499.

33. Park YH, Kim TY, Kim GM, et al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2- negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12): 1750-1759.

34. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. PARSIFAL: a randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant

- or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[p]/HER2[-] metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):1007.
35. 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(p)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-5224.
 36. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
 37. André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32(2):208-217.
 38. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4): 489-498.
 39. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-529.
 40. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2y. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-2362.
 41. Cook MM, Al Rabadi L, Kaempf AJ, et al. Everolimus plus exemestane treatment in patients with metastatic hormone receptor-positive breast cancer previously treated with CDK4/6 inhibitor therapy. *Oncologist*. 2021;26(2):101-106.
 42. Rozenblit M, Mun S, Soulos P, et al. Patterns of treatment with everolimus exemestane in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the era of targeted therapy. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):14.
 43. Chandarlapaty S, Chen D, He W, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1310- 1315.
 44. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):654-662.
 45. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus plus exemestane vs everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: the BOLERO6 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1367-1374.
 46. Gyawali B, de Vries EGE, Dafni U, et al. Biases in study design, implementation, and data analysis that distort the appraisal of clinical benefit and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) scoring. *ESMO Open*. 2021;6(3):100117.
 47. 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(6): 523-533.
 48. 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(8):753-763.
 49. Gennari A, Bruzzi P, Orlandini C, et al. Activity of first-line epirubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer is independent of type of adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2004;90(5):962-967.
 50. European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. 2020. Available at

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/emarecommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>. Accessed July 1, 2021.
51. Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2773-2780.
 52. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109- 119.
 53. 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(28):2826-2835.
 54. 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(33):5529- 5537.
 55. Yuan Z, Huang J-J, Hua Z, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for metastatic breast cancer with hormone receptor-positive and HER2-positive: the SYSUCC-002 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):1003.
 56. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptorpositive metastatic breast cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):741-748.
 57. Johnston S, Pippin J Jr, 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(33):5538-5546.
 58. Cortés 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(14):1594-1600.
 59. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689-699.
 60. Cortés J, Kim S, Chung W, et al. LBA1dtrastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2⁺ metastatic breast cancer (mBC): results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl_5): S1283-S1346.
 61. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-2619.
 62. Murthy R, Borges VF, Conlin A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):880-888.
 63. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7): 610-621.
 64. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. PD3-06. Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11 2020. Virtual Meeting.

65. 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(7):1124-1130.
66. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus Lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-3149.
67. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):573- 584.
68. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938-1948.
69. 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(10265):1817-1828.
70. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.
71. Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of firstline paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(8):994-1004.
72. Rugo HS, Cortés J, Cescon DW, et al. LBA16dKEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab þ chemotherapy vs placebo þ chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl_5):S1283-S1346.
73. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628-637.
74. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1980-1986.
75. 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(8):1763-1770.
76. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):Cd003372.
77. Bardia A, Messersmith WA, Kio EA, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMUNO-132-01 basket trial. *Ann Oncol.* 2021;32(6):746-756.
78. Hurvitz SA, Tolaney SM, Punie K, et al. GS3-06. Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11 2020. Virtual Meeting.
79. Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Pembrolizumab versus investigatorchoice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer(KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):499-511.
80. Bachelot T, Filleron T, Bieche I, et al. Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in metastatic breast cancer: the randomized phase II SAFIR02-BREAST IMMUNO trial. *Nat Med.* 2021;27(2):250-255.

81. 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(4):558-566.
82. Diéras V, Han HS, Kaufman B, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;21(10):1269-1282.
83. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer.* 2019;120:20-30.
84. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1939-1947.
85. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e18-e28.
86. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1650-1663.
87. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-1347.
88. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv84-iv99.
89. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895-1902.
90. ESMO Clinical Practice Guidelines: supportive and palliative care. Available at <https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care>. Accessed June 16, 2021.
91. Turner-Bowker DM, Hao Y, Foley C, et al. The use of patient-reported outcomes in advanced breast cancer clinical trials: a review of the published literature. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1709-1717.
92. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, et al. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):pky062.
93. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-2366.
94. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):139-144 (adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1994;19(18):1421).